

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Clascoteron (Winlevi®)

InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Modul 4 A

*Behandlung der Acne vulgaris bei Erwachsenen sowie der
Acne vulgaris im Gesicht bei Jugendlichen ab 12 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung.....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	26
4.2.3.2 Bibliografische Recherche.....	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	28
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.3 Metaanalysen.....	39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	40
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	41
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	46
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche.....	49
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	51
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	52
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	54
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	69
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	70
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	71
4.3.1.3.1.1 Mortalität.....	75
4.3.1.3.1.2 Therapieerfolgsrate.....	77

4.3.1.3.1.3	Läsionen.....	81
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit	88
4.3.1.3.1.5	Lokale Verträglichkeit	96
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	112
4.3.1.3.2.1	Mortalität	118
4.3.1.3.2.2	Therapieerfolgsrate	118
4.3.1.3.2.3	Läsionen.....	119
4.3.1.3.2.4	Verträglichkeit	127
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	128
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	128
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	128
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	128
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	129
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	129
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	132
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	132
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	133
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	133
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	134
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	135
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	136
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	136
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	136
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	138
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	138
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	138
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	139
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	140
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	140
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	141
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	147
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	147
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	147
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	148
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	148
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	148
4.6	Referenzliste.....	150
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		153
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		158

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....	159
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....	160
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	168
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	188
Anhang 4-G : Weitere Daten.....	210

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Clascoteron	14
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse und resultierender Zusatznutzen für die RCT CB-03-01/25 sowie RCT CB-03-01/26.....	16
Tabelle 4-3: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Clascoteron	25
Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzen	36
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-14: Disposition der Studienpopulation – RCT CB-03-01/25 sowie RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-15: Beobachtungsdauern – RCT CB-03-01/25 sowie RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-16: Folgetherapien – RCT CB-03-01/25 sowie RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach Medikamentenklasse und bei mind. 1% der Patienten je Behandlungsarm)	66
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Mortalität.....	75

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Therapieerfolgsrate	77
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieerfolgsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Therapieerfolgsrate aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Therapieerfolgsrate aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Läsionen	81
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Läsionen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Anzahl entzündlicher Läsionen – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anzahl Läsionen gesamt – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Anzahl entzündlicher Läsionen – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Anzahl Läsionen gesamt – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Verträglichkeit	88
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-37: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-38: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-39: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-40: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-41: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94

Tabelle 4-42: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-43: Operationalisierung von lokale Verträglichkeit.....	96
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für lokale Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-45: Ergebnisse für lokale Verträglichkeit aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-46: Ergebnisse für lokale Verträglichkeit aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-47 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für RCT CB-03-01/25 sowie RCT CB-03-01/26.....	114
Tabelle 4-48: Interaktionsterm-Matrix für die Studie CB-03-01/25	115
Tabelle 4-49: Interaktionsterm-Matrix für die Studie CB-03-01/26.....	116
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Therapieerfolgsrate aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Anzahl entzündlicher Läsionen – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Anzahl Läsionen gesamt – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Anzahl entzündlicher Läsionen – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Anzahl Läsionen gesamt – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	129
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	130
Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	130
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	131
Tabelle 4-61: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	131
Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	134
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	135
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	135

Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	135
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	138
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	139
Tabelle 4-68: Zusammenfassung der Ergebnisse und resultierender Zusatznutzen für die RCT CB-03-01/25 sowie RCT CB-03-01/26.....	142
Tabelle 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	147
Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CB-03-01/25	169
Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CB-03-01/26	177
Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CB-03-01/25.....	189
Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CB-03-01/25.....	196

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Abbildung 2: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie CB-03-01/25	186
Abbildung 3: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie CB-03-01/26	187

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSP	Clinical Study Protocol
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L,

Abkürzung	Bedeutung
	2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
HR	Hazard Ratio
IGA	Investigator's Global Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
Max.	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI-MAR	Multiple Imputation under Missing at Random
Min.	Minimum
MMRM	Mixed-Effects Model Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
NA	Nicht anwendbar
NCT	National Clinical Trial
OR	Odds Ratio
PP	Per Protocol
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VEH	Vehikel-Creme
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

Disclaimer

Im vorliegenden Dokument wird zur Charakterisierung der Zielgruppe innerhalb des angestrebten Anwendungsgebiets bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern weitestgehend die männliche Form verwendet. Dieses Vorgehen dient der Vereinfachung und Verbesserung der Lesbarkeit und beinhaltet keinerlei Wertung.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier werden das Ausmaß des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Clascoteron zur Behandlung der Acne vulgaris bei Erwachsenen sowie der Acne vulgaris im Gesicht bei Jugendlichen ab 12 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bestimmt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2023-B-315) am 24. Januar 2024 für Clascoteron im Anwendungsgebiet „Behandlung der Acne vulgaris bei Patienten ab 12 Jahren“ folgende zVT festgelegt (1):

- eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen+Benzoylperoxid
oder
- eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin+Benzoylperoxid
oder
- eine topische Therapie aus Clindamycin+Tretinoin

Die InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH, im Folgenden kurz InfectoPharm, folgt der Festlegung des G-BA.

Jedoch weist InfectoPharm darauf hin, dass Unterschiede in den zugelassenen Anwendungsgebieten der vom G-BA als zVT benannten Therapieoptionen bestehen (nähere Erläuterungen siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2), sodass diese nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Clascoteron gleichermaßen geeignet sind. InfectoPharm ist daher der Ansicht, dass die durch die „oder“-Verknüpfung in der Formulierung der zVT durch den G-BA implizierte Gleichwertigkeit der genannten Therapieoptionen der Behandlungssituation der Acne vulgaris nicht gerecht wird. Vielmehr erachtet InfectoPharm eine patientenindividuelle Therapie, unter Berücksichtigung der vom G-BA als zVT bestimmten Therapieoptionen, als angemessene zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Datenquellen

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials mittels für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien. Zur Einschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (2). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt.

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Clinical Trials Information System (CTIS).

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche bzw. der Studienregistersuche als relevant identifizierten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Berücksichtigung von Evidenzquellen aus der bibliografischen Literatur- und Registerrecherche im Rahmen der Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Clascoteron

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Population	Erwachsene mit Acne vulgaris und Jugendliche ≥ 12 Jahre mit Acne vulgaris im Gesicht	Patienten außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets	A1 andere Population

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Intervention	Behandlung mit Clascoteron gemäß Zulassung in Deutschland	Jegliche von einer Behandlung mit Clascoteron gemäß Zulassung in Deutschland abweichende Behandlung	A2 andere Intervention
Vergleichstherapie	- eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen+ Benzoylperoxid oder - eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin+ Benzoylperoxid oder - eine topische Therapie aus Clindamycin+ Tretinoin	Jegliche von den als Vergleichstherapie genannten Optionen abweichende Behandlung	A3 andere Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit geeignet ist	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ungeeignet sind	A4 andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Studien ungeeigneter Evidenzklasse oder unvollständige Studien Fallserien, tierexperimentelle Studien, oder nicht-randomisierte oder nicht-kontrollierte Studien, oder laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse	A5 anderer Studientyp
Studiendauer	≥12 Wochen	<12 Wochen	A6 andere Studiendauer
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Von den genannten Publikationstypen abweichende Publikationen bzw. Publikationen, welche keine zusätzlichen Informationen zu bereits identifizierten Informationsquellen enthalten	A7 anderer Publikationstyp
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.			

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F. Nähere Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten in der vorliegenden Indikation Acne vulgaris sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.

Für die Bewertung werden Studien der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, im vorliegenden Fall RCT, herangezogen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bilden die beiden multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase III-Zwillingsstudien CB-03-01/25 und CB-03-01/26. Diese qualitativ hochwertigen Studien erlauben keinen direkten Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Clascoteron gegenüber den durch den G-BA als zVT benannten topischen Kombinationspräparaten; der Vergleich erfolgte in den Studien gegenüber wirkstofffreier Vehikel-Creme. Dennoch sind die Studien geeignet, durch allgemeine aussagekräftige Resultate zur Wirksamkeit und Sicherheit von Clascoteron in Verbindung mit dem therapeutischen Bedarf (vgl. den nachfolgenden Abschnitt „Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen“) den Wert dieser neuen Behandlungsoption zu unterstreichen. Tabelle 4-2 fasst die sich daraus ergebenden Aussagen zum Zusatznutzen von Clascoteron gegenüber Vehikel im Anwendungsgebiet zusammen.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse und resultierender Zusatznutzen für die RCT CB-03-01/25 sowie RCT CB-03-01/26

Endpunkt	CB-03-01/25	CB-03-01/26	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Vehikel
	Effektschätzer: Clascoteron vs. Vehikel [95%-KI] p-Wert	Effektschätzer: Clascoteron vs. Vehikel [95%-KI] p-Wert	
Morbidität			
Therapieerfolgsrate			
Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA im Gesicht sowie Erreichen eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht	RR: 2,08 [1,36; 3,17] 0,0007	RR: 3,17 [1,96; 5,12] <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit mindestens einer 15%-Reduktion des IGA im Gesicht	RR: 1,15 [1,00; 1,33] 0,0516	RR: 1,16 [1,02; 1,31] 0,0243	

Endpunkt	CB-03-01/25	CB-03-01/26	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Vehikel	
	Effektschätzer: Clascoteron vs. Vehikel [95%-KI] p-Wert	Effektschätzer: Clascoteron vs. Vehikel [95%-KI] p-Wert		
Läsionen – Absolute Änderung				
Entzündliche Läsionen			Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
Nase	Hedges'g -0,21 [-0,35; -0,06] 0,0064	Hedges'g -0,23 [-0,38; -0,09] 0,0019		
Restliches Gesicht	Hedges'g -0,20 [-0,35; -0,06] 0,0071	Hedges'g -0,47 [-0,62; -0,32] <0,0001		
Gesamtes Gesicht	Hedges'g -0,23 [-0,37; -0,08] 0,0028	Hedges'g -0,45 [-0,59; -0,30] <0,0001		
Nicht-entzündliche Läsionen				
Nase	Hedges'g -0,22 [-0,37; -0,07] 0,0036	Hedges'g -0,28 [-0,43; -0,14] 0,0001		
Restliches Gesicht	Hedges'g -0,19 [-0,33; -0,04] 0,0130	Hedges'g -0,26 [-0,41; -0,11] 0,0005		
Gesamtes Gesicht	Hedges'g -0,24 [-0,39; -0,09] 0,0015	Hedges'g -0,32 [-0,46; -0,17] <0,0001		
Läsionen gesamt				
Nase	Hedges'g -0,25 [-0,40; -0,10] 0,0009	Hedges'g -0,29 [-0,44; -0,15] <0,0001		
Restliches Gesicht	Hedges'g -0,22 [-0,37; -0,08] 0,0030	Hedges'g -0,40 [-0,54; -0,25] <0,0001		
Gesamtes Gesicht	Hedges'g -0,28 [-0,42; -0,13] 0,0002	Hedges'g -0,44 [-0,59; -0,30] <0,0001		
Sicherheit ^a				
Verträglichkeit ^b				
Gesamtraten				
Jegliche UE	HR 1,00 [0,64; 1,54] 0,9847	HR 0,79 [0,52; 1,19] 0,2609	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt	
SUE	HR: NA [NA; NA] NA	HR NA [NA; NA] NA		

Endpunkt	CB-03-01/25	CB-03-01/26	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Vehikel
	Effektschätzer: Clascoteron vs. Vehikel [95%-KI] p-Wert	Effektschätzer: Clascoteron vs. Vehikel [95%-KI] p-Wert	
Schwere UE	HR: NA [NA; NA] NA	HR NA [NA; NA] NA	
UE, die zum Tod führten	HR: NA [NA; NA] NA	HR NA [NA; NA] NA	
UE, die zum Abbruch führten	HR: 0,50 [0,13; 2,00] 0,3281	HR 0,24 [0,05; 1,14] 0,0729	
a: Zur Ableitung des Zusatznutzens im Rahmen der Sicherheit wird nur auf die Verträglichkeit im Sinne der Analysen zu den UE eingegangen. Auf die Darstellung und Zusatznutzenableitung auf Basis der Ergebnisse zur lokalen Verträglichkeit wurde verzichtet (Abschnitt 4.3.1.3.1.5). b: Aus Gründen der Übersichtlichkeit und da nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, werden nur die Gesamtraten dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse zur Verträglichkeit sind dem Abschnitt 4.3.1.3.1.4 zu entnehmen. Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte: ITT Analysepopulation für die Verträglichkeit: SAS Die Methodik ist den Tabellen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.			

Mortalität

Da eine Acne vulgaris nicht akut tödlich verläuft, werden Studien im Anwendungsgebiet im Allgemeinen nicht für das Erfassen von Behandlungseffekten aus dieser Nutzendimension konzipiert.

Im Rahmen der Studien CB-03-01/25 und CB-03-01/26 traten keine Todesfälle auf, demzufolge zeigen sich auch keine statistisch signifikanten Effekte. Für diesen Endpunkt wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Therapieerfolgsrate

Grundlage der Endpunkte zur Therapieerfolgsrate ist eine jeweils patientenrelevante Verbesserung im Investigator's Global Assessment (IGA)-Score. Der IGA-Score teilt das Auftreten der für Acne vulgaris typischen Läsionen anhand klar definierter Kriterien in einzelne Schweregrade ein und ermöglicht so eine objektive ärztliche Beurteilung des Krankheitsverlaufs bzw. des Therapieerfolgs.

Die Therapieerfolgsrate wurde operationalisiert als Verbesserung des IGA-Scores im Gesicht um mindestens 2 Punkte bei Erreichen eines Werts von mindestens 0 oder 1, und als Verbesserung um mindestens 15% des Ausgangswertes jeweils von Baseline bis Woche 12.

Für den Endpunkt **Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA im Gesicht sowie Erreichen eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht** zeigt sich ein statistisch

signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Clascoteron gegenüber Vehikel (Relatives Risiko [RR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 2,08 [1,36; 3,17]; $p=0,0007$ in der Studie CB-03-01/25, bzw. RR [95%-KI]: 3,17 [1,96; 5,12]; $p<0,0001$ in der Studie CB-03-01/26). So erreichten 17,7% gegenüber 8,6% der Patienten in Studie CB-03-01/25, bzw. 20,4% gegenüber 6,5% in Studie CB-03-01/26 eine entsprechende Verbesserung des IGA-Scores.

Entsprechend zeigt sich der Behandlungserfolg einer Anwendung von Clascoteron auch im Endpunkt **Anteil der Patienten mit mindestens einer 15%-Reduktion des IGA im Gesicht** (RR [95%-KI]: 1,16 [1,02; 1,31]; $p=0,0243$ in Studie CB-03-01/26). In dieser Studie erreichten 63,7% der Patienten im Clascoteron-Arm eine entsprechende Verbesserung gegenüber 55,5% der Patienten im Vehikel-Arm. In Studie CB-03-01/25 zeigen sich für den Endpunkt entsprechende numerische Vorteile einer Behandlung mit Clascoteron, die jedoch knapp keine statistische Signifikanz erreichen.

Das Erreichen eines Therapieerfolgs, wie er durch die beiden Endpunkte **Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA im Gesicht sowie Erreichen eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht** und **Anteil der Patienten mit mindestens einer 15%-Reduktion des IGA im Gesicht** operationalisiert wurde, bedeutet für betroffene Patienten einen klinisch relevanten Behandlungserfolg. Insbesondere für den Endpunkt **Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA im Gesicht sowie Erreichen eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht** bedeutet dies eine Verbesserung der Erkrankung auf das Niveau eines läsionsfreien oder beinahe läsionsfreien Hautbildes und somit weitgehende Symptombefreiheit und ein geringeres Risiko für eine Narbenbildung.

Die Vorteile einer Behandlung mit Clascoteron bezüglich der Endpunkte zum **Therapieerfolg** stellen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zu Vehikel dar. Auf Basis des Endpunkts ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Läsionen

Im Rahmen der Erhebung und Auswertung der Endpunkte zu **Läsionen** erfolgte eine Quantifizierung der typischerweise auftretenden Akne-Läsionen, wie offene/geschlossene Komedonen, Papeln und Pusteln in den betroffenen Hautarealen des Gesichtes. Neben den damit oft verbundenen schmerzhaften Entzündungen, führen Akne-Läsionen zu einer Beeinträchtigung des äußeren Erscheinungsbildes und bergen das Risiko einer Narbenbildung und einer Hyperpigmentierung. Im Rahmen der Endpunktoptimalisierung wurde zwischen entzündlichen und nicht-entzündlichen Läsionen unterschieden sowie zwischen den Arealen „Nase“, „restliches Gesicht“ und „gesamtes Gesicht“. Dabei erfolgt jeweils auch eine Auswertung aller Läsionen unabhängig des Entzündungsstatus.

Hierbei zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Clascoteron für alle Endpunktoptimalisierungen zu **Läsionen**. Im Fall von **Entzündlichen Läsionen – Restliches Gesicht** (Hedges'g [95%-KI]: -0,47 [-0,62; -0,32]; $p<0,0001$ für Studie CB-03-01/26), **Entzündlichen Läsionen – Gesamtes Gesicht** (Hedges'g [95%-KI]: -0,45 [-0,59; -0,30]; $p<0,0001$ für Studie CB-03-01/26), **Läsionen gesamt – Restliches**

Gesicht (Hedges'g [95%-KI]: -0,40 [-0,54; -0,25]; $p < 0,0001$ für Studie CB-03-01/26) und **Läsionen gesamt – Gesamtes Gesicht** (Hedges'g [95%-KI]: -0,44 [-0,59; -0,30]; $p < 0,0001$ für Studie CB-03-01/26) erreichen diese zudem die klinische Relevanzschwelle. Somit zeigt sich, dass betroffene Patienten insbesondere hinsichtlich der Reduktion von entzündlichen Läsionen von einer Behandlung mit Clascoteron profitieren. Da insbesondere für entzündliche Läsionen von beeinträchtigender Symptomatik und einem hohen Risiko für Narbenbildung ausgegangen werden kann, zeigen die Ergebnisse der Endpunkte zu **Läsionen** einen hohen patientenrelevanten Nutzen einer Therapie mit Clascoteron an.

Die Vorteile einer Behandlung mit Clascoteron bezüglich der Endpunkte zu **Läsionen** stellen in der Gesamtschau eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zu Vehikel dar. Auf Basis des Endpunkts ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Hinsichtlich sämtlicher unter dem Endpunkt **Verträglichkeit** erhobener und operationalisierter Größen (**jegliche unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten**; jeweils Gesamtraten sowie **jegliche unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse** ohne erkrankungsbezogene Ereignisse) sowie auch sämtlicher **unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT)** wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Clascoteron und Vehikel ermittelt (mit Ausnahme eines statistisch signifikanten Unterschieds zugunsten von Clascoteron für die SOC **allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** in der Studie CB-03-01/26 – siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2). Zusammengefasst lässt sich für den Endpunkt **Verträglichkeit** somit weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen gegenüber Vehikel ableiten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Clascoteron wirkt als Inhibitor des humanen Androgenrezeptors und ist der erste und bislang einzige topisch anzuwendende Wirkstoff, der alle vier zentralen Pathogenesefaktoren der Acne vulgaris adressiert: erhöhte Talgproduktion, Hyperkeratinisierung, bakterielle Besiedelung und Entzündung (3-5). Als erstes topisch wirksames Antiandrogen, das gleichermaßen bei weiblichen wie auch bei männlichen Patienten angewendet werden kann, stellt Clascoteron eine bedeutende Erweiterung der verfügbaren Therapieoptionen dar und schließt eine wesentliche Lücke in der aktuellen Behandlung der Acne vulgaris.

In der Gesamtschau aller Nutzendimensionen ergeben sich hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit in allen betrachteten Endpunkten ausschließlich positive Effekte zugunsten von Clascoteron gegenüber der wirkstofffreien Vehikel-Creme. Die Ergebnisse unterstreichen in Verbindung mit dem genannten therapeutischen Bedarf den Wert dieser neuen Behandlungsoption bei der Behandlung der Acne vulgaris. Für sich genommen würden die

Resultate gemäß Kriterien der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in der Zusammenfassung die Beanspruchung eines **Hinweises auf einen geringen Zusatznutzen** rechtfertigen. Da der Vergleich in den Studien allerdings nicht gegenüber den durch den G-BA als zVT benannten topischen Kombinationspräparaten, sondern gegen wirkstofffreie Vehikel-Creme erfolgte, kann der eigentliche Zusatznutzen von Clascoteron im Sinne der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellung nicht quantifiziert werden. Entsprechend ergibt sich für die Behandlung der Acne vulgaris mit Clascoteron ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Clascoteron (Winlevi®) in der Behandlung der Acne vulgaris bei Erwachsenen sowie der Acne vulgaris im Gesicht bei Jugendlichen ab

12 Jahren gegenüber der durch den G-BA benannten zVT. Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 2 soll der Zusatznutzen anhand patientenrelevanter Endpunkte zum Nutzen, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität, nachgewiesen werden. Für die Bewertung werden Studien der höchsten verfügbaren Evidenzstufe herangezogen.

Patientenpopulation

Clascoteron ist zugelassen zur Behandlung der Acne vulgaris bei Erwachsenen sowie der Acne vulgaris im Gesicht bei Jugendlichen ab 12 Jahren (6). Diese Patienten stellen auch die für die vorliegende Fragestellung relevante Patientenpopulation dar.

Intervention

Zweimal tägliche Behandlung mit Clascoteron (10 mg/g Creme), dünn auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen (entsprechend zwei Fingerspitzeinheiten bzw. ca. 1 g Creme pro 600 cm² Hautfläche). Für Erwachsene sollte die tägliche Gesamtdosis zehn Fingerspitzeinheiten (entspricht etwa 5 g Clascoteron-Creme 10 mg/g) nicht überschreiten und kann auf Gesicht, Brust und/oder Rücken aufgetragen werden. Für Jugendliche ab 12 Jahren sollte die tägliche Gesamtdosis vier Fingerspitzen-Einheiten (entspricht etwa 2 g Clascoteron-Creme 10 mg/g) nicht überschreiten und darf ausschließlich im Gesicht aufgetragen werden.

Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2023-B-315) am 24. Januar 2024 hat der G-BA für Clascoteron in der Behandlung der Acne vulgaris bei Patienten ab 12 Jahren folgende zVT benannt:

- eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen+Benzoylperoxid

oder

- eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin+Benzoylperoxid

oder

- eine topische Therapie aus Clindamycin+Tretinoin

InfectoPharm folgt der Festlegung des G-BA.

Jedoch weist InfectoPharm darauf hin, dass Unterschiede in den zugelassenen Anwendungsgebieten der vom G-BA als zVT benannten Therapieoptionen bestehen (nähere Erläuterungen siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2), sodass diese nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Clascoteron gleichermaßen geeignet sind. InfectoPharm ist daher der Ansicht, dass die durch die „oder“-Verknüpfung in der Formulierung der zVT durch den G-BA implizierte Gleichwertigkeit der genannten Therapieoptionen der Behandlungssituation der

Acne vulgaris nicht gerecht wird. Vielmehr erachtet InfectoPharm eine patientenindividuelle Therapie, unter Berücksichtigung der vom G-BA als zVT bestimmten Therapieoptionen, als angemessene zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Nähere Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten in der vorliegenden Indikation Acne vulgaris sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.

Studientypen

Für die Bewertung werden Studien der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, im vorliegenden Fall RCT, herangezogen.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Um die Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargestellten Fragestellung geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Diese umfassen die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Studienendpunkte, das Studiendesign sowie den Publikationstyp. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Clascoteron

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Population	Erwachsene mit Acne vulgaris und Jugendliche ≥ 12 Jahre mit Acne vulgaris im Gesicht	Patienten außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets	A1 andere Population
Intervention	Behandlung mit Clascoteron gemäß Zulassung in Deutschland	Jegliche von einer Behandlung mit Clascoteron gemäß Zulassung in Deutschland abweichende Behandlung	A2 andere Intervention
Vergleichstherapie	- eine topische Kombinationstherapie aus Adapalen+ Benzoylperoxid oder - eine topische Kombinationstherapie aus Clindamycin+ Benzoylperoxid oder - eine topische Therapie aus Clindamycin+ Tretinoin	Jegliche von den als Vergleichstherapie genannten Optionen abweichende Behandlung	A3 andere Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit geeignet ist	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ungeeignet sind	A4 andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Studien ungeeigneter Evidenzklasse oder unvollständige Studien Fallserien, tierexperimentelle Studien, oder nicht-randomisierte oder nicht-kontrollierte Studien, oder laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse	A5 anderer Studientyp
Studiendauer	≥ 12 Wochen	< 12 Wochen	A6 andere Studiendauer
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Von den genannten Publikationstypen abweichende Publikationen bzw. Publikationen, welche keine zusätzlichen Informationen zu bereits identifizierten Informationsquellen enthalten	A7 anderer Publikationstyp
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.			

Die zur *Population*, *Intervention*, *Vergleichstherapie* und zu den *Endpunkten* gewählten Ein-/Ausschlusskriterien ergeben sich direkt und unmittelbar aus der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. RCT stellen die höchste verfügbare Evidenzstufe dar; die Informationsbeschaffung wird daher auf diesen *Studientyp* eingeschränkt. Sowohl die Anwendung von Clascoteron als auch des als zVT-Option benannten Kombinationspräparats aus Benzoylperoxid und Clindamycin ist auf drei Monate bzw. zwölf Wochen eingeschränkt (vgl. Modul 3A des vorliegenden Dossiers). Um eine optimale Versorgung und auch Nachbeobachtung der untersuchten Patienten zu gewährleisten, erscheint es hinsichtlich der *Studiendauer* daher nicht sinnvoll, Studien in die Bewertung mit einzuschließen, in denen die Studienteilnehmer nicht über mindestens zwölf Wochen behandelt wurden. Hinsichtlich des *Publikationstyps* werden ausschließlich Voll- und Primärpublikationen bzw. Registereinträge mit Ergebnisberichten zu Studien eingeschlossen, die die übrigen Auswahlkriterien erfüllen. Conference Abstracts werden ebenfalls nicht berücksichtigt, da diese zwar oftmals frühe primäre Publikationen von Studiendaten darstellen, allerdings vor der Veröffentlichung keinen Peer-Review-Prozess durchlaufen haben.

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 4.3.1.3.2.1, 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 Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials mittels für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien. Zur Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (2). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Einschränkungen hinsichtlich der Sprache oder des Publikationsdatums vorgenommen. Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform Ovid herangezogen.

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und CTIS. Es werden keine Einschränkungen hinsichtlich der Sprache oder des Datums vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche bzw. der Studienregistersuche als relevant identifizierten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studien erfolgt eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT)-Nummer, die U. S. National Clinical Trial (NCT)-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannte Studienbezeichnungen verwendet.

Auf diese Weise identifizierte Bewertungsverfahren werden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht. Relevante Studien werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 aufgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten:

- (1) Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen und
- (2) Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 nicht ausgeschlossenen Publikationen.

Diskrepanzen zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst bzw., wenn nötig, ein dritter Reviewer in die Diskussion mit einbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst bzw., wenn nötig, ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D dokumentiert.

Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die aus den Recherchen auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion gelöst bzw., wenn nötig, ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studiendokumente werden zusätzlich als Informationsquelle hinsichtlich Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik berücksichtigt.

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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt gemäß Dossievorgabe.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise werden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß den obenstehenden Vorgaben dokumentiert. Als Quelle werden die klinischen Studienberichte der eingeschlossenen Studien herangezogen.

Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage werden die Informationen zu den oben unter (A) genannten Aspekten zunächst auf Studienebene bewertet und das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Es wird dabei von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen, sofern sich die Grundaussage der Ergebnisse unter Behebung der verzerrenden Aspekte mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht verändern würde.

