

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Levofloxacin/Dexamethason (Ducressa®)

Santen GmbH

Modul 4A

*Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und
Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit
Kataraktoperationen bei Erwachsenen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	12
4.2 Methodik	19
4.2.1 Fragestellung	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	21
4.2.3 Informationsbeschaffung	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	24
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	26
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	30
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	30
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	30
4.2.5.3 Meta-Analysen	38
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	39
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	41
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	46
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	48
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	49
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	51
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	59
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	60
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	61
4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie Mortalität	64
4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie Morbidität	66

4.3.1.3.1.2	Endpunktkategorie Nebenwirkungen	88
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	103
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	109
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	109
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	109
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	109
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	110
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	110
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	110
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	113
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	113
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	113
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	113
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	114
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	115
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	115
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	116
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	117
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	117
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	117
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	118
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	118
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	118
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	119
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	119
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	119
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	119
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	121
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	131
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	131
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	131
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	132
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	132
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	132
4.6	Referenzliste.....	133
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	138
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	144
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	146

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	147
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	149
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	161
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen	184

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Erfüllung der Kriterien des AWG von Ducressa® durch die Fixkombination Tobramycin plus Dexamethason	20
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien in der Übersicht	21
Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte, die für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Levofloxacin/Dexamethason herangezogen werden	32
Tabelle 4-4: Übersicht über die analysierten Subgruppenmerkmale	40
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – LEADER-7 (FAS)	53
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtüberleben	64
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)	65
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Anzeichen für eine Augenvorderkammerentzündung	66
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Anteil der Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)	68

Tabelle 4-21: Sensitivitätsanalysen für Anteil der Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)	69
Tabelle 4-22: Deskriptive Darstellung von Entzündungsanzeichen in der Augenvorderkammer (Zahl der Zellen in der Augenvorderkammer) (FAS)	70
Tabelle 4-23: Deskriptive Darstellung von Entzündungsanzeichen in der Augenvorderkammer (Kammerwasser-Flare, Tyndall-Effekt) (FAS)*	71
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endophthalmitis	72
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endophthalmitis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Endophthalmitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	73
Tabelle 4-27: Operationalisierung von konjunktivale Hyperämie	74
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für konjunktivale Hyperämie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem konjunktivalen Hyperämie-Score = 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	76
Tabelle 4-30: Deskriptive Darstellung der Ergebnisse zur konjunktivalen Hyperämie je Visite (FAS)*	77
Tabelle 4-31: Operationalisierung von okularer Symptom-Gesamtscore (TOSS)	78
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für okularer Symptom-Gesamtscore (TOSS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem okularen Symptom-Gesamtscore (TOSS) = 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	80
Tabelle 4-34: Deskriptive Darstellung der Ergebnisse zum okularen Symptom-Gesamtscore /TOSS je Visite (FAS)*	80
Tabelle 4-35: Operationalisierung von okularem Schmerz-/Diskomfort-Score	83
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für okularen Schmerz-/Diskomfort-Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem okularen Schmerz-/Diskomfort-Score = 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	84
Tabelle 4-38: Deskriptive Darstellung der Ergebnisse zum okularen Schmerz-/Diskomfort-Score je Visite (FAS)*	85
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Erfordernis einer Notfalltherapie	86
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Erfordernis einer Notfalltherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Erfordernis einer Notfalltherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)	87
Tabelle 4-42: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen	88
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89

Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)	90
Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)	91
Tabelle 4-46: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienbehandlung geführt haben, nach SOC und PT	92
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Patienten mit einem signifikanten Anstieg des Augeninnendrucks im operierten Auge gegenüber dem Ausgangswert (>6 mmHg).	93
Tabelle 4-48: Deskriptive Darstellung der Veränderungen des Augeninnendrucks im operierten Auge gegenüber dem Ausgangswert (Sicherheitspopulation)*	94
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Abnahme der Sehschärfe	95
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abnahme der Sehschärfe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Abnahme der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tag 15 vs. Baseline)	97
Tabelle 4-52: Entwicklung der Sehschärfe (gemäß DIN bzw. EN ISO)	97
Tabelle 4-53: Operationalisierung von lokaler Verträglichkeit	99
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für lokale Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-55: Ergebnisse für lokale Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-56: Deskriptive Darstellung der Ergebnisse zur lokalen Verträglichkeit	101
Tabelle 4-57: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie LEADER-7 ...	105
Tabelle 4-58: Ergebnis der Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie LEADER-7.....	106
Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit einem konjunktivalen Hyperämie-Score = 0 an Tag 4 (Visite 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	107
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit einem okularen Symptom-Gesamtscore (TOSS) = 0 an Tag 4 (Visite 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	108
Tabelle 4-61: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen.....	109
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	110
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	111
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	111
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	112

Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	112
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	114
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	115
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	115
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	116
Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	118
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	118
Tabelle 4-73: Übersicht über die Einstufung des Zusatznutzens von Levofloxacin/Dexamethason versus Tobramycin/Dexamethason auf Endpunktebene	122
Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	131
Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LEADER-7	150
Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LEADER-7.....	162
Tabelle 4-77: Übersicht der Präparate innerhalb der Fixkombinationen hinsichtlich der Erfüllung des Anwendungsgebiets von Ducressa	184
Tabelle 4-78: Übersicht der lokalen antibiotischen Präparate innerhalb der freien Kombinationen hinsichtlich der Erfüllung des Anwendungsgebiets von Ducressa	185
Tabelle 4-79: Übersicht der antiphlogistischen Präparate innerhalb der freien Kombinationen hinsichtlich der Erfüllung des Anwendungsgebiets von Ducressa	185

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Abbildung 2: Design der Studie LEADER-7	56
Abbildung 3: Patienten-Disposition in der Studie LEADER-7	160

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CME	Zystoides Makulaödem
CoNS	Koagulase-negative Staphylokokken
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Dex	Dexamethason
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IPOE	Infektiöse postoperative Endophthalmitis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
Lev	Levofloxacin
LOCF	Last value carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRSA	Methicillin resistente Staphylokokkus aureus
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NSAID	Non steroidal antiinflammatory Drug
n.b.	Nicht berechenbar
n.d.	Nicht durchgeführt
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko

SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
Tob	Tobramycin
TOSS	Okularer Symptom-Gesamtscore
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
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- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen der Augentropfenlösung Levofloxacin plus Dexamethason als Fixkombination (Ducressa[®], im Folgenden: Levofloxacin/Dexamethason) im Anwendungsgebiet „zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen, und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen“ bewertet (primäre Fragestellung). Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenquellen

Der Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Levofloxacin/Dexamethason erfolgt im Rahmen eines direkten Vergleichs von Levofloxacin/Dexamethason mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Antibiotikum plus Kortikosteroid und/oder NSAID in fixer oder freier Kombination) basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie, der randomisierten, offenen, Untersucher-verblindeten LEADER-7-Studie im Vergleich zu Tobramycin/Dexamethason.

Gemäß der Anforderung aus dem 5. Kapitel § 5 Abs. 5 S. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) wird zusätzlich die antibiotische Resistenzsituation analysiert (Antibiotika-spezifische Fragestellung) und bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In diese Nutzenbewertung wurden RCT eingeschlossen, in denen erwachsene Patienten nach Kataraktoperationen postoperativ mit Levofloxacin (5 mg/ml) plus Dexamethason (1 mg/ml) Augentropfenlösung als Fixkombination oder in freier Kombination im Vergleich zu Antibiotika plus Kortikosteroide und/oder NSAID behandelt wurden. Zusätzlich musste mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt erhoben worden sein, die Behandlungsdauer mindestens sieben Tage betragen haben und mindestens ein Dokument in deutscher oder englischer Sprache mit den dossierrelevanten Primärdaten vorliegen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studie fasst Tabelle 4-2 zusammen.

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien erfolgte sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene. Dafür wurden die klinischen Studienberichte (Clinical Study Report, CSR) sowie verfügbare Publikationen der Studienergebnisse herangezogen. Die Einstufung der Verzerrungsaspekte orientierte sich an den Allgemeinen Methoden Version 6.0 des IQWiG sowie an der Verfahrensordnung des G-BA (IQWiG 2020).

Für die Bewertung des Zusatznutzens der Augentropfenlösung Levofloxacin/Dexamethason im Anwendungsgebiet „zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen, und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen“ konnte die offene, randomisierte, kontrollierte Studie LEADER-7 herangezogen werden. Die Studie LEADER-7 verglich Levofloxacin/Dexamethason mit Tobramycin/Dexamethason als Fixkombination, was der vom G-BA festgelegten zVT Antibiotikum plus Kortikosteroid und/oder NSAID entspricht. Aufgrund der hohen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität sowie der Einhaltung der höchsten Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin ist von einer hohen Ergebnissicherheit der Studie LEADER-7 auszugehen. Die Aussagekraft der Nachweise wird deshalb generell, d.h. soweit nicht endpunktspezifische Aspekte dem entgegenstehen, als „Hinweis“ eingestuft.

Die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität werden auf Basis des Full Analysis Sets (FAS) der Studie LEADER-7 ausgewertet. Die Endpunkte der Kategorie Sicherheit werden in der Sicherheitspopulation analysiert.

Antibiotikaspezifische Fragestellung

Zusätzlich zu den klinischen Daten der Studie LEADER-7 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung auch klinische und in-vitro Daten zur Resistenzsituation in Bezug auf okulare Pathogene (Antibiotika-spezifische Fragestellung) bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Untersucher-verblindete Phase-3-Parallelgruppenstudie LEADER-7 untersuchte Levofloxacin/Dexamethason-Augentropfenlösung als Fixkombination für 7 Tage gefolgt von Dexamethason-Augentropfenlösung für weitere 7 Tage im Vergleich zur Augentropfensuspension Tobramycin/Dexamethason für 14 Tage in der Prävention und Behandlung von Entzündungen und der Prävention von Infektionen, die mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen assoziiert sind.

Die Studie schloss Patienten nach komplikationslos verlaufener Kataraktoperation ein. Die Studienpatienten hatten zahlreiche Risikofaktoren wie beispielsweise höheres Alter (Median: 73 Jahre), männliches Geschlecht (etwa 40 %), Diabetes mellitus (etwa 17 %) oder Hypertonie (etwa 57 %) und benötigten deshalb postoperativ neben der antientzündlichen Prophylaxe/Therapie zusätzlich eine Infektionsprophylaxe.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten ohne Entzündungsanzeichen in der vorderen Augenkammer nach 14 Behandlungstagen (Summe von Zell- und Flare-Score = 0). Sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte waren Endophthalmitis, Patienten ohne Entzündungsanzeichen in der vorderen Augenkammer nach 3 und 7 Behandlungstagen, konjunktivale Hyperämie, der okulare Symptom-Gesamtscore (TOSS), der okulare Symptom-/Diskomfort-Score und das Erfordernis einer Notfalltherapie. Sicherheitsendpunkte waren unerwünschte Ereignisse, Augeninnendruck, Sehschärfe und Verträglichkeit.

Demographische und krankheitsspezifische Ausgangscharakteristika waren in beiden Behandlungsgruppen der Studie LEADER-7 vergleichbar. Das Durchschnittsalter betrug 72,1 Jahre (Levofloxacin/Dexamethason) im Vergleich zu 71,8 Jahren (Tobramycin/Dexamethason). Die Studienteilnehmer waren überwiegend weiblich (229 [58,0 %] bzw. 239 [60,8 %]) und die weitaus überwiegende Mehrheit war kaukasischer Herkunft.

Entzündungsanzeichen (Zellen oder Flare) in der Augenvorderkammer lagen präoperativ bei keinem Patienten vor. Knapp 4 % hatten eine leichte konjunktivale Hyperämie (ein Patient mittelschwer). Der Augeninnendruck des zu operierenden Auges betrug in beiden Gruppen präoperativ durchschnittlich 15 mmHg, die mittlere Sehschärfe 0,41. Alle Patienten wurden komplikationsfrei mit Phakoemulsifikation operiert. Etwa ein Fünftel erhielt während der Operation ein intrakamerales Antibiotikum. Die mittlere Operationsdauer betrug zwischen 17 und 18 Minuten.

Die Ergebnisse der Studie LEADER-7 lassen sich vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Alle Kataraktoperationen erfolgten mit einem, auch in Deutschland weit verbreiteten Operationsverfahren, der Phakoemulsifikation. Gleichzeitig stellt die in der Studie erfolgte postoperative topische Nachbehandlung mit Antibiotikum plus Kortikosteroid als Augentropfen den deutschen Versorgungsstandard zur Prävention und Behandlung von Entzündungen und zur Prophylaxe von Infektionen nach Kataraktoperationen dar.

Die Studie LEADER-7 erreichte ihr primäres Studienziel, den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Levofloxacin/Dexamethason gegenüber Tobramycin/Dexamethason in Bezug auf keine Anzeichen für eine Augenvorderkammerentzündung nach 14 Tagen (Score=0).

Endpunktkategorie Mortalität

Gesamtüberleben

Beim Gesamtüberleben zeigten sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es verstarb lediglich ein Studienpatient.

Endpunktkategorie Morbidität

Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung

Patienten, die den primären Endpunkt der Studie LEADER-7 erreichten, durften bei der Studienabschlussuntersuchung mit der Spaltlampe (Visite 5, Tag 15) keine Zellen in der vorderen Augenkammer haben und es durfte auch kein Flare (Tyndall-Effekt) vorliegen (jeweils Score = 0).

Bei Studienende hatte die weit überwiegende Mehrheit der Patienten keine Anzeichen für eine Entzündung der Augenvorderkammer (376 von 395 Patienten [95,2 %] in der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe, 373 von 393 Patienten [94,9 %] in der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe). Zwischen den Behandlungsgruppen der Studie LEADER-7 unterschieden sich zu keinem postoperativen Untersuchungszeitpunkt die Anteile der Patienten ohne

Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung statistisch signifikant (Tag 4; relatives Risiko: 0,95 [95 %-KI: 0,88; 1,03], $p=0,2332$; Tag 8, relatives Risiko: 0,99 [95 %-KI: 0,93; 1,04], $p=0,6262$; Tag 15, relatives Risiko: 1,00 [95 %-KI: 0,97; 1,04], $p=0,8568$). Bereits an Tag 8 lagen in beiden Behandlungsgruppen bei mehr als 85 % der Patienten keine Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung vor.

Endophthalmitis

Während der Studie LEADER-7 wurde bei keinem Patienten eine Endophthalmitis beobachtet.

Konjunktivale Hyperämie

Die Anteile der Patienten ohne Anzeichen einer konjunktivalen Hyperämie waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar hoch. Bereits bei Visite 3 an Tag 4 wiesen mehr als 85 % der Patienten der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe und etwa 82 % der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe keine Anzeichen für eine konjunktivale Hyperämie auf. Im Studienverlauf nahm der Anteil dieser Patienten in beiden Gruppen weiter zu.

Am Tag 4 (Visite 3) betrug das relative Risiko (Levofloxacin/Dexamethason versus Tobramycin/Dexamethason) 1,04 [95 %-KI: 0,98; 1,10], $p=0,2342$, an Tag 8 (Visite 4) lag es bei 0,97 [95 %-KI: 0,92; 1,01], $p=0,1692$ und an Tag 15 bei der Studienabschlussvisite bei 0,98 [95 %-KI: 0,95; 1,02], $p=0,3503$.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einem konjunktivalen Hyperämie-Score = 0“ an Tag 4 (Visite 3) für das Merkmal Diabetes mellitus ergab eine statistisch signifikante Effektmodifikation ($p=0,0216$). Für Patienten ohne Diabetes mellitus zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, während für Patienten mit Diabetes mellitus ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe vorlag (relatives Risiko: 1,24 [95 %-KI: 1,05; 1,47], $p=0,0102$).

Okularer Symptom-Gesamtscore (TOSS)

Der TOSS ist ein Instrument zur Einstufung okularer Symptome (Jucken/Brennen, Hyperämie (Rötung) der Konjunktiven, Tränenbildung). Der Anteil der Patienten mit einem Gesamtscore von 0 (keine Symptome) lag zu allen postoperativen Zeitpunkten über 75 % und war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar hoch.

Am Tag 4 (Visite 3) betrug das relative Risiko (Levofloxacin/Dexamethason versus Tobramycin/Dexamethason) 1,05 [95 %-KI: 0,97; 1,13], $p=0,2563$, an Tag 8 (Visite 4) lag es bei 0,99 [95 %-KI: 0,93; 1,06], $p=0,8103$ und an Tag 15 bei der Studienabschlussvisite erreichte es 0,97 [95 %-KI: 0,92; 1,02], $p=0,2836$.

Okularer Schmerz/ Diskomfort-Score

Bei allen postoperativen Visiten berichteten in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 90 % der Patienten, dass sie keinerlei okularen Schmerz oder Diskomfort verspürten (Score = 0). Der Anteil war in beiden Gruppen vergleichbar hoch.

Am Tag 4 (Visite 3) betrug das relative Risiko (Levofloxacin/Dexamethason versus Tobramycin/Dexamethason) 0,99 [95 %-KI: 0,95; 1,04], $p=0,7179$, an Tag 8 (Visite 4) lag es bei 0,99 [95 %-KI: 0,96; 1,03], $p=0,7968$ und an Tag 15 bei der Studienabschlussvisite erreichte es 1,01 [95 %-KI: 0,97; 1,04], $p=0,7276$.

Erfordernis einer Notfalltherapie

Eine Notfalltherapie benötigten lediglich 3 Patienten der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe und ein Patient der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe. Das relative Risiko betrug 2,98 [95 %-KI: 0,31; 28,6], $p=0,3188$.

Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Bei den unerwünschten Ereignissen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko für alle unerwünschten Ereignisse (Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason) betrug 1,09 [95 %-KI: 0,77; 1,55], $p=0,6231$, für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) 1,99 [95 %-KI: 0,37; 10,8], $p=0,4163$, für schwere unerwünschte Ereignisse (Risikodifferenz) 0,008 [-0,00; 0,02], $p=0,0835$, für ein unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte 1,33 [95 %-KI: 0,30; 5,89], $p=0,7094$, für ein unerwünschtes Ereignis am operierten Auge 0,85 [95 %-KI: 0,55; 1,30], $p=0,4552$ und für ein unerwünschtes Ereignis am nicht operierten Auge 1,99 [0,18; 21,9], $p=0,5662$.

Die Anteile der Patienten mit einem Anstieg des Augeninnendrucks um mehr als 6 mmHg unterschieden sich in den Behandlungsgruppen der Studie LEADER-7 nicht. Am Tag 4 (Visite 3) betrug das relative Risiko (Levofloxacin/Dexamethason versus Tobramycin/Dexamethason) 0,99 [95 %-KI: 0,29; 3,41], $p=0,9936$, am Tag 8 (Visite 4) lag es bei 0,28 [95 %-KI: 0,06; 1,36], $p=0,0924$ und am Tag 15 bei der Studienabschlussvisite erreichte es 1,99 [95 %-KI: 0,37; 10,8], $p=0,4163$.

Abnahme der Sehschärfe

Eine Abnahme der Sehschärfe war in beiden Behandlungsgruppen selten. Das relative Risiko (Levofloxacin/Dexamethason versus Tobramycin/Dexamethason) betrug 0,46 [95 %-KI: 0,16; 1,30], $p=0,1326$.

Lokale Verträglichkeit

Die lokale Verträglichkeit (Brennen, Stechen, verschwommenes Sehen [Patientenbeurteilung]) war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Am Tag 4 betrug die Mittelwertdifferenz des Gesamtbeurteilungs-Scores 0,018 [95 %-KI: -0,01; 0,04], am Tag 8 erreichte die Differenz 95 %-KI: -0,013 [-0,03; 0,01] und und am Tag 15 bei der Studienabschlussvisite 0,000 [95 %-KI: -0,02; 0,02].

Resistenzsituation

Die vorliegenden Berichte zur Resistenzsituation zeigen teilweise hohe Resistenzraten wichtiger okularer Erreger (siehe Abschnitt 4.4.2). Zudem ändert sich die Resistenzsituation

häufig und ist lokal unterschiedlich. Aus diesem Grunde benötigt die Ophthalmologie eine ausreichende Auswahl von Antibiotika, damit die Patienten postoperativ individuell entsprechend ihren Erfordernissen behandelt werden können. Levofloxacin zeigte in diesen Untersuchungen eine hohe Aktivität gegen die wichtigsten bakteriellen okularen Pathogene. Deshalb kommt Levofloxacin mit seinem vorteilhaften, breiten Wirkspektrum im Kontext der Infektionsprophylaxe nach Kataraktoperationen eine besondere Bedeutung zu.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Studie LEADER-7 zeigte, dass sowohl mit Levofloxacin/Dexamethason als auch mit Tobramycin/Dexamethason bei den meisten erwachsenen Patienten nach Kataraktoperationen sowohl eine effektive Prävention und Behandlung von Entzündungen als auch eine effektive Prophylaxe von Entzündungen möglich ist. Levofloxacin bietet jedoch ein breiteres antibiotisches Profil als Tobramycin, was für Patienten, die eine entsprechende Prophylaxe benötigen, eine große Bedeutung hat. Mit Levofloxacin/Dexamethason reicht bereits eine einwöchige postoperative Therapie regelhaft aus, während für Tobramycin/Dexamethason eine zweiwöchige Applikation erforderlich ist.

Das vorteilhaftere antibiotische Profil von Levofloxacin stellt zusammen mit der Verkürzung der antibiotischen Behandlungsdauer bei gleich effektiver Prophylaxe schwerwiegender postoperativer Komplikationen (Augenvorderkammerentzündung, Endophthalmitis) einen klinischen bedeutsamen Vorteil von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zur zVT dar (weniger Belastung der Patienten, Reduktion der Gefahr der Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen). Aufgrund dieser Vorteile, insbesondere wegen des antibiotischen Profils, wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für die Endpunkte Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung und Endophthalmitis abgeleitet.

Hinzu kommt ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** für den Endpunkt konjunktivale Hyperämie in der Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus, einer der Risikofaktoren für postoperative Endophthalmitis. Insgesamt lässt sich ein klinisch bedeutsamer Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason ableiten, der sich auf der Basis der verfügbaren klinischen Daten jedoch nicht quantifizieren lässt. Für die Endpunktkategorie Morbidität liegt deshalb ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** vor (Aussagekraft: **Hinweis**).

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Entsprechend der üblichen AMNOG-Methodik lässt sich kein Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason versus der zVT Tobramycin/Dexamethason ableiten.

Zusätzlich zeigte die Untersuchung der aktuellen Resistenzsituation okularer Isolate, dass zwischen den einzelnen für die postoperative Versorgung von ophthalmo-chirurgischen Patienten zur Verfügung stehenden Antibiotika erhebliche Unterschiede vorliegen. Insbesondere Levofloxacin zeichnete sich dabei durch ein vorteilhaftes antibiotisches Wirkprofil mit geringem Risiko für die Entwicklung von Resistenzen aus. Es ist wichtig, dass auch für die Ophthalmologie ein breites Angebot an Antibiotika zur Verfügung steht, um auf

lokale Resistenzentwicklungen schnell und effektiv reagieren zu können. Nach 5. Kapitel § 5 Abs. 5 S. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) soll bei der Bewertung von Antibiotika zusätzlich zur Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Für die Endpunktkategorie Resistenzsituation liegt ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** vor (Aussagekraft: **Anhaltspunkt**).