Falls die Einstufung des Verzerrungspotenzials bereits auf Studienebene als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte, die durch die unter (A) genannten Aspekte ebenfalls betroffen sind, ebenfalls als „hoch“ bewertet. Ansonsten werden bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene die oben unter (B) genannten Aspekte bewertet und das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Da die Einstufung des Verzerrungspotenzials zur Beurteilung der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Studien und Endpunkte dient und nicht als Studienausschlussgrund, werden auch Ergebnisse für relevante Studien oder Endpunkte mit einem als „hoch“ eingestuften Verzerrungspotenzial im Dossier dargestellt.

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 4.3.1.3.2.1, 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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt unter Berücksichtigung des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14). Dazu wird entsprechend den Anforderungen der Dossievorlage für alle RCT sowohl der Anhang 4-E befüllt als auch ein Flow-Chart zum Patientenfluss erstellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1 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 (zum Beispiel 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) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Patientencharakteristika

Für die in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen werden zur Charakterisierung die nachfolgenden demografischen Merkmale dargestellt:

- Geschlecht (Weiblich, Männlich)
- Alter (Mittelwert [MW]±Standardabweichung [SD], Median, Spanne)
- Region (Europa, USA)
- Ethnie (Hispanisch oder Latino, Nicht-Hispanisch oder Nicht-Latino)
- Abstammung (Kaukasisch, Asiatisch, Schwarz oder Afro-Amerikanisch, Amerikanisch-Indianisch oder Eingeborener Alaskas, Eingeborene Hawaiis oder anderer Pazifischer Inseln, Gemischt, Andere)
- Body Mass Index (MW±SD, Median, Spanne)
- Größe (MW±SD, Median, Spanne)
- Gewicht (MW±SD, Median, Spanne)

Des Weiteren werden folgende Charakteristika als krankheitsspezifische Faktoren dargestellt:

- Krankheitsschwere im Gesicht gemäß IGA (3 – Moderat, 4 – Schwer)
- Entzündliche Läsionen: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht (MW±SD, Median, Spanne)
- Nicht-entzündliche Läsionen: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht (MW±SD, Median, Spanne)
- Läsionen gesamt: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht (MW±SD, Median, Spanne)
- Fitzpatrick Skin Type (I, II, III, IV, V, VI)

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 3, Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA werden zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der Verträglichkeit dargestellt. Die Mortalität wird im Rahmen der Verträglichkeit als „unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen“ berichtet, da es sich um keinen in den Studien definierten Endpunkt handelt. Es werden wie folgt die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzen

Nutzendimension/ Patientenrelevanter Endpunkt	Patientenrelevante Endpunkt-Operationalisierung
Mortalität	
Anzahl der Todesfälle	Betrachtung im Rahmen der UE
Morbidität	
Therapieerfolgsrate	- Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA im Gesicht sowie eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht - Anteil der Patienten mit mindestens einer 15%-Reduktion des IGA im Gesicht
Läsionen	- Anzahl der entzündlichen Läsionen zu Woche 12 - Absolute Änderung: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht - Prozentuale Änderung: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht - Anzahl der nicht-entzündlichen Läsionen zu Woche 12 - Absolute Änderung: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht - Prozentuale Änderung: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht - Anzahl aller Läsionen zu Woche 12 - Absolute Änderung: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht - Prozentuale Änderung: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht
Verträglichkeit	
Unerwünschte Ereignisse	- Gesamtraten für UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - UE, die zum Tod führten - UE, die zum Therapieabbruch führten - UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse - UE nach SOC und PT (gemäß Dossiervorlage): jeglichen Schweregrads, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie UE, die zum Therapieabbruch führten
Lokale Verträglichkeit	Ödem, Erythem, Pruritus, Schuppung/Trockenheit, Atrophie der Haut, Stechen/Verbrennung Striae Rubrae (Streifen) sowie Telangiektasie im gesamten Gesicht
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.	

Im Folgenden wird für die einzelnen Endpunkte die Patientenrelevanz beschrieben sowie die Validität der verwendeten Messinstrumente diskutiert.

Mortalität

Bei der Acne vulgaris handelt es sich um eine Erkrankung, die nicht akut tödlich verläuft. Entsprechend zielt auch die Behandlung nicht auf eine Beeinflussung der Mortalität ab und Studien im Anwendungsgebiet werden nicht für das Erfassen dieses Endpunkts konzipiert. Grundsätzlich ist für die Gesamtmortalität jedoch immer von einer hohen Patientenrelevanz auszugehen.

In den der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien wurde die Mortalität im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst.

Therapieerfolgsrate

Die Grundlage der Endpunkte zur Therapieerfolgsrate bildet der IGA-Score (siehe Tabelle 4-21). Dieser bewertet die Schwere einer Acne vulgaris auf einer fünfstufigen Skala, wobei höhere Werte einer schwereren Erkrankung entsprechen.

Die Skala teilt dabei das Auftreten der für Acne vulgaris typischen Läsionen anhand klar definierter Kriterien in einzelne Schweregrade ein und ermöglicht so eine objektive ärztliche Beurteilung der Krankheitsschwere. Im vorliegenden Anwendungsgebiet spricht sich beispielsweise auch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) für den Einsatz des IGA-Scores im Rahmen klinischer Studien aus (7, 8).

Im Rahmen der nutzenbewertungsrelevanten Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet würde der Therapieerfolg bei einem Ausgangswert des IGA-Scores von 3 oder 4 operationalisiert als

- Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA-Scores im Gesicht sowie eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht
- Anteil der Patienten mit mindestens einer 15%-Reduktion des IGA-Scores im Gesicht

Seitens der EMA wurden bislang keine Empfehlungen zu patientenrelevanten Endpunkten für klinische Studien im Anwendungsgebiet abgegeben. Diese Operationalisierung adressiert jedoch die Kriterien, die die FDA im Rahmen ihrer Empfehlungen als klinisch relevanten Therapieerfolg im vorliegenden Anwendungsgebiet ausspricht. Dies schließt auch die Beschränkung der der Bewertung des Therapieerfolgs zugrunde gelegten Körperareale auf das Gesicht mit ein (7, 8).

Das Erreichen eines so definierten Therapieerfolgs bedeutet für betroffene Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Acne vulgaris eine Verbesserung der Erkrankung auf das Niveau eines läsionsfreien oder beinahe läsionsfreien Hautbildes und stellt damit einen in hohem Maß therapie- und auch patientenrelevanten Nutzen dar.

Läsionen

Grundlage der Endpunkte zur Anzahl der Läsionen ist eine Quantifizierung der typischerweise auftretenden Akne-Läsionen, wie offenen/geschlossenen Komedonen, Papeln und Pusteln in den betroffenen Hautarealen des Gesichtes (siehe Tabelle 4-25).

Die Quantifizierung dieser Läsionen ist objektiv möglich und erlaubt eine verlässliche Bewertung der Krankheitsschwere zum Erhebungszeitpunkt. Beurteilt wird dabei jeweils die absolute sowie relative Veränderung der Anzahl entzündlicher, nicht-entzündlicher sowie aller Läsionen im Studienverlauf.

Das Auftreten von Läsionen ist die Manifestation der Erkrankung, die mit dem Auftreten von Symptomen einhergeht. Neben den oftmals damit verbundenen schmerzhaften Entzündungen, führen Akne-Läsionen zu einer Beeinträchtigung des äußeren Erscheinungsbildes und bergen das Risiko einer Narbenbildung und einer Hyperpigmentierung (9). Nicht selten ist das Auftreten von Läsionen verbunden mit einem stark negativen Einfluss auf die individuelle Selbstwahrnehmung, soziale Interaktionen und auf die Lebensqualität (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.1).

Veränderungen in der Anzahl von Akne-Läsionen korrelieren direkt mit der Krankheitsschwere und werden von den Patienten unmittelbar wahrgenommen. Eine Verbesserung in den Endpunkten zur Anzahl der Läsionen stellt somit für die Betroffenen einen in hohem Maß therapie- und auch patientenrelevanten Nutzen dar.

Verträglichkeit

Neben der erwünschten Wirkung können im Rahmen einer medikamentösen Therapie auch unerwünschte Wirkungen auftreten, welche die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch zusätzlich belasten. Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist daher das Erfassen des Sicherheitsprofils eines Wirkstoffes verpflichtend. Das Sicherheitsprofil wird dabei nach verbindlichen internationalen Standards (Good Clinical Practice, International Council for Harmonisation E6) (10) erstellt. Der Endpunkt Verträglichkeit umfasst jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder bei einem Teilnehmer an einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt, wobei das unerwünschte Ereignis nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung stehen muss. Die Erhebung des Endpunkts ist auf ein möglichst vollständiges Erfassen des Sicherheitsprofils ausgelegt. Somit beschreibt der Endpunkt Verträglichkeit wesentlich die Lebenswirklichkeit des Patienten und ist aus diesem Grund als in hohem Maß therapie- und patientenrelevant anzusehen.

Im vorliegenden Dossier werden die unerwünschten Ereignisse wie folgt operationalisiert:

- Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (gemäß Dossievorlage): jeglichen Schweregrads, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ 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 geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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 Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, daher wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

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.

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

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt, weshalb auf die Beschreibung der Methodik verzichtet wird.

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 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. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Entsprechend des IQWiG-Methodenpapiers werden Subgruppenanalysen durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind. Andernfalls wird wegen eingeschränkter Aussagekraft auf eine Subgruppenanalyse verzichtet (11). Es werden mögliche Effektmodifikationen untersucht auf Basis von Interaktionstests. Eine solche potenzielle Effektmodifikation liegt vor, wenn für das Interaktionstest-Ergebnis ein p -Wert $<0,05$ vorliegt. Entsprechend werden diese Subgruppenanalysen im Dossier in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert. Für die lokale Verträglichkeit werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Es werden die nachfolgenden Merkmale für die Subgruppenanalysen für beide RCT herangezogen, wobei keine Subgruppenanalysen präspezifiziert waren:

- Alter (9 bis <18 ; ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (USA; Europa)
- IGA (≤ 3 ; >3)

Die Auswahl der Subgruppenanalysen entspricht damit den Anforderungen der Dossievorlage, wobei die Krankheitsschwere durch den IGA-Score dargestellt wird. Die Wahl der Trennpunkte erfolgte für das Alter nach Minderjährigen (9 bis <18 Jahre) und Erwachsenen (≥ 18 Jahre). Für Geschlecht und Region wurden die nach Datenlage verfügbaren sinnvollen Trennungen zwischen männlich vs. weiblich bzw. USA vs. Europa gewählt. Für den IGA-Score erfolgte die Trennung nach IGA ≤ 3 und IGA >3 , wobei ein IGA-Score ≤ 3 einer mild bis moderat ausgeprägten Akne und ein IGA-Score >3 einer schweren Akne entspricht.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bei der Recherche nach relevanten Studien für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren konnten keine Studien identifiziert werden, die für den Vergleich von Clascoteron mit der zVT geeignet wären. Bei den dargestellten Studien CB-03-01/25 und CB-03-01/26 handelt es sich um die zulassungsbegründenden Phase III-Studien, in welchen die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung von Clascoteron im Vergleich mit wirkstofffreier Vehikel-Creme untersucht wurde. Auf dieser Grundlage wäre somit grundsätzlich die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher mit Vehikel als Brückenkomparator denkbar.

¹⁶ 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.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

In Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V bestehen allerdings hohe methodische Anforderungen an indirekte Vergleiche, welche bereits in vielen vorangegangenen Verfahren nicht erfüllt werden konnten. Ein häufiger Grund für die Ablehnung von Daten aus indirekten Vergleichen ist die nicht hinreichende Ähnlichkeit der Studien im Hinblick auf die Patientenpopulationen oder Aspekte des Studiendesigns.

Auch in der vorliegenden Indikation Acne vulgaris und den beiden dargestellten Studien CB-03-01/25 und CB-03-01/26 ist aufgrund folgender Besonderheiten von einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der Studien im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher auszugehen:

Ein wesentlicher Aspekt für die Validität eines adjustierten indirekten Vergleichs ist die Übereinstimmung der Studien hinsichtlich des Brückenkomparators. Im vorliegenden Verfahren kommt das in den beiden zulassungsbegründenden Studien im Vergleichsarm eingesetzte Vehikel als Brückenkomparator infrage. Allerdings hat die verwendete Trägersubstanz aufgrund der kosmetischen und pharmakologischen Eigenschaften bei topischen Arzneimitteln eine mögliche intrinsische Wirkung auf die Acne vulgaris und somit potenziell einen eigenen Einfluss auf den Behandlungserfolg (12, 13). Die intrinsische Wirkung verschiedener Vehikel ist einer der Gründe für die große Variabilität des Placeboeffekts in klinischen Studien zur Behandlung von Acne vulgaris (14). Eine Vergleichbarkeit von Studien mit unterschiedlichen Vehikeln sowie eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse eines indirekten Vergleichs aufgrund des Ausmaßes dieser Vehikel-Effekte sind bislang nicht geklärt.

Zusätzlich zur fraglichen Vergleichbarkeit des Brückenkomparators besteht hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bei Acne vulgaris-Patienten das Problem, dass es keine allgemein gültigen Kriterien für die Bestimmung der Krankheitsschwere gibt. In der Literatur sind über 25 verschiedene Skalen bzw. Klassifikationssysteme für Acne vulgaris beschrieben (15, 16). Diese Unterschiede haben wiederum Einfluss auf die Operationalisierung der Endpunkte, da für die Erhebung der Wirksamkeit einer Therapie im Rahmen klinischer Studien in der Regel die gleiche Skala wie für den Einschluss der Patienten genutzt wird. Somit sind unter Umständen auch die Ergebnisse zur Verringerung der Krankheitsschwere nicht vergleichbar.

Aus den genannten Gründen wären im vorliegenden Fall damit die zentralen Annahmen zu Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz möglicherweise verletzt, deren Einhaltung für eine Ableitung valider Aussagen aus einem indirekten Vergleich für die Nutzenbewertung notwendig wäre. Insgesamt ist damit die Unsicherheit im Hinblick auf die Ergebnisse aus möglichen indirekten Vergleichen erhöht. Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier auf die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher und somit auch auf die Beschreibung der zugehörigen Methodik verzichtet.

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 4.3.1.3.2.1 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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
CB-03-01/25	ja	ja	abgeschlossen	21.01.2016 bis 11.04.2018	Clascoteron (1% Creme), Vehikel (Creme ohne aktiven Inhaltsstoff)
CB-03-01/26	ja	ja	abgeschlossen	16.11.2015 bis 21.02.2018	Clascoteron (1% Creme), Vehikel (Creme ohne aktiven Inhaltsstoff)
CB-03-01/27 ^a	nein	ja	abgeschlossen	09.03.2016 bis 31.08.2018	Clascoteron (1% Creme)
CB-03-01/03	nein	ja	abgeschlossen	13.01.2009 bis 01.09.2009	Clascoteron (1% Creme), Retin-A® (0,05% Creme), Vehikel (Creme ohne aktiven Inhaltsstoff)
171-7151-201	nein	ja	abgeschlossen	11.06.2012 bis 19.02.2014	Clascoteron (1% Creme), Clascoteron (0,5% Creme), Clascoteron (0,1% Creme), Vehikel (Creme ohne aktiven Inhaltsstoff)
a: Offene Langzeitstudie zu den Phase III-Studien CB-03-01/25 und CB-03-01/26 Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-5 ist der 01. April 2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CB-03-01/25	A3 andere Vergleichstherapie
CB-03-01/26	A3 andere Vergleichstherapie
CB-03-01/27 ^a	A5 anderer Studientyp
CB-03-01/03	A3 andere Vergleichstherapie
171-7151-201	A3 andere Vergleichstherapie
a: Offene Langzeitstudie zu den Phase III-Studien CB-03-01/25 und CB-03-01/26 Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 01. April 2026 nach der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Vorgehensweise in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf

der Plattform Ovid durchgeführt. Die Suche nach RCT mit Clascoteron zur Behandlung der Acne vulgaris bei Patienten ab 12 Jahren ergab insgesamt 120 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=31) wurden die verbleibenden 89 Publikationen gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden alle 89 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen.

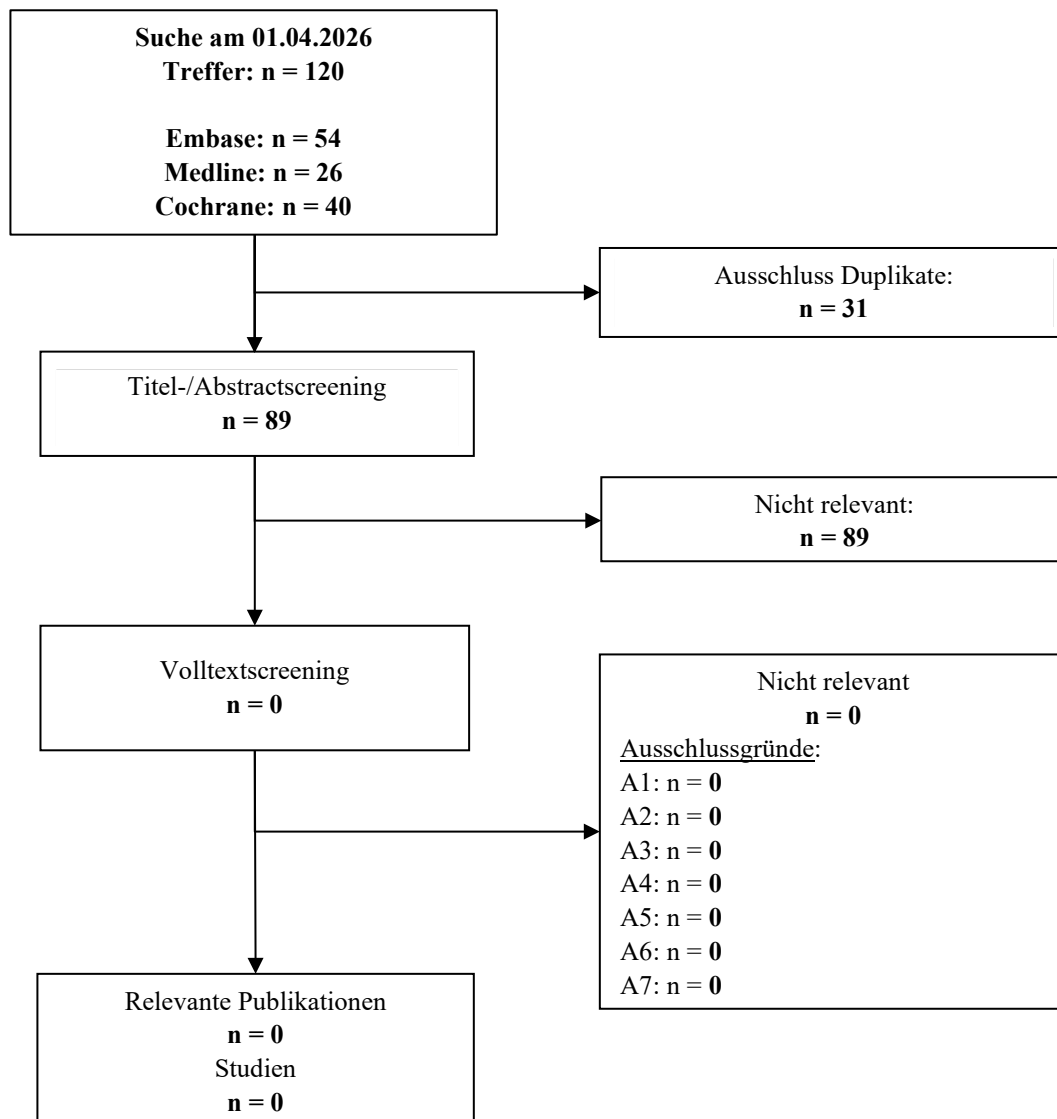


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-7 ist der 01. April 2026.

Die Suche erfolgte am 01. April 2026 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Registereinträge wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-8 ist der 01. April 2026.

Da weder in den systematischen Literaturrecherchen noch in den Suchen in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken eine für die Beantwortung der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden konnte, entfällt auch die Notwendigkeit einer weiterführenden Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
gegebenenfalls Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses. Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Durch die durchgeführten Suchen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern konnte keine RCT, die gemäß den in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Ein-/Ausschlusskriterien für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet wäre, identifiziert werden. Da auch die beiden

zulassungsbegründenden RCT diese Anforderungen nicht erfüllen (siehe Tabelle 4-6), ist der Studienpool somit leer und es kann die Fragestellung formell nicht beantwortet werden. InfectoPharm ist allerdings überzeugt, dass die in den beiden Zulassungsstudien CB-03-01/25 und CB-03-01/26 gewonnenen Einsichten in die Wirksamkeit und Sicherheit von Clascoteron geeignet sind, einen Zusatznutzen hinsichtlich des in Modul 3A des vorliegenden Dossiers formulierten therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung der Acne vulgaris abzubilden und dieser, da er nicht im Vergleich mit der festgelegten zVT dargestellt werden kann, folglich nicht quantifizierbar ist. Die Ergebnisse der beiden Studien werden zur Unterstützung dieses Anspruchs in den folgenden Abschnitten dargestellt.

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CB-03-01/25	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, vehikelkontrollierte Phase III-Studie	Patienten mit moderater und schwerer Acne vulgaris ab 9 Jahren	<u>ITT:</u> Clascoteron: n=353 Vehikel: n=355 <u>Safety:</u> Clascoteron: n=353 Vehikel: n=355	<u>Screening:</u> Das Screening kann bis 45 Tage vor der ersten Visite erfolgen. <u>Behandlung:</u> Die Behandlung nach randomisiertem Arm erfolgt über insgesamt 12 Wochen, wobei währenddessen insgesamt 4 Visiten vorgesehen sind: • Baseline = Visite 1 • Woche 4 = Visite 2 = Tag 29±5 • Woche 8 = Visite 3 = Tag 57±7 • Woche 12 = Visite 4 = Tag 85±10 = Studienende <u>Follow-up:</u> Die Patienten können	In 55 Studienzentren in 3 Ländern: USA, Ukraine, Georgien	Therapieerfolgsrate (Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt- Reduktion des IGA sowie eines IGA- Scores von 0 oder 1 im Gesicht; Anteil der Patienten mit mindestens einer 15%-Reduktion des IGA in Gesicht, Rumpf sowie gesamt), Läsionen (nicht-entzündliche Läsionen, entzündliche Läsionen, Läsionen gesamt), Verträglichkeit sowie lokale Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				nach der finalen Visite in eine offene Langzeitstudie übergehen. <u>Datenschnitt:</u> 11.04.2018		
CB-03-01/26	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, vehikelkontrollierte Phase III-Studie	Patienten mit moderater und schwerer Acne vulgaris ab 9 Jahren	<u>ITT:</u> Clascoteron: n=369 Vehikel: n=363 <u>Safety:</u> Clascoteron: n=369 Vehikel: n=363	<u>Screening:</u> Das Screening kann bis 45 Tage vor der ersten Visite erfolgen. <u>Behandlung:</u> Die Behandlung nach randomisiertem Arm erfolgt über insgesamt 12 Wochen, wobei währenddessen insgesamt 4 Visiten vorgesehen sind: • Baseline = Visite 1 • Woche 4 = Visite 2 = Tag 29±5 • Woche 8 = Visite 3 = Tag 57±7	In 58 Studienzentren in 6 Ländern: USA, Bulgarien, Rumänien, Polen, Serbien, Georgien	Therapieerfolgsrate (Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt- Reduktion des IGA sowie eines IGA- Scores von 0 oder 1 im Gesicht; Anteil der Patienten mit mindestens einer 15%-Reduktion des IGA in Gesicht, Rumpf sowie gesamt), Läsionen (nicht-entzündliche Läsionen, entzündliche Läsionen, Läsionen gesamt), Verträglichkeit sowie lokale Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Woche 12 = Visite 4 = Tag 85±10 = Studienende <u>Follow-up:</u> Die Patienten können nach der finalen Visite in eine offene Langzeitstudie übergehen. <u>Datenschnitt:</u> 21.02.2018		
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Clascoteron	Vehikel	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
CB-03-01/25	1% Clascoteron (CB-03-01) Creme mit dem aktiven Inhaltsstoff Clascoteron (Cortexolon-17 α -propionat) plus weitere Inhaltsstoffe 2-mal täglich über 12 Wochen	Vehikel-Creme, welche ausschließlich die weiteren Inhaltsstoffe beinhaltet; ohne aktiven Inhaltsstoff 2-mal täglich über 12 Wochen	Verbotene Medikamente oder Therapien vor Eintritt der Studie sind den Ausschlusskriterien in Anhang 4-E zu entnehmen. Verbotene Medikamente oder Therapien während der Studie: • Topische Behandlungen gegen Akne • Retinoide, schließt Tazaroten, Adapalen und Tretinoin ein • Lichtbehandlungen (einschließlich künstlicher Bräunungsgeräte), Mikrodermabrasion oder chemische Peelings • Andere Prüfpräparate sowie die Verwendung anderer Prüfprodukte • Systemische Medikamente mit potenzieller Anti-Akne-Wirkung Erlaubte Medikamente oder Therapien während der Studie: • Konstantes Hautpflegeprogramm ab mindestens einem Monat vor Studienaufnahme, welches bei Randomisierung überprüft wird, unter Ausschluss von Anti-Akne-Wirkstoffen mit Retinol oder Alpha-Hydroxysäuren. • Nach Absprache mit dem Prüfarzt sowie entsprechender Dokumentation ist die Einnahme von Vitaminen und Mineralstoffen in gewisser Dosierung erlaubt. • Nach Absprache mit dem Prüfarzt können Medikamente zur Behandlung lokaler Hautreaktionen verwendet werden. • Intranasale, inhalative und ophthalmische Steroide, die zur Behandlung von Allergien, Lungenerkrankungen oder anderen Erkrankungen mit Ausnahme von Akne eingesetzt werden, sind erlaubt und müssen in der Dokumentation angegeben werden.