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunktkategorien zeigen sich aufgrund der Verkürzung von antibiotischer und Gesamt-Behandlungsdauer, der Auswirkungen des vorteilhaften antibiotischen Profils von Levofloxacin auf die Endpunkte Anzeichen für eine Augenvorderkammerentzündung und Endophthalmitis, der Reduktion konjunktivaler Hyperämien bei Patienten mit Diabetes mellitus sowie der Betrachtung der Resistenzsituation bedeutsame patientenrelevante Vorteile von Levofloxacin/Dexamethason, denen keinerlei Nachteile gegenüberstehen. Insgesamt liegt für Levofloxacin/Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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 vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen der Augentropfenlösung Levofloxacin plus Dexamethason als Fixkombination (Ducressa[®], im Folgenden: Levofloxacin/Dexamethason) zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen bewertet (primäre Fragestellung). Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Levofloxacin/Dexamethason nach dem Eingriff alle 6 Stunden (ein Tropfen in den Bindehautsack) über eine Behandlungsdauer von 7 Tagen.

Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) basierend auf den Ergebnissen der zulassungsbegründenden randomisierten kontrollierten Studie. Im Beratungsgespräch, das am 11. September 2020 stattfand, benannte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie als zVT. Der G-BA konkretisierte die

Angabe zur zVT und nannte Cefuroxim, Polymyxin-B/Neomycin/Gramicidin, Tobramycin¹, Gentamicin¹ und Neomycin¹ als lokale antibiotische Therapien. Auf der Seite der anti-phlogistischen Therapien seien Kortikosteroide und/oder NSAID zu berücksichtigen, für die der G-BA beispielhaft Pimexolon, Dexamethason, Fluorometholon, Lotoprednoletonat bzw. Diclofenac, Nepafenac, Indometacin und Ketorolac anführte (G-BA 2020a). Bei der Wahl sind nur diejenigen Fixkombinationen und freien Kombinationen zu berücksichtigen, welche laut Zulassung die Kriterien des AWG von Ducressa[®] hinsichtlich der Aspekte „Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen“, „Vorbeugung von Infektionen“ und „nach Augenoperation“ vollständig erfüllen. Eine Übersicht der jeweiligen AWG der einzelnen Präparate innerhalb der zVT hinsichtlich der Erfüllung der Kriterien „Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen“, „Vorbeugung von Infektionen“ und „nach Augenoperation“ gemäß AWG von Ducressa[®] ist in Anhang 4-A aufgeführt.

Diese Anforderungen erfüllt unter anderem die Augentropfensuspension Tobramycin plus Dexamethason (im Folgenden: Tobramycin/Dexamethason), siehe Tabelle 4-1. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason Augentropfenlösung wird deshalb basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie LEADER-7 im Vergleich zur Augentropfensuspension Tobramycin/Dexamethason, die ebenfalls als Fixkombination verabreicht wird, bewertet (Bandello 2020).

Tabelle 4-1: Erfüllung der Kriterien des AWG von Ducressa[®] durch die Fixkombination Tobramycin plus Dexamethason

Präparat	Anwendungsgebiet	Erfüllung der Kriterien			
		Vorbeugung von Entzündungen	Behandlung von Entzündungen	Vorbeugung von Infektionen	Nach Augenoperation
TOBRADEX [®]	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren.	ja	ja	ja	ja

Nach 5. Kapitel § 5 Abs. 5 S. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) soll bei der Bewertung von Antibiotika zusätzlich zur Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte die Resistenzsituation berücksichtigt werden (G-BA 2020b). Diese Anforderung gilt demgemäß auch für das vorliegende Verfahren für Levofloxacin. Zusätzlich zu den klinischen

¹ Nur in fixer Kombination mit Dexamethason

Daten der Studie LEADER-7 werden deshalb in der vorliegenden Nutzenbewertung auch klinische und in-vitro Daten zur Resistenzsituation in Bezug auf okulare Pathogene (zusätzliche Antibiotika-spezifische Fragestellung) bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

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 (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um die Studien, die für die Beantwortung der Fragestellung dieses Dossiers relevant sind, zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die zu analysierende Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp, die Studiendauer sowie die Sprache der identifizierten Publikationen definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Levofloxacin/Dexamethason als Fixkombination (Ducressa®) werden in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien in der Übersicht

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten, die sich einer Kataraktoperation unterzogen haben (E1)	Patienten unter 18 Jahre, andere ophthalmologische Operation (A1)	Population gemäß Zulassung von Ducressa® (Santen 2020a)
2	Intervention	Levofloxacin (5 mg/ml) plus Dexamethason (1 mg/ml) Augentropfenlösung als Fixkombination (E2)	Andere Augentropfenlösungen oder Augentropfensuspensionen (A2)	Untersuchte Intervention

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

3	Vergleichstherapie	Antibiotika plus Kortikosteroide und/oder NSAID Augentropfenlösung/-Suspension als Fixkombination oder in freier Kombination, welche die Kriterien des AWG von Levofloxacin plus Dexamethason erfüllen (E3)	Andere Interventionen (A3)	Antibiotika plus Kortikosteroide und/oder NSAID Augentropfenlösung/-Suspension als Fixkombination oder in freier Kombination, welche innerhalb der vom G-BA festgelegten zVT die Kriterien des AWG von Levofloxacin plus Dexamethason erfüllen (G-BA 2020a)
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (E4)	Kein patientenrelevanter Endpunkt (A4)	Anforderungen gemäß AM-NutzenV und IQWiG-Methodenpapier (G-BA 2012)
5	Studientyp	RCT (E5)	Keine RCT (A5)	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO
6	Studiendauer	Mindestens 7 Tage	Weniger als 7 Tage	Minimal erforderliche postoperative Behandlungsdauer (G-BA 2020a)
7	Publikation	Dokument (Vollpublikation in wissenschaftlichem Journal, Registereintrag, Studienbericht o. ä.) entsprechend den CONSORT-Kriterien mit dossierrelevanten Primärdaten (E7)	Keine entsprechenden Dokumente (A7)	Anforderung gemäß VerfO des G-BA (G-BA 2020b)
8	Sprache	Dokument liegt in englischer oder deutscher Sprache vor. (E8)	Andere Sprache (A8)	
A: Ausschlusskriterium; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 09.11.2020 durchgeführt. Gemäß den Vorgaben umfasste die Recherche die folgenden Datenbanken mit jeweils OVID als Suchoberfläche:

- MEDLINE (Epub ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations)
- EMBASE
- EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank individuell angepasst. Es wurden nur Publikationen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt. Details zur Suchstrategie sind Anhang 4-A zu entnehmen.

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 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in

weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche 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 (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine Suche nach RCT, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien sowie nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 09.11.2020. Hierbei wurden gemäß den Vorgaben die folgenden Studienregister und Studienergebnisdatenbanken durchsucht:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
- Suchportal der WHO (<https://www.who.int/search?page>)
- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMICE, <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/>)

Bei der Suche wurde für jedes einzelne Studienregister bzw. jede Studienergebnisdatenbank eine individuell angepasste Suchstrategie eingesetzt. Es wurden sowohl abgeschlossene,

abgebrochene als auch laufende Studien erfasst und keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Details zur Suchstrategie sind Anhang 4-B zu entnehmen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA 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 G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 G-BA Internetseite 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 (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 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 G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA mit dem Ziel, zusätzliche Informationen zur Studienmethodik und –ergebnissen der als relevant selektierten Studien zu identifizieren, wurde

² 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

am 09.11.2020 durchgeführt. Es wurden keine zusätzlichen Informationen auf der Internetseite des G-BA identifiziert.

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.

Die Bewertung der in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien erfolgte zunächst auf Titel- sowie Abstract- und abschließend auf Volltextebene. Die hierzu verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind Abschnitt 4.2.2 zu entnehmen. Die Bewertung wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt und eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person, diskutiert.

Die Identifikation relevanter Studien aus Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken folgt der gleichen Prozedur.

Der Selektionsprozess bei der systematischen Literatur- und Registerrecherche wurde jeweils elektronisch dokumentiert.

Auf der Internetseite des G-BA wurden keine zusätzlichen Informationen identifiziert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien erfolgte sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene. Dafür wurden die klinischen Studienberichte (Clinical Study Report, CSR) sowie verfügbare Publikationen der Studienergebnisse herangezogen. Die Einstufung der Verzerrungsaspekte orientierte sich an den Allgemeinen Methoden Version 6.0 des IQWiG sowie an der Verfahrensordnung des G-BA (IQWiG 2020).

Die folgenden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene (A) sowie auf Endpunktebene (B) wurden systematisch extrahiert und bewertet:

A. Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

B. Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Die eingeschlossenen Studien wurden gemäß Modulvorlage auf Basis der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten auf Studienebene bzw. Endpunktebene bewertet. Die Ergebnisse werden in Anhang 4-F dokumentiert.

Für die Bewertung eines Endpunktes wurde im Fall einer randomisierten Studie zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ eingestuft, so wurden die Studienergebnisse als nicht relevant verzerrt angesehen. War eine relevante Verzerrung nicht auszuschließen, so wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurde anhand der unter B aufgeführten Aspekte durchgeführt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials hatte keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte ebenfalls nicht zum Ausschluss der Daten. Das Verzerrungspotenzial wurde jedoch als Diskussionsgrundlage herangezogen, um heterogene Ergebnisse zu bewerten und die Aussagekraft der Nachweise einzuschätzen.

Die Ergebnisse der Bewertung wurden durch einen zweiten Reviewer unabhängig überprüft und eventuelle Diskrepanzen in der Bewertung der beiden Reviewer durch Diskussion aufgelöst.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die relevanten Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen wurden aus den Studienberichten und den vorliegenden Volltextpublikationen extrahiert und in den dafür vorgesehenen Abschnitten im Dossier dargestellt. Die Darstellung der randomisierten kontrollierten LEADER-7-Studie erfolgt gemäß CONSORT-Anforderungen und ist in Anhang 4-E dokumentiert.

Die Methodik der LEADER-7-Studie, die Interventionen und die Patientencharakteristika werden in Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) 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 ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die Bewertung des Zusatznutzens der Augentropfenlösung Levofloxacin/Dexamethason im Anwendungsgebiet „Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen sowie Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen“ erfolgt anhand der Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie LEADER-7 (Bandello 2020). Die Studie LEADER-7 beinhaltet einen Vergleich von Levofloxacin/Dexamethason mit Tobramycin/Dexamethason als Fixkombination, was der vom G-BA festgelegten zVT entspricht.

Die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität werden auf Basis des Full Analysis Sets (FAS) der Studie LEADER-7 ausgewertet. Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen werden in der Sicherheitspopulation analysiert. Beide Auswertungspopulationen umfassen alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Gruppenzuteilung erfolgte im FAS gemäß Randomisierung und für die Sicherheitspopulation gemäß tatsächlich erhaltener Studienmedikation.

Charakterisierung der Studienpopulation

Die folgenden demografischen und klinischen Charakteristika werden zur Beschreibung der Patienten der Studie LEADER-7 herangezogen:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Begleiterkrankungen
- Präoperativer Spaltlampen-Befund
- Augeninnendruck
- Sehschärfe
- Details zur Kataraktoperation

Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens der Augentropfenlösung von Levofloxacin/Dexamethason als Fixkombination im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise und unter Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Basis von Endpunkten der Studie LEADER-7 aus den patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen, wie sie im SGB V § 35b und der Arzneimittelnutzenbewertungs-Verordnung (AM-NutzenV) definiert wurden (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte, die für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Levofloxacin/Dexamethason herangezogen werden

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Anzeichen für eine Augenvorderkammerentzündung • Endophthalmitis • Konjunktivale Hyperämie • Okularer Symptom-Gesamtscore (TOSS) • Okularer Schmerz-/Diskomfort-Score • Erfordernis einer Notfalltherapie
Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht erfasst
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Augeninnendruck • Abnahme der Sehschärfe • Verträglichkeit

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte

Die Augentropfenlösung Levofloxacin/Dexamethason als Fixkombination (Ducressa®) erwies sich in der zulassungsrelevanten Studie LEADER-7 als wirksame, gut verträgliche Behandlungsoption für postoperative Entzündungen nach Kataraktoperationen und beugte infektiösen Komplikationen zuverlässig vor (Bandello 2020). In der Studie LEADER-7 konnte die Nicht-Unterlegenheit von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zur der häufig eingesetzten Fixkombination Tobramycin/Dexamethason als Suspension (Tobradex®) nachgewiesen werden.

Mortalität

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz: Dem Gesamtüberleben kommt aus Patientensicht die höchste Bedeutung zu. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist unmittelbar gegeben, wengleich Therapien in der Augenheilkunde grundsätzlich nicht auf eine Beeinflussung der Mortalität abzielen.

Operationalisierung/Validität: Das Gesamtüberleben wurde in der Studie LEADER-7 nicht als spezieller prädefinierter Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden jedoch im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst und dokumentiert. Aus diesem Grunde war eine zuverlässige post-hoc-Analyse dieses Endpunktes möglich.

Die Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte ab Randomisierung bis zum Studienende (Tag 15). Die Erfassung erfolgte gemäß Prüfplan und kann als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben werden in Tabelle 4-15 präsentiert.

Morbidität

Endpunkt: Anzeichen für eine Augenvorderkammerentzündung

Patientenrelevanz: Entzündungen der vorderen Augenkammer können für die Patienten erhebliche Konsequenzen haben, die von Schmerzen, Einschränkungen des Sehvermögens bis hin zum vollständigen Verlust der Sehkraft reichen (Juthani 2017). Die Inzision der Hornhaut, die erforderlich ist, um die alte Linse zu entfernen und eine neue Kunstlinse einzusetzen, verursacht auch bei minimal-invasiver Technik erhebliche Reizungen der empfindlichen Augenstrukturen, die häufig postoperative Entzündungsreaktionen zur Folge haben (Porela-Tiihonen 2016). Solche Entzündungsreaktionen können mit Trübungen von Kammerwasser und/oder Hornhaut einhergehen, die Sehleistung erheblich beeinträchtigen und das Risiko für ein zystoides Makulaödem (CME) erhöhen (Ylinen 2018). Durch die Operationswunde können zudem Keime in das Auge gelangen, die dort Infektionen verursachen können, was in Extremfällen bis zum Verlust des Auges führen kann.

Operationalisierung/Validität: Der Endpunkt wurde in der Studie LEADER-7 mit Spaltlampenuntersuchungen, einem Standardverfahren zur Augenbeurteilung, erhoben. Die Spaltlampenuntersuchung erfolgte an Tag 1 (Screening), Tag 4, Tag 8 und Tag 15. Dabei wurden die Zahl der Zellen in der vorderen Augenkammer sowie Anzeichen für einen Kammerwasser-Flare (Lichtstreuung, Tyndall-Effekt) untersucht und jeweils mit einem Score von 0 (keine Zellen bzw. kein Flare) bis 4 (>30 Zellen bzw. starkes Flare) quantifiziert (Bodaghi 2005). Die Erfassung des Endpunkts erfolgte gemäß Prüfplan und kann als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes „Anzeichen für eine Augenvorderkammerentzündung“ werden in Tabelle 4-18 präsentiert.

Endpunkt: Endophthalmitis

Patientenrelevanz: Die infektiöse postoperative Endophthalmitis (IPOE) ist die am meisten gefürchtete Komplikation nach Kataraktoperationen. Dabei handelt es sich um einen infektiösen Prozess im Augeninneren, der durch Bakterien, manchmal auch durch Pilze oder Parasiten ausgelöst wird (Behndig 2013). Die IPOE gilt zwar als selten, wegen der hohen Zahl an Kataraktoperationen ist die absolute Zahl der Fälle jedoch hoch genug, um die IPOE als ein signifikantes Problem der öffentlichen Gesundheit einzustufen (Behndig 2013). Die potenziell schwerwiegenden Folgen jeder einzelnen IPOE erfordern intensive präventive Anstrengungen zur Vermeidung dieser Komplikation. Der bei einem großen Teil der Betroffenen resultierende Sehverlust ist häufig irreversibel. Hinzu kommt, dass Kataraktoperationen in der Regel bei älteren Personen, d. h. der Population mit dem größten IPOE-Risiko, durchgeführt werden.

Operationalisierung/Validität: Mögliche Fälle von Endophthalmitis wurden in der Studie LEADER-7 bei jeder Visite erfasst und dokumentiert. Die Erfassung des Endpunkts erfolgte gemäß Prüfplan und kann als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes „Endophthalmitis“ werden in Tabelle 4-24 präsentiert.

Endpunkt: Konjunktivale Hyperämie

Patientenrelevanz: Eine konjunktivale Hyperämie (Rötung der Bindehaut) stellt ein Anzeichen für eine Entzündung der Bindehaut des Auges (Konjunktivitis) dar (Masumoto 2019). Eine solche postoperative Entzündung kann durch den Operationsreiz oder auch durch eine begleitende Infektion bedingt sein. Sie beeinträchtigt den Patienten direkt, verursacht Symptome und ist für den postoperativen Heilungsverlauf unvorteilhaft. Eine Rötung der Bindehaut ist zudem direkt nach außen für jeden sichtbar und beeinträchtigt damit den Patienten, beispielsweise weil von anderen eine ansteckende Krankheit (z.B. Bindehautentzündung) vermutet wird. Zumindest eine moderate oder starke Rötung der Bindehaut ist auch in der sozialen Interaktion stigmatisierend.

Operationalisierung/Validität: Die konjunktivale Hyperämie wurde in der Studie LEADER-7 bei den Studienvisiten (Screening, Tag 4, Tag 8 und Tag 15) mit einem Score von 0-4 eingestuft. Ein Wert von 0 bedeutete keine Entzündung, 1 entsprach einer leichten Entzündung (einige Gefäße betroffen), 2 einer mittelgradigen Entzündung (diffuse Injektion von Gefäßen, die einzelnen Gefäße sind aber noch erkennbar) und 3 einer schweren Entzündung (intensive Gefäßinjektion, einzelne Gefäße nicht leicht erkennbar). Die Erfassung des Endpunkts erfolgte gemäß Prüfplan und kann als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes „konjunktivale Hyperämie“ werden in Tabelle 4-27 präsentiert.

Endpunkt: Okularer Symptom-Gesamtscore (TOSS)

Patientenrelevanz: Okulare Symptome wie Jucken/Brennen, Rötung (Hyperämie der Bindehaut) oder Tränenbildung, über die der Patient berichtet, stellen eine Einschränkung des

Wohlbefindens des Patienten dar und lassen ihn u.U. sogar am Erfolg der Operation zweifeln. Diese Symptome sind deshalb unmittelbar patientenrelevant.

Operationalisierung/Validität: Der TOSS ist eine patientenberichtete Evaluierung von 3 okularen Symptomen: Jucken/Brennen, Rötung und Tränenbildung. Jedes Symptom wird mit einem Score von 0-3 bewertet (0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mittelschwer, 3 = schwer) (Bielory 2008). Der TOSS wurde in der Studie LEADER-7 an den Tagen 4, 8 und 15 erhoben. Die Erfassung des okularen Symptom-Gesamtscores erfolgte gemäß Prüfplan und kann als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes „Okularer Symptom-Gesamtscore (TOSS)“ werden in Tabelle 4-31 präsentiert.

Endpunkt: Okularer Schmerz-/Diskomfort-Score

Patientenrelevanz: Okulare Schmerzen und Beschwerden (Diskomfort) werden vom Patienten direkt wahrgenommen und können den Patienten erheblich belasten. Sie sind deshalb unmittelbar patientenrelevant.

Operationalisierung/Validität: Okulare Schmerzen und Beschwerden wurden in der Studie LEADER-7 an den Tagen 4, 8 und 15 auf einer 4-Punkt-Skala bewertet (0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mittelschwer, 3 = schwer). Die Erfassung von okularem Schmerz/Beschwerden erfolgte gemäß Prüfplan und kann als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes „Okularer Schmerz-/Diskomfort-Score“ werden in Tabelle 4-35 präsentiert.

Endpunkt: Erfordernis einer Notfalltherapie

Patientenrelevanz: Das Erfordernis einer Notfalltherapie ist ein Indikator für das Versagen der Primärtherapie. Der Patient erhält eine weitere, potenziell belastende Therapie. Die Notfalltherapie war in der Studie LEADER-7 definiert als Neueinleitung oder Dosismodifikation jeder lokalen oder systemischen nicht-randomisierten Therapie, die erforderlich war, um Neuauftreten oder Verschlechterung einer okularen Entzündung oder Infektion zu behandeln. Der Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant.

Operationalisierung/Validität: Die Gabe einer Notfalltherapie wurde in der Studie LEADER-7 bei allen Visiten erhoben und dokumentiert. Die Erfassung des Endpunkts erfolgte gemäß Prüfplan und kann als valide angesehen werden.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes „Erfordernis einer Notfalltherapie“ werden in Tabelle 4-39 präsentiert.

Nebenwirkungen

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz: Alle Arzneimittel üben neben erwünschten Wirkungen auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter

Arzneimittelwirkungen ist dabei abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen kann zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, wodurch unerwünschte Ereignisse direkten Einfluss auf den Patienten ausüben und als patientenrelevant betrachtet werden.

Der Anstieg des Augeninnendrucks wird im Rahmen des Endpunktes unerwünschte Ereignisse präsentiert. Anstiege des Augeninnendrucks stellen eine Gefahr für die Funktionsfähigkeit des Auges dar, es droht ein Glaukom mit erheblichen Einschränkungen der Sehfähigkeit. Nach einer Kataraktoperation ist das Risiko für Augeninnendrucksteigerungen aufgrund der Operation und ihrer Folgen sowie wegen der lokalen Kortikosteroidbehandlung (Nebenwirkung!) deutlich erhöht.

Operationalisierung/Validität: Ein unerwünschtes Ereignis kann als jeder unpassende medizinische Vorfall, der nach Abgabe der schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie bis zur Studienabschlussvisite auftritt, unabhängig davon, ob er mit der Intervention assoziiert ist oder nicht, definiert werden.

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) oder eine vermutete unerwünschte Reaktion wird als schwerwiegend eingestuft, wenn es aus Sicht des Prüfarztes oder des Sponsors eines der folgenden Konsequenzen hat: Tod, lebensbedrohliches unerwünschtes Ereignis, stationäre Einweisung oder Verlängerung einer bestehenden stationären Behandlung, eine persistierende oder signifikante Behinderung, eine substantielle Beeinträchtigung normaler Lebensfunktionen oder eine angeborene Anomalie/Geburtsdefekt. Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tode führen, nicht lebensbedrohlich sind und auch keine stationäre Behandlung erfordern, können als schwerwiegend eingestuft werden, wenn basierend auf einer angemessenen medizinischen Beurteilung sie den Studienteilnehmer stark beeinträchtigen und eine internistische oder chirurgische Behandlung erforderlich machen, um eines der oben aufgeführten Behandlungsergebnisse zu verhindern.