Studie	Clascoteron	Vehikel	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
			• Hormonelle Empfängnisverhütungstherapien sollen während der Studie beibehalten werden.
CB-03-01/26	Identisch zu Studie CB-03-01/25		
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CB-03-01/25	Clascoteron N = 353	Vehikel N = 355
Demografische Merkmale		
<i>Geschlecht</i>		
Weiblich	221 (62,6)	215 (60,6)
Männlich	132 (37,4)	140 (39,4)
<i>Alter (Jahren)</i>		
MW (SD)	20,0 (6,7)	19,9 (6,8)
Median (Min - Max)	18,0 (10,0 - 58,0)	18,0 (9,0 - 50,0)
<i>Region</i>		
Europa	102 (28,9)	104 (29,3)
USA	251 (71,1)	251 (70,7)
<i>Ethnie</i>		
Hispanisch oder Latino	94 (26,6)	80 (22,5)
Nicht-Hispanisch oder Nicht-Latino	259 (73,4)	275 (77,5)
<i>Abstammung</i>		
Kaukasisch	298 (84,4)	297 (83,7)
Asiatisch	9 (2,5)	10 (2,8)
Schwarz oder Afro-Amerikanisch	31 (8,8)	38 (10,7)
Amerikanisch-Indianisch oder Eingeborener Alaskas	0 (0,0)	1 (0,3)
Eingeborene Hawaiis oder anderer Pazifischer Inseln	2 (0,6)	0 (0,0)
Gemischt	9 (2,5)	7 (2,0)
Andere	4 (1,1)	2 (0,6)
<i>Body Mass Index (kg/m²)</i>		
MW (SD)	24,5 (6,5)	24,7 (6,4)
Median (Min - Max)	23,1 (13,6 - 77,1)	23,0 (11,9 - 57,9)

Studie CB-03-01/25	Clascoteron N = 353	Vehikel N = 355
<i>Größe (cm)</i>		
MW (SD)	167,8 (10,1)	168,8 (9,5)
Median (Min - Max)	167,6 (121,9 - 195,6)	168,0 (140,0 - 197,1)
<i>Gewicht (kg)</i>		
MW (SD)	69,2 (20,5)	70,6 (20,1)
Median (Min - Max)	65,0 (31,9 - 230,0)	66,0 (28,6 - 188,1)
Krankheitsspezifische Faktoren		
<i>Krankheitsschwere im Gesicht gemäß IGA</i>		
3 - Moderat	292 (82,7)	291 (82,0)
4 - Schwer	61 (17,3)	64 (18,0)
<i>Entzündliche Läsionen</i>		
Gesamtes Gesicht		
MW (SD)	42,4 (11,8)	42,9 (12,3)
Median (Min - Max)	38,0 (30,0 - 83,0)	39,0 (30,0 - 75,0)
Nase		
MW (SD)	2,5 (3,4)	2,4 (2,9)
Median (Min - Max)	2,0 (0,0 - 40,0)	2,0 (0,0 - 25,0)
Restliches Gesicht		
MW (SD)	39,9 (11,3)	40,5 (11,8)
Median (Min - Max)	37,0 (6,0 - 77,0)	37,0 (22,0 - 74,0)
<i>Nicht-entzündliche Läsionen</i>		
Gesamtes Gesicht		
MW (SD)	59,1 (22,2)	60,7 (22,1)
Median (Min - Max)	53,0 (30,0 - 100,0)	57,0 (30,0 - 144,0)
Nase		
MW (SD)	11,0 (13,3)	11,1 (13,5)
Median (Min - Max)	7,0 (0,0 - 79,0)	7,0 (0,0 - 86,0)
Restliches Gesicht		
MW (SD)	48,0 (19,7)	49,6 (20,9)
Median (Min - Max)	45,0 (6,0 - 98,0)	47,0 (2,0 - 134,0)
<i>Läsionen gesamt</i>		
Gesamtes Gesicht		
MW (SD)	101,5 (25,1)	103,6 (26,1)
Median (Min - Max)	98,0 (60,0 - 170,0)	101,0 (61,0 - 196,0)

Studie CB-03-01/25	Clascoteron N = 353	Vehikel N = 355
Nase		
MW (SD)	13,5 (14,1)	13,5 (14,0)
Median (Min - Max)	10,0 (0,0 - 84,0)	10,0 (0,0 - 89,0)
Restliches Gesicht		
MW (SD)	87,9 (22,8)	90,2 (25,3)
Median (Min - Max)	85,0 (19,0 - 148,0)	90,0 (36,0 - 184,0)
<i>Fitzpatrick Skin Type</i>		
I	7 (2,0)	7 (2,0)
II	111 (31,4)	111 (31,3)
III	122 (34,6)	121 (34,1)
IV	63 (17,8)	64 (18,0)
V	27 (7,6)	23 (6,5)
VI	23 (6,5)	29 (8,2)
Datenschnitt: 11.04.2018		
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CB-03-01/26	Clascoteron N = 369	Vehikel N = 363
Demografische Merkmale		
<i>Geschlecht</i>		
Weiblich	243 (65,9)	221 (60,9)
Männlich	126 (34,1)	142 (39,1)
<i>Alter (Jahren)</i>		
MW (SD)	19,3 (5,6)	19,0 (5,4)
Median (Min - Max)	18,0 (10,0 - 50,0)	18,0 (11,0 - 42,0)
<i>Region</i>		
Europa	322 (87,3)	317 (87,3)
USA	47 (12,7)	46 (12,7)
<i>Ethnie</i>		
Hispanisch oder Latino	20 (5,4)	9 (2,5)
Nicht-Hispanisch oder Nicht-Latino	349 (94,6)	354 (97,5)
<i>Abstammung</i>		
Kaukasisch	357 (96,7)	348 (95,9)
Asiatisch	0 (0,0)	4 (1,1)
Schwarz oder Afro-Amerikanisch	7 (1,9)	6 (1,7)
Amerikanisch-Indianisch oder Eingeborener Alaskas	1 (0,3)	1 (0,3)
Eingeborene Hawaiis oder anderer Pazifischer Inseln	0 (0,0)	1 (0,3)
Gemischt	0 (0,0)	1 (0,3)
Andere	4 (1,1)	2 (0,6)
<i>Body Mass Index (kg/m²)</i>		
MW (SD)	22,1 (4,0)	22,0 (3,9)
Median (Min - Max)	21,2 (13,2 - 39,8)	21,2 (15,5 - 40,6)
<i>Größe (cm)</i>		
MW (SD)	168,6 (9,6)	169,4 (8,9)
Median (Min - Max)	167,0 (137,2 - 198,1)	169,0 (135,0 - 203,2)
<i>Gewicht (kg)</i>		
MW (SD)	63,1 (13,6)	63,5 (13,8)
Median (Min - Max)	60,0 (30,0 - 127,0)	60,0 (36,6 - 133,8)
Krankheitsspezifische Faktoren		
<i>Krankheitsschwere im Gesicht gemäß IGA</i>		
3 - Moderat	305 (82,7)	313 (86,2)
4 - Schwer	64 (17,3)	50 (13,8)

Studie CB-03-01/26	Clascoteron N = 369	Vehikel N = 363
<i>Entzündliche Läsionen</i>		
Gesamtes Gesicht		
MW (SD)	42,9 (12,2)	41,3 (11,0)
Median (Min - Max)	39,0 (30,0 - 75,0)	37,0 (30,0 - 74,0)
Nase		
MW (SD)	2,4 (3,0)	2,5 (3,0)
Median (Min - Max)	1,0 (0,0 - 24,0)	2,0 (0,0 - 19,0)
Restliches Gesicht		
MW (SD)	40,5 (11,9)	38,8 (10,2)
Median (Min - Max)	37,0 (7,0 - 74,0)	36,0 (20,0 - 72,0)
<i>Nicht-entzündliche Läsionen</i>		
Gesamtes Gesicht		
MW (SD)	62,8 (21,4)	63,3 (20,5)
Median (Min - Max)	61,0 (30,0 - 177,0)	63,0 (30,0 - 100,0)
Nase		
MW (SD)	8,8 (9,3)	8,9 (8,7)
Median (Min - Max)	7,0 (0,0 - 62,0)	7,0 (0,0 - 45,0)
Restliches Gesicht		
MW (SD)	54,0 (19,9)	54,4 (18,6)
Median (Min - Max)	53,0 (14,0 - 159,0)	53,0 (17,0 - 99,0)
<i>Läsionen gesamt</i>		
Gesamtes Gesicht		
MW (SD)	105,7 (25,8)	104,6 (24,2)
Median (Min - Max)	103,0 (60,0 - 241,0)	103,0 (60,0 - 170,0)
Nase		
MW (SD)	11,2 (10,9)	11,4 (10,4)
Median (Min - Max)	9,0 (0,0 - 76,0)	9,0 (0,0 - 58,0)
Restliches Gesicht		
MW (SD)	94,5 (24,1)	93,2 (21,4)
Median (Min - Max)	91,0 (24,0 - 214,0)	93,0 (46,0 - 152,0)

Studie CB-03-01/26	Clascoteron N = 369	Vehikel N = 363
<i>Fitzpatrick Skin Type</i>		
I	7 (1,9)	12 (3,3)
II	122 (33,1)	107 (29,5)
III	170 (46,1)	166 (45,7)
IV	57 (15,4)	54 (14,9)
V	7 (1,9)	21 (5,8)
VI	6 (1,6)	3 (0,8)
Datenschnitt: 21.02.2018		
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

Tabelle 4-14: Disposition der Studienpopulation – RCT CB-03-01/25 sowie RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Clascoteron n (%)	Vehikel n (%)
Studie CB-03-01/25	N = 353	N = 355
<i>Behandelt/Erhalt mindestens einer Dosis</i>		
Behandelt	353 (100,0)	355 (100,0)
<i>Studienstatus</i>		
Abgeschlossen	287 (81,3)	290 (81,7)
Abgebrochen	66 (18,7)	65 (18,3)
<i>Abbruchgründe</i>		
Lost to follow-up	39 (11,0)	32 (9,0)
Rücktritt durch Patienten	21 (5,9)	15 (4,2)
UE	3 (0,8)	6 (1,7)
Rücktritt durch Erziehungsberechtigte	2 (0,6)	3 (0,8)
Fortschreitende Erkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)
Mangelnde Wirksamkeit	0 (0,0)	3 (0,8)
Nichteinhaltung der Studienmedikation	0 (0,0)	2 (0,6)
Andere	0 (0,0)	2 (0,6)
Entscheidung des Prüfarztes	0 (0,0)	1 (0,3)
Schwangerschaft	0 (0,0)	1 (0,3)

Studie	Clascoteron n (%)	Vehikel n (%)
Studie CB-03-01/26	N = 369	N = 363
<i>Behandelt/Erhält mindestens einer Dosis</i>		
Behandelt	369 (100,0)	363 (100,0)
<i>Studienstatus</i>		
Abgeschlossen	302 (81,8)	282 (77,7)
Abgebrochen	67 (18,2)	81 (22,3)
<i>Abbruchgründe</i>		
Lost to follow-up	24 (6,5)	24 (6,6)
Rücktritt durch Patienten	30 (8,1)	37 (10,2)
Rücktritt durch Erziehungsberechtigte	5 (1,4)	4 (1,1)
Mangelnde Wirksamkeit	3 (0,8)	1 (0,3)
UE	2 (0,5)	8 (2,2)
Nichteinhaltung der Studienmedikation	1 (0,3)	5 (1,4)
Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,3)	0 (0,0)
Fortschreitende Erkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)
Schwangerschaft	0 (0,0)	1 (0,3)
Andere	0 (0,0)	1 (0,3)
Datenschnitt: 11.04.2018		
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

Tabelle 4-15: Beobachtungsdauern – RCT CB-03-01/25 sowie RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Clascoteron	Vehikel
Studie CB-03-01/25	N = 353	N = 355
<i>Beobachtungsdauer für Wirksamkeitsendpunkte^a</i>		
MW (SD)	78,0 (25,3)	78,2 (26,3)
Median (Min - Max)	85,0 (1,0 - 125,0)	86,0 (1,0 - 147,0)
<i>Beobachtungsdauer für die Verträglichkeit</i>		
MW (SD)	84,4 (19,5)	85,3 (18,7)
Median (Min - Max)	86,0 (1,0 - 211,0)	87,0 (2,0 - 149,0)
<i>Studiendauer</i>		
MW (SD)	84,4 (19,5)	85,3 (18,7)
Median (Min - Max)	86,0 (1,0 - 211,0)	87,0 (2,0 - 149,0)

Studie Endpunkt	Clascoteron	Vehikel
<i>Behandlungsdauer</i>		
MW (SD)	76,6 (26,1)	77,9 (24,8)
Median (Min - Max)	85,0 (1,0 - 124,0)	85,0 (1,0 - 125,0)
Studie CB-03-01/26	N = 369	N = 363
<i>Beobachtungsdauer für IGA</i>		
MW (SD)	79,2 (25,0)	74,5 (30,2)
Median (Min - Max)	86,0 (1,0 - 153,0)	85,0 (1,0 - 127,0)
<i>Beobachtungsdauer für Läsions-Endpunkte</i>		
MW (SD)	79,2 (25,1)	74,5 (30,3)
Median (Min - Max)	86,0 (1,0 - 153,0)	85,0 (1,0 - 127,0)
<i>Beobachtungsdauer für die Verträglichkeit</i>		
MW (SD)	84,7 (23,5)	81,6 (24,2)
Median (Min - Max)	87,0 (1,0 - 273,0)	86,0 (1,0 - 207,0)
<i>Studiendauer</i>		
MW (SD)	84,7 (23,5)	81,7 (24,2)
Median (Min - Max)	87,0 (1,0 - 273,0)	86,0 (1,0 - 207,0)
<i>Behandlungsdauer</i>		
MW (SD)	77,9 (24,9)	74,9 (33,2)
Median (Min - Max)	85,0 (1,0 - 120,0)	85,0 (1,0 - 366,0)
a: Therapieerfolgsrate sowie Läsions-Endpunkte Datenschnitte: CB-03-01/25: 11.04.2018 sowie CB-03-01/26: 21.02.2018 Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

Tabelle 4-16: Folgetherapien – RCT CB-03-01/25 sowie RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach Medikamentenklasse und bei mind. 1% der Patienten je Behandlungsarm)

Studie	Clascoteron n (%)	Vehikel n (%)
Studie CB-03-01/25	N = 353	N = 355
Anilide	5 (1,4)	7 (2,0)
Propionsäurederivate	4 (1,1)	8 (2,3)
Penicilline mit erweitertem Spektrum	5 (1,4)	2 (0,6)
Studie CB-03-01/26	N = 369	N = 363
Penicilline mit erweitertem Spektrum	8 (2,2)	2 (0,6)
Propionsäurederivate	2 (0,5)	7 (1,9)

Studie	Clascoteron n (%)	Vehikel n (%)
Anilide	5 (1,4)	1 (0,3)
Salizylsäure und Derivate	4 (1,1)	1 (0,3)
Nähere Informationen innerhalb der Medikamentenklasse sowie Folgetherapien bei <1% der Patienten je Behandlungsarm sind dem Anhang 4-G zu entnehmen. Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studiendesign

Bei beiden Studien CB-03-01/25 und CB-03-01/26 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, vehikelkontrollierte Phase III-Studien, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Clascoteron untersuchen. In die Studien gehen Patienten ab neun Jahren mit Acne vulgaris ein, welche die folgenden Haupteinschlusskriterien erfüllen müssen:

- Patienten im Alter ≥ 9 Jahre
- IGA von 3 oder 4 (auf einer Skala von 0 [klar] bis 4 [schwer])
- Acne vulgaris im Gesicht (inklusive Nase), mit ≥ 30 - ≤ 75 entzündliche Läsionen (Papeln, Pusteln und Knötchen) sowie ≥ 30 - ≤ 100 nicht-entzündliche Läsionen (offene und geschlossene Komedone)

- Beibehaltung der Haut- und Haarpflegeprodukte ab 1 Monat vor Baseline sowie während der gesamten Studie

Alle weiteren Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Studien sind dem Anhang 4-E zu entnehmen.

In die Nutzenbewertung gehen Patienten mit Acne vulgaris ab 12 Jahren ein. Da der Anteil der Patienten im Alter von 9 bis <12 Jahre aber nur bei 2,3% (CB-03-01/25) bzw. 0,4% (CB-03-01/26) liegt, gehen alle Patienten in die dargestellten Analysen ein.

Insgesamt wurden 708 Patienten der Studie CB-03-01/25 in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert und behandelt bzw. haben mindestens eine Studiendosis erhalten (Clascoteron: N=353, Vehikel: N=355). Insgesamt brachen 66 Patienten im Clascoteron- und 65 Patienten im Vehikel-Arm die Behandlung ab. In der Studie CB-03-01/26 wurden insgesamt 732 Patienten ebenfalls in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert und behandelt bzw. haben mindestens eine Studiendosis erhalten (Clascoteron: N=369, Vehikel: N=363). Insgesamt brachen in dieser Studie 67 Patienten im Clascoteron- und 81 Patienten im Vehikel-Arm die Behandlung ab.

Der Studienverlauf war in beiden betrachteten Studien identisch: Das Screening konnte bis zu 45 Tage vor der ersten Visite erfolgen. Die Behandlung erfolgte dann über insgesamt 12 Wochen, wobei drei Visiten vorgesehen waren. Nach Beendigung der Studie stand es den Patienten offen, in eine offene Langzeitstudie überzugehen. Die Behandlung erfolgte im Verum-Arm mit einer 1% CB-03-01 Creme mit dem aktiven Inhaltsstoff Clascoteron sowie weiteren Inhaltsstoffen. Die Vehikel-Creme im Vergleichsarm enthielt ausschließlich die weiteren Inhaltsstoffe. Die Creme wurde in beiden Behandlungsarmen jeweils zweimal täglich aufgetragen.

Für die Nutzenbewertung wird für die CB-03-01/25 der Datenschnitt vom 11. April 2018 herangezogen, für die CB-03-01/26 der Datenschnitt vom 21. Februar 2018. Bei beiden Datenschnitten handelt es sich um den finalen Datenschnitt der jeweiligen Studie.

Charakterisierung der Studienpopulationen

Hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika waren die beiden Behandlungsarme in beiden Studien vergleichbar. Im Folgenden wird auf die Studien im Einzelnen eingegangen, sofern die Behandlungsarme relevante Unterschiede aufweisen.

CB-03-01/25

In den Clascoteron-Arm wurde ein größerer Anteil an Hispano oder Latino randomisiert (26,6%) als in den Vehikel-Arm (22,5%). Entsprechend ist der Anteil der Nicht-Hispano oder Nicht-Latino bei 73,4% im Clascoteron-Arm und 77,5% im Vehikel-Arm.

CB-03-01/26

Es wurde ein relevant größerer Anteil weiblicher Patienten in den Clascoteron-Arm eingeschlossen (65,9%) als in den Vehikel-Arm (60,9%). Der Anteil der männlichen Patienten

im Clascoteron-Arm liegt bei 34,1% und im Vehikel-Arm bei 39,1%. Des Weiteren ist das maximale Alter im Clascoteron-Arm mit 50 Jahren deutlich höher als mit 42 Jahren im Vehikel-Arm. Des Weiteren wurden mehr schwer erkrankte Patienten in den Clascoteron-Arm randomisiert, was anhand des IGA abzulesen ist. So weisen 82,7% der Patienten im Clascoteron-Arm einen IGA=3 auf und entsprechend 17,3% einen IGA=4. Im Vehikel-Arm ist das Verhältnis 86,2% (IGA=3) zu 13,8% (IGA=4). Damit einhergehend haben Patienten im Clascoteron-Arm mehr Läsionen gesamt als auch mehr entzündliche Läsionen. Außerdem hat ein größerer Anteil der Patienten im Clascoteron-Arm einen niedrigeren Fitzpatrick Skin Type als im Vehikel-Arm.

Insgesamt erhielten nur sehr wenige Patienten in beiden Studien CB-03-01/25 sowie CB-03-01/26 Folgetherapien, wobei jegliche Medikamentenklasse unter 2,5% je Behandlungsarm eingesetzt wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Beide Studien wurden in den USA sowie in (Ost-)Europa durchgeführt. Über 80% der Teilnehmer beider Studien waren kaukasischer Abstammung und jeweils nahezu 70% wiesen einen Fitzpatrick Skin Type zwischen I und III auf.

Einer aktuellen Routinedatenanalyse zufolge liegt die höchste altersspezifische Prävalenz der Acne vulgaris in Deutschland zwischen 15 und 20 Jahren, bei einem Gipfel von 17 Jahren (17). Die Patienten der Studien CB-03-01/25 und CB-03-01/26 weisen über beide Studien ein Durchschnittsalter von 19,5 Jahren auf und liegen somit innerhalb der Altersgruppe mit den höchsten Prävalenzen.

Auch hinsichtlich des Anteils unter den Geschlechtern entspricht die Studienpopulation der beiden Studien dem Versorgungskontext. So zeigt sich über beide Studien ein Frauenanteil von 62,5%, der nur geringfügig unterhalb des – je nach betrachteter Altersgruppe – berichteten Anteils von 64,5-73,8% liegt (17).

Auch hinsichtlich der weiteren in den Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13 dokumentierten demografischen Charakteristika gibt es keinen Hinweis darauf, dass die aus den beiden Studien gewonnenen Erkenntnisse für eine Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext ungeeignet wären.

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 4-17: 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			
CB-03-01/25	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CB-03-01/26	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-17 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien CB-03-01/25 sowie CB-03-01/26 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, vehikelkontrollierte Phase III-Studien. Die Randomisierung erfolgte via Interactive Voice Response System (IVRS)/Interactive Web Response System (IWRS), sodass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sichergestellt wurde. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 dem entsprechenden Behandlungsarm zugeteilt. Die Verblindung von Patienten als auch behandelnden Personen war durch das doppelblinde Studiendesign gegeben. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Des Weiteren gibt es keine sonstigen Aspekte, die Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial der Studien haben. Daher wird für die Studien CB-03-01/25 sowie CB-03-01/26 das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ 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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität ^a	Lebensqualität ^b	Verträglichkeit ^c
CB-03-01/25	ja	ja	nein	ja
CB-03-01/26	ja	ja	nein	ja
a: Umfasst Therapieerfolgsrate sowie Läsionen b: Im Rahmen beider Studien wurde keine patientenberichtete Lebensqualität erhoben. c: Ergänzend zu den vorgegebenen Analysen wird außerdem auf die lokale Verträglichkeit eingegangen. Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine

Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC's und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen 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 (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
CB-03-01/25	Die Erfassung der Mortalität erfolgte im Rahmen der UE und wird daher in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 dargestellt.
CB-03-01/26	Die Erfassung der Mortalität erfolgte im Rahmen der UE und wird daher in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 dargestellt.
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.	

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 Mortalität 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
CB-03-01/25	Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 dargestellt.					
CB-03-01/26	Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 dargestellt.					
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-20 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der unerwünschten Ereignisse im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 dargestellt.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der unerwünschten Ereignisse im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 dargestellt. In beiden Studien sind keine Todesfälle aufgetreten.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, es wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Die allgemeine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert.

4.3.1.3.1.2 Therapieerfolgsrate

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Therapieerfolgsrate

Studie	Operationalisierung																		
CB-03-01/25	Die Therapieerfolgsrate wurde mithilfe des IGA-Scores erhoben, wobei die Skala des IGA fünf Stufen umfasst, die wie folgt definiert sind: <table><tr><th>IGA-Grad</th><th>Schweregrad</th><th>Erscheinungsbild</th></tr><tr><td>0</td><td>klares Hautbild</td><td>Keine Anzeichen einer bestehenden Akne, ohne entzündliche oder nicht entzündliche Läsionen</td></tr><tr><td>1</td><td>annähernd klares Hautbild</td><td>Wenige nicht-entzündliche Läsionen mit höchstens einer kleinen entzündlichen Läsion</td></tr><tr><td>2</td><td>leicht</td><td>Einige nicht-entzündliche Läsionen mit höchstens wenigen entzündlichen Läsionen (nur Papeln und Pusteln, keine knotigen oder zystischen Läsionen)</td></tr><tr><td>3</td><td>moderat</td><td>Bis hin zu vielen nicht-entzündlichen Läsionen und bis zu einige entzündliche Läsionen bei höchstens einer knotigen oder zystischen Läsion</td></tr><tr><td>4</td><td>schwer</td><td>Bis hin zu vielen nicht-entzündlichen und entzündlichen Läsionen aber nicht mehr als einige knotige oder zystische Läsionen</td></tr></table> Anhand der Anzahl der Läsionen wurde der Schweregrad eingestuft. Die Erhebung des IGA-Scores erfolgte zu Baseline (Visite 1) sowie zu Woche 4 (Visite 2), Woche 8 (Visite 3) und Woche 12 (Visite 4). In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden für die Therapieerfolgsrate die folgenden Operationalisierungen herangezogen: • Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA sowie eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht • Anteil der Patienten mit mindestens einer 15%-Reduktion des IGA^a im Gesicht Die Analyse zum Anteil der Patienten basierte auf der ITT-Population. Die statistische Analyse erfolgte für die adjustierten Analysen über ein logistisches Regressionsmodell mit der Behandlung sowie dem gepoolten Auswertungszentrum^b als feste Effekte. Die Effektschätzer RR, OR und RD wurden entsprechend der zugehörigen Link-Funktion berechnet. Die unadjustierten Analysen erfolgte auf Basis der Mantel-Haenszel-Methode, die Effektschätzer RR, OR und RD wurden mit dem jeweiligen 95%-KI sowie dem zugehörigen p-Wert unter Annahme einer Normalverteilung mittels Wald berechnet. Fehlende Werte wurden durch MI-MAR ersetzt. Die kontinuierliche Analyse beruhte auf Basis einer ANCOVA, wobei die Behandlung und das Auswertungszentrum als feste Effekte sowie die Baseline-Werte als Kovariate eingingen. Der Effektschätzer SMD mit dem jeweiligen 95%-KI sowie dem zugehörigen p-Wert wurden berechnet; eine Berechnung des Hedges'g erfolgte, wenn die SMD statistisch signifikant ist. Fehlende Werte wurden durch MI-MAR ersetzt.	IGA-Grad	Schweregrad	Erscheinungsbild	0	klares Hautbild	Keine Anzeichen einer bestehenden Akne, ohne entzündliche oder nicht entzündliche Läsionen	1	annähernd klares Hautbild	Wenige nicht-entzündliche Läsionen mit höchstens einer kleinen entzündlichen Läsion	2	leicht	Einige nicht-entzündliche Läsionen mit höchstens wenigen entzündlichen Läsionen (nur Papeln und Pusteln, keine knotigen oder zystischen Läsionen)	3	moderat	Bis hin zu vielen nicht-entzündlichen Läsionen und bis zu einige entzündliche Läsionen bei höchstens einer knotigen oder zystischen Läsion	4	schwer	Bis hin zu vielen nicht-entzündlichen und entzündlichen Läsionen aber nicht mehr als einige knotige oder zystische Läsionen
IGA-Grad	Schweregrad	Erscheinungsbild																	
0	klares Hautbild	Keine Anzeichen einer bestehenden Akne, ohne entzündliche oder nicht entzündliche Läsionen																	
1	annähernd klares Hautbild	Wenige nicht-entzündliche Läsionen mit höchstens einer kleinen entzündlichen Läsion																	
2	leicht	Einige nicht-entzündliche Läsionen mit höchstens wenigen entzündlichen Läsionen (nur Papeln und Pusteln, keine knotigen oder zystischen Läsionen)																	
3	moderat	Bis hin zu vielen nicht-entzündlichen Läsionen und bis zu einige entzündliche Läsionen bei höchstens einer knotigen oder zystischen Läsion																	
4	schwer	Bis hin zu vielen nicht-entzündlichen und entzündlichen Läsionen aber nicht mehr als einige knotige oder zystische Läsionen																	
CB-03-01/26	Entsprechend CB-03-01/25																		
a: Eine Reduktion um mindestens 15% entspricht auf einer 5-Punkt-Skala einer Reduktion um gerundet mindestens einen Punkt (1 Punkt entspricht 20%). b: Für den Fall, dass ein Zentrum zu wenige Probanden in einem Behandlungsarm hat, wurden die Daten dieses Zentrums mit den Daten eines anderen Zentrums kombiniert, um die gewünschte Mindestanzahl von Probanden pro Behandlungsarm zu erreichen. Die Kombination von Daten zwischen den Zentren erfolgte durch die Kombination von																			

Studie	Operationalisierung
	Daten aus zwei oder mehr Zentren auf der Grundlage geografischer und klimatischer Ähnlichkeiten, bis die Mindestzahl von Probanden pro Behandlungsarm erreicht war.
	Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieerfolgsrate 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
CB-03-01/25	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CB-03-01/26	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-22 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Aufgrund des doppelblinden Designs beider Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Die Auswertung der Therapieerfolgsrate erfolgte auf Basis der Intention-to-Treat (ITT)-Population. Da der Anteil der imputierten Werte bei 13,6% (CB-03-01/25) sowie 12,8% (CB-03-01/26) liegt, kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Therapieerfolgsrate als „niedrig“ eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Therapieerfolgsrate aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Clascoteron	Vehikel	Clascoteron vs. Vehikel
	Patienten mit Ereignis n ^a /N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA im Gesicht sowie eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht	62,6/353 (17,7)	30,7/355 (8,6)	2,08 [1,36; 3,17]; p= 0,0007 2,36 [1,43; 3,88]; p= 0,0008 0,09 [0,05; 0,13]; p= 0,0002
Anteil der Patienten mit mindestens einer 15%-Reduktion des IGA im Gesicht	201,9/353 (57,2)	175,4/355 (49,4)	1,15 [1,00; 1,33]; p=0,0516 1,39 [1,01; 1,90]; p= 0,0423 0,08 [0,00; 0,15]; p= 0,0432
a: Nicht-ganze Zahlen bei den Patientenzahlen rühren aus der Imputation der fehlenden Werte durch MI-MAR her. Analysepopulation: ITT Die Methodik ist Tabelle 4-21 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.			

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Clascoteron gegenüber der Vehikel-Creme. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl in der 2-Punkt-Reduktion (RR: 2,08 [1,36; 3,17]; p=0,0007) als auch in der 15%-Reduktion (RR: 1,15 [1,00; 1,33]; p=0,0516). Diese Ergebnisse werden durch die kontinuierliche Analyse unterstützt (Anhang 4-G).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Therapieerfolgsrate aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Clascoteron	Vehikel	Clascoteron vs. Vehikel
	Patienten mit Ereignis n ^a /N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA im Gesicht sowie eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht	75,3/369 (20,4)	23,5/363 (6,5)	3,17 [1,96; 5,12] p<0,0001 3,76 [2,19; 6,43] p<0,0001 0,14 [0,09; 0,19] p<0,0001
Anteil der Patienten mit mindestens einer 15%-Reduktion des IGA im Gesicht	235,1/369 (63,7)	201,6/363 (55,5)	1,16 [1,02; 1,31] p=0,0243 1,43 [1,05; 1,95] p=0,0244 0,08 [0,01; 0,16] p=0,0236
a: Nicht-ganze Zahlen bei den Patientenzahlen rühren aus der Imputation der fehlenden Werte durch MI-MAR her. Analysepopulation: ITT Die Methodik ist Tabelle 4-21 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.			

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Clascoteron gegenüber der Vehikel-Creme. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl in der 2-Punkt-Reduktion (RR: 3,17 [1,96; 5,12]; p<0,0001) als auch in der 15%-Reduktion (RR: 1,16 [1,02; 1,31]; p=0,0243). Diese Ergebnisse werden durch die kontinuierliche Analyse unterstützt (Anhang 4-G).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, es wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Die allgemeine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert.

4.3.1.3.1.3 Läsionen

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Läsionen

Studie	Operationalisierung
CB-03-01/25	Es wurde die Anzahl an fazialen Läsionen quantifiziert, die in einem Areal zwischen den Ohren (auf horizontaler Achse) sowie zwischen dem Haaransatz und dem Unterkieferrand (auf vertikaler Achse) auftreten. Dies schließt Läsionen im Nasenbereich mit ein. Dabei erfolgte eine Unterscheidung zwischen entzündlichen Läsionen (Papeln, Pusteln und Knötchen) und nicht-entzündlichen Läsionen (offene/geschlossene Komedonen). Diese waren wie folgt definiert: • Entzündliche Läsionen ○ Papeln: erhabene entzündliche Läsionen ohne erkennbares Vorkommen von Eiter ○ Pusteln: erhabene entzündliche Läsionen mit Vorkommen von Eiter ○ Knötchen: jegliche abgrenzbaren entzündlichen Läsionen mit einem Durchmesser von mindestens 5 mm (mit oder ohne Vorkommen einer zystischen Struktur) • Nicht entzündliche Läsionen ○ Offene Komedonen („blackheads“) ○ Geschlossene Komedonen („whiteheads“) Die Patienten mussten mindestens 30 bis maximal 75 entzündliche Läsionen und 30 bis maximal 100 nicht-entzündliche Läsionen im Gesicht (einschließlich der Nase) aufweisen. Die Erhebung der Läsionen erfolgte zu Baseline (Visite 1) sowie zu Woche 4 (Visite 2), Woche 8 (Visite 3) und Woche 12 (Visite 4). In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden für die Läsionen die folgenden Operationalisierungen herangezogen: • Anzahl der entzündlichen Läsionen zu Woche 12 ○ Absolute Änderung: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht ○ Prozentuale Änderung: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht • Anzahl der nicht-entzündlichen Läsionen zu Woche 12 ○ Absolute Änderung: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht ○ Prozentuale Änderung: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht • Anzahl aller Läsionen zu Woche 12 ○ Absolute Änderung: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht ○ Prozentuale Änderung: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht Die Analyse zur absoluten sowie prozentualen Änderung basierte auf der ITT-Population. Die statistische Analyse erfolgte auf Basis einer ANCOVA, wobei die Behandlung und das Auswertungszentrum als feste Effekte sowie die Baseline-Werte als Kovariate eingingen. Der Effektschätzer SMD mit dem jeweiligen 95%-KI sowie dem zugehörigen p-Wert wurde berechnet; eine Berechnung des Hedges'g erfolgte, wenn die SMD statistisch signifikant war. Fehlende Werte wurden durch MI-MAR ersetzt.
CB-03-01/26	Entsprechend CB-03-01/25
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.	

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
CB-03-01/25	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CB-03-01/26	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-26 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Aufgrund des doppelblinden Designs beider Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Die Auswertung der Läsionen erfolgte auf Basis der ITT-Population. Da der Anteil der imputierten Werte zwischen 7,8% und 13,6% (CB-03-01/25) sowie zwischen 8,6% und 13,1% (CB-03-01/26) liegt, kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Läsionen als „niedrig“ eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Anzahl entzündlicher Läsionen – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Nase						
353	2,48 (3,39)	-1,45 (0,10)	355	2,39 (2,86)	-1,05 (0,10)	-0,40 [-0,67; -0,12] 0,0048 -0,21 [-0,35; -0,06] 0,0064
Restliches Gesicht						
353	39,92 (11,28)	-17,79 (0,87)	355	40,55 (11,76)	-14,46 (0,87)	-3,33 [-5,76; -0,90] 0,0073 -0,20 [-0,35; -0,06] 0,0071
Gesamtes Gesicht						
353	42,40 (11,77)	-19,39 (0,92)	355	42,94 (12,31)	-15,49 (0,91)	-3,90 [-6,46; -1,34] 0,0029 -0,23 [-0,37; -0,08] 0,0028
Analysepopulation: ITT Die Methodik ist Tabelle 4-25 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Bezüglich der entzündlichen Läsionen zeigt sich sowohl für die Nase (Hedges'g: -0,21 [-0,35; -0,06]; p=0,0064) als auch für das restliche Gesicht (Hedges'g: -0,20 [-0,35; -0,06]; p=0,0071) ein statistisch signifikanter Vorteil von Clascoteron gegenüber der Vehikel-Creme. Daraus ergibt sich auch ein Vorteil für das gesamte Gesicht (Hedges'g: -0,23 [-0,37; -0,08]; p=0,0028).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Nase						
353	11,04 (13,32)	-5,97 (0,31)	355	11,07 (13,53)	-4,66 (0,32)	-1,30 [-2,15; -0,45] 0,0027 -0,22 [-0,37; -0,07] 0,0036
Restliches Gesicht						
353	48,03 (19,72)	-13,56 (1,36)	355	49,63 (20,90)	-8,89 (1,29)	-4,68 [-8,35; -1,01] 0,0127 -0,19 [-0,33; -0,04] 0,0130
Gesamtes Gesicht						
353	59,07 (22,19)	-19,44 (1,39)	355	60,70 (22,09)	-13,13 (1,39)	-6,30 [-10,20; -2,41] 0,0016 -0,24 [-0,39; -0,09] 0,0015
Analysepopulation: ITT Die Methodik ist Tabelle 4-25 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Bezüglich der nicht-entzündlichen Läsionen zeigt sich sowohl für die Nase (Hedges'g: -0,22 [-0,37; -0,07]; p=0,0036) als auch für das restliche Gesicht (Hedges'g: -0,19 [-0,33; -0,04]; p=0,0130) ein statistisch signifikanter Vorteil von Clascoteron gegenüber der Vehikel-Creme. Daraus ergibt sich auch ein Vorteil für das gesamte Gesicht (Hedges'g: -0,24 [-0,39; -0,09]; p=0,0015).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anzahl Läsionen gesamt – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Nase						
353	13,53 (14,07)	-7,49 (0,36)	355	13,46 (13,98)	-5,79 (0,37)	-1,70 [-2,68; -0,73] 0,0007 -0,25 [-0,40; -0,10] 0,0009
Restliches Gesicht						
353	87,94 (22,81)	-31,42 (1,87)	355	90,17 (25,32)	-23,69 (1,79)	-7,72 [-12,75; -2,70] 0,0027 -0,22 [-0,37; -0,08] 0,0030

Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Gesamtes Gesicht						
353	101,47 (25,12)	-39,18 (1,99)	355	103,64 (26,13)	-28,86 (1,96)	-10,32 [-15,68; -4,96] 0,0002 -0,28 [-0,42; -0,13] 0,0002
Analysepopulation: ITT Die Methodik ist Tabelle 4-25 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Bezüglich der gesamten Läsionen zeigt sich sowohl für die Nase (Hedges'g: -0,25 [-0,40; -0,10]; p=0,0009) als auch für das restliche Gesicht (Hedges'g: -0,22 [-0,37; -0,08]; p=0,0030) ein statistisch signifikanter Vorteil von Clascoteron gegenüber der Vehikel-Creme. Daraus ergibt sich auch ein Vorteil für das gesamte Gesicht (Hedges'g: -0,28 [-0,42; -0,13]; p=0,0002).

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Anzahl entzündlicher Läsionen – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Nase						
369	2,36 (3,03)	-1,44 (0,09)	363	2,54 (3,00)	-1,06 (0,09)	-0,38 [-0,62; -0,14] 0,0017 -0,23 [-0,38; -0,09] 0,0019
Restliches Gesicht						
369	40,52 (11,94)	-18,65 (0,78)	363	38,77 (10,15)	-11,43 (0,83)	-7,21 [-9,40; -5,02] <0,0001 -0,47 [-0,62; -0,32] <0,0001
Gesamtes Gesicht						
369	42,88 (12,20)	-20,02 (0,86)	363	41,31 (10,96)	-12,61 (0,87)	-7,41 [-9,78; -5,04] <0,0001 -0,45 [-0,59; -0,30] <0,0001
Analysepopulation: ITT Die Methodik ist Tabelle 4-25 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Bezüglich der entzündlichen Läsionen zeigt sich sowohl für die Nase (Hedges'g: -0,23 [-0,38; -0,09]; p=0,0019) als auch für das restliche Gesicht (Hedges'g: -0,47 [-0,62; -0,32]; p<0,0001) ein statistisch signifikanter Vorteil von Clascoteron gegenüber der Vehikel-Creme.

Daraus ergibt sich auch ein Vorteil für das gesamte Gesicht (Hedges'g: -0,45 [-0,59; -0,30]; $p < 0,0001$).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Nase						
369	8,80 (9,33)	-3,69 (0,45)	363	8,89 (8,69)	-1,23 (0,46)	-2,46 [-3,69; -1,23] <0,0001 -0,28 [-0,43; -0,14] 0,0001
Restliches Gesicht						
369	54,02 (19,88)	-15,34 (1,20)	363	54,42 (18,61)	-9,39 (1,20)	-5,94 [-9,22; -2,67] 0,0004 -0,26 [-0,41; -0,11] 0,0005
Gesamtes Gesicht						
369	62,81 (21,37)	-19,37 (1,36)	363	63,31 (20,52)	-10,92 (1,43)	-8,44 [-12,37; -4,51] <0,0001 -0,32 [-0,46; -0,17] <0,0001
Analysepopulation: ITT						
Die Methodik ist Tabelle 4-25 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Bezüglich der nicht-entzündlichen Läsionen zeigt sich sowohl für die Nase (Hedges'g: -0,28 [-0,43; -0,14]; $p = 0,0001$) als auch für das restliche Gesicht (Hedges'g: -0,26 [-0,41; -0,11]; $p = 0,0005$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Clascoteron gegenüber der Vehikel-Creme. Daraus ergibt sich auch ein Vorteil für das gesamte Gesicht (Hedges'g: -0,32 [-0,46; -0,17]; $p < 0,0001$).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Anzahl Läsionen gesamt – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Nase						
369	11,16 (10,90)	-5,07 (0,47)	363	11,43 (10,40)	-2,31 (0,52)	-2,77 [-4,15; -1,38] 0,0001 -0,29 [-0,44; -0,15] <0,0001

Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Restliches Gesicht						
369	94,53 (24,07)	-34,61 (1,75)	363	93,20 (21,41)	-21,24 (1,78)	-13,37 [-18,37; -8,38] <0,0001 -0,40 [-0,54; -0,25] <0,0001
Gesamtes Gesicht						
369	105,69 (25,76)	-40,27 (1,93)	363	104,63 (24,18)	-23,70 (1,98)	-16,57 [-22,04; -11,09] <0,0001 -0,44 [-0,59; -0,30] <0,0001
Analysepopulation: ITT Die Methodik ist Tabelle 4-25 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Bezüglich der gesamten Läsionen zeigt sich sowohl für die Nase (Hedges'g: -0,29 [-0,44; -0,15]; $p < 0,0001$) als auch für das restliche Gesicht (Hedges'g: -0,40 [-0,54; -0,25]; $p < 0,0001$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Clascoteron gegenüber der Vehikel-Creme. Daraus ergibt sich auch ein Vorteil für das gesamte Gesicht (Hedges'g: -0,44 [-0,59; -0,30]; $p < 0,0001$).

Sämtliche Ergebnisse zu den prozentualen Änderungen sind dem Anhang 4-G zu entnehmen, unterstützen aber die Ergebnisse der absoluten Änderungen.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, es wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Die allgemeine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
CB-03-01/25	Folgende UE werden in der Nutzenbewertung dargestellt: • Gesamtraten für UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • UE, die zum Tod führten • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse • UE nach SOC und PT (gemäß Dossievorlage): jeglichen Schweregrads, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie UE, die zum Therapieabbruch führten UE wurden in den beiden Studien zu Baseline (Visite 1) sowie zu Woche 4 (Visite 2), Woche 8 (Visite 3) und Woche 12 (Visite 4) erhoben. Sollte der Prüfarzt von einem SUE erfahren haben (unabhängig vom Zusammenhang mit der Behandlung), das innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der Behandlung auftrat, musste das SUE dokumentiert werden. Die Analyse zur absoluten sowie prozentualen Änderung basiert auf dem SAS. Die statistische Analyse erfolgte auf Basis von Ereigniszeitanalysen bis zum ersten Auftreten eines UE auf Basis eines Cox-proportional Hazard Modells mit Behandlung als Kovariate. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Studienabschlusses bzw. des Studienabbruchs zensiert. Es wurde entsprechend der Effektschätzer HR mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert berechnet. Des Weiteren werden Kaplan-Meyer-Kurven inklusive Patienten unter Risiko sowie der zensierten Patientenanzahl im Zeitverlauf dargestellt. Diese befinden sich in Anhang 4-G. Ebenfalls dem Anhang 4-G zu entnehmen sind die ergänzenden binären Analysen der UE, in welchen die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert berichtet werden. Alle weiteren Analysen sind ebenfalls dem Anhang 4-G zu entnehmen.
CB-03-01/26	Entsprechend CB-03-01/25
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.	

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit 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
CB-03-01/25	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CB-03-01/26	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-34 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Aufgrund des doppelblinden Designs beider Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Die Auswertung der Verträglichkeit erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS), welches der ITT-Population entspricht. Es kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Verträglichkeit als „niedrig“ eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Clascoteron	Vehikel	Clascoteron vs. Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert
Jegliche UE	40/353 (11,3)	41/355 (11,5)	1,00 [0,64; 1,54]; p=0,9847
SUE	0/353 (0,0)	1/355 (0,3)	NA [NA; NA]; p=NA
Schwere UE	0/353 (0,0)	2/355 (0,6)	NA [NA; NA]; p=NA
UE, die zum Tod führten	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)	NA [NA; NA]; p=NA
UE, die zum Abbruch führten	3/353 (0,8)	6/355 (1,7)	0,50 [0,13; 2,00]; p=0,3281
Analysepopulation: SAS Die Methodik ist Tabelle 4-33 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.			

Für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Clascoteron	Vehikel	Clascoteron vs. Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert
Jegliche UE	42/369 (11,4)	50/363 (13,8)	0,79 [0,52; 1,19]; p=0,2609

Endpunkt	Clascoteron	Vehikel	Clascoteron vs. Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert
SUE	0/369 (0,0)	1/363 (0,3)	NA [NA; NA]; p=NA
Schwere UE	0/369 (0,0)	1/363 (0,3)	NA [NA; NA]; p=NA
UE, die zum Tod führten	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)	NA [NA; NA]; p=NA
UE, die zum Abbruch führten	2/369 (0,5)	8/363 (2,2)	0,24 [0,05; 1,14]; p=0,0729
Analysepopulation: SAS Die Methodik ist Tabelle 4-33 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.			

Für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Clascoteron	Vehikel	Clascoteron vs. Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert
Jegliche UE	40/353 (11,3)	40/355 (11,3)	1,02 [0,66; 1,58]; p=0,9249
SUE	0/353 (0,0)	1/355 (0,3)	NA [NA; NA]; p=NA
Schwere UE	0/353 (0,0)	1/355 (0,3)	NA [NA; NA]; p=NA
UE, die zum Therapieabbruch führten	3/353 (0,8)	4/355 (1,1)	0,75 [0,17; 3,36]; p=0,7092
Analysepopulation: SAS Die Methodik ist Tabelle 4-33 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.			

Für die unerwünschten Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Clascoteron	Vehikel	Clascoteron vs. Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert
Jegliche UE	41/369 (11,1)	47/363 (13,0)	0,82 [0,54; 1,25]; p=0,3533
SUE	0/369 (0,0)	1/363 (0,3)	NA [NA; NA]; p=NA
Schwere UE	0/369 (0,0)	1/363 (0,3)	NA [NA; NA]; p=NA
UE, die zum Therapieabbruch führten	2/369 (0,5)	5/363 (1,4)	0,39 [0,07; 1,99]; p=0,2560
Analysepopulation: SAS Die Methodik ist Tabelle 4-33 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.			

Für die unerwünschten Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme.

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-39: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Clascoteron	Vehikel	Clascoteron vs. Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
PT Gesamt	16/353 (4,5)	19/355 (5,4)	0,85 [0,44; 1,65]; p=0,6288
PT Nasopharyngitis	6/353 (1,7)	12/355 (3,4)	0,50 [0,19; 1,34]; p=0,1672
Analysepopulation: SAS Die Methodik ist Tabelle 4-33 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.			

Für jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Clascoteron	Vehikel	Clascoteron vs. Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
PT Gesamt	1/353 (0,3)	3/355 (0,8)	0,34 [0,03; 3,22]; p=0,3439
PT Allergische Reaktion an der Applikationsstelle	1/353 (0,3)	0/355 (0,0)	NA [NA; NA]; p=NA
PT Schmerzen an der Applikationsstelle	0/353 (0,0)	2/355 (0,6)	NA [NA; NA]; p=NA
PT Urtikaria an der Applikationsstelle	0/353 (0,0)	1/355 (0,3)	NA [NA; NA]; p=NA
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
PT Gesamt	0/353 (0,0)	2/355 (0,6)	NA [NA; NA]; p=NA
PT Dermatitis an der Applikationsstelle	0/353 (0,0)	1/355 (0,3)	NA [NA; NA]; p=NA
PT Pruritus an der Applikationsstelle	0/353 (0,0)	1/355 (0,3)	NA [NA; NA]; p=NA
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
PT Gesamt	1/353 (0,3)	0/355 (0,0)	NA [NA; NA]; p=NA
PT Schmerzen im Oropharynx	1/353 (0,3)	0/355 (0,0)	NA [NA; NA]; p=NA
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
PT Gesamt	1/353 (0,3)	0/355 (0,0)	NA [NA; NA]; p=NA
PT Talgdrüsenhyperplasie	1/353 (0,3)	0/355 (0,0)	NA [NA; NA]; p=NA
Analysepopulation: SAS Die Methodik ist Tabelle 4-33 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.			

Für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Clascoteron	Vehikel	Clascoteron vs. Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
PT Gesamt	19/369 (5,1)	18/363 (5,0)	1,00 [0,53; 1,91]; p=0,9907
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
PT Gesamt	3/369 (0,8)	13/363 (3,6)	0,22 [0,06; 0,78]; p= 0,0187
Analysepopulation: SAS Die Methodik ist Tabelle 4-33 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.			

Für jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ergibt sich für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ein statistisch signifikanter Vorteil für Clascoteron im Vergleich zur Vehikel-Creme (Hazard Ratio [HR]: 0,22 [0,06; 0,78]; p=0,0187).

Ansonsten ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Clascoteron	Vehikel	Clascoteron vs. Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
PT Gesamt	0/369 (0,0)	4/363 (1,1)	NA [NA; NA]; p=NA
PT Schmerzen an der Applikationsstelle	0/369 (0,0)	1/363 (0,3)	NA [NA; NA]; p=NA
PT Erythem an der Applikationsstelle	0/369 (0,0)	2/363 (0,6)	NA [NA; NA]; p=NA
PT Knötchen an der Applikationsstelle	0/369 (0,0)	1/363 (0,3)	NA [NA; NA]; p=NA
PT Pruritus an der Applikationsstelle	0/369 (0,0)	2/363 (0,6)	NA [NA; NA]; p=NA

Endpunkt	Clascoteron	Vehikel	Clascoteron vs. Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
PT Gesamt	2/369 (0,5)	4/363 (1,1)	0,49 [0,09; 2,65]; p=0,4044
PT Akne	0/369 (0,0)	3/363 (0,8)	NA [NA; NA]; p=NA
PT Kontaktdermatitis	1/369 (0,3)	0/363 (0,0)	NA [NA; NA]; p=NA
PT Änderungen der Haarfarbe	1/369 (0,3)	0/363 (0,0)	NA [NA; NA]; p=NA
PT Hautreizung	0/369 (0,0)	1/363 (0,3)	NA [NA; NA]; p=NA
Analysepopulation: SAS Die Methodik ist Tabelle 4-33 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.			

Für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, es wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Die allgemeine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert.

4.3.1.3.1.5 Lokale Verträglichkeit

Tabelle 4-43: Operationalisierung von lokale Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
CB-03-01/25	Neben der Erhebung der UE (Abschnitt 4.3.1.3.1.4) erfolgte außerdem die Auswertung nach lokaler Verträglichkeit. Hierzu wurden die Symptome Ödem, Erythem, Pruritus, Schuppung/Trockenheit, Atrophie der Haut, Stechen/Verbrennung, Striae Rubrae (Streifen) sowie Teleangiektasie auf einer vier- bzw. fünfstufigen Skala (0 [kein] – 3 [schwer] bzw. 0 [kein] – 4 [schwer]) eingestuft. Die Erhebung erfolgte im gesamten Gesicht zu Baseline (Visite 1; vor und nach der Behandlung) sowie zu Woche 4 (Visite 2), Woche 8 (Visite 3) und Woche 12 (Visite 4). Die Analyse zur absoluten sowie prozentualen Änderung basiert auf dem SAS. Die statistische Analyse erfolgte deskriptiv.
CB-03-01/26	Entsprechend CB-03-01/25
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.	

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für lokale Verträglichkeit 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
CB-03-01/25	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CB-03-01/26	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-44 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Aufgrund des doppelblinden Designs beider Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Die Auswertung der lokalen Verträglichkeit erfolgte auf Basis des SAS, welches der ITT-Population entspricht. Es kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die lokale Verträglichkeit als „niedrig“ eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für lokale Verträglichkeit aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Clascoteron	Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Ödem		
Baseline (Visite 1) - Vor der Anwendung		
0 - Kein	322/353 (91,2)	323/355 (91,0)
1 - Minimal	20/353 (5,7)	26/355 (7,3)
2 - Mild	7/353 (2,0)	5/355 (1,4)
3 - Moderat	4/353 (1,1)	1/355 (0,3)
4 - Schwer	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
Nicht erhoben	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)

Erhebungszeitpunkt	Clascoteron	Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 12 (Visite 4 = Tag 85±10)		
0 - Kein	293/353 (83,0)	299/355 (84,2)
1 - Minimal	6/353 (1,7)	9/355 (2,5)
2 - Mild	3/353 (0,8)	2/355 (0,6)
3 - Moderat	0/353 (0,0)	1/355 (0,3)
4 - Schwer	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
Nicht erhoben	51/353 (14,4)	44/355 (12,4)
Erythem		
Baseline (Visite 1) - Vor der Anwendung		
0 - Kein	242/353 (68,6)	251/355 (70,7)
1 - Minimal	69/353 (19,5)	71/355 (20,0)
2 - Mild	29/353 (8,2)	25/355 (7,0)
3 - Moderat	12/353 (3,4)	8/355 (2,3)
4 - Schwer	1/353 (0,3)	0/355 (0,0)
Nicht erhoben	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)

Erhebungszeitpunkt	Clascoteron	Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 12 (Visite 4 = Tag 85±10)		
0 - Kein	245/353 (69,4)	249/355 (70,1)
1 - Minimal	34/353 (9,6)	42/355 (11,8)
2 - Mild	20/353 (5,7)	14/355 (3,9)
3 - Moderat	3/353 (0,8)	6/355 (1,7)
4 - Schwer	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
Nicht erhoben	51/353 (14,4)	44/355 (12,4)
Pruritus		
Baseline (Visite 1) - Vor der Anwendung		
0 - Kein	325/353 (92,1)	327/355 (92,1)
1 - Mild	25/353 (7,1)	25/355 (7,0)
2 - Moderat	3/353 (0,8)	3/355 (0,8)
3 - Schwer	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
Nicht erhoben	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
Woche 12 (Visite 4 = Tag 85±10)		
0 - Kein	290/353 (82,2)	296/355 (83,4)
1 - Mild	9/353 (2,5)	7/355 (2,0)
2 - Moderat	2/353 (0,6)	6/355 (1,7)
3 - Schwer	1/353 (0,3)	2/355 (0,6)
Nicht erhoben	51/353 (14,4)	44/355 (12,4)

Erhebungszeitpunkt	Clascoteron	Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Schuppung/Trockenheit		
Baseline (Visite 1) - Vor der Anwendung		
0 - Kein	296/353 (83,9)	290/355 (81,7)
1 - Minimal	46/353 (13,0)	52/355 (14,6)
2 - Mild	9/353 (2,5)	12/355 (3,4)
3 - Moderat	2/353 (0,6)	1/355 (0,3)
4 - Schwer	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
Nicht erhoben	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
Woche 12 (Visite 4 = Tag 85±10)		
0 - Kein	274/353 (77,6)	273/355 (76,9)
1 - Minimal	20/353 (5,7)	32/355 (9,0)
2 - Mild	8/353 (2,3)	6/355 (1,7)
3 - Moderat	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
4 - Schwer	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
Nicht erhoben	51/353 (14,4)	44/355 (12,4)

Erhebungszeitpunkt	Clascoteron	Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Atrophie der Haut		
Baseline (Visite 1) - Vor der Anwendung		
0 - Kein	330/353 (93,5)	336/355 (94,6)
1 - Minimal	13/353 (3,7)	15/355 (4,2)
2 - Mild	8/353 (2,3)	3/355 (0,8)
3 - Moderat	2/353 (0,6)	1/355 (0,3)
4 - Schwer	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
Nicht erhoben	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
Woche 12 (Visite 4 = Tag 85±10)		
0 - Kein	285/353 (80,7)	290/355 (81,7)
1 - Minimal	10/353 (2,8)	17/355 (4,8)
2 - Mild	7/353 (2,0)	4/355 (1,1)
3 - Moderat	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
4 - Schwer	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
Nicht erhoben	51/353 (14,4)	44/355 (12,4)

Erhebungszeitpunkt	Clascoteron	Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Stechen/Verbrennung		
Baseline (Visite 1) - Vor der Anwendung		
0 - Kein	336/353 (95,2)	338/355 (95,2)
1 - Mild	16/353 (4,5)	17/355 (4,8)
2 - Moderat	1/353 (0,3)	0/355 (0,0)
3 - Schwer	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
Nicht erhoben	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
Woche 12 (Visite 4 = Tag 85±10)		
0 - Kein	299/353 (84,7)	305/355 (85,9)
1 - Mild	2/353 (0,6)	4/355 (1,1)
2 - Moderat	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
3 - Schwer	1/353 (0,3)	2/355 (0,6)
Nicht erhoben	51/353 (14,4)	44/355 (12,4)
Striae Rubrae (Streifen)		
Baseline (Visite 1) - Vor der Anwendung		
0 - Kein	348/353 (98,6)	347/355 (97,7)
1 - Minimal	3/353 (0,8)	6/355 (1,7)
2 - Mild	2/353 (0,6)	2/355 (0,6)
3 - Moderat	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
4 - Schwer	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
Nicht erhoben	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)

Erhebungszeitpunkt	Clascoteron	Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 12 (Visite 4 = Tag 85±10)		
0 - Kein	295/353 (83,6)	307/355 (86,5)
1 - Minimal	6/353 (1,7)	3/355 (0,8)
2 - Mild	1/353 (0,3)	1/355 (0,3)
3 - Moderat	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
4 - Schwer	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
Nicht erhoben	51/353 (14,4)	44/355 (12,4)
Telangiektasie		
Baseline (Visite 1) - Vor der Anwendung		
0 - Kein	335/353 (94,9)	331/355 (93,2)
1 - Minimal	11/353 (3,1)	17/355 (4,8)
2 - Mild	7/353 (2,0)	5/355 (1,4)
3 - Moderat	0/353 (0,0)	2/355 (0,6)
4 - Schwer	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
Nicht erhoben	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)

Erhebungszeitpunkt	Clascoteron	Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 12 (Visite 4 = Tag 85±10)		
0 - Kein	297/353 (84,1)	296/355 (83,4)
1 - Minimal	3/353 (0,8)	13/355 (3,7)
2 - Mild	2/353 (0,6)	2/355 (0,6)
3 - Moderat	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
4 - Schwer	0/353 (0,0)	0/355 (0,0)
Nicht erhoben	51/353 (14,4)	44/355 (12,4)
Die Ergebnisse aller weiteren Visiten sind dem Anhang 4-G zu entnehmen. Analysepopulation: SAS Die Methodik ist Tabelle 4-43 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

Fast alle Patienten wiesen bei Baseline kein Ödem auf. Zu Woche 12 waren die Anteile der Patienten in beiden Studienarmen mit keinem, minimalem oder mildem Ödem sehr ähnlich, wobei der größte Anteil weiterhin kein Ödem aufwies. Kein Erythem hatten etwa 70% der Patienten in beiden Studienarmen, etwa 20% wiesen minimale Erytheme auf. Diese Ergebnisse bestätigen sich zu Woche 12, wobei in beiden Studienarmen nur noch knappe 10% der Patienten minimale Erytheme aufwiesen.