In dieser Nutzenbewertung werden unerwünschte Ereignisse (UE), schwere unerwünschte Ereignisse (\geq Grad 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Studienabbrüche wegen eines unerwünschten Ereignisses, unerwünschte Ereignisse am operierten Auge sowie unerwünschte Ereignisse am nicht operierten Auge dargestellt. Ferner werden Analysen UE nach SOC und PT gemäß den Anforderungen der Modulvorlage präsentiert. Schwere UE und SUE nach SOC und PT werden nicht präsentiert, da die in der Modulvorlage definierten Schwellenwerte nicht erreicht wurden.

Der Augeninnendruck wurde in der Studie LEADER-7 beim Screening sowie an Tag 4, 8 und 15 gemessen. Eine Zunahme des Augeninnendrucks um mehr als 6 mmHg war als signifikanter Anstieg definiert.

Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Augeninnendruck erfolgte gemäß Prüfplan und kann als valide angesehen werden. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes „unerwünschte Ereignisse“ werden in Tabelle 4-42 präsentiert.

Endpunkt: Abnahme der Sehschärfe

Patientenrelevanz: Die Verbesserung der Sehschärfe ist das Hauptziel jeder Kataraktoperation. Für den Patienten hat die Sehschärfe deshalb eine sehr hohe Relevanz. Gleichzeitig können jedoch Operation und postoperative Behandlung mit Komplikationen einhergehen, die das Erreichen dieses Ziels infrage stellen. Durch Bestimmung der Sehschärfe lässt sich feststellen, ob die Behandlung insgesamt erfolgreich war.

Operationalisierung/Validität: Die Sehschärfe wurde in der Studie LEADER-7 entsprechend der lokalen klinischen Praxis zum Zeitpunkt des Screenings und zum Studienende (Tag 15) bestimmt. Ein besonderes Augenmerk wurde auf eine unerwünschte Abnahme der Sehschärfe gelegt.

Die Erfassung des Endpunkts erfolgte gemäß Prüfplan und kann als valide angesehen werden und wurde vom G-BA bereits in mehreren Verfahren als patientenrelevant akzeptiert (G-BA 2019). Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes „Abnahme der Sehschärfe“ werden in Tabelle 4-49 präsentiert.

Endpunkt: Lokale Verträglichkeit

Patientenrelevanz: Die lokale Verträglichkeit einer topischen Behandlung der Augen ist unmittelbar patientenrelevant. Der Patient spürt ein Brennen/Stechen oder verschwommenes Sehen direkt und fühlt sich dadurch beeinträchtigt.

Operationalisierung/Validität: Die drei Dimensionen des Endpunkts (Brennen, Stechen, verschwommenes Sehen) wurden in der Studie LEADER-7 vom Patienten jeweils separat anhand einer vierstufigen Skala beurteilt (0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mittelschwer, 3 = schwer). Die Gesamtbeurteilung der Verträglichkeit erfolgte mit 0 (keine Unverträglichkeit), 1 (leichte Unverträglichkeit), 2 (mittelschwere Unverträglichkeit) und 3 (schwere Unverträglichkeit). Der Endpunkt wurde an den Tagen 4 (3. Studienvisite), 8 (4. Studienvisite) und 15 (Abschlussvisite) erhoben.

Die Erfassung des Endpunkts erfolgte gemäß Prüfplan und kann als valide angesehen werden. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes „lokale Verträglichkeit“ werden in Tabelle 4-53 präsentiert.

Antibiotikaspezifische Fragestellung

Da keine spezifischen Untersuchungen zur Empfindlichkeit wichtiger okularer Erreger gegenüber Levofloxacin in Deutschland durchgeführt wurden, werden generelle Aspekte der Resistenzsituation diskutiert und die entsprechenden Konsequenzen abgeleitet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 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 z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ 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 statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. 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.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da nur eine Studie in diese Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnte, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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.

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.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden keine zusätzlichen Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die für die Studie LEADER-7 präspezifizierten Sensitivitätsanalysen zum Umgang mit fehlenden Daten, bei der die Robustheit des verwendeten LOCF-Ansatzes mithilfe einer Non-Response-Imputation überprüft wurde, zeigten ausnahmslos konsistente Ergebnisse über die Auswertungsmethoden hinweg.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere

Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt (Tabelle 4-4):

Tabelle 4-4: Übersicht über die analysierten Subgruppenmerkmale

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen des Subgruppenmerkmals
Alter	<75 Jahre/ ≥75 Jahre
Geschlecht	Männlich/ weiblich
Diabetes mellitus	Kein Diabetes/ Diabetes
Region	Italien/Rest der Welt
Zentren	Pro Studienzentrum, Zentren mit weniger als 10 Patienten wurden pro Land kombiniert

Die im Statistischen Analyseplan (SAP) präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Zentren wird in diesem Dossier lediglich ergänzend dargestellt, da aufgrund der Vielzahl der Zentren und der daraus resultierenden geringen Patientenzahlen pro Zentrum keine sinnvoll interpretierbaren Ergebnisse zu erwarten sind. Eine Subgruppenbildung nach Krankheitsschwere war nicht möglich, da alle Patienten dem gleichen Schweregrad (abgeschlossene Kataraktoperation ohne Komplikationen) zuzuordnen sind. Zusätzlich wird eine Subgruppenanalyse nach Region (Italien vs. Rest der Welt) präsentiert.

Für das Merkmal Alter wird der Trennpunkt 75 Jahre gewählt. Dieser Trennpunkt liegt nahe am Alters-Median von 73 Jahren, teilt deshalb die weit überwiegend älteren Studienteilnehmer in zwei vergleichbar große Populationen auf und ermöglicht somit einen sowohl aus klinischer als auch methodischer Sicht sinnvollen Subgruppenvergleich.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. 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 darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

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

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. 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).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

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 ggf. 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 (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

¹³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennay 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.

¹⁵ 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

¹⁶ 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.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, 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 ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LEADER-7 (NCT03739528)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: 14 Tage ab dem Tag der Operation	Levofloxacin/ Dexamethason, Tobramycin/ Dexamethason
iPERME (NCT03740659)	ja	ja	abgeschlossen	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: 90 Minuten und 60 Minuten vor der Operation	Levofloxacin/ Dexamethason, Levofloxacin, Dexamethason

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 09.11.2020.

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.

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
iPERME (NCT03740659)	A3: Andere Interventionen A4: Kein patientenrelevanter Endpunkt A6: Studiendauer

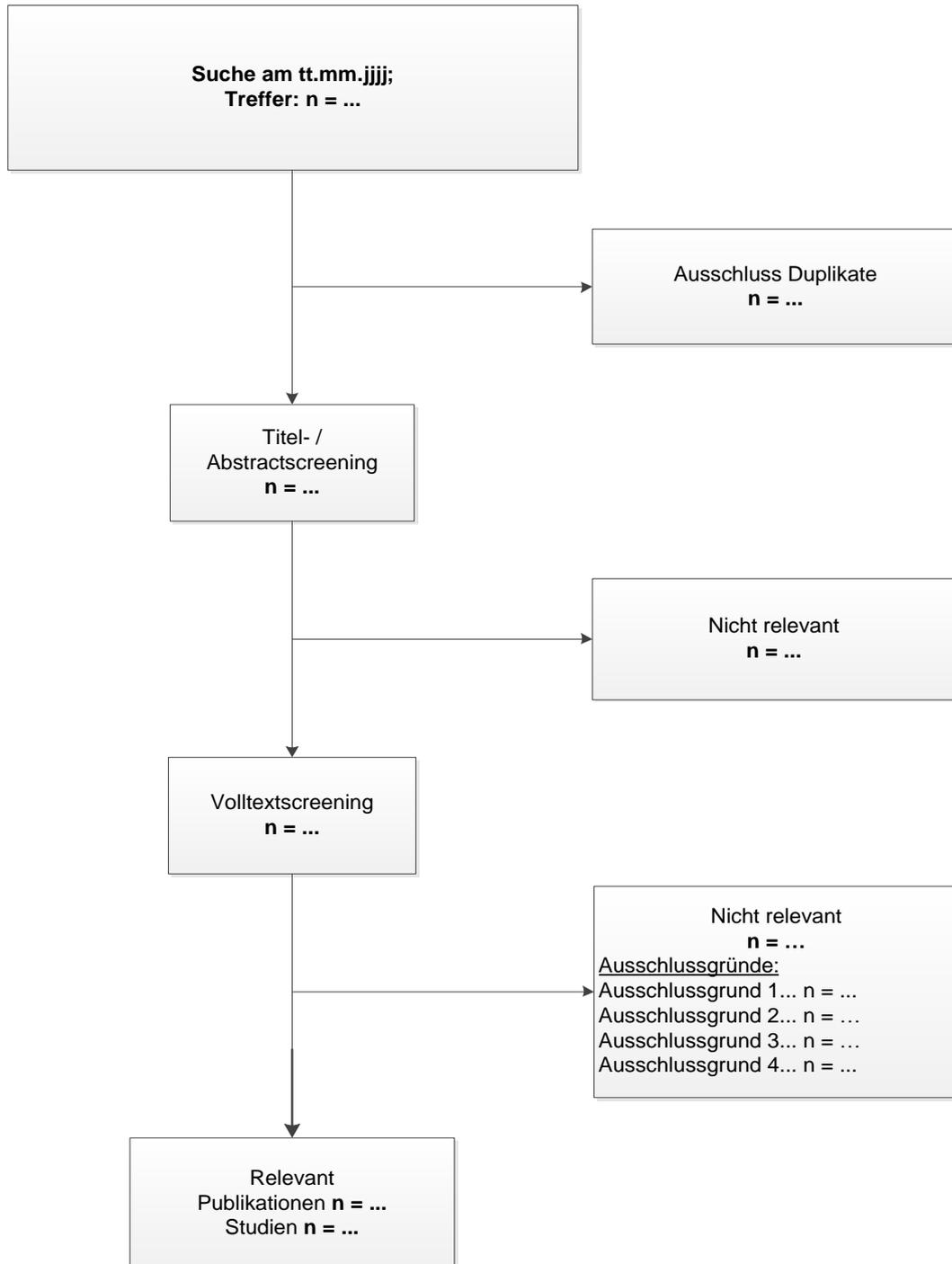
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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



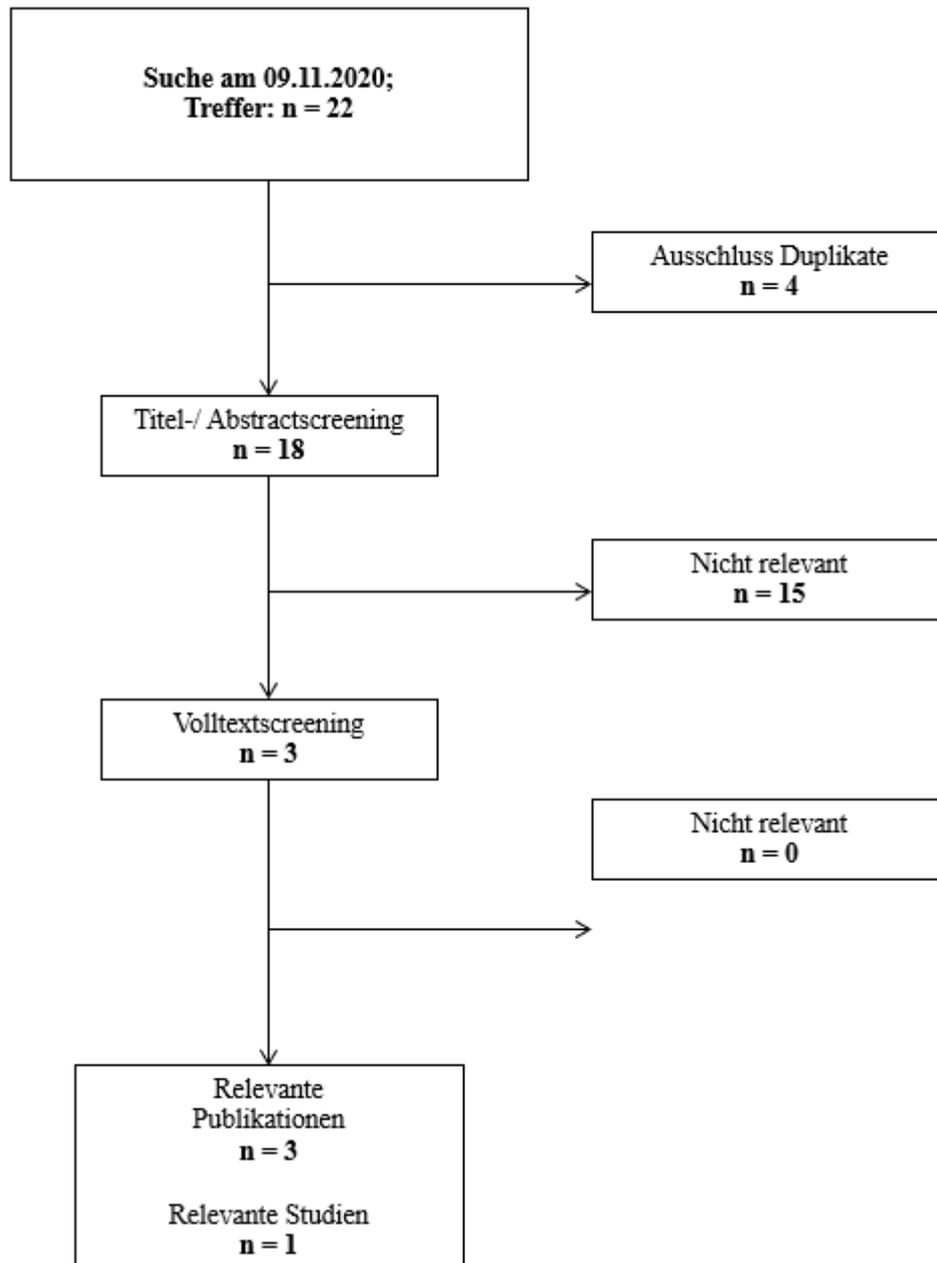


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ 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 Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: 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 Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LEADER-7	ClinicalTrials.Gov (ClinicalTrialsGov 2020), ICTRP (ICTRP 2019) EU-CTR (EU-CTR 2020) NCT 03739528 EudraCT 2018-000286-36	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 09.11.2020.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. 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 Literaturrecherche bzw. 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 G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 09.11.2020.

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 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: 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])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
LEADER-7	ja	ja	nein	ja (NTC S.r.l. 2019a)	ja (ClinicalTrialsGov 2020; EU-CTR 2020; ICTRP 2019)	ja (Bandello 2020)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LEADER-7	RCT, Untersucher- verblindet, parallel, multizentrisch, multinational, Nichtunter- legenheitsdesign, Phase III	Erwachsene nach kompliationslos verlaufener Kataraktoperation	Levofloxacin/ Dexamethason als Augentropfenlösung (n = 395) für 7 Tage gefolgt von 7 Tagen Dexamethason Tobramycin/Dexa- methason als Augentropfen- suspension (n = 393) für 14 Tage	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: 14 Tage ab dem Tag der Operation Studiendauer: 3.9.2018 (erste Visite des ersten Patienten) bis 19.12.2018 (letzte Visite des letzten Patienten)	Italien, Russland, Spanien, Deutschland 9/2018 – 12/2018	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten ohne Entzündungs- anzeichen in der vorderen Augen- kammer <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Endophthalmitis- Inzidenz, Konjunktiva- le Hyperämie, TOSS, okuläre Schmerzen/ Diskomfort, Erfordernis einer Notfalltherapie, unerwünschte Ereignisse, Augeninnendruck, Sehschärfe, Verträglichkeit
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TOSS: Total Ocular Symptoms Score Quelle: CSR LEADER-7						

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

Studie	Levofloxacin/ Dexamethason	Tobramycin/ Dexamethason	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
LEADER-7	Levofloxacin 1 mg/ml (0,5 %) + Dexamethason (als Natriumphosphat, 0,132 % entsprechend 1 mg/ml Dexamethason) 4-mal täglich für 7 Tage, gefolgt von Dexamethason- Augentropfen (Maxidex®) 4-mal täglich für 7 Tage	Tobramycin 3 mg/ml + Dexamethason 1 mg/ml Augentropfen- suspension (Tobradex®)	Der Behandlungsbeginn erfolgte entsprechend der lokalen Praxis der Prüfzentren, d.h. unmittelbar nach Randomisierung bei Patienten ohne Augenverband nach der Operation. Bei den anderen Patienten startete die Behandlung direkt nach der Entfernung des Verbands. Dosierungen am Operationstag erfolgten zusätzlich zur geplanten 14-tägigen Behandlung gemäß Prüfplan.
Quelle: CSR LEADER-7			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – LEADER-7 (FAS)

Charakteristika	Levofloxacin + Dexamethason	Tobramycin + Dexamethason	Gesamt
	N=395	N=393	N=788
Demografische Charakteristika			
<i>Alter</i>			
Jahre, MW (SD)	72,12 (8,55)	71,84 (8,64)	71,98 (8,59)
Median	73,00	73,00	73,00
Spannweite: Min; Max	41; 92	43; 90	41; 92
<i>Altersgruppe</i>			
<75 Jahre, n (%)	227 (57,47)	225 (57,25)	452 (57,36)
≥75 Jahre, n (%)	168 (42,53)	168 (42,75)	336 (42,64)
<i>Geschlecht</i>			
Männlich, n (%)	166 (42,03)	154 (39,19)	320 (40,61)
Weiblich, n (%)	229 (57,97)	239 (60,81)	468 (59,39)
<i>Herkunft</i>			
Kaukasisch, n (%)	393 (99,49)	391 (99,49)	784 (99,49)
Asiatisch, n (%)	1 (0,25)	1 (0,25)	2 (0,25)
amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas, n (%)	1 (0,25)	0 (0,00)	1 (0,13)
Hawaiianisch oder andere pazifische Insulaner, n (%)	0 (0,00)	1 (0,25)	1 (0,13)

Charakteristika	Levofloxacin + Dexamethason	Tobramycin + Dexamethason	Gesamt
	N=395	N=393	N=788
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Häufigste aktuelle Begleiterkrankungen			
Begleiterkrankungen gesamt, n (%)	338 (85,57)	321 (81,68)	659 (83,63)
Hypertonie (PT), n (%)	224 (56,71)	226 (57,51)	450 (57,11)
Diabetes mellitus (PT), n (%)*	67 (16,96)	68 (17,30)	135 (17,13)
Hypercholesterinämie (PT), n (%)	56 (14,18)	64 (16,28)	120 (15,23)
Herzerkrankungen (SoC), n (%)	47 (11,90)	66 (16,79)	113 (14,34)
Osteoporose (PT), n (%)	26 (6,58)	22 (5,60)	48 (6,09)
Hypothyreose (PT), n (%)	35 (8,86)	28 (7,12)	63 (7,99)
Augenbefunde beim Screening			
<i>Entzündungszeichen in der Vorderkammer</i>			
Zellen in der Vorderkammer, n	0	0	0
Flare (Tyndall-Effekt), n	0	0	0
<i>Konjunktivale Hyperämie</i>			
Leicht	13 (3,29)	14 (3,56)	27 (3,43)
Mittelschwer	0	1 (0,25)	1 (0,13)
Intraokularer Druck (mmHg) beim Screening (FAS)			
<i>Intraokularen Drucks bestimmt</i>			
Ja n (%)	395 (100,00)	393 (100,00)	788 (100,00)
<i>Intraokularer Druck (mmHg) - zu operierendes Auge</i>			
MW (SD)	15,16 (2,48)	15,12 (2,41)	15,14 (2,44)
Median	15,00	15,00	15,00
Spannweite: Min; Max	8; 23	10; 23	8; 23
<i>Intraokularer Druck (mmHg) - nicht operiertes Auge</i>			
MW (SD)	14,95 (2,45)	14,90 (2,35)	14,93 (2,40)
Median	15,00	15,00	15,00
Spannweite: Min; Max	8; 23	10; 23	8; 23
Sehschärfe beim Screening (FAS)			
<i>Bewertung der Sehschärfe durchgeführt</i>			
Ja n (%)	395 (100,00)	393 (100,00)	788 (100,00)
<i>Sehschärfe (dezimal) - zu operierendes Auge</i>			
MW (SD)	0,41 (0,23)	0,41 (0,26)	0,41 (0,25)
Median	0,40	0,40	0,40
Spannweite: Min; Max	0; 2	0; 3,03	0; 3,03
<i>Sehschärfe (dezimal) - nicht operiertes Auge</i>			
MW (SD)	0,74 (0,26)	0,72 (0,24)	0,73 (0,25)
Median	0,80	0,70	0,80
Spannweite: Min; Max	0,25; 2,00	0,25; 2,00	0,25; 2,00

Charakteristika	Levofloxacin + Dexamethason	Tobramycin + Dexamethason	Gesamt
	N=395	N=393	N=788
Kataraktoperation			
<i>Durchgeführte Operation</i>			
Ja	395 (100,00)	393 (100,00)	788 (100,00)
<i>Operiertes Auge</i>			
Rechts	205 (51,90)	199 (50,64)	404 (51,27)
Links	190 (48,10)	194 (49,36)	384 (48,73)
<i>Art der Operation</i>			
Phakoemulsifikation	395 (100,00)	393 (100,00)	788 (100,00)
<i>Intrakamerales Antibiotikum verabreicht</i>			
Nein	79 (20,00)	78 (19,85)	157 (19,92)
Ja	316 (80,00)	315 (80,15)	631 (80,08)
<i>Operation ohne Komplikationen abgeschlossen</i>			
Ja	395 (100,00)	393 (100,00)	788 (100,00)
<i>Operationsdauer (Minuten)</i>			
MW (SD)	17,02 (8,10)	17,52 (7,92)	17,27 (8,01)
Median	15,00	15,00	15,00
Spannweite: Min; Max	5; 53	5; 52	5; 53
<p>* umfasst Patienten mit einer medizinischen Vorgeschichte, die als 'diabetes mellitus', 'latent autoimmune diabetes in adults' oder 'Type 2 diabetes mellitus' kodiert wurde.</p> <p>Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).</p> <p>Quelle: CSR LEADER-7, Tabellen 11-3, 11-4, 11-5, 11-6, 14.1-6.1b, 14.1-7.1b</p>			

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. 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 (d.h. 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.

Bei der Studie LEADER-7 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, Untersucher-verblindete Phase-3-Parallelgruppenstudie, die

die Nicht-Unterlegenheit von Levofloxacin/Dexamethason-Augentropfenlösung als Fixkombination für 7 Tage gefolgt von Dexamethason-Augentropfenlösung für weitere 7 Tage im Vergleich zur Augentropfensuspension Tobramycin/Dexamethason für 14 Tage in der Prävention und Behandlung von Entzündungen und der Prävention von Infektionen, die mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen assoziiert sind, untersuchte. Der für die Beurteilung der Studienparameter verantwortliche Arzt war für die Behandlungszuordnung des Patienten verblindet.