Fast alle Patienten wiesen in beiden Studienarmen keinen Pruritus auf, sowohl zu Baseline als auch zu Woche 12.

Der Anteil der Patienten mit keiner und minimaler bis milder/moderater Schuppung/Trockenheit war zu Baseline ausgeglichen. Auch zu Woche 12 waren die Anteile ausgeglichen, außer für die minimale Schuppung/Trockenheit. Der Anteil der Patienten unter der Vehikel-Creme war hier fast doppelt so hoch wie unter Clascoteron.

Sowohl für die Atrophie der Haut sowie Stechen/Verbrennung als auch Striae Rubrae (Streifen) war der Anteil der Patienten sowohl zu Baseline als auch zu Woche 12 über beide Studienarme hinweg vergleichbar.

Für die Telangiektasie zeigt sich zu Woche 12 in der Ausprägung minimal ein Unterschied zugunsten der Patienten im Clascoteron-Arm, alle weiteren Anteile sind zu beiden Zeitpunkten vergleichbar.

Über alle Items hinweg zeigt sich, dass zu Baseline bei allen Patienten die entsprechenden Ausprägungen erhoben und entsprechend zugewiesen wurden, während zu Woche 12 der Anteil der Nicht-Erhebung bei 14,4% im Clascoteron- und bei 12,4% im Vehikel-Arm lag.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für lokale Verträglichkeit aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkt	Clascoteron	Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Ödem		
Baseline (Visite 1) - Vor der Anwendung		
0 - Kein	342/369 (92,7)	334/363 (92,0)
1 - Minimal	19/369 (5,1)	16/363 (4,4)
2 - Mild	6/369 (1,6)	13/363 (3,6)
3 - Moderat	2/369 (0,5)	0/363 (0,0)
4 - Schwer	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
Nicht erhoben	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
Woche 12 (Visite 4 = Tag 85±10)		
0 - Kein	310/369 (84,0)	297/363 (81,8)
1 - Minimal	10/369 (2,7)	11/363 (3,0)
2 - Mild	8/369 (2,2)	5/363 (1,4)
3 - Moderat	0/369 (0,0)	1/363 (0,3)
4 - Schwer	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
Nicht erhoben	41/369 (11,1)	49/363 (13,5)

Erhebungszeitpunkt	Clascoteron	Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erythem		
Baseline (Visite 1) - Vor der Anwendung		
0 - Kein	246/369 (66,7)	243/363 (66,9)
1 - Minimal	79/369 (21,4)	72/363 (19,8)
2 - Mild	30/369 (8,1)	36/363 (9,9)
3 - Moderat	13/369 (3,5)	11/363 (3,0)
4 - Schwer	1/369 (0,3)	1/363 (0,3)
Nicht erhoben	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
Woche 12 (Visite 4 = Tag 85±10)		
0 - Kein	253/369 (68,6)	243/363 (66,9)
1 - Minimal	52/369 (14,1)	50/363 (13,8)
2 - Mild	20/369 (5,4)	16/363 (4,4)
3 - Moderat	3/369 (0,8)	5/363 (1,4)
4 - Schwer	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
Nicht erhoben	41/369 (11,1)	49/363 (13,5)

Erhebungszeitpunkt	Clascoteron	Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Pruritus		
Baseline (Visite 1) - Vor der Anwendung		
0 - Kein	331/369 (89,7)	329/363 (90,6)
1 - Mild	29/369 (7,9)	29/363 (8,0)
2 - Moderat	9/369 (2,4)	5/363 (1,4)
3 - Schwer	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
Nicht erhoben	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
Woche 12 (Visite 4 = Tag 85±10)		
0 - Kein	307/369 (83,2)	296/363 (81,5)
1 - Mild	13/369 (3,5)	11/363 (3,0)
2 - Moderat	6/369 (1,6)	6/363 (1,7)
3 - Schwer	1/369 (0,3)	1/363 (0,3)
Nicht erhoben	42/369 (11,4)	49/363 (13,5)
Schuppung/Trockenheit		
Baseline (Visite 1) - Vor der Anwendung		
0 - Kein	337/369 (91,3)	330/363 (90,9)
1 - Minimal	24/369 (6,5)	22/363 (6,1)
2 - Mild	8/369 (2,2)	9/363 (2,5)
3 - Moderat	0/369 (0,0)	2/363 (0,6)
4 - Schwer	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
Nicht erhoben	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)

Erhebungszeitpunkt	Clascoteron	Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 12 (Visite 4 = Tag 85±10)		
0 - Kein	305/369 (82,7)	297/363 (81,8)
1 - Minimal	20/369 (5,4)	14/363 (3,9)
2 - Mild	3/369 (0,8)	3/363 (0,8)
3 - Moderat	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
4 - Schwer	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
Nicht erhoben	41/369 (11,1)	49/363 (13,5)
Atrophie der Haut		
Baseline (Visite 1) - Vor der Anwendung		
0 - Kein	317/369 (85,9)	330/363 (90,9)
1 - Minimal	30/369 (8,1)	18/363 (5,0)
2 - Mild	15/369 (4,1)	8/363 (2,2)
3 - Moderat	5/369 (1,4)	3/363 (0,8)
4 - Schwer	2/369 (0,5)	4/363 (1,1)
Nicht erhoben	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)

Erhebungszeitpunkt	Clascoteron	Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 12 (Visite 4 = Tag 85±10)		
0 - Kein	283/369 (76,7)	284/363 (78,2)
1 - Minimal	29/369 (7,9)	20/363 (5,5)
2 - Mild	11/369 (3,0)	5/363 (1,4)
3 - Moderat	3/369 (0,8)	4/363 (1,1)
4 - Schwer	2/369 (0,5)	1/363 (0,3)
Nicht erhoben	41/369 (11,1)	49/363 (13,5)
Stechen/Verbrennung		
Baseline (Visite 1) - Vor der Anwendung		
0 - Kein	348/369 (94,3)	354/363 (97,5)
1 - Mild	17/369 (4,6)	9/363 (2,5)
2 - Moderat	3/369 (0,8)	0/363 (0,0)
3 - Schwer	1/369 (0,3)	0/363 (0,0)
Nicht erhoben	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
Woche 12 (Visite 4 = Tag 85±10)		
0 - Kein	322/369 (87,3)	309/363 (85,1)
1 - Mild	4/369 (1,1)	5/363 (1,4)
2 - Moderat	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
3 - Schwer	1/369 (0,3)	0/363 (0,0)
Nicht erhoben	42/369 (11,4)	49/363 (13,5)

Erhebungszeitpunkt	Clascoteron	Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Striae Rubrae (Streifen)		
Baseline (Visite 1) - Vor der Anwendung		
0 - Kein	344/369 (93,2)	342/363 (94,2)
1 - Minimal	16/369 (4,3)	15/363 (4,1)
2 - Mild	8/369 (2,2)	4/363 (1,1)
3 - Moderat	1/369 (0,3)	2/363 (0,6)
4 - Schwer	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
Nicht erhoben	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
Woche 12 (Visite 4 = Tag 85±10)		
0 - Kein	305/369 (82,7)	293/363 (80,7)
1 - Minimal	13/369 (3,5)	19/363 (5,2)
2 - Mild	10/369 (2,7)	1/363 (0,3)
3 - Moderat	0/369 (0,0)	1/363 (0,3)
4 - Schwer	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
Nicht erhoben	41/369 (11,1)	49/363 (13,5)

Erhebungszeitpunkt	Clascoteron	Vehikel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Telangiektasie		
Baseline (Visite 1) - Vor der Anwendung		
0 - Kein	346/369 (93,8)	346/363 (95,3)
1 - Minimal	17/369 (4,6)	11/363 (3,0)
2 - Mild	4/369 (1,1)	6/363 (1,7)
3 - Moderat	2/369 (0,5)	0/363 (0,0)
4 - Schwer	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
Nicht erhoben	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
Woche 12 (Visite 4 = Tag 85±10)		
0 - Kein	315/369 (85,4)	305/363 (84,0)
1 - Minimal	8/369 (2,2)	6/363 (1,7)
2 - Mild	5/369 (1,4)	2/363 (0,6)
3 - Moderat	0/369 (0,0)	1/363 (0,3)
4 - Schwer	0/369 (0,0)	0/363 (0,0)
Nicht erhoben	41/369 (11,1)	49/363 (13,5)
Die Ergebnisse aller weiteren Visiten sind dem Anhang 4-G zu entnehmen. Analysepopulation: SAS Die Methodik ist Tabelle 4-43 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

Auch in der Studie CB-03-01/26 sind die Anteile der Patienten je Ausprägung über die Items und Studienarme hinweg vergleichbar. Der Anteil der Patienten, für die das entsprechende Item nicht erhoben wurde, liegen auch hier zu Baseline in beiden Studienarmen bei 0%, zu Woche 12 bei ca. 11% im Clascoteron- und ca. 14% im Vehikel-Arm.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, es wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Die allgemeine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen

Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte (außer der lokalen Verträglichkeit) der beiden Studien CB-03-01/25 sowie CB-03-01/26 gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 erläuterten statistischen Methodik dargestellt. Dort findet sich auch eine Übersicht über die betrachteten Subgruppen.

Wenn für eine Interaktion ein p-Wert des Interaktionstests $<0,05$ in einer Subgruppe vorliegt, werden die Subgruppenanalysen in diesem Abschnitt dargestellt und anschließend deren Belegkraft erörtert. Subgruppenanalysen ohne einen signifikanten Interaktionstest befinden sich in Anhang 4-G. Subgruppenanalysen wurden berechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens zehn Patienten umfasste und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Aufgrund der Vielzahl der Subgruppenanalysen können auch rein zufällig 5% der Tests einen p-Wert $<0,05$ haben, welche dann zu falsch positiven Aussagen führen können.

Tabelle 4-47 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für RCT CB-03-01/25 sowie RCT CB-03-01/26

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	IGA
Morbidität				
Therapieerfolgsrate – Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA im Gesicht sowie eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht	○	○	○	○
Therapieerfolgsrate – Anteil der Patienten mit mindestens einer 15%-Reduktion des IGA im Gesicht	○	○	○	○
Anzahl der entzündlichen Läsionen zu Woche 12 – absolute & prozentuale Änderung: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht	○	○	○	○
Anzahl der nicht-entzündlichen Läsionen zu Woche 12 – absolute & prozentuale Änderung: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht	○	○	○	○
Anzahl aller Läsionen zu Woche 12 – absolute & prozentuale Änderung: Nase, restliches Gesicht sowie gesamtes Gesicht	○	○	○	○
Sicherheit				
Jegliche UE	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	○	○	○	○
UE, die zum Tod führten	○	○	○	○
UE, die zum Therapieabbruch führten	○	○	○	○
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.				

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-48 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-48: Interaktionsterm-Matrix für die Studie CB-03-01/25

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	IGA
Morbidität				
Therapieerfolgsrate				
Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA im Gesicht sowie eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht	0,1563	0,6446	0,7192	0,2287
Anteil der Patienten mit mindestens einer 15%-Reduktion des IGA im Gesicht	0,9645	0,2173	0,2859	0,0752
Anzahl der entzündlichen Läsionen zu Woche 12				
Absolute Änderung im Nasenbereich	0,3772	0,2564	0,1128	0,7234
Prozentuale Änderung im Nasenbereich	0,4339	0,6506	0,2985	0,1073
Absolute Änderung im restlichen Gesicht	0,7571	0,7132	0,0080	0,2670
Prozentuale Änderung im restlichen Gesicht	0,5091	0,9450	0,0011	0,2590
Absolute Änderung im gesamten Gesicht	0,8460	0,6345	0,0090	0,3111
Prozentuale Änderung im gesamten Gesicht	0,7598	0,8021	0,0026	0,3050
Anzahl der nicht-entzündlichen Läsionen zu Woche 12				
Absolute Änderung im Nasenbereich	0,2995	0,0456	0,0417	0,0245
Prozentuale Änderung im Nasenbereich	0,6341	0,2927	0,2705	0,4742
Absolute Änderung im restlichen Gesicht	0,0269	0,6628	<0,0001	0,1784
Prozentuale Änderung im restlichen Gesicht	0,0106	0,4489	<0,0001	0,5847
Absolute Änderung im gesamten Gesicht	0,0576	0,9297	<0,0001	0,5520
Prozentuale Änderung im gesamten Gesicht	0,0169	0,7889	<0,0001	0,6982
Anzahl der Läsionen gesamt zu Woche 12				
Absolute Änderung im Nasenbereich	0,1830	0,0485	0,0360	0,0588
Prozentuale Änderung im Nasenbereich	0,8284	0,9829	0,3626	0,2775
Absolute Änderung im restlichen Gesicht	0,1127	0,7736	<0,0001	0,8241
Prozentuale Änderung im restlichen Gesicht	0,0598	0,8574	<0,0001	0,8689
Absolute Änderung im gesamten Gesicht	0,1890	0,9193	<0,0001	0,8744
Prozentuale Änderung im gesamten Gesicht	0,0923	0,8741	<0,0001	0,9458
Sicherheit				
Jegliche UE	0,3785	0,1414	0,4371	0,4716
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,3127	0,1608	0,4588	0,6061
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.				

Tabelle 4-49: Interaktionsterm-Matrix für die Studie CB-03-01/26

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	IGA
Morbidität				
Therapieerfolgsrate				
Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA im Gesicht sowie eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht	0,6679	0,5901	0,0240	0,7749
Anteil der Patienten mit mindestens einer 15%-Reduktion des IGA im Gesicht	0,2145	0,0517	0,0589	0,6539
Anzahl der entzündlichen Läsionen zu Woche 12				
Absolute Änderung im Nasenbereich	0,8824	0,3239	0,1282	<0,0001
Prozentuale Änderung im Nasenbereich	0,5453	0,8752	0,0066	0,0356
Absolute Änderung im restlichen Gesicht	0,7995	0,4044	0,0067	0,8319
Prozentuale Änderung im restlichen Gesicht	0,9305	0,5382	0,0039	0,5332
Absolute Änderung im gesamten Gesicht	0,8514	0,4705	0,0078	0,6306
Prozentuale Änderung im gesamten Gesicht	0,8916	0,6871	0,0016	0,4919
Anzahl der nicht-entzündlichen Läsionen zu Woche 12				
Absolute Änderung im Nasenbereich	0,4868	0,6342	0,0536	0,7926
Prozentuale Änderung im Nasenbereich	0,3459	0,8858	0,0173	0,4846
Absolute Änderung im restlichen Gesicht	0,4046	0,3891	0,0490	0,0298
Prozentuale Änderung im restlichen Gesicht	0,9054	0,7656	0,0221	0,1120
Absolute Änderung im gesamten Gesicht	0,3394	0,6395	0,0235	0,1093
Prozentuale Änderung im gesamten Gesicht	0,6789	0,9111	0,0144	0,4703
Anzahl der Läsionen gesamt zu Woche 12				
Absolute Änderung im Nasenbereich	0,5017	0,6737	0,0260	0,3219
Prozentuale Änderung im Nasenbereich	0,6854	0,3413	0,0770	0,8376
Absolute Änderung im restlichen Gesicht	0,6620	0,4877	0,0099	0,1458
Prozentuale Änderung im restlichen Gesicht	0,9755	0,8441	0,0088	0,1894
Absolute Änderung im gesamten Gesicht	0,5425	0,4989	0,0051	0,1726
Prozentuale Änderung im gesamten Gesicht	0,8162	0,9067	0,0044	0,3160

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	IGA
Sicherheit				
UE, die zum Studienabbruch führten	NA	NA	0,9997	NA
UE, die zum Therapieabbruch führten	NA	NA	0,9997	NA
Jegliche UE	0,1057	0,4883	0,5324	0,9151
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,0599	0,3589	0,5786	0,9731
Jegliche UE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,9899	0,9904	0,9996	0,9898
Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.				

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.2.1 Mortalität

Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der unerwünschten Ereignisse und wird daher in Abschnitt 4.3.1.3.2.4 dargestellt.

4.3.1.3.2.2 Therapieerfolgsrate

Es zeigen sich in sämtlichen Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Interaktionen für die RCT CB-03-01/25.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Therapieerfolgsrate aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Clascoteron	Vehikel	Clascoteron vs. Vehikel
	Patienten mit Ereignis n ^a /N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert
Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA im Gesicht sowie eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht			
Subgruppe Region - Interaktionswert p=0,0240			
USA	3,6/47 (7,7)	5,6/46 (12,2)	0,61 [0,13; 2,86] p=0,5255
Europa	71,7/322 (22,3)	17,9/317 (5,6)	3,96 [2,30; 6,82] p<0,0001
a: Patientenzahlen aus nicht-ganzen Zahlen rühren aus der Imputation der fehlenden Werte durch MI-MAR her. Analysepopulation: ITT Die Methodik ist Tabelle 4-21 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.			

Für den Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA im Gesicht sowie eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht zeigen sich Effektmodifikationen für die Subgruppe Region. Es wird allerdings von nicht fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen, da der statistisch signifikante Vorteil in der Ausprägung Europa gleichgerichtet zur Hauptanalyse ist.

4.3.1.3.2.3 Läsionen

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Anzahl entzündlicher Läsionen – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Restliches Gesicht							
Subgruppe Region - Interaktionswert p=0,0080							
USA	251	39,46 (11,16)	-17,35 (1,04)	251	41,14 (11,60)	-15,83 (1,03)	-1,52 [-4,41; 1,38] 0,3042 -0,09 [-0,27; 0,08] 0,3019
Europa	102	41,03 (11,54)	-20,50 (1,66)	104	39,13 (12,07)	-11,75 (1,54)	-8,74 [-13,28; -4,21] 0,0002 -0,54 [-0,81; -0,26] 0,0002
Gesamtes Gesicht							
Subgruppe Region - Interaktionswert p=0,0090							
USA	251	42,12 (11,68)	-18,97 (1,11)	251	43,54 (12,26)	-17,00 (1,09)	-1,97 [-5,05; 1,12] 0,2108 -0,11 [-0,29; 0,06] 0,2058
Europa	102	43,10 (12,04)	-21,97 (1,72)	104	41,49 (12,36)	-12,49 (1,62)	-9,48 [-14,24; -4,71] 0,0001 -0,56 [-0,84; -0,28] <0,0001
Analysepopulation: ITT Die Methodik ist Tabelle 4-25 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.							

Bezüglich der Subgruppenanalysen der entzündlichen Läsionen zeigen sich für das restliche Gesicht sowie das gesamte Gesicht Effektmodifikationen für die Subgruppen Region. Die Schätzer zeigen für beide Kategorien in dieselbe Richtung. Die Schätzer, die auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme hindeuten, zeigen in dieselbe Richtung wie der Haupteffekt. Es wird daher in allen Fällen von nicht fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Nase							
Subgruppe Geschlecht - Interaktionswert p=0,0456							
Männlich	132	11,29 (12,96)	-6,02 (0,52)	140	11,68 (12,96)	-3,52 (0,50)	-2,49 [-3,87; -1,12] 0,0004 -0,42 [-0,66; -0,18] 0,0007
Weiblich	221	10,90 (13,55)	-5,31 (0,43)	215	10,67 (13,90)	-4,68 (0,43)	-0,62 [-1,85; 0,60] 0,3190 -0,10 [-0,28; 0,09] 0,3109
Subgruppe Region - Interaktionswert p=0,0417							
USA	251	7,12 (7,99)	-3,14 (0,32)	251	7,05 (6,73)	-2,50 (0,32)	-0,64 [-1,53; 0,25] 0,1566 -0,13 [-0,30; 0,05] 0,1578
Europa	102	20,70 (18,10)	-11,50 (0,77)	104	20,77 (19,61)	-8,46 (0,81)	-3,04 [-5,18; -0,90] 0,0057 -0,38 [-0,65; -0,10] 0,0073
Subgruppe IGA - Interaktionswert p=0,0245							
3-moderat	292	11,38 (13,67)	-5,77 (0,35)	291	11,30 (14,31)	-4,92 (0,36)	-0,85 [-1,83; 0,13] 0,0890 -0,14 [-0,30; 0,02] 0,0927
4-schwer	61	9,44 (11,44)	-4,70 (0,84)	64	10,03 (9,17)	-1,02 (0,81)	-3,68 [-5,96; -1,39] 0,0018 -0,56 [-0,92; -0,20] 0,0021
Restliches Gesicht							
Subgruppe Alter - Interaktionswert p=0,0269							
9 – <18	157	52,17 (21,95)	-9,03 (2,22)	159	56,61 (22,22)	-9,03 (2,21)	-0,01 [-6,24; 6,23] 0,9985 0,00 [-0,22; 0,22] 0,9985
≥18	196	44,70 (17,08)	-17,07 (1,70)	196	43,96 (17,92)	-8,37 (1,62)	-8,70 [-13,29; -4,11] 0,0003 -0,37 [-0,57; -0,17] 0,0002

Endpunkt	Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Subgruppe Region - Interaktionswert p<0,0001							
USA	251	48,72 (20,04)	-11,22 (1,69)	251	52,31 (20,80)	-12,12 (1,63)	0,90 [-3,74; 5,53] 0,7038 0,03 [-0,14; 0,21] 0,7036
Europa	102	46,31 (18,90)	-19,38 (2,19)	104	43,16 (19,79)	-0,03 (2,13)	-19,35 [-25,46; -13,25] <0,0001 -0,88 [-1,17; -0,59] <0,0001
Gesamtes Gesicht							
Subgruppe Region - Interaktionswert p<0,0001							
USA	251	55,84 (19,99)	-14,82 (1,76)	251	59,35 (20,99)	-14,87 (1,76)	0,05 [-4,95; 5,04] 0,9853 0,00 [-0,17; 0,18] 0,9850
Europa	102	67,01 (25,22)	-31,22 (2,50)	104	63,93 (24,35)	-8,95 (2,44)	-22,27 [-29,20; -15,35] <0,0001 -0,88 [-1,17; -0,60] <0,0001
Analysepopulation: ITT Die Methodik ist Tabelle 4-25 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.							

Bezüglich der Subgruppenanalysen der nicht-entzündlichen Läsionen zeigen sich für das restliche Gesicht Effektmodifikationen für die Subgruppen Alter und Region. Für die beiden Subgruppen zeigen die Schätzer in unterschiedliche Richtungen. Die Schätzer, die auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme hindeuten, zeigen in dieselbe Richtung wie der Haupteffekt. Es wird daher in allen Fällen von nicht fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

Für die Nase zeigen sich Effektmodifikationen bei den Subgruppen Geschlecht, Region und IGA. Da die einzelnen Subgruppenkategorien für alle Subgruppen in dieselbe Richtung zeigen, wird von nicht fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

Für das gesamte Gesicht zeigt sich eine Effektmodifikation für die Subgruppe Region. Die Schätzer zeigen in unterschiedliche Richtungen. Die Schätzer, die auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme hindeuten, zeigen in dieselbe Richtung wie der Haupteffekt. Es wird daher von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Anzahl Läsionen gesamt – Absolute Änderung aus RCT
CB-03-01/25 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Nase							
Subgruppe Geschlecht - Interaktionswert p=0,0485							
Männlich	132	14,20 (14,66)	-7,80 (0,60)	140	14,54 (13,55)	-4,76 (0,59)	-3,04 [-4,68; -1,41] 0,0003 -0,44 [-0,68; -0,20] 0,0004
Weiblich	221	13,12 (13,72)	-6,65 (0,47)	215	12,76 (14,24)	-5,70 (0,47)	-0,95 [-2,25; 0,36] 0,1538 -0,14 [-0,32; 0,05] 0,1573
Subgruppe Region - Interaktionswert p=0,0360							
USA	251	9,77 (10,05)	-4,69 (0,39)	251	9,45 (8,08)	-3,74 (0,40)	-0,95 [-2,03; 0,13] 0,0850 -0,15 [-0,33; 0,02] 0,0861
Europa	102	22,76 (17,85)	-12,87 (0,86)	104	23,13 (19,48)	-9,24 (0,81)	-3,63 [-5,91; -1,35] 0,0019 -0,43 [-0,70; -0,15] 0,0025
Restliches Gesicht							
Subgruppe Region - Interaktionswert p<0,0001							
USA	251	88,18 (23,57)	-28,87 (2,39)	251	93,44 (25,51)	-28,30 (2,33)	-0,57 [-7,29; 6,16] 0,8679 -0,02 [-0,19; 0,16] 0,8650
Europa	102	87,34 (20,94)	-39,30 (3,05)	104	82,29 (23,14)	-11,95 (3,17)	-27,35 [-36,12; -18,58] <0,0001 -0,86 [-1,15; -0,58] <0,0001
Gesamtes Gesicht							
Subgruppe Region - Interaktionswert p<0,0001							
USA	251	97,96 (23,54)	-34,20 (2,47)	251	102,90 (26,25)	-32,03 (2,51)	-2,17 [-9,12; 4,78] 0,5390 -0,06 [-0,23; 0,12] 0,5377
Europa	102	110,11 (26,87)	-53,08 (3,74)	104	105,42 (25,88)	-21,37 (3,81)	-31,71 [-42,37; -21,05] <0,0001 -0,82 [-1,11; -0,54] <0,0001

Endpunkt	Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Analysepopulation: ITT Die Methodik ist Tabelle 4-25 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.							