Unmittelbar nach der Phakoemulsifikation, die von einem erfahrenen Operateur durchgeführt worden war, wurden geeignete gescreente Patienten, die der Teilnahme an der Studie schriftlich zugestimmt hatten, und deren Operation ohne Komplikation durchgeführt werden konnte, im Verhältnis 1:1 zu einer der beiden folgenden Behandlungsgruppen randomisiert:

- Experimenteller Arm:
 - Levofloxacin/Dexamethason-Natriumphosphat-Augentropfenlösung für 7 Tage gefolgt von Dexamethason-Augentropfen (Maxidex[®]) für weitere 7 Tage
- Kontrollarm:
 - Tobramycin/Dexamethason-Augentropfensuspension (Tobradex[®]) für 14 Tage

Mit der Behandlung wurde unmittelbar nach der Operation oder nach Entfernen des postoperativen Augenverbandes begonnen. Dosierungen der Studienmedikation, die am Operationstag appliziert, wurden als zusätzliche Gaben zu den gemäß Prüfplan vorgesehenen Dosen (4-mal täglich über 14 Tage) betrachtet. Nach der Operation (Visite 2) waren weitere Untersuchungen an Tag 4 (Visite 3), Tag 8 (Visite 4) und Tag 15 (Visite 5, Studienabschlussvisite) zur Beurteilung von Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit vorgesehen.

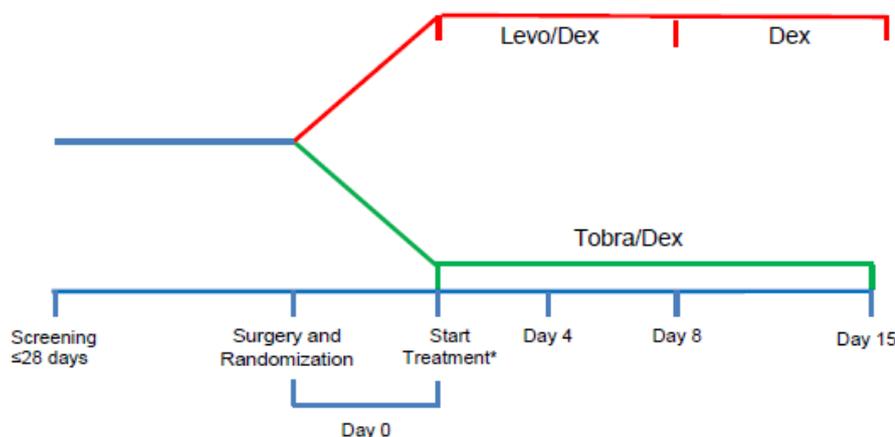


Abbildung 2: Design der Studie LEADER-7

Levo/Dex: Levofloxacin/Dexamethason; Tobra/Dex: Tobramycin/Dexamethason

Die Studie wurde in 42 Zentren in Italien, 4 Zentren in Spanien, 4 Zentren in Russland und einem Zentrum in Deutschland durchgeführt.

Für die Studie wurden Männer und Frauen im Alter ab 40 Jahren und geplanter Operation wegen seniler oder präseniler Katarakt gescreent. Außerdem war für eine Teilnahme an der Studie eine erfolgreiche, komplikationsfreie Kataraktoperation Voraussetzung. Wichtige Ausschlusskriterien waren bilaterale Kataraktchirurgie, Behandlung mit Prostaglandinanaloga oder intravitreale anti-VEGF-Injektionen, systemische Erkrankungen, die mit den Ergebnissen der Studie interferieren können (z.B. rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus erythematoses etc.) sowie vorausgegangene Operationen an demselben Auge während der letzten drei Monate vor dem Screening.

Studienmedikation

Die Behandlung im experimentellen Arm erfolgte während der ersten Studienwoche mit viermal täglich je ein Tropfen Levofloxacin 0,5 % plus Dexamethason-Natriumphosphat (0,132 %)-Augentropfenlösung. Levofloxacin wurde als Hemihydrat (5,12 mg/ml entsprechend 5 mg/ml Levofloxacin) und Dexamethason als Dexamethason-Natriumphosphat (1,32 mg/ml entsprechend 1 mg/ml Dexamethason) verabreicht. Während der zweiten Studienwoche wurde viermal täglich je ein Tropfen Dexamethason 1 mg/ml Augentropfensuspension (Maxidex®) verabreicht.

Im Kontrollarm erhielten die Patienten viermal täglich je einen Tropfen Tobramycin 3 mg/ml plus Dexamethason 1 mg/ml Augentropfensuspension (Tobradex®).

Die Gabehäufigkeit von Tobradex® und Ducressa® entspricht der in der Fachinformation festgelegten Dosierung: Tobradex® wird während der Wachphasen alle 4-6 Stunden appliziert, d.h. bei 8 Stunden Schlaf ergeben sich vier Gaben täglich. Ducressa® wird gemäß Fachinformation alle 6 Stunden appliziert, also 4 mal in 24 Stunden.

Studienendpunkte

Primärer Endpunkt der Studie LEADER-7 war der Anteil der Patienten ohne Entzündungsanzeichen in der vorderen Augenkammer nach 14 Behandlungstagen (Summe von Zell- und Flare-Score = 0). Sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte waren die Endophthalmitis-Inzidenz, der Anteil der Patienten ohne Entzündungsanzeichen in der vorderen Augenkammer nach 3 und 7 Behandlungstagen, der Anteil der Patienten mit konjunktivalem Hyperämie-Score = 0, der Anteil der Patienten mit einem okularen Symptom-Gesamtscore (TOSS) von 0, der Anteil der Patienten mit einem okularen Symptom/Diskomfort-Score von 0 und der Anteil der Patienten, die eine Notfalltherapie benötigten.

Sicherheitsendpunkte waren unerwünschte Ereignisse, ein Anstieg des Augeninnendrucks um mehr als 6 mmHg, der Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Sehschärfe sowie die Verträglichkeit.

Demographische Charakteristika

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika wurden zum Zeitpunkt der Screeningvisite (bis zu vier Wochen vor der OP) erhoben und waren in den beiden Behandlungsgruppen der Studie LEADER-7 vergleichbar. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 72,1 Jahre (Levofloxacin/Dexamethason) im Vergleich zu 71,84 Jahren (Tobramycin/Dexamethason). Der Median lag in beiden Behandlungsgruppen bei 73 Jahren. 75 Jahre oder älter waren jeweils 168 Patienten (42,5 % bzw. 42,8 %). Die Studienteilnehmer waren überwiegend weiblich (229 [58,0 %] bzw. 239 [60,8 %]). Die weitaus überwiegende Mehrheit der Patienten der Studie LEADER-7 war kaukasischer Herkunft. In beiden Behandlungsgruppen betrug der Anteil kaukasischer Patienten 99,5 %.

Krankheitsspezifische Charakteristika

Bei 85,57 % der Patienten der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe und 81,68 % der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe lag mindestens eine Begleiterkrankung vor. Häufigste Begleiterkrankungen (PT) waren Hypertonie (224 bzw. 226 Patienten), Diabetes mellitus (67 bzw. 68 Patienten), Hypercholesterinämie 56 bzw. 64 Patienten), Osteoporose (26 bzw. 22 Patienten) und Hypothyreose (35 bzw. 28 Patienten). Eine Herzerkrankung hatten 47 bzw. 66 Patienten der Studie LEADER-7.

Entzündungszeichen in der Augenvorderkammer (Zellen oder Flare) wurden bei Screening bei keinem Patienten registriert. 13 (3,2 %) bzw. 14 (3,5 %) hatten eine leichte konjunktivale Hyperämie. Bei einem Patienten der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe wurde eine mittelschwere konjunktivale Hyperämie beobachtet.

Der Augeninnendruck des zu operierenden Auges betrug beim Screening im Durchschnitt 15,16 mmHg (Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe, Median: 15 mmHg) bzw. 15,12 mmHg (Median: 15 mmHg) in der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe. Die mittlere Sehschärfe des zu operierenden Auges betrug präoperativ in beiden Gruppen 0,41 (Median: 0,40).

In der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe wurde bei 205 Patienten (51,9 %) das rechte Auge und bei 190 Patienten (48,1 %) das linke Auge operiert. In der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe erfolgte bei 199 Patienten (50,6 %) die Operation am rechten Auge und bei 194 Patienten (49,4 %) am linken Auge. Das eingesetzte Operationsverfahren war bei allen Patienten beider Studiengruppen die Phakoemulsifikation. Alle Operationen verliefen komplikationsfrei. 79 Patienten (20,0 %) bzw. 78 Patienten (19,9 %) erhielten während der Operation ein intrakamerales Antibiotikum. Die mittlere Dauer der Operation betrug 17,02 Minuten (Median: 15,0 Minuten) bzw. 17,52 Minuten (Median: 15,0 Minuten).

Behandlungsdauer

Die geplante Behandlungsdauer betrug 14 Tage. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (98,2 % in der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe und 98,7 % in der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe) erhielt die Studienmedikation 14 Tage lang. Die Studienbehandlung endete nach 14 Tagen mit der Studienabschlussvisite an Tag 15. Zum

Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 19.12.2018 war die Studienbehandlung bei allen Patienten des FAS abgeschlossen.

Analyse-Populationen

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte auf Basis des Full Analysis Set (FAS). In diese Population wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die die Untersucher-verbundene Studienmedikation erhielten (N=395 [Levofloxacin/Dexamethason] bzw. N=393 [Tobramycin/Dexamethason]).

Die Analyse der Sicherheitsendpunkte erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation. In diese Population wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (N=395 [Levofloxacin/Dexamethason] bzw. N=393 [Tobramycin/Dexamethason]).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Alle Kataraktoperationen erfolgten mit einem, auch in Deutschland weit verbreiteten Operationsverfahren, der Phakoemulsifikation. Gleichzeitig stellt die in der Studie erfolgte postoperative topische Nachbehandlung mit Antibiotikum plus Kortikosteroid als Augentropfen den deutschen Versorgungsstandard zur Prävention und Behandlung von Entzündungen und zur Prophylaxe von Infektionen nach Kataraktoperationen dar.

Die Ergebnisse der Studie LEADER-7 lassen sich vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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 4-13: 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			
LEADER-7	ja	ja	nein	ja / nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Die Gruppenzuteilung der Patienten erfolgte mit einem Web Response System/Voice Response System (IWRS/IVRS). Die Patienten kannten ihre Behandlungsallokation. Die Ärzte, die die Studienparameter erhoben, waren für die Behandlungszuordnung der Patienten verblindet. Die Berichterstattung der Ergebnisse erfolgte wie geplant. Weitere Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen konnten, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie LEADER-7 auf Studienebene wird deshalb 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.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/Studie	LEADER-7
Mortalität	
• Gesamtüberleben*	Ja
Morbidität	
• Entzündungen der vorderen Augenkammer	Ja
• Endophthalmitis	Ja
• Konjunktivale Hyperämie	Ja
• Okularer Symptom-Gesamtscore (TOSS)	Ja
• Okularer Schmerz-/Diskomfort-Score	Ja
• Erfordernis einer Notfalltherapie	Ja
Lebensqualität	Nein
Nebenwirkungen	
• Unerwünschte Ereignisse	Ja
• Augeninnendruck	Ja
• Abnahme der Sehschärfe	Ja
• Lokale Verträglichkeit	Ja
* Wurde als Sicherheitsendpunkt erhoben	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. 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 ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. 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 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 (z.B. 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 (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
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 System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. 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.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) 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, d.h. 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 bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. 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 (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie Mortalität

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
LEADER-7	Das Gesamtüberleben war kein prädefinierter Endpunkt in der Studie LEADER-7. Evtl. Todesfälle wurden jedoch als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst. Die Erfassung erfolgte ab Randomisierung bis zum Studienende an Tag 15. Das Gesamtüberleben wurde post-hoc als dichotomes Ereignis auf Basis des Full Analysis Set (FAS) analysiert. Als Effektmaße wurden OR, RR und RD jeweils mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall präsentiert.
FAS: Full Analysis Set; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko	

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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben 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
LEADER-7	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte mit Kenntnis der Behandlungsallokation. Beim Gesamtüberleben handelt es sich jedoch um ein objektiv feststellbares Ereignis, so dass eine Verzerrung aufgrund der Kenntnis der Behandlungsallokation nicht zu erwarten ist.

Der Endpunkt wurde im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse erhoben und post-hoc analysiert. Die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte gemäß Studienmethodik und kann als valide angesehen. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird deshalb als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

LEADER-7	Lev/Dex		Tob/Dex		Lev/Dex vs. Tob/Dex			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert
Gesamt- überleben	395	1 (0,25)	393	0	n.b.	n.b.	0,25 [-0,24; 0,75]	0,3185*

* Mantel Haenszel Chi Quadrat-Test
 Dex: Dexamethason; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Lev: Levofloxacin; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; Tob: Tobramycin
 Quelle: CSR LEADER-7, Tabelle 12-7

Beim Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe verstarb ein Patient an einem akuten Herzinfarkt, in der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe verstarb kein Patient. Das relative Risiko war nicht berechenbar. Die Risikodifferenz betrug 0,25 %, der p-Wert 0,3185.

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

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte in der Studie vergleichbar wie in Deutschland. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Übertragbarkeit der Studie LEADER-7 insgesamt auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

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

4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie Morbidität

4.3.1.3.1.1.1 Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Anzeichen für eine Augenvorderkammerentzündung

Studie	Operationalisierung
LEADER-7	<p>Der Anteil der Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung nach 14 Behandlungstagen war der primäre Endpunkt der Studie LEADER-7.</p> <p>Um diesen Endpunkt zu erreichen, durften bei der Spaltlampenuntersuchung weder Zellen in der vorderen Augenkammer nachweisbar sein noch ein Flare (Tyndall-Effekt) vorliegen (jeweils Score = 0).</p> <p>Die Bewertung erfolgte anhand von zwei fünfstufigen Skalen. Ein Punktwert von 0 bedeutete keine Zellen in der Augenvorderkammer, bei 1-5 Zellen betrug der Score 1, bei 6-15 Zellen zwei Punkte, bei 16-30 Zellen drei Punkte und bei mehr als 30 Zellen vier Punkte. Der Kammerwasser-Flare wurde mit 0 Punkten bewertet, wenn kein Flare vorlag, mit einem Punkt im Fall von kaum nachweisbaren Spuren, mit zwei Punkten bei leichter Intensität (die Details von Iris und Linse sind klar erkennbar), mit drei Punkten bei mittelschwerer Intensität (die Details von Iris und Linse sind nicht mehr klar erkennbar) und mit vier Punkten bei starker Intensität (Iris und Linse nicht mehr sichtbar, Fibrin in der Vorderkammer).</p> <p>Für beide Endpunktbestandteile (Zellen in der Augenvorderkammer bzw. Flare) wurde der Score separat erhoben. Die Punktwerte wurden anschließend addiert und ein Gesamtscore gebildet. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte beim Screening (Visit 1), an Tag 4 (Visit 3), Tag 8 (Visit 4) und an Tag 15 (Visit 5, Studienabschlussvisite).</p> <p>Der Anteil der Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung (Score = 0) wurde an Tag 4, Tag 8 und Tag 15 im Full Analysis Set (FAS) erhoben, d.h. das Auftreten von Augenvorderkammerentzündungen wurde als dichotomes Ereignis analysiert. Als Effektmaße wurden OR, RR und RD zusammen mit dem jeweiligen 95 %-KI berechnet. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgte über einen Chi-Quadrat-Test. Fehlende Werte wurden gemäß LOCF ersetzt, falls zumindest ein Post-Baseline-Wert vorlag. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden als Therapieversager gewertet.</p>
<p>FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last value carried forward; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung 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
LEADER-7	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen konnten, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung wird deshalb als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Anteil der Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

LEADER-7	Lev+Dex		Tob+Dex		Lev+Dex vs. Tob+Dex			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert*
Visite 3, Tag 4	395	289 (73,2)	393	302 (76,8)	0,82 [0,59; 1,13]	0,95 [0,88; 1,03]	-0,037 [-0,10; 0,02]	0,2332
Visite 4, Tag 8	395	338 (85,6)	393	341 (86,8)	0,90 [0,60; 1,36]	0,99 [0,93; 1,04]	-0,012 [-0,06; 0,04]	0,6262
Visite 5, Tag 15	395	376 (95,2)	393	373 (94,9)	1,06 [0,56; 2,02]	1,00 [0,97; 1,04]	0,003 [-0,03; 0,03]	0,8568
* für RR								
Dex: Dexamethason; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Lev: Levofloxacin; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; Tob: Tobramycin								
Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen 1.1; 2.1								

Die Anteile der Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung unterschieden sich in den beiden Behandlungsgruppen der Studie LEADER-7 nicht statistisch signifikant. An Tag 4 betrug das relative Risiko 0,95 [95 %-KI: 0,88; 1,93], p=0,2332, an Tag 8 erreichte es 0,99 [95 %-KI: 0,93; 1,04], p=0,6262 und an Tag 15 bei der Studienabschlussvisite 1,00 [95 %-KI: 0,97; 1,04], p=0,8568.

Damit wurde der primäre Endpunkt der Studie LEADER-7 erreicht und die Nicht-Unterlegenheit von Levofloxacin/Dexamethason gegenüber Tobramycin/Dexamethason gezeigt.

Tabelle 4-21: Sensitivitätsanalysen für Anteil der Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

LEADER-7 Visite 5, Tag 15	Lev+Dex		Tob+Dex		Lev+Dex vs. Tob+Dex			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert*
Ohne Ersatz fehlender Werte	395	375 (94,9)	393	372 (94,7)	1,06 [0,56; 1,99]	1,00 [0,97; 1,04]	0,003 [-0,03; 0,03]	0,8595
LOCF, nach Zentren stratifizierte Analyse	395	376 (95,2)	393	373 (94,9)	1,15 [0,56; 2,36]	1,01 [0,98; 1,03]	0,005 [-0,02; 0,03]	0,7097
Ohne Ersatz fehlender Werte, nach Zentren stratifizierte Analyse	395	375 (94,9)	393	372 (94,7)	1,13 [0,56; 2,27]	1,01 [0,98; 1,04]	0,005 [-0,02; 0,03]	0,7277
* für RR								
Dex: Dexamethason; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Lev: Levofloxacin; LOCF: Last Value Carried Forward; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; Tob: Tobramycin								
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 1.1								

Die Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt „Anteil der Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung“ bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse. Sowohl die Analyse ohne Ersatz fehlender Werte (RR: 1,00 [95 %-KI: 0,97; 1,04]) als auch die nach Zentren stratifizierte LOCF-Analyse (RR: 1,01 [95 %-KI: 0,98; 1,03]) und die nach Zentren stratifizierte Analyse ohne Ersatz fehlender Werte (RR: 1,01 [95 %-KI: 0,98; 1,04]) ergaben in beiden Behandlungsgruppen vergleichbare Anteile von Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung bei der Studienabschlussvisite.

Tabelle 4-22: Deskriptive Darstellung von Entzündungsanzeichen in der Augenvorderkammer (Zahl der Zellen in der Augenvorderkammer) (FAS)

Visite		Levofloxacin/Dexamethason N=395		Tobramycin/Dexamethason N=393	
		Auswertbare Patienten	n (%)	Auswertbare Patienten	n (%)
Visite 1 - Screening	Keine Zellen	395	395 (100)	393	393 (100)
Visite 3 - Tag 4	Keine Zellen	393	300 (76,3)	393	308 (78,6)
	1-5 Zellen	393	77 (19,6)	393	69 (17,6)
	6-15 Zellen	393	16 (4,1)	393	14 (3,6)
	15-30 Zellen	393	0	393	1 (0,3)
	Fehlend	393	0	393	1
Visite 4 - Tag 8	Keine Zellen	391	343 (87,7)	393	348 (88,6)
	1-5 Zellen	391	43 (11,0)	393	41 (10,4)
	6-15 Zellen	391	5 (1,3)	393	4 (1,0)
Visite 5 – Tag 15	Keine Zellen	389	376 (96,7)	391	373 (95,4)
	1-5 Zellen	389	13 (3,3)	391	16 (4,1)
	6-15 Zellen	389	0	391	2 (0,5)
FAS: Full Analysis Set Quelle: CSR, Tabelle 11-8					

Tabelle 4-23: Deskriptive Darstellung von Entzündungsanzeichen in der Augenvorderkammer (Kammerwasser-Flare, Tyndall-Effekt) (FAS)*

Visite	Ausprägung	Levofloxacin/Dexamethason N=395		Tobramycin/Dexamethason N=393	
		Auswertbare Patienten	n (%)	Auswertbare Patienten	n (%)
Visite 1 - Screening	Nicht vorhanden	395	395 (100)	393	393 (100)
Visite 3 - Tag 4	Nicht vorhanden	393	339 (86,3)	393	341 (87,0)
	In Spuren, kaum detektierbar	393	50 (12,7)	393	44 (11,2)
	Leichte Intensität	393	4 (1)	393	7 (1,8)
	Keine Werte verfügbar	393	0	393	1
Visite 4 - Tag 8	Nicht vorhanden	391	376 (96,2)	393	373 (94,9)
	In Spuren, kaum detektierbar	391	13 (3,3)	393	16 (4,1)
	Leichte Intensität	391	2 (0,5)	393	4 (1,0)
Visite 5 – Tag 15	Nicht vorhanden	389	386 (99,2)	391	387 (99,0)
	In Spuren, kaum detektierbar	389	2 (0,5)	391	3 (0,8)
	Leichte Intensität	389	1 (0,3)	391	1 (0,3)

* Ohne Ersatz fehlender Werte
FAS: Full Analysis Set
Quelle: CSR, Tabelle 11-8

Die Detailanalysen von Entzündungsanzeichen in der Augenvorderkammer (Zellzahlen, Kammerwasser-Flare) gemäß Befund der Spaltlampenuntersuchung ergaben in beiden Behandlungsgruppen vergleichbare Werte. Relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen lagen zu keinem Zeitpunkt nach der Kataraktoperation (Visite 3-5) weder in Bezug auf die Zellzahl in der Augenvorderkammer noch für den Kammerwasser-Flare vor.

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

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

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung des Endpunkts Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung erfolgte in der Studie vergleichbar wie in Deutschland mit der Spaltlampe. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Übertragbarkeit der Studie LEADER-7 insgesamt auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

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

4.3.1.3.1.2 Endophthalmitis

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endophthalmitis

Studie	Operationalisierung
LEADER-7	Endophthalmitis war ein sekundärer Endpunkt der Studie LEADER-7. Bei den Visiten nach der Kataraktoperation (Tag 4, Tag 8 und Tag15) wurden alle Endophthalmitis-Fälle erfasst und dokumentiert. Die Analyse erfolgte im Full Analysis Set (FAS). Als Effektmaße dargestellt werden OR, RR und RD.
FAS: Full Analysis Set; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endophthalmitis 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
LEADER-7	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Bei der Endophthalmitis handelt es sich um eine schwere Entzündung des Auges, die objektiv feststellbar ist. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen konnten, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Endophthalmitis wird deshalb als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Endophthalmitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

LEADER-7	Lev+Dex		Tob+Dex		Lev+Dex vs. Tob+Dex			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert
Endophthalmitis	395	0	393	0	n.b.	n.b.	0	-
Dex: Dexamethason; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Lev: Levofloxacin; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; Tob: Tobramycin								
Quelle: CSR LEADER-7, Tabelle 14.2-3.1								

In der Studie LEADER-7 wurde weder in der Levofloxacin/Dexamethason- noch in der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe die Entwicklung einer Endophthalmitis beobachtet. Ein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen liegt somit nicht vor.