Bezüglich der Subgruppenanalysen der gesamten Läsionen zeigen sich für das restliche Gesicht Effektmodifikationen für die Subgruppe Region. Für diese zeigen die einzelnen Subgruppenkategorien in dieselbe Richtung. Die Schätzer, die auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme hindeuten, zeigen in dieselbe Richtung wie der Haupteffekt. Es wird daher in allen Fällen von nicht fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

Für die Nase zeigen sich Effektmodifikationen für die Subgruppen Geschlecht und Region. Da die einzelnen Subgruppenkategorien für alle Subgruppen in dieselbe Richtung zeigen, wird von nicht fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

Für das gesamte Gesicht zeigen sich ebenfalls Effektmodifikationen für die Subgruppe Region. Da die einzelnen Subgruppenkategorien für alle Subgruppen in dieselbe Richtung zeigen, wird von nicht fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Anzahl entzündlicher Läsionen – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Nase							
Subgruppe IGA - Interaktionswert p<0,0001							
3-moderat	305	2,23 (2,97)	-1,31 (0,09)	313	2,43 (2,95)	-1,09 (0,09)	-0,22 [-0,47; 0,03] 0,0822 -0,14 [-0,30; 0,02] 0,0772
4-schwer	64	3,02 (3,24)	-2,05 (0,23)	50	3,24 (3,22)	-0,60 (0,27)	-1,45 [-2,14; -0,75] <0,0001 -0,78 [-1,16; -0,39] <0,0001

Endpunkt	Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Restliches Gesicht							
Subgruppe Region - Interaktionswert p=0,0067							
USA	47	42,77 (13,86)	-16,08 (2,45)	46	40,17 (9,14)	-17,47 (2,54)	1,39 [-5,60; 8,38] 0,6931 0,08 [-0,33; 0,49] 0,6965
Europa	322	40,19 (11,62)	-18,89 (0,81)	317	38,57 (10,29)	-10,25 (0,85)	-8,65 [-10,99; -6,31] <0,0001 -0,58 [-0,74; -0,42] <0,0001
Gesamtes Gesicht							
Subgruppe Region - Interaktionswert p=0,0078							
USA	47	45,38 (13,54)	-17,26 (2,54)	46	43,17 (10,42)	-18,70 (2,59)	1,44 [-5,83; 8,71] 0,6940 0,08 [-0,33; 0,49] 0,6939
Europa	322	42,52 (11,97)	-20,29 (0,87)	317	41,04 (11,02)	-11,48 (0,91)	-8,81 [-11,28; -6,33] <0,0001 -0,55 [-0,71; -0,40] <0,0001
Analysepopulation: ITT Die Methodik ist Tabelle 4-25 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.							

Bezüglich der Subgruppenanalysen der entzündlichen Läsionen zeigt sich für das restliche Gesicht eine Effektmodifikation für die Subgruppe Region. Die Schätzer zeigen in unterschiedliche Richtungen. Der Schätzer, der auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme hindeutet, zeigt in dieselbe Richtung wie der Haupteffekt. Es wird daher von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Nase zeigt sich eine Effektmodifikation für die Subgruppe IGA. Da die einzelnen Subgruppenkategorien in dieselbe Richtung zeigen, wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für das gesamte Gesicht zeigt sich eine Effektmodifikation für die Subgruppe Region. Die Schätzer zeigen in unterschiedliche Richtungen. Der Schätzer, der auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme hindeutet, zeigt in dieselbe Richtung wie der Haupteffekt. Es wird daher von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen – Absolute Änderung aus RCT CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Restliches Gesicht							
Subgruppe Region - Interaktionswert p=0,0490							
USA	47	54,51 (24,16)	-14,36 (3,58)	46	50,85 (17,44)	-17,35 (3,67)	3,00 [-6,99; 12,98] 0,5520 0,12 [-0,29; 0,53] 0,5625
Europa	322	53,94 (19,21)	-16,15 (1,29)	317	54,94 (18,74)	-8,63 (1,29)	-7,52 [-11,11; -3,93] <0,0001 -0,33 [-0,48; -0,17] <0,0001
Subgruppe IGA - Interaktionswert p=0,0298							
3-moderat	305	53,63 (20,23)	-15,07 (1,37)	313	54,58 (18,94)	-10,47 (1,32)	-4,61 [-8,36; -0,85] 0,0164 -0,19 [-0,35; -0,04] 0,0157
4-schwer	64	55,86 (18,13)	-19,66 (2,54)	50	53,44 (16,56)	-5,62 (2,94)	-14,04 [-21,77; -6,30] 0,0005 -0,68 [-1,06; -0,30] 0,0005
Gesamtes Gesicht							
Subgruppe Region - Interaktionswert p=0,0235							
USA	47	62,06 (24,82)	-16,00 (3,94)	46	59,35 (16,46)	-19,75 (4,28)	3,75 [-8,23; 15,72] 0,5335 0,13 [-0,27; 0,54] 0,5228
Europa	322	62,92 (20,87)	-20,51 (1,49)	317	63,89 (21,00)	-9,86 (1,50)	-10,65 [-14,88; -6,42] <0,0001 -0,40 [-0,56; -0,24] <0,0001
Analysepopulation: ITT Die Methodik ist Tabelle 4-25 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.							

Bezüglich der Subgruppenanalysen der nicht-entzündlichen Läsionen zeigen sich für das restliche Gesicht Effektmodifikationen für die Subgruppen Region und IGA. Die Schätzer der Subgruppe Region zeigen in unterschiedliche Richtungen. Der Schätzer, der auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme hindeutet, zeigt in dieselbe Richtung wie der Haupteffekt. Für die Subgruppe IGA zeigen beide Schätzer

in die gleiche Richtung. Es wird daher jeweils von nicht fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

Für das gesamte Gesicht zeigt sich eine Effektmodifikation für die Subgruppe Region. Die Schätzer zeigen in unterschiedliche Richtungen. Der Schätzer, der auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme hindeutet, zeigt in dieselbe Richtung wie der Haupteffekt. Es wird daher von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Anzahl Läsionen gesamt – Absolute Änderung aus RCT
CB-03-01/26 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Nase							
Subgruppe Region - Interaktionswert p=0,0260							
USA	47	10,17 (11,07)	-2,58 (1,16)	46	11,50 (8,57)	-3,27 (1,22)	0,69 [-2,71; 4,09] 0,6862 0,08 [-0,32; 0,49] 0,6846
Europa	322	11,30 (10,89)	-5,35 (0,51)	317	11,42 (10,65)	-1,88 (0,56)	-3,47 [-4,99; -1,94] <0,0001 -0,36 [-0,52; -0,21] <0,0001
Restliches Gesicht							
Subgruppe Region - Interaktionswert p=0,0099							
USA	47	97,28 (31,42)	-31,12 (5,11)	46	91,02 (20,07)	-35,60 (5,16)	4,48 [-10,73; 19,68] 0,5571 0,13 [-0,28; 0,53] 0,5413
Europa	322	94,13 (22,84)	-35,60 (1,86)	317	93,51 (21,61)	-19,32 (1,90)	-16,28 [-21,58; -10,98] <0,0001 -0,48 [-0,64; -0,33] <0,0001
Gesamtes Gesicht							
Subgruppe Region - Interaktionswert p=0,0051							
USA	47	107,45 (30,94)	-34,85 (5,65)	46	102,52 (21,47)	-39,09 (5,56)	4,24 [-11,88; 20,36] 0,6006 0,11 [-0,30; 0,52] 0,5965

Endpunkt	Clascoteron			Vehikel			Clascoteron vs. Vehikel
	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Differenz zu Baseline LS-MW (SE)	SMD [95%-KI], p-Wert Hedges'g [95%-KI], p-Wert
Europa	322	105,44 (24,96)	-41,50 (2,14)	317	104,93 (24,57)	-21,52 (2,17)	-19,98 [-26,16; -13,80] <0,0001 -0,52 [-0,67; -0,36] <0,0001
Analysepopulation: ITT Die Methodik ist Tabelle 4-25 zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.							

Bezüglich der Subgruppenanalysen der gesamten Läsionen zeigt sich für das restliche Gesicht eine Effektmodifikation für die Subgruppe Region. Die Schätzer zeigen in unterschiedliche Richtungen. Der Schätzer, der auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme hindeutet, zeigt in dieselbe Richtung wie der Haupteffekt. Es wird daher von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Nase zeigt sich eine Effektmodifikation für die Subgruppe Region. Die Schätzer zeigen in unterschiedliche Richtungen. Der Schätzer, der auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme hindeutet, zeigt in dieselbe Richtung wie der Haupteffekt. Es wird daher von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für das gesamte Gesicht zeigt sich eine Effektmodifikation für die Subgruppe Region. Die Schätzer zeigen in unterschiedliche Richtungen. Der Schätzer, der auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Clascoteron und der Vehikel-Creme hindeutet, zeigt in dieselbe Richtung wie der Haupteffekt. Es wird daher von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Sämtliche Ergebnisse zu den prozentualen Änderungen sind dem Anhang 4-G zu entnehmen.

4.3.1.3.2.4 Verträglichkeit

Es zeigen sich in sämtlichen Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Interaktionen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein-

beziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 drei 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. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-58: 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>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-60 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-61: 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)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-62: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-62 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die

entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-65 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei

Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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 4.3.1.3.2.1 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung konnten keine relevanten Studien identifiziert werden, die einen Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Clascoteron und den durch den G-BA als zVT benannten topischen Wirkstoffkombinationen ermöglichen würden. Aus dem Zulassungsverfahren liegen allerdings zwei RCT vor, in denen Clascoteron gegenüber einem wirkstofffreien Vehikel verglichen wird. Um zu zeigen, dass Clascoteron einen Zusatznutzen hinsichtlich des in Modul 3A des vorliegenden Dossiers formulierten therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung der Acne vulgaris besitzt, dieser aber gegenüber der zVT nicht quantifiziert werden kann, wurden die beiden Studien in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt (vgl. auch Abschnitt 4.3.1.1.5).

Bei den dargestellten Studien CB-03-01/25 und CB-03-01/26 handelt es sich jeweils um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, vehikelkontrollierte Phase III-Studien der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA).

In beiden Studien wurden die Patienten entsprechend ihrer Randomisierung per IVRS/IWRS einem der Behandlungsarme zugewiesen. Die Vergleichbarkeit des Interventionsarms gegenüber dem Vergleichsarm zeigt sich in der Gegenüberstellung der demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die interne Validität der Studien ist somit gewährleistet. Des Weiteren wird das Verzerrungspotenzial für beide Studien auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

Alle im Ergebnisteil dargestellten Endpunkte sind valide und patientenrelevant (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Außerdem wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für alle Endpunkte als „niedrig“ eingestuft.

Somit kann zusammenfassend für beide Studien CB-03-01/25 und CB-03-01/26 von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und somit einer hohen Aussagekraft ausgegangen werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2.1 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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Im Rahmen einer Acne vulgaris treten entzündliche und schmerzhaftes Läsionen der Haut auf, die fast immer (auch) das Gesicht betreffen, sodass eine Acne vulgaris – neben der Belastung durch die damit einhergehenden Schmerzen – häufig auch durch eine (mitunter erhebliche) Beeinträchtigung des äußeren Erscheinungsbildes und die dadurch verringerte Lebensqualität der Betroffenen gekennzeichnet ist (9, 18, 19). Auch nach Abklingen der akuten Erkrankung kann es sowohl im Rahmen einer rein fazialen Acne vulgaris als auch bei Rumpfbeteiligung zu einer starken Narbenbildung und Hyperpigmentierung kommen, sodass oft dauerhafte und potenziell stigmatisierende Merkmale zurückbleiben (9). So wird davon ausgegangen, dass fast die Hälfte der Akne-Patienten von relevanter Narbenbildung betroffen ist (20). Entsprechende Narben können dabei auch erst Jahre nach ihrer Entstehung und nach Abklingen der akuten Entzündungen evident werden (21).

Sowohl durch das Auftreten von akuten Akne-Läsionen als auch durch Narbenbildung entsteht ein für betroffene Patienten hoher Leidensdruck. Die im Zuge dessen oftmals auftretende Beeinträchtigung der individuellen Selbstwahrnehmung kann sich auf viele Aspekte des

privaten, sozialen und beruflichen Lebens der Betroffenen stark negativ auswirken (siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2) (18, 22).

Hauptauslöser der Pathogenese der Acne vulgaris ist oftmals eine Verstopfung von Haarfollikeln durch überschüssiges Sebum (Talg). Die dafür ursächliche erhöhte Sebum-Produktion ist die Folge einer dysfunktionalen Regulation der Androgenproduktion (18, 23). Trotz der hohen Relevanz dieses Pathomechanismus in der Entstehung der Acne vulgaris war bislang kein topisch anzuwendender Wirkstoff im Anwendungsgebiet verfügbar, um diese unphysiologisch starke Androgenproduktion adressieren zu können. Diese therapeutische Lücke wurde durch Zulassung von Clascoteron nun geschlossen.

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bilden die beiden multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase III-Zwillingsstudien CB-03-01/25 und CB-03-01/26. Diese qualitativ hochwertigen Studien erlauben keinen direkten Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Clascoteron gegenüber den durch den G-BA als zVT benannten topischen Kombinationspräparaten; der Vergleich erfolgte in den Studien gegenüber wirkstofffreier Vehikel-Creme. Dennoch sind die Studien geeignet, durch allgemeine aussagekräftige Resultate zur Wirksamkeit und Sicherheit von Clascoteron in Verbindung mit dem therapeutischen Bedarf (vgl. den nachfolgenden Abschnitt „Zusammenfassung“) den Wert dieser neuen Behandlungsoption zu unterstreichen. Tabelle 4-68 fasst die sich daraus ergebenden Aussagen zum Zusatznutzen von Clascoteron gegenüber Vehikel im Anwendungsgebiet zusammen.

Tabelle 4-68: Zusammenfassung der Ergebnisse und resultierender Zusatznutzen für die RCT CB-03-01/25 sowie RCT CB-03-01/26

Endpunkt	CB-03-01/25	CB-03-01/26	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Vehikel
	Effektschätzer: Clascoteron vs. Vehikel [95%-KI] p-Wert	Effektschätzer: Clascoteron vs. Vehikel [95%-KI] p-Wert	
Morbidität			
Therapieerfolgsrate			
Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA im Gesicht sowie Erreichen eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht	RR: 2,08 [1,36; 3,17] 0,0007	RR: 3,17 [1,96; 5,12] <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit mindestens einer 15%-Reduktion des IGA im Gesicht	RR: 1,15 [1,00; 1,33] 0,0516	RR: 1,16 [1,02; 1,31] 0,0243	

Endpunkt	CB-03-01/25	CB-03-01/26	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Vehikel
	Effektschätzer: Clascoteron vs. Vehikel [95%-KI] p-Wert	Effektschätzer: Clascoteron vs. Vehikel [95%-KI] p-Wert	
Läsionen – Absolute Änderung			
Entzündliche Läsionen			Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Nase	Hedges'g -0,21 [-0,35; -0,06] 0,0064	Hedges'g -0,23 [-0,38; -0,09] 0,0019	
Restliches Gesicht	Hedges'g -0,20 [-0,35; -0,06] 0,0071	Hedges'g -0,47 [-0,62; -0,32] <0,0001	
Gesamtes Gesicht	Hedges'g -0,23 [-0,37; -0,08] 0,0028	Hedges'g -0,45 [-0,59; -0,30] <0,0001	
Nicht-entzündliche Läsionen			
Nase	Hedges'g -0,22 [-0,37; -0,07] 0,0036	Hedges'g -0,28 [-0,43; -0,14] 0,0001	
Restliches Gesicht	Hedges'g -0,19 [-0,33; -0,04] 0,0130	Hedges'g -0,26 [-0,41; -0,11] 0,0005	
Gesamtes Gesicht	Hedges'g -0,24 [-0,39; -0,09] 0,0015	Hedges'g -0,32 [-0,46; -0,17] <0,0001	
Läsionen gesamt			
Nase	Hedges'g -0,25 [-0,40; -0,10] 0,0009	Hedges'g -0,29 [-0,44; -0,15] <0,0001	
Restliches Gesicht	Hedges'g -0,22 [-0,37; -0,08] 0,0030	Hedges'g -0,40 [-0,54; -0,25] <0,0001	
Gesamtes Gesicht	Hedges'g -0,28 [-0,42; -0,13] 0,0002	Hedges'g -0,44 [-0,59; -0,30] <0,0001	

Endpunkt	CB-03-01/25	CB-03-01/26	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Vehikel
	Effektschätzer: Clascoteron vs. Vehikel [95%-KI] p-Wert	Effektschätzer: Clascoteron vs. Vehikel [95%-KI] p-Wert	
Sicherheit ^a			
Verträglichkeit ^b			
Gesamtraten			
Jegliche UE	HR 1,00 [0,64; 1,54] 0,9847	HR 0,79 [0,52; 1,19] 0,2609	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt
SUE	HR: NA [NA; NA] NA	HR NA [NA; NA] NA	
Schwere UE	HR: NA [NA; NA] NA	HR NA [NA; NA] NA	
UE, die zum Tod führten	HR: NA [NA; NA] NA	HR NA [NA; NA] NA	
UE, die zum Abbruch führten	HR: 0,50 [0,13; 2,00] 0,3281	HR 0,24 [0,05; 1,14] 0,0729	
a: Zur Ableitung des Zusatznutzens im Rahmen der Sicherheit wird nur auf die Verträglichkeit im Sinne der Analysen zu den UE eingegangen. Auf die Darstellung und Zusatznutzenableitung auf Basis der Ergebnisse zur lokalen Verträglichkeit wurde verzichtet (Abschnitt 4.3.1.3.1.5).			
b: Aus Gründen der Übersichtlichkeit und da nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, werden nur die Gesamtraten dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse zur Verträglichkeit sind dem Abschnitt 4.3.1.3.1.4 zu entnehmen.			
Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte: ITT			
Analysepopulation für die Verträglichkeit: SAS			
Die Methodik ist den Tabellen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts zu entnehmen, die Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.			

Mortalität

Da eine Acne vulgaris nicht akut tödlich verläuft, werden Studien im Anwendungsgebiet im Allgemeinen nicht für das Erfassen von Behandlungseffekten aus dieser Nutzendimension konzipiert.

Im Rahmen der Studien CB-03-01/25 und CB-03-01/26 traten keine Todesfälle auf, demzufolge zeigen sich auch keine statistisch signifikanten Effekte. Für diesen Endpunkt wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Therapieerfolgsrate

Grundlage der Endpunkte zur Therapieerfolgsrate ist eine jeweils patientenrelevante Verbesserung im IGA-Score. Der IGA-Score teilt das Auftreten der für Acne vulgaris typischen Läsionen anhand klar definierter Kriterien in einzelne Schweregrade ein und ermöglicht so eine objektive ärztliche Beurteilung des Krankheitsverlaufs bzw. des Therapieerfolgs.

Die Therapieerfolgsrate wurde operationalisiert als Verbesserung des IGA-Scores im Gesicht um mindestens 2 Punkte bei Erreichen eines Werts von mindestens 0 oder 1, und als Verbesserung um mindestens 15% des Ausgangswertes jeweils von Baseline bis Woche 12.

Für den Endpunkt **Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA im Gesicht sowie Erreichen eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht** zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Clascoteron gegenüber Vehikel (RR [95%-KI]: 2,08 [1,36; 3,17]; $p=0,0007$ in der Studie CB-03-01/25, bzw. RR [95%-KI]: 3,17 [1,96; 5,12]; $p<0,0001$ in der Studie CB-03-01/26). So erreichten 17,7% gegenüber 8,6% der Patienten in Studie CB-03-01/25, bzw. 20,4% gegenüber 6,5% in Studie CB-03-01/26 eine entsprechende Verbesserung des IGA-Scores.

Entsprechend zeigt sich der Behandlungserfolg einer Anwendung von Clascoteron auch im Endpunkt **Anteil der Patienten mit mindestens einer 15%-Reduktion des IGA im Gesicht** (RR [95%-KI]: 1,16 [1,02; 1,31]; $p=0,0243$ in Studie CB-03-01/26). In dieser Studie erreichten 63,7% der Patienten im Clascoteron-Arm eine entsprechende Verbesserung gegenüber 55,5% der Patienten im Vehikel-Arm. In Studie CB-03-01/25 zeigen sich für den Endpunkt entsprechende numerische Vorteile einer Behandlung mit Clascoteron, die jedoch knapp keine statistische Signifikanz erreichen.

Das Erreichen eines Therapieerfolgs, wie er durch die beiden Endpunkte **Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA im Gesicht sowie Erreichen eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht** und **Anteil der Patienten mit mindestens einer 15%-Reduktion des IGA im Gesicht** operationalisiert wurde, bedeutet für betroffene Patienten einen klinisch relevanten Behandlungserfolg. Insbesondere für den Endpunkt **Anteil der Patienten mit einer 2-Punkt-Reduktion des IGA im Gesicht sowie Erreichen eines IGA-Scores von 0 oder 1 im Gesicht** bedeutet dies eine Verbesserung der Erkrankung auf das Niveau eines läsionsfreien oder beinahe läsionsfreien Hautbildes und somit weitgehende Symptombefreiheit und ein geringeres Risiko für eine Narbenbildung.

Die Vorteile einer Behandlung mit Clascoteron bezüglich der Endpunkte zum **Therapieerfolg** stellen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zu Vehikel dar. Auf Basis des Endpunkts ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Läsionen

Im Rahmen der Erhebung und Auswertung der Endpunkte zu **Läsionen** erfolgte eine Quantifizierung der typischerweise auftretenden Akne-Läsionen, wie offene/geschlossene Komedonen, Papeln und Pusteln in den betroffenen Hautarealen des Gesichtes. Neben den

damit oft verbundenen schmerzhaften Entzündungen, führen Akne-Läsionen zu einer Beeinträchtigung des äußeren Erscheinungsbildes und bergen das Risiko einer Narbenbildung und einer Hyperpigmentierung. Im Rahmen der Endpunktoperationalisierung wurde zwischen entzündlichen und nicht-entzündlichen Läsionen unterschieden sowie zwischen den Arealen „Nase“, „restliches Gesicht“ und „gesamtes Gesicht“. Dabei erfolgt jeweils auch eine Auswertung aller Läsionen unabhängig des Entzündungsstatus.

Hierbei zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Clascoteron für alle Endpunktoperationalisierungen zu **Läsionen**. Im Fall von **Entzündlichen Läsionen – Restliches Gesicht** (Hedges'g [95%-KI]: -0,47 [-0,62; -0,32]; $p < 0,0001$ für Studie CB-03-01/26), **Entzündlichen Läsionen – Gesamtes Gesicht** (Hedges'g [95%-KI]: -0,45 [-0,59; -0,30]; $p < 0,0001$ für Studie CB-03-01/26), **Läsionen gesamt – Restliches Gesicht** (Hedges'g [95%-KI]: -0,40 [-0,54; -0,25]; $p < 0,0001$ für Studie CB-03-01/26) und **Läsionen gesamt – Gesamtes Gesicht** (Hedges'g [95%-KI]: -0,44 [-0,59; -0,30]; $p < 0,0001$ für Studie CB-03-01/26) erreichen diese zudem die klinische Relevanzschwelle. Somit zeigt sich, dass betroffene Patienten insbesondere hinsichtlich der Reduktion von entzündlichen Läsionen von einer Behandlung mit Clascoteron profitieren. Da insbesondere für entzündliche Läsionen von beeinträchtigender Symptomatik und einem hohen Risiko für Narbenbildung ausgegangen werden kann, zeigen die Ergebnisse der Endpunkte zu **Läsionen** einen hohen patientenrelevanten Nutzen einer Therapie mit Clascoteron an.

Die Vorteile einer Behandlung mit Clascoteron bezüglich der Endpunkte zu **Läsionen** stellen in der Gesamtschau eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zu Vehikel dar. Auf Basis des Endpunkts ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Hinsichtlich sämtlicher unter dem Endpunkt **Verträglichkeit** erhobener und operationalisierter Größen (**jegliche unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten**; jeweils Gesamtraten sowie **jegliche unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse** ohne erkrankungsbezogene Ereignisse) sowie auch sämtlicher **unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT** wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Clascoteron und Vehikel ermittelt (mit Ausnahme eines statistisch signifikanten Unterschieds zugunsten von Clascoteron für die SOC **allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** in der Studie CB-03-01/26 – siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2). Zusammengefasst lässt sich für den Endpunkt **Verträglichkeit** somit weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen gegenüber Vehikel ableiten.

Zusammenfassung

Clascoteron wirkt als Inhibitor des humanen Androgenrezeptors und ist der erste und bislang einzige topisch anzuwendende Wirkstoff, der alle vier zentralen Pathogenesefaktoren der Acne vulgaris adressiert: erhöhte Talgproduktion, Hyperkeratinisierung, bakterielle Besiedelung und

Entzündung (3-5). Als erstes topisch wirksames Antiandrogen, das gleichermaßen bei weiblichen wie auch bei männlichen Patienten angewendet werden kann, stellt Clascoteron eine bedeutende Erweiterung der verfügbaren Therapieoptionen dar und schließt eine wesentliche Lücke in der aktuellen Behandlung der Acne vulgaris.

In der Gesamtschau aller Nutzendimensionen ergeben sich hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit in allen betrachteten Endpunkten ausschließlich positive Effekte zugunsten von Clascoteron gegenüber der wirkstofffreien Vehikel-Creme. Die Ergebnisse unterstreichen in Verbindung mit dem genannten therapeutischen Bedarf den Wert dieser neuen Behandlungsoption bei der Behandlung der Acne vulgaris. Für sich genommen würden die Resultate gemäß Kriterien der AM-NutzenV in der Zusammenfassung die Beanspruchung eines **Hinweises auf einen geringen Zusatznutzen** rechtfertigen. Da der Vergleich in den Studien allerdings nicht gegenüber den durch den G-BA als zVT benannten topischen Kombinationspräparaten, sondern gegen wirkstofffreie Vehikel-Creme erfolgte, kann der eigentliche Zusatznutzen von Clascoteron im Sinne der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung nicht quantifiziert werden. Entsprechend ergibt sich für die Behandlung der Acne vulgaris mit Clascoteron ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

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 4.3.1.3.2.1 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 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Acne vulgaris bei Erwachsenen sowie Acne vulgaris im Gesicht bei Jugendlichen ab 12 Jahren	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 STE (Burzykowski 2006²¹) 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 2006²²) 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
- gegebenenfalls 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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ 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.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-315: Clascoterone zur Behandlung von Acne vulgaris. 2024.
2. Wong SS, 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):451-5.
3. Baldwin H, Farberg A, Frey C, Hartman C, Lain E, Meltzer R, et al. Unmet Needs in the Management of Acne Vulgaris: A Consensus Statement. J Drugs Dermatol. 2023;22(6):582-7.
4. Eichenfield LF, Hebert AA, Gold LS, Cartwright M, Moro L, Han J, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Twice-Daily Topical Clascoterone Cream 1% in Patients Greater Than or Equal to 12 Years of Age With Acne Vulgaris. J Drugs Dermatol. 2023;22(8):810-6.
5. Hebert A, Eichenfield L, Thiboutot D, Stein Gold L, Vassileva S, Mihaylova Y, et al. Efficacy and Safety of 1% Clascoterone Cream in Patients Aged > 12 Years With Acne Vulgaris. J Drugs Dermatol. 2023;22(2):174-81.
6. InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Fachinformation Winlevi® 10 mg/g Creme. Stand: Oktober 2025.
7. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry - Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatment (Draft Guidance). 2005.
8. Pascoe VL, Kimball AB. Seasonal variation of acne and psoriasis: A 3-year study using the Physician Global Assessment severity scale. J Am Acad Dermatol. 2015;73(3):523-5.
9. Degitz K, Ochsendorf F. Acne. J Dtsch Dermatol Ges. 2017;15(7):709-22.
10. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). 2016. Verfügbar unter: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf. [Zugriff am: 01.04.2026]
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19. Dezember 2025.
12. Hoffman LK, Bhatia N, Zeichner J, Kircik LH. Topical Vehicle Formulations in the Treatment of Acne. J Drugs Dermatol. 2018;17(6):s6-s10.
13. Kircik LH. Importance of vehicles in acne therapy. J Drugs Dermatol. 2011;10(6):s17-23.
14. Chiou WL. Low intrinsic drug activity and dominant vehicle (placebo) effect in the topical treatment of acne vulgaris. Int J Clin Pharmacol Ther. 2012;50(6):434-7.
15. Barratt H, Hamilton F, Car J, Lyons C, Layton A, Majeed A. Outcome measures in acne vulgaris: systematic review. Br J Dermatol. 2009;160(1):132-6.

16. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015;172 Suppl 1:3-12.
17. Hagenström K, Müller K, Klinger T, Stephan B, Augustin M. Epidemiology and Healthcare of Juvenile and Late-Onset Acne: Claims Data Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024.
18. Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1(1):15029.
19. Nast A, Al Wattar BH, Beylot Barry M, Brüggemann H, Bukvić Mokos Z, Caruana DM, et al. EuroGuiDerm Evidence-based Guideline for the Treatment of Acne – long version. Update 2025. Verfügbar unter: <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/cmkmicwv8yrsarwjrxnr41db-euroguiderm-acne-guideline-long-version.pdf>. [Zugriff am: 01.04.2026]
20. Tan J, Kang S, Leyden J. Prevalence and Risk Factors of Acne Scarring Among Patients Consulting Dermatologists in the USA. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(2):97-102.
21. Jansen T, Podda M. Therapie der Aknenarben. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2010;8(s1):S81-S8.
22. Hazarika N, Archana M. The Psychosocial Impact of Acne Vulgaris. *Indian J Dermatol*. 2016;61(5):515-20.
23. Gollnick HP, Zouboulis CC. Not all acne is acne vulgaris. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(17):301-12.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²³] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. 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

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.04.2026	
Zeitsegment	1947 to 2026 March 30	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp clascoterone/ or clascoteron*.mp.	221
2	exp cortexolone 17alpha propionate/ or cortexolon*.mp.	442
3	19608-29-8.mp.	1
4	CB-03-01.mp.	31
5	CB-0301.mp.	2
6	Cortodoxone 17alpha-propionate.mp.	1
7	winlevi.mp.	32
8	breezula.mp.	2
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	448
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.949.166
11	9 and 10	54

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to March 31, 2026	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.04.2026	
Zeitsegment	1946 to March 31, 2026	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	clascoteron*.mp.	83
2	cortexolon*.mp.	177
3	17alpha propionat*.mp.	18
4	CB-03-01.mp.	11
5	winlevi.mp.	14
6	19608-29-8.mp.	1
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	241
8	randomi?ed controlled trial.pt. or randomi?ed.mp. or placebo.mp.	1.323.085
9	7 and 8	26

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2026	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.04.2026	
Zeitsegment	January 2026;	
Suchfilter	Keine Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	clascoteron*.mp.	30
2	cortexolon*.mp.	20
3	17alpha propionat*.mp.	2
4	19608-29-8.mp.	3
5	CB-03-01.mp.	19
6	breezula.mp.	1
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	40

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/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	01.04.2026	
Suchstrategie	Condition or disease:	-
	Intervention/treatment:	clascoterone OR CB-03-01 OR cortexolone OR cortexolone 17 α -propionate OR cortodoxone OR winlevi
	Other terms	-
Treffer	28	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.04.2026
Suchstrategie	clascoterone OR 19608-29-8 OR (19608 29 8) OR CB-03-01 OR (CB 03 01) OR cortexolone OR breezula
Treffer	12

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	01.04.2026	
Suchstrategie	Contain all of these terms	-
	Contain any of these terms	clascoterone, 19608-29-8, CB-03-01, cortexolone, cortexolone 17 α -propionate, cortodoxone, winlevi, breezula
	Does not contain any of these terms	-
Treffer	2	

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 Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Nicht zutreffend.

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/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und

diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	28	28 (Nr. 1 – 28)	0
CTIS	2	2 (Nr. 29 – 30)	0
EU-CTR	12	12 (Nr. 31 – 42)	0
Summe	42	42	0

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT00002524	Pilot Study in AIDS-Related Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 1993. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00002524	A1 andere Population
2.	NCT01631474	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Dose Escalating Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Cortisolone 17α-Propionate (CB-03-01) Cream Applied Once or Twice-Daily for 12 Weeks in Subjects With Facial Acne Vulgaris. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01631474	A3 andere Vergleichstherapie
3.	NCT01831960	An Open Label Evaluation of the Adrenal Suppression Potential and Pharmacokinetic Properties of Cortisolone 17α-Propionate (CB-03-01) Cream Applied Every Twelve Hours for Two Weeks in Subjects With Acne Vulgaris. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01831960	A5 anderer Studientyp
4.	NCT02279823	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Cortisolone 17α-Propionate (CB-03-01) Solution 5%, Minoxidil Solution 5%, and Vehicle Solution, Applied Twice-daily for 26 Weeks in Males With Androgenetic Alopecia (AGA). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02279823	A1 andere Population
5.	NCT02368379	Diagnosis of Central Adrenal Insufficiency in Patients With Prader-Willi Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02368379	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
6.	NCT02608450	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Cortexolone 17 α -Propionate (CB-03-01) Cream, 1% Applied Twice Daily for 12 Weeks in Subjects With Facial Acne Vulgaris. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02608450	A3 andere Vergleichstherapie
7.	NCT02608476	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Cortexolone 17 α -Propionate (CB-03-01) Cream, 1% Applied Twice Daily for 12 Weeks in Subjects With Facial Acne Vulgaris. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02608476	A3 andere Vergleichstherapie
8.	NCT02682264	An Open-Label, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety of Cortexolone 17 α -Propionate (CB-03-01) Cream, 1% Applied Twice-Daily in Subjects With Acne Vulgaris. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02682264	A5 anderer Studientyp
9.	NCT02720627	An Open Label Evaluation of the Adrenal Suppression Potential and Trough Plasma Concentrations of Cortexolone 17 α -Propionate (CB-03-01) Cream Applied Every 12 Hours for Two Weeks in Subjects 9 to <12 Years of Age With Acne Vulgaris. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02720627	A5 anderer Studientyp
10.	NCT03665194	A Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Phase I Study to Investigate the Effects of Systemically Absorbed Cortexolone 17 α -propionate (and Its Metabolites) on QT Interval Following Repeat Topical Administration in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03665194	A1 andere Population
11.	NCT04414085	The Clinical Significance of Biochemical Polymorphism in the 11 Deoxycortisol Levels Before and After Stimulation With Adrenocorticotrofin. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04414085	A5 anderer Studientyp
12.	NCT05891795	Topical Androgen Receptor Inhibitor for Steroid-related Acne Vulgaris in Transgender Male Patients Receiving Masculinizing Hormone Therapy. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05891795	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
13.	NCT05903716	The Effects of Systemic Isotretinoin Treatment on Adrenal Steroid and Sex Hormones Level in Severe Acne Vulgaris. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05903716	A4 andere Endpunkte
14.	NCT05910450	A 6-month Phase 3, Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study, to Evaluate the Efficacy and Safety of Topically Applied Clascoterone Solution for the Treatment of Androgenetic Alopecia in Males, Followed by a 6-month Single-Blind Treatment With Clascoterone or Vehicle Solution. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05910450	A1 andere Population
15.	NCT05914805	A 6-month Phase 3, Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study, to Evaluate the Efficacy and Safety of Topically Applied Clascoterone Solution for the Treatment of Androgenetic Alopecia in Males, Followed by a 6-month Single-Blind Treatment With Clascoterone or Vehicle Solution. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05914805	A1 andere Population
16.	NCT06286397	Topical Anti-Androgens in Pilonidal Sinus Disease. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06286397	A1 andere Population
17.	NCT06336603	The Combination Use of Winlevi and Adapalene 0.3% Gel in Real Life Acne Treatment. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06336603	A2 andere Intervention
18.	NCT06336629	Combination Treatment of Winlevi With Duac Gel in Patients With Acne Vulgaris. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06336629	A2 andere Intervention
19.	NCT06403501	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Clascoterone Cream 1% in Treatment of Subjects With Facial Acne Vulgaris. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06403501	A3 andere Vergleichstherapie
20.	NCT06415279	Clinical Evaluation of the Sebum Reduction Induced by Clascoterone Cream 1%. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06415279	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
21.	NCT06415292	A Clinical Study to Assess the Barrier Impact of Winlevi. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06415292	A5 anderer Studientyp
22.	NCT06415305	The Efficacy and Safety of Winlevi in Skin of Color Patients With Acne. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06415305	A5 anderer Studientyp
23.	NCT06425900	Histologic and Liquid Chromatography Mass Spectrometry (LCMS) Evaluation of the Sebaceous Gland Changes Induced by Clascoterone Cream 1%. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06425900	A5 anderer Studientyp
24.	NCT06454708	An Open Phase I Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Single Dose and Repeat Dose Topical Administrations of Clascoterone Cream, 1% in Healthy Chinese Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06454708	A1 andere Population
25.	NCT06801249	"Effect of Metyrapone on Cardiovascular Risk Factors in Patients With Adrenal Incidentalomas and Subclinical/Mild Cushing's Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06801249	A1 andere Population
26.	NCT06947993	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase II Platform Study to Assess the Efficacy and Safety of Investigational Compound(s) in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06947993	A1 andere Population
27.	NCT06952517	Efficacy and Safety of Topical Clascoterone Cream 1% in Patients With Facial Acneiform Rosacea. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06952517	A1 andere Population
28.	NCT07457294	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 1% Clascoterone Cream in the Treatment of Acne Vulgaris. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07457294	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinical Trials Information System (CTIS)			
29.	2023-504421-39-00	A 6-Month Phase 3, Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study, to Evaluate the Efficacy and Safety of Topically Applied Clascoterone (Cortexolone 17 α -Propionate) Solution for the Treatment of Androgenetic Alopecia in Males, Followed by a 6-Month Single-Blind Treatment with Clascoterone or Vehicle BID Solution (SCALP 2). CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504421-39-00	A1 andere Population
30.	2023-507241-28-00	Assessment of narrowing of blood vessels after single application of two clascoterone formulations (cream and solution) onto the skin in comparison to three marketed topical corticosteroids. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507241-28-00	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
31.	2023-000461-13	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Dose Escalating Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Cortexolone 17 α -Propionate (CB-03-01) Cream Applied Once or Twice-Daily for 12 Weeks in Subjects with Facial Acne Vulgaris. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2023-000461-13	A3 andere Vergleichstherapie
32.	2023-000462-33	An Open Label Evaluation of the Adrenal Suppression Potential and Pharmacokinetic Properties of Cortexolone 17 α -Propionate (CB-03-01) Cream Applied Every 12 Hours for Two Weeks in Subjects with Acne Vulgaris. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2023-000462-33	A5 anderer Studientyp
33.	2023-000463-32	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Cortexolone 17 α -Propionate (CB-03-01) Cream, 1% Applied Twice Daily for 12 Weeks in Subjects with Facial Acne Vulgaris. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2023-000463-32	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
34.	2004-000922-59	A Phase III, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Comparative Study of Abatacept or Infliximab in Combination with Methotrexate in Controlling Disease Activity in Subjects with Rheumatoid Arthritis Having an Inadequate Clinical Response to Methotrexate. Revised Protocol 1 , incorporating Amendment 02 (v5.0). Pharmacogenomic Amendment 01. Protocol Amendment 03 - Long-Term Extension. Protocol Amendment 05 - Long Term Extension Site Specific (V2.0, Date 23-Dec-2006).. EU-CTR. 2004. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-000922-59	A1 andere Population
35.	2008-002260-33	A Phase II Study of Dasatinib Therapy in Children and Adolescents with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia or with Ph+ Leukemias Resistant or Intolerant to Imatinib Revised Protocol 02 incorporating Administrative Letter 01, 02 & Protocol Amendment 03 and 07 (04- Oct-2010). EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-002260-33	A1 andere Population
36.	2009-010613-68	A phase II international multicentre randomised open label study of oral steroid sulphatase inhibitor BN83495 versus megestrol acetate (MA) in women with advanced or recurrent endometrial cancer. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-010613-68	A1 andere Population
37.	2011-001783-21	Optimizing Pain Treatment in Pre-Term Neonates. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-001783-21	A1 andere Population
38.	2015-002623-26	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Cortexolone 17 α -Propionate (CB-03-01) 1% Cream Applied Twice-Daily for 12 Weeks in Subjects with Facial Acne Vulgaris. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002623-26	A3 andere Vergleichstherapie
39.	2015-002637-21	An Open-Label, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety of Cortexolone 17 α -Propionate (CB-03-01) Cream, 1% Applied Twice-Daily in Subjects with Acne Vulgaris. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002637-21	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
40.	2016-000616-15	An Open Label Evaluation of the Adrenal Suppression Potential and Trough Plasma Concentrations of Cortisolone 17 α -Propionate (CB-03-01) Cream Applied Every 12 Hours for Two Weeks in Subjects 9 to <12 Years of Age with Acne Vulgaris. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000616-15	A5 anderer Studientyp
41.	2016-003733-23	A PHASE 2, MULTICENTER, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, VEHICLE-CONTROLLED, DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF CB 03 01 (CORTEXOLONE 17 α -PROPIONATE) SOLUTION FOR THE TREATMENT OF ANDROGENETIC ALOPECIA IN MALES. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003733-23	A1 andere Population
42.	2019-000950-78	A Phase 2, multicenter, prospective, randomized, double-blind, Minoxidil and vehicle controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of CB-03-01 (Cortisolone 17 α -propionate) solution for the treatment of androgenetic alopecia in females. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 01.04.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000950-78	A1 andere Population

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 4.3.1.3 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-70 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 4-70 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CB-03-01/25

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Clascoteron (CB-03-01) Creme 1 % im Vergleich zur Vehikel-Creme, bei zweimal täglicher Anwendung für 12 Wochen bei Patienten mit Acne vulgaris im Gesicht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, vehikelkontrollierte Phase III-Studie, Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppen mit Clascoteron und Vehikel
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokoll-Amendment 1 (06. November 2015): Hinzufügen des Ausschlusskriteriums “15. Der Proband hat an einer früheren klinischen Studie mit CB-03-01 teilgenommen.“
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Männliche oder weibliche nicht schwangere Teilnehmer im Alter von 9 Jahren oder älter, Frauen müssen außerdem außerhalb des gebärfähigen Alters sein, eine chirurgische Sterilisation oder Anwendung hochwirksamer Verhütungsmethoden vorweisen. Außerdem müssen Frauen im gebärfähigen Alter beim Screening/Baseline-Besuch einen negativen Urin-Schwangerschaftstests (UPT) vorweisen. 2. Vorliegen einer unterschriebenen Einverständniserklärung; bei minderjährigen Teilnehmern Vorliegen einer durch die Eltern oder Erziehungsberechtigten unterschriebenen Einverständniserklärung; bei Eintritt der Volljährigkeit während der Studie Einreichen einer unterschriebenen Einverständniserklärung durch den Patienten 3. Akne im Gesicht vom Schweregrad IGA = 3 (mittelschwer) oder 4 (schwer) 4. Mindestens 30 bis maximal 75 entzündliche Läsionen (Papeln, Pusteln und Knötchen) und 30 bis maximal 100 nicht entzündliche Läsionen (offene und geschlossene Komedonen) im Gesicht 5. Teilnehmer und falls zutreffend Erziehungsberechtigte müssen gewillt sein, die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen und zu erforderlichen Besuchen in der Klinik zu erscheinen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		6. Die Teilnehmer haben mindestens einen Monat vor dem Baseline-Besuch dieselbe Art und Marke von Make-up, anderen Gesichtspflegeprodukten (mit Ausnahme von verschreibungspflichtigen/rezeptfreien Akne-Reinigern) und Haarprodukten (z. B. Shampoo, Gel, Haarspray, Schaum usw.) verwendet und erklären sich bereit, andere allgemeine Haut- und Haarpflegeprodukte und -programme während der gesamten Studie beizubehalten. Ausschlusskriterien: 1. Schwangere Frauen, stillende Frauen oder Frauen, die eine Schwangerschaft planen 2. Vorliegen einer Hautkrankheit oder eines Zustandes, der die Bewertung der Testprodukte beeinträchtigen könnte oder die Anwendung einer störenden topischen oder systemischen Therapie erfordert 3. Mehr als zwei Knoten im Gesicht 4. Vorliegen einer nodulozystische Akne 5. Vorliegen eines Zustandes, welcher den Patienten bei Studienteilnahme gefährden kann 6. Aktuelle Teilnahme an einer anderen Studie zu einem Prüfpräparat oder -gerät 7. Erhalt oder Behandlung mit einem Prüfpräparat oder -gerät innerhalb von 30 Tagen vor Baseline 8. Bart oder Gesichtsbehaarung, die die Untersuchungen in der Studie nach Beurteilung des Prüfarztes beeinträchtigen können 9. Teilnehmer und falls zutreffend Erziehungsberechtigte die nicht in der Lage sind, mit dem Prüfer zu kommunizieren oder mit ihm zu kooperieren, weil sie Sprachprobleme haben, in ihrer geistigen Entwicklung zurückgeblieben sind oder ihre Hirnfunktion beeinträchtigt ist 10. Probanden, die unzuverlässig für die Studie sind, einschließlich Probanden, die übermäßigen Alkoholkonsum oder Drogenmissbrauch betreiben, oder Probanden, die nicht in der Lage sind, zu den geplanten Nachuntersuchungen zu erscheinen 11. Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeiten oder Allergien auf einen Bestandteil der Studienmedikation 12. Teilnehmer plant oder muss während der Studie künstlichen Bräunungsgeräten oder übermäßiger Sonneneinstrahlung ausgesetzt sein 13. Einnahme oder Anwendung folgender topischer Anti-Akne-Präparate oder Verfahren im Gesicht:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Topische Anti-Akne-Behandlungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf rezeptfreie Akne-Reinigungsmittel oder Behandlungen, Benzoylperoxid, Antibiotika, Azelainsäure, Produkte auf Sulfa-Basis, Kortikosteroide und Salicylsäure innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Behandlung - Retinoide, einschließlich Tazaroten, Adapalen, Tretinoin, innerhalb von vier Wochen nach Beginn der Behandlung - Lichtbehandlungen, Mikrodermabrasion oder chemische Peelings innerhalb von acht Wochen nach Beginn der Behandlung 14. Verwendung folgender systemischer Anti-Akne-Medikamente - Kortikosteroide (einschließlich intramuskulärer und intraläsionaler Injektionen) innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Behandlung; Inhalative, intranasale oder okuläre Kortikosteroide bei stabiler Anwendung erlaubt (unveränderte Dosis und Häufigkeit seit mindestens vier Wochen vor Beginn der Behandlung) - Antibiotika innerhalb von vier Wochen vor Behandlungsbeginn, mit Ausnahme einer Antibiotikatherapie von ≤ 5 Tagen während dieses Zeitraums, wenn diese länger als eine Woche vor Behandlungsbeginn war - Spironolacton innerhalb von acht Wochen nach Behandlungsbeginn, mit Ausnahme von ≤ 5 Tagen Spironolacton-Therapie während dieses Zeitraums, wenn diese länger als eine Woche vor Behandlungsbeginn war - Retinoid-Therapie innerhalb von sechs Monaten vor Beginn der Behandlung - Andere systemische Therapien, die nach Ansicht des Prüfarztes die Akne des Probanden wesentlich beeinflussen könnten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in insgesamt 55 Zentren davon 45 in den USA, 7 in der Ukraine und 3 in der Republik Georgien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Clascoteron (CB-03-01) Arm: • Creme mit 1 % Clascoteron etwa 1 g zweimal täglich für 12 Wochen Vehikel-Arm: • Vehikel-Creme etwa 1 g zweimal täglich für 12 Wochen Alle Teilnehmer erhielten mündliche und schriftliche Anweisungen zur richtigen Dosierung und Anwendung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmedikation. Die Studienmedikation wurde von den Teilnehmern wie folgt angewendet: • Anwendung morgens und abends nach Reinigung der Haut • Etwa 1 g mit der Fingerspitze im Gesicht als gleichmäßige, dünne Schicht verteilen, indem kleine Mengen sanft auf verschiedene Bereiche des Gesichts (z. B. Stirn, Nase, Wangen, Kinn) getupft werden • Mindestens acht Stunden zwischen zwei Anwendungen • Gesicht vier Stunden nach Anwendung nicht waschen • Keine Anwendung innerhalb von vier Stunden vor Studienvisite
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte (Hierarchisch): • P1: Anteil der Probanden in jeder Behandlungsgruppe, die in Woche 12 einen "Therapieerfolg" erzielen, definiert als einen IGA-Score von "klar (Score=0)" oder "fast klar (Score=1)" und eine Verringerung des IGA-Wertes um mindestens zwei Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. • P2: Absolute Veränderung bei der Anzahl der nicht-entzündlichen Läsionen in jeder Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert • P3: Absolute Veränderung der Anzahl der entzündlichen Läsionen in jeder Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert Sekundäre Endpunkte (Hierarchisch): • S1: Absolute Veränderung der Gesamtzahl der Läsionen (einschließlich entzündlicher und nicht-entzündlicher) in jeder Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert • S2: Prozentuale Veränderung der Gesamtzahl der Läsionen (einschließlich entzündlicher und nicht-entzündlicher) in jeder Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. • S3: Prozentuale Veränderung der Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen in jeder Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. • S4: Prozentuale Veränderung bei der Anzahl der entzündlichen Läsionen in jeder Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsendpunkte: • Lokale und systemische unerwünschte Ereignisse bei jedem Besuch (Ausgangswert, Woche 4, 8 und 12) • Lokale Hautreaktionen: Teleangiectasie, Hautatrophie, Striae rubrae, Erythem, Ödem, Schuppung/Trockenheit, Stechen/Brennen und Pruritus, bewertet nach Häufigkeit und Schweregrad bei jedem Besuch (Baseline, Wochen 4, 8 und 12). • Urin Schwangerschaftstests aller Frauen im gebärfähigen Alter bei jedem Besuch (Baseline, Wochen 4, 8 und 12). • Wesentliche Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei EKG in Woche 12
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung basierte auf der Phase II-Dosis-Eskalationsstudie (171-7151-201). Die Berechnung des Stichprobenumfangs erfolgte auf Grundlage der Formeln von Wang und Chow zur Prüfung der Überlegenheit in Bezug auf die mittleren Unterschiede und die Odds Ratio. Alle Hypothesentests für die primären Endpunkte müssen auf demselben zweiseitigen Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ durchgeführt werden. Bei einem Scheitern des Zurückweisens einer Nullhypothese werden alle nachfolgenden Nullhypothesen angenommen. Um den Typ-II-Fehler $\beta=0,1$ für die gesamte Studie einzuhalten, wird der Stichprobenumfang für die drei Hypothesentests zu den primären Endpunkten unter Berücksichtigung eines individuellen Typ-II-Fehlers $\beta=0,033$ berechnet. Für eine IGA-Erfolgsrate von 14,00 % der CB-03-01 Creme und 2,17 % der Vehikel-Creme (Odds Ratio=7) wurde der Stichprobenumfang auf 202 Probanden pro Behandlungsgruppe geschätzt. Bei einer mittleren absoluten Veränderung der Anzahl der nicht-entzündlichen Läsionen gegenüber dem Ausgangswert von -22 der CB-03-01 Creme und -1 der Vehikel-Creme (Standardabweichung=17) wurde die Stichprobengröße auf 19 Probanden pro Behandlungsgruppe geschätzt. Bei einer mittleren absoluten Veränderung der Anzahl der entzündlichen Läsionen gegenüber dem Ausgangswert von -15 für die CB-03-01-Creme und -10 für die Vehikel-Creme (Standardabweichung=17) wurde der Stichprobenumfang auf 334 Probanden pro Behandlungsgruppe berechnet. Der Hypothesentest für die sekundären Endpunkte wird auf demselben zweiseitigen Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ wie für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		primären Endpunkte durchgeführt, wenn alle Nullhypothesen zu den primären Endpunkten verworfen werden. Es ergeben sich damit entsprechende Stichprobenumfänge. Auf der Grundlage dieser Annahmen werden mindestens 350 Probanden in jeder Behandlungsgruppe (CB-03-01 Creme 1 % zweimal täglich und Vehikel zweimal täglich) in die Phase III-Studie aufgenommen, um eine ausreichende Aussagekraft (90 %) für die gewählten primären Endpunkte zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind keine statistischen Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mittels Interaktives Voice-Response-System (IVRS)/Interaktives Web-Response-System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Probanden, wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder CB-03-01 Creme oder Vehikel-Creme. Das Randomisierungsschema wurde durch die Prüfstelle blockiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	In jedem Prüfszentrum wurden die Testkits entsprechend der von einem IVRS/IWRS-System zugewiesenen Kit-Nummer ausgegeben, sobald die Testpersonen eingeschrieben waren. Es wurde eine Randomisierungsliste mit der Blockgröße 4 erstellt und jedem Studienzentrum fünf Randomisierungsblöcke mit je vier Randomisierungsnummern zugewiesen. Bei Zentren mit mehr als 20 Teilnehmenden wurden zusätzliche Randomisierungsblöcke zur Verfügung gestellt. Die Einteilung der Behandlungsgruppe blieb bis zur endgültigen Sperrung der Datenbank verblindet.
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 Randomisierungsliste wurde durch einen Statistiker von CROss Alliance erstellt. Die Einteilung der Behandlungsgruppe erfolgte durch die Software Datatrak One. Die Medikamente wurden von Cosmo S.p.A. gemäß der Randomisierungsliste beschriftet und verpackt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c)	a) ja b) ja c) ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Verblindung erfolgte durch die Zuteilung der Behandlung mittels IVRS/IWRS.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Cremes mit Clascoteron und Vehikel waren in identische epoxidbeschichtete Aluminiumbehälter abgefüllt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Populationen zur Auswertung der Endpunkte: Die Sicherheitsgruppe umfasst alle Probanden, die mindestens eine Anwendung des Testartikels erhalten haben. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Probanden. Die PP-Population ist eine Untergruppe der ITT-Population und umfasst Probanden, die die Studie ohne wesentliche Protokollabweichungen abgeschlossen haben. Die Analyse der Sicherheit wird mit der Sicherheitsgruppe durchgeführt. Die Analyse der Wirksamkeit wird sowohl für die ITT- als auch für die PP-Population durchgeführt, wobei die ITT-Population als primäre Population für die statistische Analyse gilt. Fehlende Werte für die primären Endpunkte und die absolute Veränderung der Gesamtzahl der Läsionen (S1) in den ITT-Analysen werden durch multiple Imputationen (MI) unter der Annahme des Fehlens nach dem Zufallsprinzip (MAR) ersetzt. Es werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der auf der ITT-Population erzielten Ergebnisse für die primären Endpunkte zu untersuchen (Veränderung der Anzahl nicht-entzündlicher und entzündlicher Läsionen gegenüber dem Ausgangswert und IGA-Erfolg in Woche 12). Fehlende Werte für die anderen sekundären Endpunkte (d. h. S2-S4: prozentuale Veränderung der Anzahl der Läsionen) werden anhand der Werte berechnet, die sich aus multiplen Imputationen der primären Wirksamkeitsempunkte und des sekundären Wirksamkeitsempunkts S1 ergeben. Statistische Auswertung der primären Endpunkte: <u>P1: Therapieerfolgsrate (IGA 0/1)</u> Ein logistisches Regressionsmodell mit der Behandlung und dem Analysezentrum als festen Effekten wird verwendet, um den Anteil der Teilnehmer in jeder Behandlungsgruppe zu vergleichen, die in Woche 12 eine Verringerung der IGA um mindestens zwei Punkte und einen IGA-Wert von 0 (klar) oder 1 (fast klar) aufweisen. Für den Vergleich zwischen CB-03-01 und der Vehikel Creme werden das adjustierte Odds Ratio und sein 95 %-Konfidenzintervall aus dem Regressionsmodell abgeleitet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>P2: Absolute Anzahl der nicht-entzündlichen Läsionen</u> Es wird eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt, um die absolute Veränderung der nicht-entzündlichen Läsionen in jeder Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert zu vergleichen, wobei Behandlung und Analysezentrum als feste Effekte und die nicht-entzündlichen Läsionen des Ausgangswertes als Kovariate verwendet werden. Die angepasste Mittelwertdifferenz für den Vergleich nicht-entzündlicher Läsionen zwischen CB-03-01 und der Vehikel Creme und ihr 95 %-Konfidenzintervall werden aus dem Regressionsmodell abgeleitet. <u>P3: Absolute Anzahl der entzündlichen Läsionen</u> Ebenfalls wird ein ANCOVA verwendet, um die absolute Veränderung der entzündlichen Läsionen in jeder Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert zu vergleichen, wobei die Behandlung und das Analysezentrum als feste Effekte und der Ausgangswert der entzündlichen Läsionen als Kovariate dienen. Die angepasste Mittelwertdifferenz für den Vergleich entzündlicher Läsionen zwischen CB-03-01 und der Vehikel Creme und ihr 95 %-Konfidenzintervall werden aus dem Regressionsmodell abgeleitet. Statistische Auswertung der sekundären Endpunkte: Für die sekundären Endpunkte wird das ANCOVA-Modell angewandt und die angepasste Mittelwertdifferenz und ihr 95 %-Konfidenzintervall werden aus dem Regressionsmodell abgeleitet. Sicherheitsendpunkte: Sicherheitsendpunkte auch zur lokalen Verträglichkeit wurden deskriptiv ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: Es sind keine Subgruppenanalysen geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	a) Gesamt: 708; Clascoteron 353; Vehikel: 355 b) Gesamt: 577; Clascoteron 287; Vehikel: 290 c) Gesamt: 708; Clascoteron 353; Vehikel: 355