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

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung des Endpunkts Endophthalmitis erfolgte in der Studie vergleichbar wie in Deutschland. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Übertragbarkeit der Studie LEADER-7 insgesamt auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

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

4.3.1.3.1.1.3 Konjunktivale Hyperämie

Tabelle 4-27: Operationalisierung von konjunktivale Hyperämie

Studie	Operationalisierung
LEADER-7	<p>Die konjunktivale Hyperämie nach 3, 7 und 14 Behandlungstagen war ein sekundärer Endpunkt der Studie LEADER-7. Das Ausmaß der konjunktivalen Hyperämie wurde an Tag 4 (Visit 3), Tag 8 (Visit 4) und Tag 15 (Visit 5, Studienabschlussvisite) mit Hilfe eines vierstufigen Scores, der von 0 bis drei reichte, bewertet.</p> <p>Ein Score von 0 bedeutet Abwesenheit von Entzündungsanzeichen, ein Score von 1 entspricht einer leichten Entzündung (einige Gefäße injiziert), ein Score von 2 einer mittelstarken Entzündung (diffuse Gefäßinjektionen, die einzelnen Gefäße sind aber immer noch erkennbar) und ein Score von 3 einer schweren Entzündung (intensive Gefäßinjektionen, einzelne Gefäße nicht leicht erkennbar).</p> <p>Analysiert wird der Anteil der Patienten mit einem konjunktivalen Hyperämie-Score von 0 an Tag 4, Tag 8 und Tag 15 auf der Basis des Full Analysis Set (FAS).</p> <p>Als Effektmaße wurden OR, RR und RD mit dem entsprechenden 95 %-KI betrachtet. Die p-Werte wurden mit dem Chi-Quadrat-Test errechnet. Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methodik ersetzt, falls zumindest ein Post-Baseline-Wert vorlag. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden als Therapieversager gewertet.</p>
<p>FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last value carried forward; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für konjunktivale Hyperämie 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
LEADER-7	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Bei der konjunktivalen Hyperämie handelt es sich um eine sichtbare Veränderung der Bindehaut des Auges, die objektiv feststellbar ist. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt konjunktivale Hyperämie wird deshalb als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem konjunktivalen Hyperämie-Score = 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie	Lev+Dex		Tob+Dex		Lev+Dex vs. Tob+Dex			p-Wert*
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	
LEADER 7								
Visite 3, Tag 4	395	337 (85,3)	393	323 (82,2)	1,26 [0,86; 1,84]	1,04 [0,98; 1,10]	0,031 [-0,02; 0,08]	0,2342
Visite 4, Tag 8	395	348 (88,1)	393	358 (91,1)	0,72 [0,46; 1,15]	0,97 [0,92; 1,01]	-0,030 [-0,07; 0,01]	0,1692
Visite 5, Tag 15	395	371 (93,9)	393	375 (95,4)	0,74 [0,40; 1,39]	0,98 [0,95; 1,02]	-0,015 [-0,05; 0,02]	0,3503
* für RR								
Dex: Dexamethason; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Lev: Levofloxacin; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; Tob: Tobramycin								
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 3.1								

Die Anteile der Patienten mit einem konjunktivalen Hyperämie-Score = 0 unterschieden sich in beiden Behandlungsgruppen an Tag 4, Tag 8 und Tag 15 nicht statistisch signifikant. An Tag 4 betrug das relative Risiko 1,04 [95 %-KI: 0,98; 1,10], p=0,2342, an Tag 8 lag es bei 0,97 [95 %-KI: 0,92; 1,01], p=0,1692 und am Tag 15 bei der Studienabschlussvisite bei 0,98 [95 %-KI: 0,95; 1,02], p=0,3503.

Tabelle 4-30: Deskriptive Darstellung der Ergebnisse zur konjunktivalen Hyperämie je Visite (FAS)*

Visite		Levofloxacin/Dexamethason N=395		Tobramycin/Dexamethason N=393	
		Auswertbare Patienten	n (%)	Auswertbare Patienten	n (%)
Visite 1 - Screening	Keine Entzündung	395	382 (96,7)	393	378 (96,2)
	Leichte Entzündung	395	13 (3,3)	393	14 (3,6)
	Mittelstarke Entzündung	395	0	393	1 (0,3)
Visite 3 - Tag 4	Keine Entzündung	393	337 (85,8)	393	323 (82,2)
	Leichte Entzündung	393	50 (12,7)	393	65 (16,5)
	Mittelstarke Entzündung	393	6 (1,5)	393	5 (1,3)
Visite 4 - Tag 8	Keine Entzündung	391	346 (88,5)	393	358 (91,1)
	Leichte Entzündung	391	36 (9,2)	393	29 (7,4)
	Mittelstarke Entzündung	391	9 (2,3)	393	6 (1,5)
Visite 5 – Tag 15	Keine Entzündung	389	368 (94,6)	391	375 (95,9)
	Leichte Entzündung	389	18 (4,6)	391	12 (3,1)
	Mittelstarke Entzündung	389	3 (0,8)	391	4 (1,0)
* Ohne Ersatz fehlender Werte FAS: Full Analysis Set Quelle: CSR, Tabelle 11-15					

Das Auftreten und die Ausprägung von konjunktivalen Hyperämien war zu allen drei Post-Baseline-Visiten in den beiden Behandlungsgruppen der Studie LEADER-7 vergleichbar. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen lagen nicht vor.

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

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

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung des Endpunkts konjunktivale Hyperämie erfolgte in der Studie durch Blickdiagnose. Das ist mit dem Vorgehen in Deutschland vergleichbar. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Übertragbarkeit der Studie LEADER-7 insgesamt auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

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

4.3.1.3.1.1.4 Okularer Symptom-Gesamtscore (TOSS)

Tabelle 4-31: Operationalisierung von okularer Symptom-Gesamtscore (TOSS)

Studie	Operationalisierung
LEADER-7	<p>Der okulare Symptom-Gesamtscore (TOSS) nach 3, 7 und 14 Behandlungstagen war ein sekundärer Endpunkt der Studie LEADER-7.</p> <p>Der TOSS basiert auf der Selbsteinschätzung durch den Patienten und umfasst die Beurteilung von 3 okularen Symptomen: Jucken/Brennen, Hyperämie (Rötung) der Konjunktiven und Tränenbildung. Die Patienten beurteilten den Schweregrad jedes einzelnen Symptoms an den Studientagen 4 (Visite 3), 8 (Visite 4) und 15 (Visite 5) auf einer vierstufigen Skala mit 0 (nicht vorhanden), 1 (leicht), 2 (mittelschwer) und 3 (schwer) (Bielory 2008)</p> <p>Analysiert wird der Anteil der Patienten mit einem okularen Symptom-Gesamtscore (TOSS) von 0 an Tag 4, Tag 8 und Tag 15 auf Basis des Full Analysis Set (FAS). Die Analyse erfolgte als dichotomer Endpunkt. Als Effektmaße wurden das OR, RR und RD zusammen mit dem jeweiligen 95 %-KI betrachtet. Die p-Werte wurden mit dem Chi-Quadrat-Test errechnet. Fehlende Werte wurden gemäß LOCF-Methodik ersetzt, falls zumindest ein Post-Baseline-Wert vorlag. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden als Therapieversager gewertet.</p>
<p>FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last value carried forward; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TOSS: Okularer Symptom-Gesamtscore</p>	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für okularer Symptom-Gesamtscore (TOSS) 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
LEADER-7	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Beurteilung der Ausprägung der Symptome (Jucken/Brennen, Hyperämie, Tränenbildung) erfolgte durch die Patienten selbst, die ihre Behandlungsallokation kannten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, lagen nicht vor.

Aufgrund der Nicht-Verblindung der Endpunkterheber (Patienten) wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt TOSS als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt okulärer Symptom-Gesamtscore (TOSS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem okulären Symptom-Gesamtscore (TOSS) = 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie	Lev+Dex		Tob+Dex		Lev+Dex vs. Tob+Dex			p-Wert*
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	
LEADER 7								
Visite 3, Tag 4	395	310 (78,5)	393	295 (75,1)	1,21 [0,87; 1,69]	1,05 [0,97; 1,13]	0,034 [-0,02; 0,09]	0,2563
Visite 4, Tag 8	395	320 (81,0)	393	321 (81,7)	0,96 [0,67; 1,37]	0,99 [0,93; 1,06]	-0,007 [-0,06; 0,05]	0,8103
Visite 5, Tag 15	395	343 (86,8)	393	351 (89,3)	0,79 [0,51; 1,22]	0,97 [0,92; 1,02]	-0,025 [-0,07; 0,02]	0,2836
* für RR								
Dex: Dexamethason; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Lev: Levofloxacin; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; Tob: Tobramycin; TOSS: Okulärer Symptom-Gesamtscore								
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 4.1								

Die Anteile der Patienten mit einem TOSS von 0 unterschieden sich in beiden Behandlungsgruppen an Tag 4, Tag 8 und Tag 15 nicht statistisch signifikant. Zu allen Zeitpunkten hatten in beiden Gruppen jeweils mehr als 75 % der Patienten einen Gesamtscore von 0. An Tag 4 betrug das relative Risiko 1,05 [95 %-KI: 0,97; 1,13], p=0,2563, an Tag 8 lag es bei 0,99 [95 %-KI: 0,93; 1,06], p=0,8103 und an Tag 15 bei der Studienabschlussvisite bei 0,97 [95 %-KI: 0,92; 1,02], p=0,2836. Die Analyse zeigt, dass in beiden Behandlungsarmen der Großteil der Patienten postoperativ symptomfrei war.

Tabelle 4-34: Deskriptive Darstellung der Ergebnisse zum okulären Symptom-Gesamtscore /TOSS) je Visite (FAS)*

Visite		Levofloxacin/Dexamethason N=395		Tobramycin/Dexamethason N=393	
		Auswertbare Patienten	n (%)	Auswertbare Patienten	n (%)
Gesamtscore (TOSS)					
Visite 3 - Tag 4	Score=0	393	310 (78,9)	393	295 (75,1)
	Score>0	393	83 (21,1)	393	98 (24,9)
Visite 4 - Tag 8	Score=0	391	319 (81,6)	393	321 (81,7)
	Score>0	391	72 (18,4)	393	72 (18,3)
Visite 5 - Tag 15	Score=0	389	341 (87,7)	391	350 (89,5)
	Score>0	389	48 (12,3)	391	41 (10,5)

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

Visite		Levofloxacin/Dexamethason N=395		Tobramycin/Dexamethason N=393	
		Auswertbare Patienten	n (%)	Auswertbare Patienten	n (%)
Jucken/Brennen					
Visite 3 - Tag 4	Nicht vorhanden	393	350 (89,1)	393	339 (86,3)
	Leicht	393	43 (10,9)	393	51 (13,0)
	Mittelschwer	393	0	393	3 (0,8)
Visite 4 - Tag 8	Nicht vorhanden	391	350 (89,5)	393	339 (86,3)
	Leicht	391	39 (10,0)	393	48 (12,2)
	Mittelschwer	391	2 (0,5)	393	6 (1,5)
Visite 5 - Tag 15	Nicht vorhanden	389	360 (92,5)	391	360 (92,1)
	Leicht	389	28 (7,2)	391	26 (6,6)
	Mittelschwer	389	1 (0,3)	391	5 (1,3)
Rötung					
Visite 3 - Tag 4	Nicht vorhanden	393	359 (91,3)	393	344 (87,5)
	Leicht	393	31 (7,9)	393	43 (10,9)
	Mittelschwer	393	3 (0,8)	393	6 (1,5)
Visite 4 - Tag 8	Nicht vorhanden	391	364 (93,1)	393	374 (95,2)
	Leicht	391	14 (3,6)	393	18 (4,6)
	Mittelschwer	391	13 (3,3)	393	1 (0,3)
Visite 5 - Tag 15	Nicht vorhanden	389	372 (95,6)	391	373 (95,4)
	Leicht	389	16 (4,1)	391	15 (3,8)
	Mittelschwer	389	1 (0,3)	391	3 (0,8)
Tränenbildung					
Visite 3 - Tag 4	Nicht vorhanden	393	360 (91,6)	393	363 (92,4)
	Leicht	393	32 (8,1)	393	28 (7,1)
	Mittelschwer	393	1 (0,3)	393	2 (0,5)
Visite 4 - Tag 8	Nicht vorhanden	391	366 (93,6)	393	371 (94,4)
	Leicht	391	25 (6,4)	393	21 (5,3)
	Mittelschwer	391	0	393	1 (0,3)
Visite 5 - Tag 15	Nicht vorhanden	389	373 (95,9)	391	381 (97,4)
	Leicht	389	15 (3,9)	391	10 (2,6)
	Mittelschwer	389	1 (0,3)	391	0
* Ohne Ersatz fehlender Werte FAS: Full Analysis Set; TOSS: Okularer Symptom-Gesamtscore Quelle: CSR, Tabellen 11-17, 11-18					

Auftreten und Ausprägung von okularen Symptomen war nach Einschätzung der Patienten in beiden Behandlungsgruppen der Studie LEADER-7 vergleichbar. Zu allen Zeitpunkten hatte die überwiegende Mehrheit der Patienten beider Behandlungsgruppen keine Symptome. Über Brennen, Rötung und Tränenbildung berichteten die Patienten in beiden Behandlungsgruppen zu allen Studienvisiten vergleichbar häufig. Der Gesamtscore unterschied sich ebenfalls nicht.

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

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung des Endpunkts okulärer Symptom-Gesamtscore (TOSS) erfolgte in der Studie auf Basis der Selbstbeurteilung der Patienten. Länderspezifische Unterschiede können deshalb weitgehend ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Übertragbarkeit der Studie LEADER-7 insgesamt auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

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

4.3.1.3.1.1.5 Okularer Schmerz-/Diskomfort-Score

Tabelle 4-35: Operationalisierung von okulaem Schmerz-/Diskomfort-Score

Studie	Operationalisierung
LEADER-7	<p>Der okulare Schmerz-/Diskomfort-Score nach 3, 7 und 14 Behandlungstagen war ein sekundärer Endpunkt der Studie LEADER-7.</p> <p>Der Score basiert auf der Selbsteinschätzung durch den Patienten und umfasst die Beurteilung von okulaem Schmerz/Beschwerden. Die Patienten beurteilten den Schweregrad von okulaem Schmerz/Beschwerden auf einer vierstufigen Skala an den Studientagen 4 (Visite 3), 7 (Visite 4) und 15 (Visite 5) mit 0 (nicht vorhanden), 1 (leicht), 2 (mittelschwer) und 3 (schwer).</p> <p>Analysiert wird der Anteil der Patienten mit einem okulaem Schmerz-/Diskomfort-Score von 0 an Tag 4, Tag 8 und Tag 15 im Full Analysis Set (FAS). Die Analyse erfolgte als dichotomer Endpunkt. Als Effektmaße wurden OR, RR und RD mit dem jeweiligen 95 %-KI betrachtet. Die p-Werte wurden mit dem Chi-Quadrat-Test errechnet. Fehlende Werte wurden gemäß LOCF-Methodik ersetzt, falls zumindest ein Post-Baseline-Wert vorlag. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden als Therapieversager gewertet.</p>
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last value carried forward; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für okulaem Schmerz-/Diskomfort-Score 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
LEADER-7	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Beurteilung von okulaem Schmerz/Diskomfort erfolgte durch die Patienten selbst, die ihre Behandlungsallokation kannten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, lagen nicht vor.

Aufgrund der Nicht-Verblindung der Endpunkterheber (Patienten) wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt okulärer Schmerz/Diskomfort als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt okulärer Schmerz-/Diskomfort-Score für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem okulären Schmerz-/Diskomfort-Score = 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie	Lev+Dex		Tob+Dex		Lev+Dex vs. Tob+Dex			p-Wert*
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	
LEADER 7								
Visite 3, Tag 4	395	360 (91,1)	393	361 (91,9)	0,91 [0,55; 1,50]	0,99 [0,95; 1,04]	-0,007 [-0,05; 0,03]	0,7179
Visite 4, Tag 8	395	366 (92,7)	393	366 (93,1)	0,93 [0,54; 1,60]	0,99 [0,96; 1,03]	-0,005 [-0,04; 0,03]	0,7968
Visite 5, Tag 15	395	377 (95,4)	393	373 (94,9)	1,12 [0,58; 2,16]	1,01 [0,97; 1,04]	0,005 [-0,02; 0,04]	0,7276
* für RR								
Dex: Dexamethason; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Lev: Levofloxacin; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; Tob: Tobramycin								
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 5.1								

Die Anteile der Patienten mit einem okulären Schmerz-/Diskomfort-Score von 0 unterschieden sich in beiden Behandlungsgruppen an Tag 4, Tag 8 und Tag 15 nicht statistisch signifikant. An Tag 4 betrug das relative Risiko 0,99 [95 %-KI: 0,95; 1,04], p=0,7179, an Tag 8 lag es bei 0,99 [95 %-KI: 0,96; 1,03], p=0,7968 und an Tag 15 (Studienabschlussvisite) bei 1,01 [95 %-KI: 0,97; 1,04], p=0,7276.

Diese Ergebnisse zeigen, dass mehr als 90 % der Patienten beider Behandlungsgruppen zu allen postoperativen Untersuchungszeitpunkten frei von Schmerzen und anderen Beschwerden war.

Tabelle 4-38: Deskriptive Darstellung der Ergebnisse zum okularen Schmerz-/Diskomfort-Score je Visite (FAS)*

Visite		Levofloxacin/Dexamethason N=395		Tobramycin/Dexamethason N=393	
		Auswertbare Patienten	n (%)	Auswertbare Patienten	N (%)
Visite 3 - Tag 4	Nicht vorhanden	393	360 (91,6)	393	361 (91,9)
	Leicht	393	32 (8,1)	393	31 (7,9)
	Mittelschwer	393	1 (0,3)	393	1 (0,3)
Visite 4 - Tag 8	Nicht vorhanden	391	364 (93,1)	393	366 (93,1)
	Leicht	391	24 (6,1)	393	24 (6,1)
	Mittelschwer	391	3 (0,8)	393	3 (0,8)
Visite 5 – Tag 15	Nicht vorhanden	389	374 (96,1)	391	372 (95,1)
	Leicht	389	14 (3,6)	391	17 (4,3)
	Mittelschwer	389	1 (0,3)	391	2 (0,5)

* Ohne Ersatz fehlender Werte
FAS: Full Analysis Set
Quelle: CSR, Tabelle 11-20

Auftreten und Ausprägung von okularem Schmerz/Diskomfort waren zu allen drei Post-Baseline-Visiten in den beiden Behandlungsgruppen der Studie LEADER-7 vergleichbar. Nahezu alle Patienten waren symptomfrei. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren nicht erkennbar.

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

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung des Endpunkts okulärer Schmerz-/Diskomfort-Score (TOSS) erfolgte in der Studie durch die Patienten selbst und vergleichbar wie in Deutschland. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Übertragbarkeit der Studie LEADER-7 insgesamt auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

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

4.3.1.3.1.6 Erfordernis einer Notfalltherapie

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Erfordernis einer Notfalltherapie

Studie	Operationalisierung
LEADER-7	<p>Das Erfordernis einer Notfalltherapie war ein sekundärer Endpunkt der Studie LEADER-7. Die Notfalltherapie war in der Studie LEADER-7 definiert als Neueinleitung oder Dosismodifikation jeder lokalen oder systemischen nicht-randomisierten Therapie, die erforderlich war, um Neuauftreten oder Verschlechterung einer okularen Entzündung oder Infektion zu behandeln. Alle Notfalltherapien nach der Kataraktoperation wurden bei den Visiten erfasst und dokumentiert.</p> <p>Analysiert wird der Anteil der Patienten, die eine Notfalltherapie benötigten, basierend auf dem Full Analysis Set (FAS). Als Effektmaße wurden das OR, RR und die RD zusammen mit dem jeweiligen 95 %-KI betrachtet. Die p-Werte wurden mit dem Chi-Quadrat-Test errechnet.</p>
<p>FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last value carried forward; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Erfordernis einer Notfalltherapie 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
LEADER-7	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen konnten, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Erfordernis einer Notfalltherapie wird deshalb als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Erfordernis einer Notfalltherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

LEADER-7	Lev+Dex		Tob+Dex		Lev+Dex vs. Tob+Dex			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert
Patienten mit Notfalltherapie	395	3 (0,76)	393	1 (0,25)	3,00 [0,31; 29,0]	2,98 [0,31; 28,6]	0,005 [-0,00; 0,02]	0,3188
Dex: Dexamethason; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Lev: Levofloxacin; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; Tob: Tobramycin Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 6.1								

Die Anteile der Patienten, die eine Notfalltherapie benötigten, unterschieden sich in beiden Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant. In der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe benötigten 3 Patienten eine Notfalltherapie, in der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe war es ein Patient. Das relative Risiko betrug 2,98 [95 %-KI: 0,31; 28,6], p=0,3188.

Folgende Notfalltherapien wurden verabreicht: In der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe erhielt jeweils ein Patient Tobramycin/Dexamethason (wegen Konjunktivitis), Chloramphenicol (wegen Konjunktivitis) bzw. Netilmicin/Dexamethason und Atropin (wegen Uveitis). In der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe wurde ein Patient wegen einer postoperativen Augenentzündung mit Bromfenac behandelt.

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

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung des Endpunkts Erfordernis einer Notfalltherapie erfolgte in der Studie vergleichbar wie in Deutschland. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Übertragbarkeit der Studie LEADER-7 insgesamt auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

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

4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie Nebenwirkungen

4.3.1.3.1.2.1 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-42: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
LEADER-7	<p>Im Rahmen der Sicherheitsdokumentation wurden alle unerwünschten Ereignisse sowie der Augeninnendruck und die Sehschärfe dokumentiert.</p> <p>In dieser Nutzenbewertung werden unerwünschte Ereignisse (UE), schwere unerwünschte Ereignisse (\geqGrad 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen, unerwünschte Ereignisse am operierten Auge sowie unerwünschte Ereignisse am nicht operierten Auge dargestellt. Ferner werden Analysen für UE/schwere UE und SUE nach SOC und PT gemäß den Anforderungen der Dossievorlage präsentiert.</p> <p>Die Veränderung des Augeninnendrucks wird als weiterer Parameter dargestellt. Analysiert wird der Anteil der Patienten mit einem signifikanten Anstieg gegenüber dem Ausgangswert (>6 mmHg). Die Sehschärfe wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 präsentiert.</p> <p>Die Analyse erfolgte als dichotomer Endpunkt. Als Effektmaße werden das OR, RR und die RD zusammen mit dem jeweiligen 95 %-KI betrachtet. Die Auswertungen basieren auf der Sicherheitspopulation. Die p-Werte wurden mit dem Chi-Quadrat-Test errechnet.</p>
<p>KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LEADER-7	niedrig	ja/nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte durch die Prüfarzte auf der Basis von Berichten nicht verblindeter Patienten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, lagen nicht vor.

Wegen der Beteiligung der nicht-verblindeten Patienten an der Erfassung des Endpunkts wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

LEADER-7	Lev+Dex		Tob+Dex		Lev+Dex vs. Tob+Dex			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert*
Patienten mit ≥ 1 UE	395	56 (14,2)	393	51 (13,0)	1,11 [0,74; 1,67]	1,09 [0,77; 1,55]	0,012 [-0,04; 0,06]	0,6231
Patienten mit ≥ 1 SUE	395	4 (1,0)	393	2 (0,5)	2,00 [0,36; 11,0]	1,99 [0,37; 10,8]	0,005 [-0,01; 0,02]	0,4163
Patienten mit ≥ 1 schwerem UE	395	3 (0,8)	393	0	n.b.	n.b.	0,008 [-0,00; 0,02]	0,0835 ⁺
Patienten mit UE, das zum Behandlungsabbruch führte	395	4 (1,0)	393	3 (0,8)	1,33 [0,30; 5,98]	1,33 [0,30; 5,89]	0,003 [-0,01; 0,02]	0,7094
Patienten mit ≥ 1 UE am operierten Auge	395	35 (8,9)	393	41 (10,4)	0,83 [0,52; 1,34]	0,85 [0,55; 1,30]	-0,016 [-0,06; 0,03]	0,4552
Patienten mit ≥ 1 UE am nicht operierten Auge	395	2 (0,5)	393	1 (0,3)	1,99 [0,18; 22,1]	1,99 [0,18; 21,9]	0,003 [-0,01; 0,01]	0,5662
* für RR								
+ für RD								
Dex: Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; Lev: Levofloxacin; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tob: Tobramycin; UE: Unerwünschtes Ereignis								
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 7.1								

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig berichtet. In der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe berichteten 56 Patienten (14,2 %) über ein unerwünschtes Ereignis, in der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe waren es 51 Patienten (13,0 %). Das relative Risiko betrug 1,09 [95 %-KI: 0,77; 1,55], $p=0,6231$.

Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) unterschied sich in beiden Behandlungsgruppen ebenfalls nicht statistisch signifikant. In der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe berichteten 4 Patienten (1,0 %) über ein SUE, in der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe waren es 2 Patienten (0,5 %). Das relative Risiko betrug 1,99 [95 %-KI: 0,37; 10,8], $p=0,4163$.

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen gab es gleichfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe berichteten drei Patienten (0,8 %)

über ein schweres UE, in der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe waren es null Patienten. Das relative Risiko war nicht berechenbar, der p-Wert betrug 0,0835.

Vier Patienten (1,0 %) der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe und drei Patienten (0,8 %) der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe hatten ein unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte. Das relative Risiko betrug 1,33 [95 %-KI: 0,30; 5,89], p=0,7094.

Über unerwünschte Ereignisse am operierten Auge berichteten 35 Patienten (8,9 %) der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe und 41 Patienten (10,4 %) der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe. Das relative Risiko betrug 0,85 [95 %-KI: 0,55; 1,30], p=0,4552.

Über unerwünschte Ereignisse am nicht operierten Auge berichteten 2 Patienten (0,5 %) der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe und 1 Patient (0,3 %) der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe. Das relative Risiko betrug 1,99 [95 %-KI: 0,18; 21,9], p=0,5662.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

LEADER-7	Lev+Dex		Tob+Dex		Lev+Dex vs. Tob+Dex			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p- Wert*
SOC Augen- erkrankungen	395	34 (8,6)	393	40 (10,2)	0,83 [0,51; 1,34]	0,85 [0,55; 1,31]	-0,016 [-0,06; 0,03]	0,4501
Hornhautödem (PT)	395	13 (3,3)	393	19 (4,8)	0,67 [0,33; 1,38]	0,68 [0,34; 1,36]	-0,015 [-0,04; 0,01]	0,2727
SOC Erkrankungen des Nervensystems	395	11 (2,8)	393	4 (1,0)	2,79 [0,88; 8,82]	2,74 [0,88; 8,52]	0,018 [-0,00; 0,04]	0,0697
Kopfschmerzen (PT)	395	10 (2,5)	393	3 (0,8)	3,38 [0,92; 12,4]	3,32 [0,92; 12,0]	0,018 [-0,00; 0,04]	0,0515
* für RR Dex: Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; Lev: Levofloxacin; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; unerwünschtes Ereignis; Tob: Tobramycin Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 8.1								

Bei den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Unerwünschte Ereignisse der SOC Augenerkrankungen wurde bei 34 Patienten (8,6 %) der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe und bei 40 Patienten (10,2 %) der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe beobachtet. Das relative Risiko betrug 0,85 [95 %-KI: 0,55; 1,31], p=0,4501.

Ein Hornhautödem (PT) trat bei 13 Patienten (3,3 %) der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe und 19 Patienten (4,8 %) der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe auf. Das relative Risiko betrug 0,68 [95 %-KI: 0,34; 1,36], $p=0,2727$.

Unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Nervensystems wurde bei 11 Patienten (2,8 %) der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe und bei 4 Patienten (1,0 %) der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe beobachtet. Das relative Risiko betrug 2,74 [95 %-KI: 0,88; 8,52], $p=0,0697$.

Kopfschmerzen (PT) traten bei 10 Patienten (2,5 %) der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe und bei 3 Patienten (0,8 %) der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe auf. Das relative Risiko betrug 3,32 [95 %-KI: 0,92; 12,0], $p=0,0515$.

Tabelle 4-46: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienbehandlung geführt haben, nach SOC und PT

SOC	PT	Levofloxacin/ Dexamethason N=395	Tobramycin/ Dexamethason N=393
		n (%)	N (%)
Patienten mit UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte		4 (1,0)	3 (0,8)
Herzerkrankungen	Alle PT	1 (0,3)	0
	Myokardinfarkt	1 (0,3)	0
Augenerkrankungen	Alle PT	2 (0,5)	2 (0,5)
	Keratitis	0	1 (0,3)
	Erhöhter Augeninnendruck	0	1 (0,3)
	Retinaablösung	1 (0,3)	0
	Uveitis	1 (0,3)	0
Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	Alle PT	1 (0,3)	1 (0,3)
	Sturz	0	1 (0,3)
	Humerusfraktur	0	1 (0,3)
	Hyphäma	1 (0,3)	0

PT: Preferred Term, SOC: Systemorganklasse
Quelle: CSR, Tabelle 12-17

Bei vier Patienten (1,0 %) der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe und bei drei Patienten (0,8 %) der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe führten unerwünschte Ereignisse zu einem Abbruch der Studienbehandlung. In der Levofloxacin-Dexamethason-Gruppe handelte es sich dabei um einen Patienten mit einem UE aus der SOC Herzerkrankungen (PT: Myokardinfarkt), zwei Patienten mit UE aus der SOC Augenerkrankungen (PT: Retinaablösung, Uveitis) und

einen Patienten mit einem UE aus der SOC Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen (PT: Hyphäma). In der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe handelte es sich um zwei Patienten mit einem UE aus der SOC Augenerkrankungen (PT: Keratitis, erhöhter Augeninnendruck) und einen Patienten mit einem UE aus der SOC Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen (PT: Sturz, Humerusfraktur).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Patienten mit einem signifikanten Anstieg des Augeninnendrucks im operierten Auge gegenüber dem Ausgangswert (>6 mmHg).

LEADER-7	Lev+Dex		Tob+Dex		Lev+Dex vs. Tob+Dex			p-Wert*
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	
Visite 3, Tag 4	395	5 (1,3)	393	5 (1,3)	0,99 [0,29; 3,46]	0,99 [0,29; 3,41]	0,000 [-0,02; 0,02]	0,9936
Visite 4, Tag 8	395	2 (0,5)	393	7 (1,8)	0,28 [0,06; 1,36]	0,28 [0,06; 1,36]	-0,013 [-0,03; 0,00]	0,0924
Visite 5, Tag 15	395	4 (1,0)	393	2 (0,5)	2,0 [0,36; 11,0]	1,99 [0,37; 10,8]	0,005 [-0,01; 0,02]	0,4163
* Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test								
Dex: Dexamethason; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Lev: Levofloxacin; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; Tob: Tobramycin								
Quelle: CSR, Tabelle 14.3-1.2								

Die Anteile der Patienten mit einem signifikanten Anstieg des Augeninnendrucks (>6 mmHg) im operierten Auge unterschieden sich postoperativ nicht statistisch signifikant. Zu Visite 3 hatten jeweils fünf Patienten (1,3 %) in beiden Gruppen einen signifikanten Anstieg (RR: 0,99 [95 %-KI: 0,29; 3,41], p=0,9936), zu Visite 4 waren es zwei Patienten (0,5 %) in der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe und sieben Patienten (1,8 %) in der Tobramycin-Dexamethason-Gruppe (RR: 0,28 [95 %-KI: 0,06; 1,36], p=0,0924) und zu Visite 5 (Studienabschluss) waren es vier Patienten (1,0 %) in der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe und zwei Patienten (0,5 %) in der Tobramycin-Dexamethason-Gruppe (RR: 1,99 [95 %-KI: 0,37; 10,8], p=0,4163).

Tabelle 4-48: Deskriptive Darstellung der Veränderungen des Augeninnendrucks im operierten Auge gegenüber dem Ausgangswert (Sicherheitspopulation)*

Visite	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (mmHg)	Levofloxacin/Dexamethason N=395		Tobramycin/Dexamethason N=393	
		Auswertbare Patienten	n (%)	Auswertbare Patienten	N (%)
Visite 3 - Tag 4	<0 mmHg	393	214 (54,5)	393	194 (49,4)
	0 mmHg	393	74 (18,8)	393	75 (19,1)
	>0 und ≤6 mmHg	393	100 (25,4)	393	119 (30,3)
	>6 mmHg	393	5 (1,3)	393	5 (1,3)
Visite 4 - Tag 8	<0 mmHg	391	213 (54,5)	393	198 (50,4)
	0 mmHg	391	66 (16,9)	393	69 (17,6)
	>0 und ≤6 mmHg	391	110 (28,1)	393	119 (30,3)
	>6 mmHg	391	2 (0,5)	393	7 (1,8)
Visite 5 – Tag 15	<0 mmHg	389	206 (53,0)	391	199 (50,9)
	0 mmHg	389	66 (17,0)	391	79 (20,2)
	>0 und ≤6 mmHg	389	113 (29,0)	391	111 (28,4)
	>6 mmHg	389	4 (1,0)	391	2 (0,5)

* Ohne Ersatz fehlender Werte
Quelle: CSR, Tabelle 12-19

Die deskriptive Darstellung der Veränderungen des Augeninnendrucks im operierten Auge gegenüber dem Ausgangswert zeigt, dass es bei der überwiegenden Zahl der Patienten beider Behandlungsgruppen der Studie LEADER-7 postoperativ zu keinem signifikanten Anstieg des Augeninnendrucks kam.

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

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse erfolgte in der Studie vergleichbar wie in Deutschland. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Übertragbarkeit der Studie LEADER-7 insgesamt auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

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

4.3.1.3.1.2.2 Abnahme der Sehschärfe

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Abnahme der Sehschärfe

Studie	Operationalisierung
LEADER-7	Die Sehschärfe wurde im Rahmen der Sicherheitsdokumentation der Studie LEADER-7 zum Screening und an Tag 15 (Studienabschluss) erhoben. Die Bestimmung der Sehschärfe der Patienten erfolgte entsprechend der lokalen klinischen Praxis. Dargestellt wird der Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Sehschärfe zwischen Screening und Tag 15. Die Analyse erfolgte als dichotomer Endpunkt. Als Effektmaße wurden das OR, RR und die RD zusammen mit dem jeweiligen 95 %-KI betrachtet. Die Auswertung basierte auf der Sicherheitspopulation. Die p-Werte wurden mit dem Chi-Quadrat-Test errechnet.
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abnahme der Sehschärfe 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
LEADER-7	niedrig	ja/nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erfassung der Sehschärfe erfolgte durch die Prüfarzte bei Untersuchungen mit aktiver Einbeziehung der nicht verblindeten Patienten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, lagen nicht vor.

Wegen der Beteiligung der nicht-verblindeten Patienten an der Erfassung des Endpunkts wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Abnahme der Sehschärfe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tag 15 vs. Baseline)

LEADER-7	Lev+Dex N=395		Tob+Dex N=391		Lev+Dex vs. Tob+Dex			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert*
Abnahme	389	5 (1,3)	391	11 (2,8)	0,45 [0,15; 1,31]	0,46 [0,16; 1,30]	-0,015 [-0,04; 0,00]	0,1326
Keine Veränderung	389	9 (2,3)	391	8 (2,1)	1,13 [0,43; 2,97]	1,13 [0,44; 2,90]	0,003 [-0,02; 0,02]	0,7981
Zunahme	389	375 (96,4)	391	372 (95,1)	1,37 [0,68; 2,77]	1,01 [0,98; 1,04]	0,013 [-0,02; 0,04]	0,3822
* für RR Dex: Dexamethason; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Lev: Levofloxacin; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; Tob: Tobramycin Quelle: CSR, Tabellen 12-21; 14.3.-2.2								

In beiden Behandlungsgruppen hatte der weitaus überwiegende Teil der Patienten (>95 %) bei Studienende eine bessere Sehschärfe als beim Screening. Die Anteile der Patienten mit einer Abnahme der Sehschärfe oder ohne Veränderung lagen zusammen unter 5 %. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht beobachtet.

Tabelle 4-52: Entwicklung der Sehschärfe (gemäß DIN bzw. EN ISO)

Visite	Levofloxacin/Dexamethason N=395			Tobramycin/Dexamethason N=393		
	Auswertbare Patienten	MW (SD)	Verän- derung	Auswertbare Patienten	MW (SD)	Verän- derung
Visite 1 - Screening	395	0,41 (0,23)	-	393	0,41 (0,26)	-
Visite 5 – Tag 15	389	0,88 (0,19)	0,47 (0,25)	391	0,89 (0,17)	0,47 (0,31)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: CSR Tabellen 12-20						

Die Sehschärfe verbesserte sich in beiden Behandlungsgruppen der Studie LEADER-7 in vergleichbarer Weise. Es wurde jeweils eine durchschnittliche Verbesserung um 0,47 (gemäß DIN bzw. EN ISO) beobachtet. Das bedeutet, dass sich die Sehleistung der behandelten Patienten im Durchschnitt mehr als verdoppelte.

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

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung des Endpunkts Sehschärfe erfolgte in der Studie vergleichbar wie in Deutschland. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Übertragbarkeit der Studie LEADER-7 insgesamt auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

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

4.3.1.3.1.2.3 Lokale Verträglichkeit

Tabelle 4-53: Operationalisierung von lokaler Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
LEADER-7	<p>Der lokale Verträglichkeit nach 3, 7 und 14 Behandlungstagen wurde im Rahmen der Sicherheitsdokumentation der Studie LEADER-7 auf Basis der Sicherheitspopulation erhoben.</p> <p>Die Beurteilung der lokalen Verträglichkeit erfolgte durch den Patienten selbst anhand einer vierstufigen Skala. Es erfolgte eine allgemeine Beurteilung der Verträglichkeit mit 0 (keine Unverträglichkeit), 1 (leichte Unverträglichkeit), 2 (mittelschwere Unverträglichkeit) und 3 schwere Unverträglichkeit). Die drei Einzeldimensionen (Brennen, Stechen, verschwommenes Sehen) wurden ebenfalls von den Patienten auf einer vierstufigen Skala mit 0 (nicht vorhanden), 1 (leicht), 2 (mittelschwer) und 3 (schwer) eingestuft.</p> <p>Analysiert werden Mittelwert und Mittelwertdifferenz zu Visite 3 (Tag 4), Visite 4 (Tag 8) und Visite 5 (Tag 15) für die Gesamtbeurteilung und die drei Dimensionen separat. Ein Ersatz fehlender Werte erfolgte nicht.</p>

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

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

Tabelle 4-54: 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
LEADER-7	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erfassung der lokalen Verträglichkeit erfolgte durch die nicht verblindeten Patienten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, lagen nicht vor.

Wegen der Beteiligung der nicht-verblindeten Patienten an der Erfassung des Endpunkts wird das Verzerrungspotential als hoch 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.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für lokale Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Visite	Levofloxacin/ Dexamethason N=395		Tobramycin/ Dexamethason N=393		Levofloxacin/ Dexamethason vs. Tobramycin/ Dexamethason
	Auswertbare Patienten	MW (SD)	Auswertbare Patienten	n (%)	MWD [95 %-KI]
Gesamtbeurteilung					
Visite 3 – Tag 4	393	0,03 (0,21)	393	0,01 (0,09)	0,018 [-0,01; 0,04]
Visite 4 – Tag 8	391	0,01 (0,11)	393	0,03 (0,19)	-0,013 [-0,03; 0,01]
Visite 5 – Tag 15	389	0,02 (0,15)	391	0,02 (0,13)	0,000 [-0,02; 0,02]
Brennen					
Visite 3 – Tag 4	393	0,08 (0,27)	393	0,09 (0,29)	-0,015 [-0,05; 0,02]
Visite 4 – Tag 8	391	0,06 (0,24)	393	0,11 (0,35)	-0,058 [-0,10; -0,02]
Visite 5 – Tag 15	389	0,07 (0,29)	391	0,07 (0,27)	0,003 [-0,04; 0,04]
Stechen					
Visite 3 – Tag 4	393	0,05 (0,23)	393	0,04 (0,20)	0,008 [-0,02; 0,04]
Visite 4 – Tag 8	391	0,07 (0,29)	393	0,07 (0,26)	0,000 [-0,04; 0,04]
Visite 5 – Tag 15	389	0,06 (0,26)	391	0,04 (0,20)	0,018 [-0,01; 0,05]
Verschwommenes Sehen					
Visite 3 – Tag 4	393	0,06 (0,27)	393	0,05 (0,23)	0,015 [-0,02; 0,06]
Visite 4 – Tag 8	391	0,06 (0,25)	393	0,04 (0,22)	0,018 [-0,01; 0,05]
Visite 5 – Tag 15	389	0,03 (0,20)	391	0,01 (0,11)	0,018 [-0,00; 0,04]
MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung Quelle: CSR Tabellen 14.3-3.1.1b, 14.3-3.2a					

Tabelle 4-56: Deskriptive Darstellung der Ergebnisse zur lokalen Verträglichkeit

Visite		Levofloxacin/ Dexamethason N=395		Tobramycin/ Dexamethason N=393	
		Auswert- bare Patienten	n (%)	Auswert- bare Patienten	n (%)
Gesamtbewertung					
Visite 3 - Tag 4	Keine Unverträglichkeit	393	386 (98,2)	393	390 (99,2)
	Leichte Unverträglichkeit	393	5 (1,3)	393	3 (0,8)
	Mittelschwere Unverträglichkeit	393	1 (0,3)	393	0
	Schwere Unverträglichkeit	393	1 (0,3)	393	0
Visite 4 - Tag 8	Keine Unverträglichkeit	391	386 (98,7)	393	385 (98,0)
	Leichte Unverträglichkeit	391	5 (1,3)	393	6 (1,5)
	Mittelschwere Unverträglichkeit	391	0		2 (0,5)
Visite 5 - Tag 15	Keine Unverträglichkeit	389	383 (98,5)	391	384 (98,2)
	Leichte Unverträglichkeit	389	5 (1,3)	391	7 (1,8)
	Mittelschwere Unverträglichkeit	389	1 (0,3)	391	0
Brennen					
Visite 3 - Tag 4	Nicht vorhanden	393	363 (92,4)	393	357 (90,8)
	Leicht	393	30 (7,6)	393	36 (9,2)
Visite 4 - Tag 8	Nicht vorhanden	391	370 (94,6)	393	352 (89,6)
	Leicht	391	20 (5,1)	393	37 (9,4)
	Mittelschwer	391	1 (0,3)	393	4 (1,0)
Visite 5 - Tag 15	Nicht vorhanden	389	363 (93,3)	391	364 (93,1)
	Leicht	389	23 (5,9)	391	26 (6,6)
	Mittelschwer	389	3 (0,8)	391	1 (0,3)
Stechen					
Visite 3 - Tag 4	Nicht vorhanden	393	374 (95,2)	393	376 (95,7)
	Leicht	393	18 (4,6)	393	17 (4,3)
	Mittelschwer	393	1 (0,3)	393	0
Visite 4 - Tag 8	Nicht vorhanden	391	369 (94,4)	393	368 (93,6)
	Leicht	391	18 (4,6)	393	24 (6,1)
	Mittelschwer	391	4 (1,0)	393	1 (0,3)
Visite 5 - Tag 15	Nicht vorhanden	389	368 (94,6)	391	375 (95,9)
	Leicht	389	19 (4,9)	391	16 (4,1)
	Mittelschwer	389	2 (0,5)	391	0
Verschwommenes Sehen					

Visite		Levofloxacin/ Dexamethason N=395		Tobramycin/ Dexamethason N=393	
		Auswert- bare Patienten	n (%)	Auswert- bare Patienten	n (%)
Visite 3 - Tag 4	Nicht vorhanden	393	372 (94,7)	393	377 (95,9)
	Leicht	393	18 (4,6)	393	14 (3,6)
	Mittelschwer	393	3 (0,8)	393	2 (0,5)
Visite 4 - Tag 8	Nicht vorhanden	391	369 (94,4)	393	379 (96,4)
	Leicht	391	21 (5,4)	393	12 (3,1)
	Mittelschwer	391	1 (0,3)	393	2 (0,5)
Visite 5 - Tag 15	Nicht vorhanden	389	379 (97,4)	391	386 (98,7)
	Leicht	389	8 (2,1)	391	5 (1,3)
	Mittelschwer	389	2 (0,5)	391	0

Quelle: CSR, Tabelle 12-22

Die lokale Verträglichkeit wurde in beiden Behandlungsgruppen überwiegend als gut eingestuft. Es gab jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Visite 4 an Tag 8 stufen die Patienten der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe das Ausmaß des Symptoms Brennen signifikant geringer ein als die Patienten der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe (MWD: 0,058 [95 %-KI: 0,10; 0,02]). Zu diesem Zeitpunkt berichteten 20 Patienten der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe über ein leichtes Brennen im Vergleich zu 37 Patienten der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe. Über ein mittelschweres Brennen berichteten 1 bzw. 4 Patienten.

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

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung des Endpunkts lokale Verträglichkeit erfolgte in der Studie vergleichbar wie in Deutschland. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt lassen sich deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Übertragbarkeit der Studie LEADER-7 insgesamt auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 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 a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie 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.

¹⁶ unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA 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.

Tabelle 4-57: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie LEADER-7

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Diabetes mellitus	Region	Zentrum
Gesamtmortalität	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Keine Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung an Tag 4, 8 und 15	○	○	○	○	●
Endophthalmitis	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Konjunktivaler Hyperämie-Score = 0 an Tag 4, 8 und 15	○	○	○	○	●
TOSS = 0 an Tag 4, 8 und 15	○	○	○	○	●
Okularer Schmerz-/ Diskomfort-Score = 0 an Tag 4, 8 und 15	○	○	○	○	●
Erfordernis einer Notfalltherapie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	n.d.
Unerwünschte Ereignisse am operierten Auge	○	○	○	○	n.d.
Abnahme der Sehschärfe	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Lokale Verträglichkeit	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Gemäß Anforderungen der Modulvorlage wurden Subgruppenanalysen für die Merkmale Alter (<75 Jahre/ ≥75 Jahre) und Geschlecht (männlich/weiblich) durchgeführt. Zusätzlich erfolgten Subgruppenanalysen nach Diabetesstatus (kein Diabetes/Diabetes). Patienten mit Diabetes mellitus weisen ein erhöhtes Risiko für ophthalmologische Komplikationen auf (Kelkar 2018).