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden 825 Patienten gescreent. Davon konnten 117 nicht in die Studie aufgenommen werden, und 708 Patienten wurden randomisiert. Alle weiteren Informationen sind dem Flow-Chart zu entnehmen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 21. Januar 2016 (Screening des ersten Patienten) Studienende: 11. April 2018 (letzte Visite des letzten Patienten)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010. Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CB-03-01/26

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Clascoteron (CB-03-01) Creme 1 % im Vergleich zur Vehikel-Creme, bei zweimal täglicher Anwendung für 12 Wochen bei Patienten mit Acne vulgaris im Gesicht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, vehikelkontrollierte Phase III-Studie, Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppen mit Clascoteron und Vehikel
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-	Keine Änderung der Methodik nach Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Männliche oder weibliche nicht schwangere Teilnehmer im Alter von 9 Jahren oder älter, Frauen müssen außerdem außerhalb des gebärfähigen Alters sein, eine chirurgische Sterilisation oder Anwendung hochwirksamer Verhütungsmethoden vorweisen. Außerdem müssen Frauen im gebärfähigen Alter beim Screening/Baseline-Besuch Vorweisen einen negativen Urin-Schwangerschaftstests (UPT) vorweisen. 2. Vorliegen einer unterschriebenen Einverständniserklärung; bei minderjährigen Teilnehmern Vorliegen einer durch die Eltern oder Erziehungsberechtigten unterschriebenen Einverständniserklärung; bei Eintritt der Volljährigkeit während der Studie Einreichen einer unterschriebenen Einverständniserklärung durch den Patienten 3. Akne im Gesicht vom Schweregrad IGA = 3 (mittelschwer) oder 4 (schwer) 4. Mindestens 30 bis maximal 75 entzündliche Läsionen (Papeln, Pusteln und Knötchen) und 30 bis maximal 100 nicht entzündliche Läsionen (offene und geschlossene Komedonen) im Gesicht 5. Teilnehmer und falls zutreffend Erziehungsberechtigte müssen gewillt sein, die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen und zu erforderlichen Besuchen in der Klinik zu erscheinen 6. Die Teilnehmer haben mindestens einen Monat vor dem Baseline-Besuch dieselbe Art und Marke von Make-up, anderen Gesichtspflegeprodukten (mit Ausnahme von verschreibungspflichtigen/rezeptfreien Akne-Reinigern) und Haarprodukten (z. B. Shampoo, Gel, Haarspray, Schaum usw.) verwendet und erklären sich bereit, andere allgemeine Haut- und Haarpflegeprodukte und -programme während der gesamten Studie beizubehalten. Ausschlusskriterien: 1. Schwangere Frauen, stillende Frauen oder Frauen, die eine Schwangerschaft planen 2. Vorliegen einer Hautkrankheit oder eines Zustandes, der die Bewertung der Testprodukte beeinträchtigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		könnte oder die Anwendung einer störenden topischen oder systemischen Therapie erfordert 3. Mehr als zwei Knoten im Gesicht 4. Vorliegen einer nodulozystische Akne 5. Vorliegen eines Zustandes, welcher den Patienten bei Studienteilnahme gefährden kann 6. Aktuelle Teilnahme an einer anderen Studie zu einem Prüfpräparat oder -gerät 7. Erhalt oder Behandlung mit einem Prüfpräparat oder -gerät innerhalb von 30 Tagen vor Baseline 8. Bart oder Gesichtsbehaarung, die die Untersuchungen in der Studie nach Beurteilung des Prüfarztes beeinträchtigen können 9. Teilnehmer und falls zutreffend Erziehungsberechtigte die nicht in der Lage sind, mit dem Prüfer zu kommunizieren oder mit ihm zu kooperieren, weil sie Sprachprobleme haben, in ihrer geistigen Entwicklung zurückgeblieben sind oder ihre Hirnfunktion beeinträchtigt ist 10. Probanden, die unzuverlässig für die Studie sind, einschließlich Probanden, die übermäßigen Alkoholkonsum oder Drogenmissbrauch betreiben, oder Probanden, die nicht in der Lage sind, zu den geplanten Nachuntersuchungen zu erscheinen 11. Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeiten oder Allergien auf einen Bestandteil der Studienmedikation 12. Teilnehmer plant oder muss während der Studie künstlichen Bräunungsgeräten oder übermäßiger Sonneneinstrahlung ausgesetzt sein 13. Einnahme oder Anwendung folgender topischer Anti-Akne-Präparate oder Verfahren im Gesicht: - Topische Anti-Akne-Behandlungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf rezeptfreie Akne-Reinigungsmittel oder Behandlungen, Benzoylperoxid, Antibiotika, Azelainsäure, Produkte auf Sulfa-Basis, Kortikosteroide und Salicylsäure innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Behandlung - Retinoide, einschließlich Tazaroten, Adapalen, Tretinoin, innerhalb von vier Wochen nach Beginn der Behandlung - Lichtbehandlungen, Mikrodermabrasion oder chemische Peelings innerhalb von acht Wochen nach Beginn der Behandlung 14. Verwendung folgender systemischer Anti-Akne-Medikamente - Kortikosteroide (einschließlich intramuskulärer und intraläsionaler Injektionen) innerhalb von vier

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wochen vor Beginn der Behandlung; Inhalative, intranasale oder okuläre Kortikosteroide bei stabiler Anwendung erlaubt (unveränderte Dosis und Häufigkeit seit mindestens vier Wochen vor Beginn der Behandlung) - Antibiotika innerhalb von vier Wochen vor Behandlungsbeginn, mit Ausnahme einer Antibiotikatherapie von ≤ 5 Tagen während dieses Zeitraums, wenn diese länger als eine Woche vor Behandlungsbeginn war - Spironolacton innerhalb von acht Wochen nach Behandlungsbeginn, mit Ausnahme von ≤ 5 Tagen Spironolacton-Therapie während dieses Zeitraums, wenn diese länger als eine Woche vor Behandlungsbeginn war - Retinoid-Therapie innerhalb von sechs Monaten vor Beginn der Behandlung - Andere systemische Therapien, die nach Ansicht des Prüfarztes die Akne des Probanden wesentlich beeinflussen könnten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in insgesamt 48 Zentren davon 8 in Bulgarien, 9 in Rumänien, 12 in Polen, 3 in Serbien, 6 in der Republik Georgien und 10 in den USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Clascoteron (CB-03-01) Arm: • Creme mit 1 % Clascoteron etwa 1 g zweimal täglich für 12 Wochen Vehikel-Arm: • Vehikel-Creme etwa 1 g zweimal täglich für 12 Wochen Alle Teilnehmer erhielten mündliche und schriftliche Anweisungen zur richtigen Dosierung und Anwendung der Studienmedikation. Die Studienmedikation wurde von den Teilnehmern wie folgt angewendet: • Anwendung morgens und abends nach Reinigung der Haut • Etwa 1 g mit der Fingerspitze im Gesicht als gleichmäßige, dünne Schicht verteilen, indem kleine Mengen sanft auf verschiedene Bereiche des Gesichts (z. B. Stirn, Nase, Wangen, Kinn) getupft werden • Mindestens acht Stunden zwischen zwei Anwendungen • Gesicht vier Stunden nach Anwendung nicht waschen • Keine Anwendung innerhalb von vier Stunden vor Studienvsiste

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte (Hierarchisch): • P1: Anteil der Probanden in jeder Behandlungsgruppe, die in Woche 12 einen "Therapieerfolg" erzielen, definiert als einen IGA-Score von "klar (Score=0)" oder "fast klar (Score=1)" und eine Verringerung des IGA-Wertes um mindestens zwei Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. • P2: Absolute Veränderung bei der Anzahl der nicht-entzündlichen Läsionen in jeder Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert • P3: Absolute Veränderung der Anzahl der entzündlichen Läsionen in jeder Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert Sekundäre Endpunkte (Hierarchisch): • S1: Absolute Veränderung der Gesamtzahl der Läsionen (einschließlich entzündlicher und nicht-entzündlicher) in jeder Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert • S2: Prozentuale Veränderung der Gesamtzahl der Läsionen (einschließlich entzündlicher und nicht-entzündlicher) in jeder Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. • S3: Prozentuale Veränderung der Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen in jeder Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. • S4: Prozentuale Veränderung bei der Anzahl der entzündlichen Läsionen in jeder Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert Sicherheitsendpunkte: • Lokale und systemische UE bei jedem Besuch (Ausgangswert, Woche 4, 8 und 12) • Lokale Hautreaktionen: Teleangiektasie, Hautatrophie, Striae rubrae, Erythem, Ödem, Schuppung/Trockenheit, Stechen/Brennen und Pruritus, bewertet nach Häufigkeit und Schweregrad bei jedem Besuch (Baseline, Wochen 4, 8 und 12). • Urin Schwangerschaftstests aller Frauen im gebärfähigen Alter bei jedem Besuch (Baseline, Wochen 4, 8 und 12). • Wesentliche Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei EKG in Woche 12

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung basierte auf der Phase II-Dosis-Eskalationsstudie (171-7151-201). Die Berechnung des Stichprobenumfangs erfolgte auf Grundlage der Formeln von Wang und Chow zur Prüfung der Überlegenheit in Bezug auf die mittleren Unterschiede und die Odds Ratio. Alle Hypothesentests für die primären Endpunkte müssen auf demselben zweiseitigen Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ durchgeführt werden. Bei einem Scheitern des Zurückweisens einer Nullhypothese werden alle nachfolgenden Nullhypothesen angenommen. Um den Typ-II-Fehler $\beta=0,1$ für die gesamte Studie einzuhalten, wird der Stichprobenumfang für die drei Hypothesentests zu den primären Endpunkten unter Berücksichtigung eines individuellen Typ-II-Fehlers $\beta=0,033$ berechnet. Für eine IGA-Erfolgsrate von 14,00 % der CB-03-01 Creme und 2,17 % der Vehikel-Creme (Odds Ratio=7) wurde der Stichprobenumfang auf 202 Probanden pro Behandlungsgruppe geschätzt. Bei einer mittleren absoluten Veränderung der Anzahl der nicht-entzündlichen Läsionen gegenüber dem Ausgangswert von -22 der CB-03-01 Creme und -1 der Vehikel-Creme (Standardabweichung=17) wurde die Stichprobengröße auf 19 Probanden pro Behandlungsgruppe geschätzt. Bei einer mittleren absoluten Veränderung der Anzahl der entzündlichen Läsionen gegenüber dem Ausgangswert von -15 für die CB-03-01-Creme und -10 für die Vehikel-Creme (Standardabweichung=17) wurde der Stichprobenumfang auf 334 Probanden pro Behandlungsgruppe berechnet. Der Hypothesentest für die sekundären Endpunkte wird auf demselben zweiseitigen Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ wie für die primären Endpunkte durchgeführt, wenn alle Nullhypothesen zu den primären Endpunkten verworfen werden. Es ergeben sich damit entsprechende Stichprobenumfänge. Auf der Grundlage dieser Annahmen werden mindestens 350 Probanden in jeder Behandlungsgruppe (CB-03-01 Creme 1 % zweimal täglich und Vehikel zweimal täglich) in die Phase III-Studie aufgenommen, um eine ausreichende Aussagekraft (90 %) für die gewählten primären Endpunkte zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Es sind keine statistischen Zwischenanalysen geplant.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mittels Interaktives Voice-Response-System (IVRS)/Interaktives Web-Response-System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Probanden, wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder CB-03-01 Creme oder Vehikel-Creme. Das Randomisierungsschema wurde durch die Prüfstelle blockiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	In jedem Prüfbereich wurden die Testkits entsprechend der von einem IVRS/IWRS-System zugewiesenen Kit-Nummer ausgegeben, sobald die Testpersonen eingeschrieben waren. Die Einteilung der Behandlungsgruppe blieb bis zur endgültigen Sperrung der Datenbank verblindet.
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 Randomisierungsliste mit der Einteilung der Behandlungsgruppen wurde mithilfe von spezifischer Software von Datatrak erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Die Verblindung erfolgte durch die Zuteilung der Behandlung mittels IVRS/IWRS.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Cremes mit Clascoteron und Vehikel waren in identische epoxidbeschichtete Aluminiumbehälter abgefüllt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Populationen zur Auswertung der Endpunkte: Die Sicherheitsgruppe umfasst alle Probanden, die mindestens eine Anwendung des Testartikels erhalten haben. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Probanden. Die PP-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Population ist eine Untergruppe der ITT-Population und umfasst Probanden, die die Studie ohne wesentliche Protokollabweichungen abgeschlossen haben. Die Analyse der Sicherheit wird mit der Sicherheitsgruppe durchgeführt. Die Analyse der Wirksamkeit wird sowohl für die ITT- als auch für die PP-Population durchgeführt, wobei die ITT-Population als primäre Population für die statistische Analyse gilt. Fehlende Werte für die primären Endpunkte und die absolute Veränderung der Gesamtzahl der Läsionen (S1) in den ITT-Analysen werden durch multiple Imputationen (MI) unter der Annahme des Fehlens nach dem Zufallsprinzip (MAR) ersetzt. Es werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der auf der ITT-Population erzielten Ergebnisse für die primären Endpunkte zu untersuchen (Veränderung der Anzahl nicht-entzündlicher und entzündlicher Läsionen gegenüber dem Ausgangswert und IGA-Erfolg in Woche 12). Fehlende Werte für die anderen sekundären Endpunkte (d. h. S2-S4: prozentuale Veränderung der Anzahl der Läsionen) werden anhand der Werte berechnet, die sich aus multiplen Imputationen der primären Wirksamkeitseindpunkte und des sekundären Wirksamkeitseindpunkts S1 ergeben. Statistische Auswertung der primären Endpunkte: <u>P1: Therapieerfolgsrate (IGA 0/1)</u> Ein logistisches Regressionsmodell mit der Behandlung und dem Analysezentrum als festen Effekten wird verwendet, um den Anteil der Teilnehmer in jeder Behandlungsgruppe zu vergleichen, die in Woche 12 eine Verringerung der IGA um mindestens zwei Punkte und einen IGA-Wert von 0 (klar) oder 1 (fast klar) aufweisen. Für den Vergleich zwischen CB-03-01 und der Vehikel Creme werden das adjustierte Odds Ratio und sein 95 %-Konfidenzintervall aus dem Regressionsmodell abgeleitet. <u>P2: Absolute Anzahl der nicht-entzündlichen Läsionen</u> Es wird eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt, um die absolute Veränderung der nicht-entzündlichen Läsionen in jeder Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert zu vergleichen, wobei Behandlung und Analysezentrum als feste Effekte und die nicht-entzündlichen Läsionen des Ausgangswertes als Kovariate verwendet werden. Die angepasste Mittelwertdifferenz für den Vergleich nicht-entzündlicher Läsionen zwischen CB-03-01 und der Vehikel Creme und ihr 95 %-Konfidenzintervall werden aus dem Regressionsmodell abgeleitet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>P3: Absolute Anzahl der entzündlichen Läsionen</u> Ebenfalls wird ein ANCOVA verwendet, um die absolute Veränderung der entzündlichen Läsionen in jeder Behandlungsgruppe in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert zu vergleichen, wobei die Behandlung und das Analysezentrum als feste Effekte und der Ausgangswert der entzündlichen Läsionen als Kovariate dienen. Die angepasste Mittelwertdifferenz für den Vergleich entzündlicher Läsionen zwischen CB-03-01 und der Vehikel Creme und ihr 95 %-Konfidenzintervall werden aus dem Regressionsmodell abgeleitet. Statistische Auswertung der sekundären Endpunkte: Für die sekundären Endpunkte wird das ANCOVA-Modell angewandt und die angepasste Mittelwertdifferenz und ihr 95 %-Konfidenzintervall werden aus dem Regressionsmodell abgeleitet. Sicherheitsendpunkte: Sicherheitsendpunkte auch zur lokalen Verträglichkeit wurden deskriptiv ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: Es sind keine Subgruppenanalysen geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gesamt: 732; Clascoteron 369; Vehikel: 363 b) Gesamt: 584; Clascoteron 302; Vehikel: 282 c) Gesamt: 732; Clascoteron 369; Vehikel: 363
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden 756 Patienten gescreent. Davon konnten 24 nicht in die Studie aufgenommen werden, und 732 Patienten wurden randomisiert. Alle weiteren Informationen sind dem Flow-Chart zu entnehmen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 16. November 2015 (Screening des ersten Patienten) Studienende: 21. Februar 2018 (letzte Visite des letzten Patienten)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010. Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.		

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

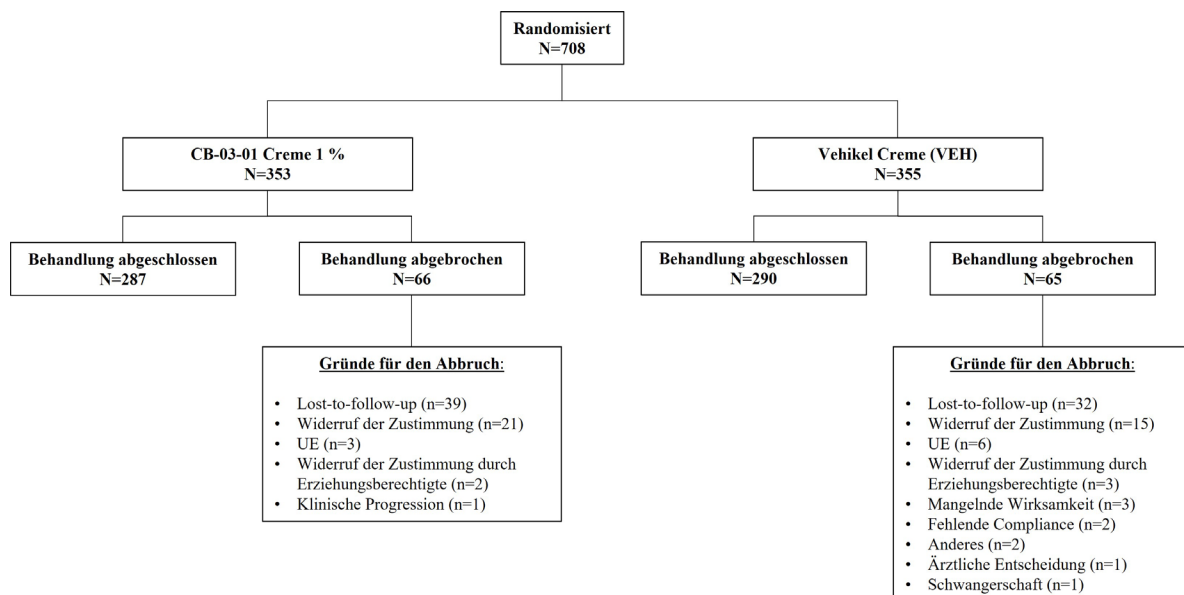


Abbildung 2: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie CB-03-01/25

Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

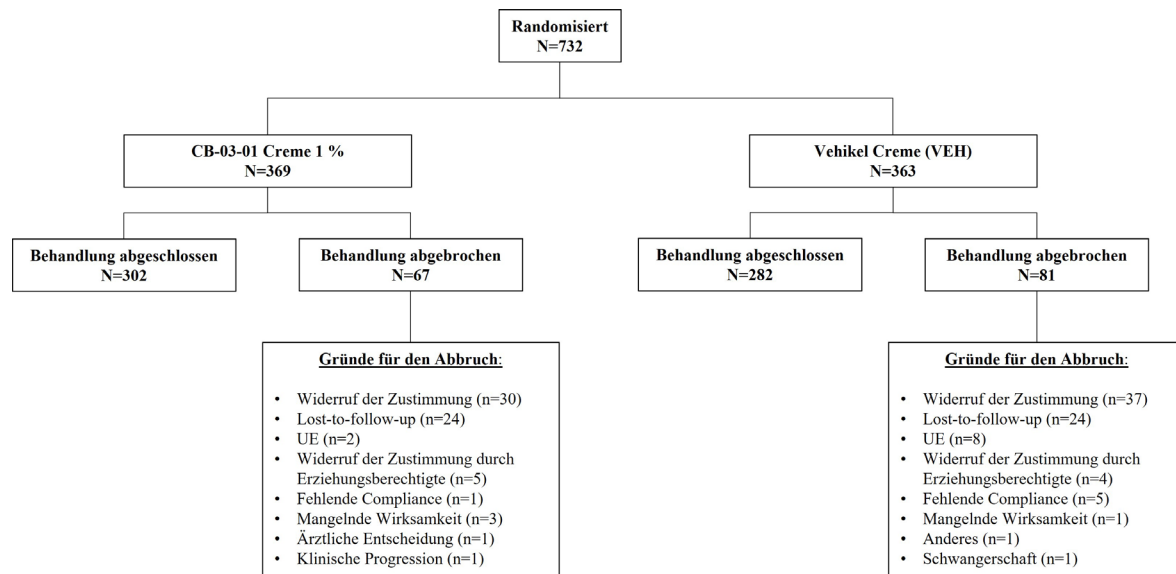


Abbildung 3: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie CB-03-01/26

Sämtliche Abkürzungen sind dem Abkürzungsverzeichnis zu entnehmen.

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel 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 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CB-03-01/25

Studie: CB-03-01/25 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CSP	A
SAP	B
CSR	C

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:

A, B, C

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, vehikelkontrollierte Phase III-Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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:

A, B, C

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studien CB-03-01/25 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, vehikelkontrollierte Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte via

IVRS/IWRS, sodass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sichergestellt wurde. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 dem entsprechenden Behandlungsarm zugeteilt. Die Verblindung von Patienten als auch behandelnden Personen war durch das doppelblinde Studiendesign gegeben. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Des Weiteren gibt es keine sonstigen Aspekte, die Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial der Studien haben. Daher wird für die Studie CB 03-01/25 das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE dargestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE dargestellt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE dargestellt.

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

☐ ja ☐ nein

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

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE dargestellt.

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE dargestellt.

Endpunkt: Therapieerfolgsrate _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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:

Aufgrund des doppelblinden Designs beider Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Die Auswertung der Therapieerfolgsrate erfolgte auf Basis der ITT- Population. Da der Anteil der imputierten Werte bei 13,6% (CB-03-01/25) liegt, kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige

Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Therapieerfolgsrate als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Läsionen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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:

Aufgrund des doppelblinden Designs beider Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Die Auswertung der Läsionen erfolgte auf Basis der ITT-Population. Da der Anteil der imputierten Werte zwischen 7,8% und 13,6% (CB-03-01/25) liegt, kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine

Verzerrung hinweisen, vor. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Therapieerfolgsrate als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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:

Aufgrund des doppelblinden Designs beider Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Die Auswertung der Verträglichkeit erfolgte auf Basis des SAS, welches der ITT-Population entspricht. Es kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Therapieerfolgsrate als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Lokale Verträglichkeit_____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben 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:

Aufgrund des doppelblinden Designs beider Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Die Auswertung der lokalen Verträglichkeit erfolgte auf Basis des SAS, welches der ITT-Population entspricht. Es kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Therapieerfolgsrate als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CB-03-01/25

Studie: CB-03-01/26_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CSP	A
SAP	B
CSR	C

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:

A, B, C

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, vehikelkontrollierte Phase III-Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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:

A, B, C

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studien CB-03-01/26 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, vehikelkontrollierte Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte via

IVRS/IWRS, sodass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sichergestellt wurde. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 dem entsprechenden Behandlungsarm zugeteilt. Die Verblindung von Patienten als auch behandelnden Personen war durch das doppelblinde Studiendesign gegeben. Es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Des Weiteren gibt es keine sonstigen Aspekte, die Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial der Studien haben. Daher wird für die Studie CB-03-01/26 das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****5. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE dargestellt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE dargestellt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE dargestellt.

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

☐ ja ☐ nein

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

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE dargestellt.

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE dargestellt.

Endpunkt: Therapieerfolgsrate _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

8. 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:

Aufgrund des doppelblinden Designs beider Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Die Auswertung der Therapieerfolgsrate erfolgte auf Basis der ITT- Population. Da der Anteil der imputierten Werte bei 12,8% (CB-03-01/26) liegt, kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige

Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Therapieerfolgsrate als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Läsionen**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

8. 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:

Aufgrund des doppelblinden Designs beider Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Die Auswertung der Läsionen erfolgte auf Basis des ITT-Population. Da der Anteil der imputierten Werte zwischen 8,6% und 13,1% (CB 03-01/26) liegt, kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine

Verzerrung hinweisen, vor. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Therapieerfolgsrate als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

8. 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:

Aufgrund des doppelblinden Designs beider Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Die Auswertung der Verträglichkeit erfolgte auf Basis des SAS, welches der ITT-Population entspricht. Es kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Therapieerfolgsrate als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Lokale Verträglichkeit_____**5. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben 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:

Aufgrund des doppelblinden Designs beider Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Die Auswertung der lokalen Verträglichkeit erfolgte auf Basis des SAS, welches der ITT-Population entspricht. Es kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Therapieerfolgsrate 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: endpunktübergreifend; 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich 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 (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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 beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

- ☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel 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:

9. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt 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 (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel 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, zum Beispiel 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.
- Gegebenenfalls. 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 gegebenenfalls 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

zum Beispiel

- 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 (zum Beispiel. 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.
 - 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 (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel 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 (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls 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 (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel 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 (unter anderem 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

Zum Beispiel

- *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 in der Regel 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:

Anhang 4-G: Weitere Daten