Die im SAP präspezifizierte Subgruppenanalysen nach Zentren wird in diesem Dossier lediglich ergänzend dargestellt, da aufgrund der Vielzahl der Zentren und der daraus resultierenden geringen Patientenzahlen pro Zentrum keine sinnvoll interpretierbaren Ergebnisse zu erwarten sind. Stattdessen werden Subgruppenanalysen nach Region (Italien vs. Rest der Welt) präsentiert. Eine Subgruppenbildung nach Krankheitschwere war nicht möglich, da alle Patienten dem gleichen Schweregrad (Kataraktoperation) zuzuordnen sind.

Für die Endpunkte Mortalität, Endophthalmitis, Erfordernis einer Notfalltherapie, Abnahme der Sehschärfe, schwere unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfolgten keine Subgruppenanalysen, da die Mindestanzahl von 10 Ereignissen pro Subgruppe nicht erreicht worden ist. Die Endpunkte lokale Verträglichkeit und Augeninnendruck werden ergänzend, d.h. ohne Präsentation von Subgruppenanalysen, dargestellt.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-58 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 4-58: Ergebnis der Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie LEADER-7

Endpunkt	Zeitpunkt	Alter	Geschlecht	Diabetes mellitus	Region	Zentrum
Keine Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung (Score=0)	Tag 4	0,1043	0,1676	0,4570	0,3572	0,3795
	Tag 8	0,2133	0,2242	0,8331	0,3199	0,3378
	Tag 15	0,3616	0,9613	0,4820	0,5439	0,1156
Konjunktivaler Hyperämie-Score = 0	Tag 4	0,7614	0,1051	0,0216	0,3991	0,2464
	Tag 8	0,9447	0,8757	0,5497	0,8693	0,8598
	Tag 15	0,4515	0,9316	0,4113	0,8621	0,5844
TOSS = 0	Tag 4	0,9228	0,1877	0,0793	0,6724	0,6361
	Tag 8	0,4738	0,3382	0,7588	0,4527	0,5059
	Tag 15	0,3106	0,9517	0,2979	0,8751	0,9884
Okularer Schmerz/ Diskomfort-Score=0	Tag 4	0,9787	0,4583	0,4197	0,8151	0,2063
	Tag 8	0,9314	0,1217	0,6529	0,6582	0,3117
	Tag 15	0,0720	0,4412	0,4593	0,3453	0,3713
Unerwünschte Ereignisse	-	0,6652	0,8498	0,1280	0,6049	n.d.
Unerwünschte Ereignisse am operierten Auge	-	0,8545	0,5612	0,1246	0,7551	n.d.

Die Subgruppenanalysen ergaben für den Endpunkt „konjunktivaler Hyperämie-Score = 0“ zum Zeitpunkt Tag 4 für das Merkmal Diabetes mellitus eine statistisch signifikante Interaktion.

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 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für Subgruppen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm dargestellt. Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, sind in Anhang 4-A dargestellt.

Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit einem konjunktivalen Hyperämie-Score = 0 an Tag 4 (Visite 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie	Lev+Dex		Tob+Dex		Lev+Dex vs. Tob+Dex			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert*
LEADER 7								
Alle Patienten	395	337 (85,3)	393	323 (82,2)	1,26 [0,86; 1,84]	1,04 [0,98; 1,10]	0,031 [-0,02; 0,08]	0,2342
Diabetesstatus								
Kein Diabetes	328	277 (84,5)	325	274 (84,3)	1,01 [0,66; 1,54]	1,00 [0,94; 1,07]	0,001 [-0,05; 0,06]	0,9597
Diabetes	67	60 (89,6)	68	49 (72,1)	3,32 [1,29; 8,55]	1,24 [1,05; 1,47]	0,175 [0,05; 0,30]	0,0102
<i>Interaktionstest</i>								0,0216
* für RR								
Dex: Dexamethason; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Lev: Levofloxacin; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; Tob: Tobramycin								
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 3.4								

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit einem okularen Symptom-Gesamtscore (TOSS) = 0 an Tag 4 (Visite 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie	Lev+Dex		Tob+Dex		Lev+Dex vs. Tob+Dex			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert*
LEADER 7								
Alle Patienten	395	310 (78,5)	393	295 (75,1)	1,21 [0,87; 1,69]	1,05 [0,97; 1,13]	0,034 [-0,02; 0,09]	0,2563
Diabetesstatus								
Kein Diabetes	328	256 (78,0)	325	251 (77,2)	1,05 [0,73; 1,51]	1,01 [0,93; 1,10]	0,008 [-0,06; 0,07]	0,8021
Diabetes	67	54 (80,6)	68	44 (64,7)	2,27 [1,03; 4,96]	1,25 [1,01; 1,54]	0,159 [0,01; 0,31]	0,0392
<i>Interaktionstest</i>								0,0793
* für RR								
Dex: Dexamethason; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Lev: Levofloxacin; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; Tob: Tobramycin								
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 4.4								

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einem konjunktivalen Hyperämie-Score = 0“ an Tag 4 (Visite 3) für das Merkmal Diabetes mellitus ergaben für Patienten ohne Diabetes mellitus keinen statistisch signifikanten Unterschied. Für Patienten mit Diabetes mellitus zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einem okularen Symptom-Gesamtscore (TOSS) = 0“ an Tag 4 (Visite 3) für das Merkmal Diabetes mellitus ergaben für Patienten ohne Diabetes mellitus ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied. Für Patienten mit Diabetes mellitus zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Levofloxacin/Dexamethason.

Die Subgruppenanalysen zum konjunktivalen Hyperämie-Score und zum TOSS zeigten übereinstimmend, dass Patienten mit dem Risikofaktor Diabetes mellitus in der frühen postoperativen Phase (Tag 4) von Levofloxacin/Dexamethason mehr profitieren als von Tobramycin/Dexamethason. Zwar zeigte sich zu späteren Zeitpunkten (Tag 8, Tag 15) keine Effektmodifikation durch das Merkmal Diabetes mellitus mehr, dies spricht jedoch nicht gegen die Überlegenheit von Levofloxacin/Dexamethason: In späteren postoperativen Phasen ist der Entzündungsreiz insgesamt geringer, so dass es schwieriger wird, Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu zeigen. Insgesamt lag der Anteil der Patienten mit einem konjunktivalen Hyperämie-Score von 0 an Tag 4 bei 82-85 % und stieg auf 94-96 % an Tag 15 an (Tabelle 4-29). Einen okularen Symptom-Gesamtscore (TOSS) = 0 hatten an Tag 4 etwa 75-79 % der Patienten und an Tag 15 waren es 87-90 % (Tabelle 4-33).

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-61: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

LEADER 7 (NCT03739528)
An international, multicenter, randomized, blinded-assessor, parallel-group clinical study comparing eye drops of combined LEvofloxAcin + DEXamethasone foR 7 days followed by dexamethasone alone for an additional 7 days vs. tobramycin + dexamethasone for 14 days for the prevention and treatment of inflammation and prevention of infection associated with cataract surgery in adults – LEADER 7
Studiendokumente
Studienprotokoll LEVODESA_04-2017 (NTC S.r.l. 2018)
Statistischer Analyseplan V2.0 LEVODESA_04-2017 (NTC S.r.l. 2019b)
Studienbericht LEVODESA_04-2017 (NTC S.r.l. 2019a)
Santen Zusatzanalysen (Santen 2020b)
Publikationen
Bandello et al. 2020 (Bandello 2020)
Studienregistereinträge
ClinicalTrials.gov, NCT03739528 (ClinicalTrialsGov 2020)
EU-CTR, EudraCT 2018-000286-36 (EU-CTR 2020)
WHO ICTRP, NCT03739528 (ICTRP 2019)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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 etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

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- bzw. 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.**

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.

Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in

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. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-65: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

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 Meta-Analysen 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.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-67: 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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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

*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 etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

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.

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.

Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

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.

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.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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

In der Niederschrift zur G-BA-Beratung für Ducressa[®] wurde festgehalten: „Da eine postoperative antibiotische Therapie zur Vorbeugung einer Infektion im Zuge einer Katarakt-

Operation nicht grundsätzlich angezeigt ist, wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine antibiotische Therapie angezeigt ist.“ (G-BA 2020a). Der G-BA betont mit dieser Aussage, dass nicht alle Patienten, die wegen einer Katarakt operiert wurden, auch tatsächlich eine postoperative antibiotische Prophylaxe benötigen. Die Prophylaxe-Population wird zwar nicht weiter spezifiziert, doch entsprechend den anerkannten Empfehlungen und Leitlinien zur angemessenen Antibiotika-Therapie, die gemäß Ducressa[®]-Fachinformation zu berücksichtigen sind (Santen 2020a), handelt es sich hierbei um Patienten mit einem besonderen Risiko für Infektionen. Diese Population, die eine postoperative antibiotische Prophylaxe benötigt, lässt sich aber nicht genau quantifizieren.

In der Literatur werden allgemeine demographische Risikofaktoren wie Alter und männliches Geschlecht, systemische Erkrankungen und Zustände wie Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen oder Immunsuppression, aber auch ophthalmologische Beeinträchtigungen wie Blepharitis, Operationskomplikationen oder bestimmte Katarakt-Operationstechniken wie die extrakapsuläre Extraktion erwähnt (Nowak 2019; Wai 2018). Es gibt jedoch nur wenig Evidenz zur Reduktion der Endophthalmitis durch eine postoperative antibiotische Prophylaxe, was zumindest teilweise auch mit der Tatsache zusammenhängt, dass postoperative Antibiotika nach Kataraktoperationen in vielen Ländern wie z. B. dem Vereinigten Königreich zur Guten klinischen Praxis gehören (NICE 2017).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die Studie LEADER-7 herangezogen, um den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason-Augentropfenlösung als Fixkombination bei erwachsenen Patienten nach Kataraktoperation zu bewerten. LEADER-7 vergleicht Levofloxacin/Dexamethason mit Tobramycin/Dexamethason, was die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) „eine Kombination aus einer lokalen antibiotischen Therapie (Cefuroxim, Polymixin-B/Neomycin, Tobramycin¹⁸, Gemtamicin¹⁸, Neomycin¹⁸) in Verbindung mit einer antiphlogistischen Mono- oder Kombinationstherapie: Kortikosteroid z.B. Rimexolon, Dexamethason, Fluorometholon, Prednisolon, Loteprednolletabonat und/oder NSAID z.B. Diclofenac, Nepafenac, Indometacin, Ketorolac“ umsetzt (G-BA 2020a). LEADER-7 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, Untersucher-verblindete Phase-III-Parallelgruppenstudie. Die Studie schloss Patienten nach komplikationslos verlaufener Kataraktoperation ein. Die Studienpatienten hatten zahlreiche Risikofaktoren wie beispielsweise höheres Alter (43 % waren 75 Jahre und älter), männliches Geschlecht (etwa 40 %), Diabetes mellitus (etwa 17 %) oder Hypertonie (etwa 57 %) und benötigten deshalb postoperativ neben der antientzündlichen Prophylaxe/Therapie zusätzlich eine Infektionsprophylaxe.

Die Studie LEADER-7 ist der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. Aufgrund der hohen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität sowie der Einhaltung der höchsten Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin ist von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen (Bandello 2020). Die präsentierten Endpunkte (Anzeichen für eine Augenvorderkammerentzündung, Endophthalmitis, konjunktivale Hyperämie, patientenberichtete Symptomscores wie TOSS

¹⁸ Nur in fixer Kombination mit Dexamethason

oder okulärer Schmerz/Diskomfort-Score, Erfordernis einer Notfalltherapie, unerwünschte Ereignisse, Sehschärfe, lokale Verträglichkeit) sind geeignet, um den Heilungsverlauf nach Kataraktoperation und damit die wichtigsten patientenrelevanten postoperativen Prozesse zu erfassen. Die Aussagekraft der Nachweise auf Basis der Studie LEADER-7 wird deshalb generell, d.h. soweit nicht endpunktspezifische Aspekte dem entgegenstehen, als „Hinweis“ eingestuft.

Die präsentierten Analysen basieren auf dem finalen Datenschnitt der Studie LEADER-7 vom 19. Dezember 2018 (Datum der letzten Visite des letzten Patienten). Für diese Nutzenbewertung wurden zusätzlich Post hoc-Auswertungen durchgeführt, um beispielsweise die gemäß Modulvorlage geforderten Subgruppenanalysen präsentieren zu können (Santen 2020b).

Die Resistenzsituation in Bezug auf okuläre Pathogene (zusätzliche Antibiotika-spezifische Fragestellung) wird anhand klinischer und in-vitro Daten aus Übersichtsarbeiten analysiert und ebenfalls bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Da die verwendeten Daten aus nicht-randomisierten Untersuchungen stammen, ist ein hohes Verzerrungspotential nicht auszuschließen. Die Aussagekraft dieser Daten wird deshalb als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Levofloxacin/Dexamethason bei Erwachsenen nach Kataraktoperation erfolgte auf der Basis der Zulassungsstudie LEADER-7. Diese Studie untersuchte Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Tobramycin/Dexamethason.

Die Ergebnisse der Studie LEADER-7 lassen sich vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Alle Kataraktoperationen erfolgten mit einem, auch in Deutschland weit verbreiteten Operationsverfahren, der Phakoemulsifikation. Gleichzeitig stellt die in der Studie erfolgte postoperative topische Nachbehandlung mit Antibiotikum plus Kortikosteroid als Augentropfen den deutschen Versorgungsstandard zur Prävention und Behandlung von Entzündungen und zur Prophylaxe von Infektionen nach Kataraktoperationen dar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zur zVT wird in Tabelle 4-73 zusammengefasst.

Tabelle 4-73: Übersicht über die Einstufung des Zusatznutzens von Levofloxacin/Dexamethason versus Tobramycin/Dexamethason auf Endpunktebene

Endpunkt	Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagekraft)
Mortalität		
Gesamtüberleben	RD: 0,25 [-0,24; 0,75], p=0,3185	Nicht belegt
Morbidität		
Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung Tag 4 Tag 8 Tag 15	RR: 0,95 [0,88; 1,03], p=0,2332 RR: 0,99 [0,93; 1,04], p=0,6262 RR: 1,00 [0,97; 1,04], p=0,8568	Nicht quantifizierbar* (Anhaltspunkt)
Endophthalmitis	Keine Ereignisse	Nicht quantifizierbar* (Anhaltspunkt)
Konjunktivaler Hyperämie-Score = 0 Alle Patienten: Tag 4 Tag 8 Tag 15	RR: 1,04 [0,98; 1,10], p=0,2342 RR: 0,97 [0,92; 1,01], p=0,1692 RR: 0,98 [0,95; 1,02], p=0,3503	

Endpunkt	Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagekraft)
Subgruppe Diabetes: Tag 4 Tag 8 Tag 15	RR: 1,24 [1,05; 1,47], p=0,0102 RR: 1,00 [0,89; 1,12], p=0,9767 RR: 1,01 [0,95; 1,08], p=0,6619	Subgruppe Diabetes: Gering (Hinweis)
Okularer Symptom-Gesamtscore (TOSS) = 0 Tag 4 Tag 8 Tag 15	RR: 1,05 [0,97; 1,13], p=0,2563 RR: 0,99 [0,93; 1,06], p=0,8103 RR: 0,97 [0,92; 1,02], p=0,2836	Nicht belegt
Okularer Schmerz/Diskomfort-Score = 0 Tag 4 Tag 8 Tag 15	RR: 0,99 [0,95; 1,04], p=0,7179 RR: 0,99 [0,96; 1,03], p=0,7968 RR: 1,01 [0,97; 1,04], p=0,7276	Nicht belegt
Erfordernis einer Notfalltherapie	RR: 2,98 [0,31; 28,6], p=0,3188	Nicht belegt
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 1,09 [0,77; 1,55], p=0,6231	Nicht belegt
SUE	RR: 1,99 [0,37; 10,8], p=0,4163	Nicht belegt
Schwere UE	RD: 0,008 [-0,00; 0,02], p=0,0835	Nicht belegt
UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	RR: 1,33 [0,30; 5,89], p=0,7094	Nicht belegt
UE am operierten Auge	RR: 0,85 [0,55; 1,30], p=0,4552	Nicht belegt
UE am nicht operierten Auge	RR: 1,99 [0,18; 21,9], p=0,5662	Nicht belegt
Anstieg des Augeninnendrucks Tag 4 Tag 8 Tag 15	RR: 0,99 [0,29; 3,41], p=0,9936 RR: 0,28 [0,06; 1,36], p=0,0924 RR: 1,99 [0,37; 10,8], p=0,4163	Nicht belegt
Abnahme der Sehschärfe	RR: 0,46 [0,16; 1,30], p=0,1326	Nicht belegt
Lokale Verträglichkeit, Gesamtbeurteilung Tag 4 Tag 8 Tag 15	MWD: 0,018 [-0,01; 0,04] MWD: -0,013 [-0,03; 0,01] MWD: 0,000 [-0,02; 0,02]	Nicht belegt
* Diese Einstufung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Verkürzung der antibiotischen Behandlungsdauer und den damit verbundenen klinischen Vorteilen und reduzierten Risiken für die Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen. FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Endpunktkategorie Mortalität

Gesamtüberleben

Beim Gesamtüberleben zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein Zusatznutzen oder Schaden von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zur zVT ist deshalb nicht belegt.

Endpunktkategorie Morbidität

Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung

Um den primären Endpunkt der Studie LEADER-7 zu erreichen, durften bei Visite 5 an Tag 15 weder Zellen in der vorderen Augenkammer mit der Spaltlampenuntersuchung nachweisbar sein noch ein Flare (Tyndall-Effekt) vorliegen (jeweils Score = 0).

Zwischen den Behandlungsgruppen der Studie LEADER-7 (Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason) unterschieden sich zu keinem postoperativen Untersuchungszeitpunkt (Tag 4; relatives Risiko: 0,95 [95 %-KI: 0,88; 1,03], $p=0,2332$; Tag 8, relatives Risiko: 0,99 [95 %-KI: 0,93; 1,04], $p=0,6262$; Tag 15, relatives Risiko: 1,00 [95 %-KI: 0,97; 1,04], $p=0,8568$) die Anteile der Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung statistisch signifikant. An Tag 8 lagen in beiden Behandlungsgruppen bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten keine Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung vor, an Tag 15 waren es jeweils rund 95 %. Das bedeutet, dass sich mit beiden Optionen postoperative Entzündungen sehr effektiv verhindern bzw. behandeln lassen.

Für diese erfolgreiche Entzündungs- und Infektionsprophylaxe ist jedoch bei Anwendung von Levofloxacin/Dexamethason in der Regel eine einwöchige Behandlung ausreichend. In der Fachinformation heißt es: „nach Abschluss einer einwöchigen Therapie mit Ducressa® Augentropfen wird eine erneute Begutachtung des Patienten empfohlen, um die Notwendigkeit der weiteren Verabreichung von Kortikosteroid-Augentropfen als Monotherapie zu beurteilen“ (Santen 2020a). Das heißt zum einen, dass die postoperative Antibiotikatherapie mit der neuen Behandlungsoption generell von zwei Wochen auf eine Woche verkürzt werden kann und auch die Gabe von Kortikosteroid-Augentropfen als Monotherapie in der zweiten postoperativen Woche bei vielen Patienten nicht mehr erforderlich ist. In der Studie LEADER-7 hatten 85,6 % der Patienten der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe bereits nach einer Woche keine Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung mehr. Das bedeutet, dass die postoperative Prophylaxe/Behandlung dieser Patienten bereits nach einer Woche beendet werden kann und eine Weiterbehandlung mit Dexamethason in Woche 2 nicht mehr erforderlich ist.

Diese Vorteile der neuen Kombination werden auch in der Literatur hervorgehoben: Die Studie LEADER-7 zeigte, dass eine einwöchige topische antibiotische Prophylaxe mit Levofloxacin genauso effektiv ist, wie die in der klinischen Praxis allgemein verwendeten 2-wöchigen Behandlungsschemata. Zusätzlich zeigte die Studie, dass eine einwöchige Behandlung mit Dexamethason bei über 85 % der Patienten zu einer kompletten Rückbildung der inflammatorischen Anzeichen und Symptome führt. Eine Fortsetzung der Kortikosteroidbehandlung ist deshalb nicht erforderlich (Aragona 2020).

Insbesondere das breitere antibiotische Profil von Levofloxacin im Vergleich zu Tobramycin hat für die Patienten, die eine entsprechende Prophylaxe benötigen, eine große Bedeutung. Der Anteil dieser Patienten an der Gesamtpopulation der Patienten nach Kataraktoperation und der daraus ableitbare Zusatznutzen lässt sich jedoch nicht quantifizieren. Das breitere antibiotische Profil zusammen mit der Verkürzung der Gesamt-Behandlungsdauer um 50 % bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten und der Verkürzung der antibiotischen Behandlungsdauer bei allen Patienten stellt einen klinischen bedeutsamen Vorteil von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zur zVT dar (effektivere Antibiose, weniger Belastung der Patienten, Reduktion der Gefahr der Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen). Daraus lässt sich ein klinisch bedeutsamer Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason ableiten, der sich auf der Basis der verfügbaren klinischen Daten jedoch nicht quantifizieren lässt. Für Levofloxacin/Dexamethason liegt deshalb im Vergleich zur zVT für den Endpunkt „Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung“ ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** vor (Aussagekraft: **Anhaltspunkt**).

Endophthalmitis

Während der Studie LEADER-7 wurde bei keinem Patienten eine Endophthalmitis beobachtet. Damit liegt kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Um dieser schwerwiegenden postoperativen Komplikation effektiv vorzubeugen, reicht bei Anwendung von Levofloxacin/Dexamethason jedoch eine einwöchige Antibiose aus, während in der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe eine zweiwöchige Behandlung erforderlich war.

Die Verkürzung der antibiotischen Behandlungsdauer um 50 % bei gleich effektiver Prophylaxe einer schwerwiegenden postoperativen Komplikation stellt einen klinischen bedeutsamen Vorteil von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zur zVT dar (weniger Belastung der Patienten, Reduktion der Gefahr der Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen). Daraus lässt sich ein klinisch bedeutsamer Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason ableiten, der sich auf der Basis der verfügbaren klinischen Daten jedoch nicht quantifizieren lässt. Für Levofloxacin/Dexamethason liegt deshalb für den Endpunkt Endophthalmitis im Vergleich zur zVT ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** vor (Aussagekraft: **Anhaltspunkt**).

Resistenzsituation

Nach 5. Kapitel § 5 Abs. 5 S. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) soll bei der Bewertung von Antibiotika zusätzlich zur Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte die Resistenzsituation berücksichtigt werden (G-BA 2020b). Die natürliche okulare Flora ist divers und interagiert sowohl miteinander als auch mit den Abwehrmechanismen des Auges und dem Immunsystem (Grzybowski 2017). Viele der häufig auf der Augenoberfläche isolierten Keime wie beispielsweise koagulasenegative Staphylokokken spielen auch bei okularen Infektionsprozessen eine Rolle. Die besondere Situation am Auge ermöglicht zwar eine direkte, hoch dosierte Antibiotika-Exposition der Keime, dennoch entwickeln sich auch in diesem Setting zunehmend Resistenzen (Grzybowski 2017). Die Einführung neuer Antibiotika mit vorteilhaften Resistenzprofilen stellt deshalb für die ophthalmologische Therapie eine dauerhafte Herausforderung dar.

Aktuelle Arbeiten aus den letzten 5 Jahren, die große Patientenserien mit Endophthalmitis erfassen, sind – auch wegen der Seltenheit der Endophthalmitis – kaum verfügbar. Die Darstellung eines Zeittrends erfolgt nur in wenigen Arbeiten weltweit. Die Aktualität ist jedoch von besonderer Bedeutung wegen der ständigen Änderungen von Erregerprofil und Resistenzen, wobei nur große Patientenserien verlässliche Aussagen erlauben.

Eine sehr umfangreiche Untersuchung zur Langzeitentwicklung des Resistenzprofils von Endophthalmitis-Erregern führten Gentile et al. in New York durch (Gentile 2014). Diese Studie, die alle Kultur-positiven Endophthalmitis-Isolate eines New Yorker Labors aus den Jahren 1987-2011 (n=988 Isolate von 911 Augen) erfasste, zeigte, dass koagulase-negative Staphylokokken mit etwa 40 % die häufigsten Pathogene waren. Es folgten *Streptococcus viridans* (12 %) und *Staphylococcus aureus* (11 %). Die Empfindlichkeitsanalysen zeigten schwankende Resistenzraten mit den verschiedenen untersuchten Antibiotika. Die Autoren schlussfolgern, dass die regionale Variabilität der Sensitivität von Infektionserregern gegenüber bestimmten Antibiotika uns ermutigen sollte, regelmäßig Reviews der lokalen Sensitivität durchzuführen, um es uns zu ermöglichen, Infektionen mit den am besten geeigneten Antibiotika zu behandeln.

Eine weitere Analyse aus den USA verglich die Empfindlichkeitsprofile wichtiger, in der Ophthalmologie häufig verwendeter Antibiotika während der Jahre 2009-2016 (Ocular Microorganisms [ARMOR] surveillance study) (Asbell 2018). Dabei zeigte ein großer Anteil der Staphylokokken Resistenzen gegenüber Oxacillin und Azithromycin, während die Resistenzen von *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* und *H. influenzae* gegenüber der Mehrheit der getesteten Antibiotika niedrig waren. Mit zunehmendem Lebensalter der Patienten nahmen die Resistenzraten von *S. aureus*, MRSA und CoNS zu. Die Analysen zeigen deutlich, dass sich die Resistenzprofile im Zeitverlauf verändern und demonstrieren, wie wichtig neue Antibiotika für die Ophthalmologie sind.

Aktuelle chinesische Arbeiten berichten über zunehmende Resistenzentwicklungen von Erregern aus okularen Isolaten gegenüber häufig angewendeten Antibiotika. Eine Studie mit über 3.000 Fällen zeigte statistisch signifikante Rückgänge der Empfindlichkeit okularer Isolate (für alle Bakterien zusammen) gegenüber Tobramycin, Cefazolin, Ceftazidim und Chloramphenicol (Lin 2019). Eine weitere aktuelle Studie fand bei Patienten mit Kataraktoperationen in okularen Isolaten vor allem koagulasenegative Staphylokokken (Lin 2017). Diese Staphylokokken waren gegenüber Fluorchinolonen wie beispielsweise Levofloxacin empfindlicher als gegenüber Tobramycin (Lin 2017). Die Autoren betonen die erheblichen Resistenzentwicklungen von Staphylokokken gegenüber Tobramycin und sehen Tobramycin nicht mehr als First-Line-Option für die postoperative ophthalmologische Infektions-Prophylaxe (Lin 2017). Auch Duan et al. berichteten 2016 über eine höhere Empfindlichkeit von bakteriellen Endophthalmitis-Erregern gegenüber Levofloxacin als gegenüber Tobramycin oder Chloramphenicol (Duan 2016; Liu 2020).

Diese Beobachtungen bestätigte ein aktuelle chinesische Untersuchung, die das Erregerspektrum der infektiösen Endophthalmitis und die Empfindlichkeit dieser Erreger gegenüber Antibiotika über einen Zeitraum von 9 Jahren analysierte (Lin 2020). Insgesamt

erfassten die Autoren 816 Fälle. Häufigste Erreger waren Gram-positive Kokken. Im Zeitverlauf (2015-2018 vs. 2010-2014) wurden für Tobramycin, Cefazolin, Cefuroxim und Methicillin/Oxacillin eine deutliche Abnahme der Empfindlichkeit der getesteten Isolate beobachtet, während sich die Empfindlichkeit gegenüber Levofloxacin auf einem hohen Niveau (>80 %) stabilisierte.

Für die Effektivität von Levofloxacin bei Endophthalmitis spricht auch eine weitere aktuelle Studie, die 3163 Fälle aus den Jahren 2004 bis 2019 erfasste (Liu 2020). Insbesondere Gram-negative Bakterien zeigten eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen (>95 % für Levofloxacin). Aber auch mehr als vier Fünftel der untersuchten Gram-positiven Erreger waren gegenüber Levofloxacin (82,3 %) empfindlich.

Bei der Anwendung von Antibiotika für die postoperative Infektionsprophylaxe in der Ophthalmologie sind zudem generelle Einschränkungen des Wirkspektrums bestimmter Antibiotika zu beachten. So sind beispielsweise Streptokokken gegenüber Gentamicin von Natur aus resistent (Ursapharm 2020). Gentamicin eignet sich deshalb nicht für eine generelle Infektionsprophylaxe und ist auch nur zur Behandlung einer bereits vorliegenden Infektion mit Gentamicin-empfindlichen Erregern zugelassen.

Die zitierten Berichte zur Resistenzsituation zeigen teilweise hohe Resistenzraten wichtiger okularer Erreger. Zudem ändert sich die Resistenzsituation häufig und ist lokal unterschiedlich. Aus diesem Grunde benötigt die Ophthalmologie eine ausreichende Auswahl von Antibiotika, damit die Patienten postoperativ individuell entsprechend ihren Erfordernissen behandelt werden können. Levofloxacin kommt in diesem Kontext aufgrund seines breiten Wirksamkeitsprofils eine besondere Bedeutung zu.

Das bedeutet einen klinisch bedeutsamen Vorteil von Levofloxacin/Dexamethason für die antibiotikaspezifische Fragestellung zur Resistenzsituation, der sich auf der Basis der vorliegenden Daten jedoch nicht quantifizieren lässt. Für die Antibiotika-spezifische Fragestellung ergibt sich deshalb ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Konjunktivale Hyperämie

Die Anteile der Patienten ohne Anzeichen einer konjunktivalen Hyperämie waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar hoch. Bereits bei Visite 3 an Tag 4 wiesen mehr als 85 % der Patienten der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe und etwa 82 % der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe keine Anzeichen für eine konjunktivale Hyperämie auf. Im Studienverlauf nahm der Anteil dieser Patienten in beiden Gruppen weiter zu.

Am Tag 4 (Visite 3) betrug das relative Risiko (Levofloxacin/Dexamethason versus Tobramycin/Dexamethason) 1,04 [95 %-KI: 0,98; 1,10], $p=0,2342$, an Tag 8 (Visite 4) lag es bei 0,97 [95 %-KI: 0,92; 1,01], $p=0,1692$ und an Tag 15 bei der Studienabschlussvisite bei 0,98 [95 %-KI: 0,95; 1,02], $p=0,3503$.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einem konjunktivalen Hyperämie-Score = 0“ an Tag 4 (Visite 3) für das Merkmal Diabetes mellitus ergaben eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Für Patienten ohne Diabetes mellitus zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, während für Patienten mit Diabetes mellitus ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe vorlag (relatives Risiko: 1,24 [95 %-KI: 1,05; 1,47], $p=0,0102$). Zwar zeigte sich zu späteren Zeitpunkten (Tag 8, Tag 15) keine Effektmodifikation durch das Merkmal Diabetes mellitus mehr, dies spricht jedoch nicht gegen die Überlegenheit von Levofloxacin/Dexamethason: In späteren postoperativen Phasen ist der Entzündungsreiz insgesamt geringer, so dass es schwieriger wird, Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu zeigen.

Auf der Basis der Subgruppenanalysen wird für Patienten ohne Diabetes mellitus kein Zusatznutzen abgeleitet. In der Subgruppe Diabetes mellitus stellt jedoch die schnellere Rückbildung/geringere Ausprägung der konjunktivalen Hyperämie in der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe gemäß AM-NutzenV eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens aufgrund der Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung dar. Das entspricht einem **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zur zVT in der Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus.

Okularer Symptom-Gesamtscore (TOSS)

Der TOSS ist ein Score zur Einstufung okularer Symptome (Jucken/Brennen, Hyperämie (Rötung) der Konjunktiven, Tränenbildung). Der Anteil der Patienten mit einem Gesamtscore von 0 (keine Symptome) lag zu allen postoperativen Zeitpunkten über 75 % und war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar hoch.

Am Tag 4 (Visite 3) betrug das relative Risiko (Levofloxacin/Dexamethason versus Tobramycin/Dexamethason) 1,05 [95 %-KI: 0,97; 1,13], $p=0,2563$, an Tag 8 (Visite 4) lag es bei 0,99 [95 %-KI: 0,93; 1,06], $p=0,8103$ und an Tag 15 bei der Studienabschlussvisite erreichte es 0,97 [95 %-KI: 0,92; 1,02], $p=0,2836$.

Damit liegt zu keinem der untersuchten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Ein Zusatznutzen oder Schaden von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zur zVT ist nicht belegt.

Okularer Schmerz/ Diskomfort-Score

Bei allen postoperativen Visiten berichteten in beiden Behandlungsgruppen jeweils über 90 % der Patienten, dass sie keinerlei okularen Schmerz oder Diskomfort verspürten (Score = 0). Der Anteil war in beiden Gruppen vergleichbar hoch.

Am Tag 4 (Visite 3) betrug das relative Risiko (Levofloxacin/Dexamethason versus Tobramycin/Dexamethason) 0,99 [95 %-KI: 0,95; 1,04], $p=0,7179$, an Tag 8 (Visite 4) lag es bei 0,99 [95 %-KI: 0,96; 1,03], $p=0,7968$ und an Tag 15 bei der Studienabschlussvisite erreichte es 1,01 [95 %-KI: 0,97; 1,04], $p=0,7276$.

Damit liegt zu keinem der untersuchten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Ein Zusatznutzen oder Schaden von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zur zVT ist nicht belegt.

Erfordernis einer Notfalltherapie

Eine Notfalltherapie benötigten lediglich 3 Patienten der Levofloxacin/Dexamethason-Gruppe und ein Patient der Tobramycin/Dexamethason-Gruppe. Das relative Risiko betrug 2,98 [95 %-KI: 0,31; 28,6], $p=0,3188$.

Damit liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Ein Zusatznutzen oder Schaden von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zur zVT ist nicht belegt.

Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das relative Risiko für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason) betrug 1,09 [95 %-KI: 0,77; 1,55], $p=0,6231$, für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) 1,99 [95 %-KI: 0,37; 10,8], $p=0,4163$, für schwere unerwünschte Ereignisse (Risikodifferenz) 0,008 [-0,00; 0,02], $p=0,0835$, für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten 1,33 [95 %-KI: 0,30; 5,89], $p=0,7094$, für unerwünschte Ereignisse am operierten Auge 0,85 [95 %-KI: 0,55; 1,30], $p=0,4552$ und für unerwünschte Ereignisse am nicht operierten Auge 1,99 [0,18; 21,9], $p=0,5662$.

Die Anteile der Patienten mit einem Anstieg des Augeninnendrucks unterschieden sich in den Behandlungsgruppen der Studie LEADER-7 nicht. Am Tag 4 (Visite 3) betrug das relative Risiko (Levofloxacin/Dexamethason vs. Tobramycin/Dexamethason) 0,99 [95 %-KI: 0,29; 3,41], $p=0,9936$, an Tag 8 (Visite 4) lag es bei 0,28 [95 %-KI: 0,06; 1,36], $p=0,0924$ und an Tag 15 bei der Studienabschlussvisite erreichte es 1,99 [95 %-KI: 0,37; 10,8], $p=0,4163$.

Damit liegt zu keinem der betrachteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Ein Zusatznutzen oder Schaden von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zur zVT ist für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nicht belegt.

Sehschärfe

Eine Abnahme der Sehschärfe war in beiden Behandlungsgruppen selten. Das relative Risiko betrug 0,46 [95 %-KI: 0,16; 1,30], $p=0,1326$.

Damit liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Ein Zusatznutzen oder Schaden von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zur zVT ist für den Endpunkt Sehschärfe nicht belegt.

Lokale Verträglichkeit

Die lokale Verträglichkeit (Brennen, Stechen, verschwommenes Sehen [Patientenbeurteilung]) war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. An Tag 4 betrug die Mittelwertdifferenz des Gesamtbeurteilungs-Score 0,018 [95 %-KI: -0,01; 0,04], an Tag 8 erreichte die Differenz -0,013 [95 %-KI: -0,03; 0,01] und an Tag 15 bei der Studienabschlussvisite 0,000 [95 %-KI: -0,02; 0,02].

Damit liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Ein Zusatznutzen oder Schaden von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zur zVT ist für den Endpunkt lokale Verträglichkeit nicht belegt.

Schlussfolgerungen

Die Studie LEADER-7 zeigte, dass sowohl mit Levofloxacin/Dexamethason als auch mit Tobramycin/Dexamethason bei den meisten erwachsenen Patienten nach Kataraktoperationen sowohl eine effektive Prävention und Behandlung von Entzündungen als auch eine effektive Prophylaxe von Entzündungen möglich ist. Levofloxacin bietet jedoch ein breiteres antibiotisches Profil als Tobramycin, was für Patienten, die eine entsprechende Prophylaxe benötigen, eine große Bedeutung hat. In der Regel reicht mit Levofloxacin/Dexamethason bereits eine einwöchige postoperative Therapie aus (Santen 2020a), während für Tobramycin/Dexamethason eine zweiwöchige Applikation erforderlich ist (Novartis 2019).

Das vorteilhaftere antibiotische Profil von Levofloxacin stellt zusammen mit der Verkürzung der antibiotischen Behandlungsdauer bei gleich effektiver Prophylaxe schwerwiegender postoperativer Komplikationen (Augenvorderkammerentzündung, Endophthalmitis) einen klinischen bedeutsamen Vorteil von Levofloxacin/Dexamethason im Vergleich zur zVT dar (weniger Belastung der Patienten, Reduktion der Gefahr der Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen). Daraus lässt sich ein klinisch bedeutsamer Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason ableiten, der sich auf der Basis der verfügbaren klinischen Daten jedoch nicht quantifizieren lässt. Hinzu kommt ein Zusatznutzen für den Endpunkt konjunktivale Hyperämie in der Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus (Hinweis: geringer Zusatznutzen). Für die Endpunktkategorie Morbidität liegt insgesamt ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** vor (Aussagekraft: **Hinweis**).

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Entsprechend der üblichen AMNOG-Methodik lässt sich kein Zusatznutzen von Levofloxacin/Dexamethason versus der zVT Tobramycin/Dexamethason ableiten.

Zusätzlich zeigte die Untersuchung der aktuellen Resistenzsituation okularer Isolate, dass zwischen den einzelnen für die postoperative Versorgung von ophtho-chirurgischen Patienten zur Verfügung stehenden Antibiotika erhebliche Unterschiede vorliegen. Insbesondere Levofloxacin zeichnete sich dabei durch ein vorteilhaftes Profil aus. Deshalb ist es wichtig, dass auch für die Ophthalmologie ein breites Angebot an Antibiotika zur Verfügung steht, um auf lokale Resistenzentwicklungen schnell und effektiv reagieren zu können. Nach 5. Kapitel § 5 Abs. 5 S. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) soll bei der Bewertung

von Antibiotika zusätzlich zur Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Für die Endpunktkategorie Resistenzsituation liegt ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** vor (Aussagekraft: **Anhaltspunkt**).

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunktkategorien zeigen sich aufgrund der Verkürzung von antibiotischer und Gesamt-Behandlungsdauer, der Reduktion konjunktivaler Hyperämien bei Patienten mit Diabetes mellitus sowie der Betrachtung der Resistenzsituation bedeutsame patientenrelevante Vorteile von Levofloxacin/Dexamethason, denen keinerlei Nachteile gegenüberstehen. Insgesamt liegt für Levofloxacin/Dexamethason ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Prävention und Behandlung von Entzündungen und Prophylaxe von Infektionen nach Kataraktoperationen bei erwachsenen Patienten, für die eine antibiotische Therapie angezeigt ist	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 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 Surrogate-Threshold-Effekts (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

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.

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
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Aragona P., Postorino E. I. und Aragona E. 2020. *Post-surgical management of cataract: Light and dark in the 2020s*. European Journal of Ophthalmology 0 (0), S. 1-4.
2. Asbell P. A. und DeCory H. H. 2018. *Antibiotic resistance among bacterial conjunctival pathogens collected in the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms (ARMOR) surveillance study*. PloS one 13 (10), S. e0205814.

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

3. Bandello F., Coassin M., Di Zazzo A. et al. 2020. *One week of levofloxacin plus dexamethasone eye drops for cataract surgery: an innovative and rational therapeutic strategy*. Eye (London, England) 34 (11), S. 2112–2122.
4. Behndig A., Cochener B., Guell J. L. et al. 2013. *Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery: overview of current practice patterns in 9 European countries*. Journal of cataract and refractive surgery 39 (9), S. 1421–1431.
5. Bielory L. 2008. *Ocular symptom reduction in patients with seasonal allergic rhinitis treated with the intranasal corticosteroid mometasone furoate*. Ann Allergy Asthma Immunol. 0 (100), S. 272–279.
6. Bodaghi B. und WEBER M. E. 2005. *Comparison of the efficacy and safety of two formulations of diclofenac sodium 0.1% eye drops in controlling postoperative inflammation after cataract surgery*. European Journal of Ophthalmology 15 (6), S. 702–711.
7. ClinicalTrialsGov 2020. *Levo-Dexa vs. Tobra+Dexa for Prevention and Treatment of Inflammation and Prevention of Infection in Cataract Surgery (LEADER7)*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03739528>, abgerufen am: 09.11.2020.
8. Duan F., Wu K., Liao J. et al. 2016. *Causative Microorganisms of Infectious Endophthalmitis: A 5-Year Retrospective Study*. Journal of ophthalmology 2016, S. 6764192.
9. EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 2020. *An international, multicenter, randomized, blinded-assessor, parallel-group clinical study comparing eye drops of combined LEvofloxAcin + DExamethasone foR 7 days followed by dexamethasone alone for an additional 7 days vs. tobramycin + dexamethasone for 14 days for the prevention and treatment of inflammation and prevention of infection associated with cataract surgery in adults – LEADER 7*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000286-36, abgerufen am: 09.11.2020.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. *Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBv: Bromfenac*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1853/2012-01-19_AM-RL-XII_Bromfenac_ZD.pdf, abgerufen am: 15.07.2020.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Voretigen Neparvovec*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6053/2019-10-17_AM-RL-XII_Voretigen-Neparvovec_D-436_TrG.pdf, abgerufen am: 10.11.2020.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-195*.

Levofloxacin und Dexamethason zur Behandlung von Entzündungen sowie zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Stand: 24. November 2020.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2303/VerfO_2020-07-16_iK-2020-11-24.pdf, abgerufen am: 01.12.2020.
14. Gentile R. C., Shukla S., Shah M. et al. 2014. *Microbiological spectrum and antibiotic sensitivity in endophthalmitis: a 25-year review.* *Ophthalmology* 121 (8), S. 1634–1642.
15. Grzybowski A., Brona P. und Kim S. J. 2017. *Microbial flora and resistance in ophthalmology: a review.* *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 255 (5), S. 851–862.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020.* Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf, abgerufen am: 05.11.2020.
17. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2019. *An International, Multicenter, Randomized, Blinded-assessor, Parallel-group Clinical Study Comparing Eye Drops of Combined LEvofloxAcin + DExamethasone foR 7 Days Followed by Dexamethasone Alone for an Additional 7 Days vs. Tobramycin + Dexamethasone for 14 Days for the Prevention and Treatment of Inflammation and Prevention of Infection Associated With Cataract Surgery in Adults - LEADER 7.* Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739528>, abgerufen am: 09.11.2020.
18. Juthani V. V., Clearfield E. und Chuck R. S. 2017. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs versus corticosteroids for controlling inflammation after uncomplicated cataract surgery.* *The Cochrane database of systematic reviews* 7 (7), S. CD010516.
19. Kelkar A., Kelkar J., Mehta H. et al. 2018. *Cataract surgery in diabetes mellitus: A systematic review.* *Indian journal of ophthalmology* 66 (10), S. 1401–1410.
20. Lin L., Duan F., Yang Y. et al. 2019. *Nine-year analysis of isolated pathogens and antibiotic susceptibilities of microbial keratitis from a large referral eye center in southern China.* *Infection and drug resistance* 12, S. 1295–1302.
21. Lin L., Mei F., Liao J. et al. 2020. *Nine-Year Analysis of Isolated Pathogens and Antibiotic Susceptibilities of Infectious Endophthalmitis from a Large Referral Eye Center in Southern China.* *Infection and drug resistance* 13, S. 493–500.
22. Lin Y.-H., Kang Y.-C., Hou C.-H. et al. 2017. *Antibiotic susceptibility profiles of ocular and nasal flora in patients undergoing cataract surgery in Taiwan: an observational and cross-sectional study.* *BMJ open* 7 (8), S. e017352.

23. Liu C., Ji J., Wang Z. et al. 2020. *Microbiological Isolates and Antibiotic Susceptibilities in Cases of Posttraumatic Endophthalmitis: A 15-Year Review*. Journal of ophthalmology 2020, S. 5053923.
24. Masumoto H., Tabuchi H., Yoneda T. et al. 2019. *Severity Classification of Conjunctival Hyperaemia by Deep Neural Network Ensembles*. Journal of ophthalmology 2019, S. 7820971.
25. National institute for health and care excellence (NICE) 2017. *Cataracts in adults: management*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng77>, abgerufen am: 25.06.2020.
26. Novartis Pharma GmbH (Novartis) 2019. *Fachinformation TOBRADEX®: Stand: August 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009429>, abgerufen am: 02.11.2020.
27. Nowak M. S., Grzybowski A., Michalska-Małecka K. et al. 2019. *Incidence and Characteristics of Endophthalmitis after Cataract Surgery in Poland, during 2010-2015*. International journal of environmental research and public health 16 (12), S. 1–10.
28. NTC S.r.l. 2018. *Clinical Trial Protocol. An international, multicenter, randomized, blinded-assessor, parallel-group clinical study comparing eye drops of combined LEvofloxAcin + DExamethasone foR 7 days followed by dexamethasone alone for an additional 7 days vs. tobramycin + dexamethasone for 14 days for the prevention and treatment of inflammation and prevention of infection associated with cataract surgery in adults - LEADER 7*.
29. NTC S.r.l. 2019a. *Clinical Study Report: An international, multicenter, randomized, blinded-assessor, parallel-group clinical study comparing eye drops of combined LEvofloxAcin + DExamethasone foR 7 days followed by dexamethasone alone for an additional 7 days vs. tobramycin + dexamethasone for 14 days for the prevention and treatment of inflammation and prevention of infection associated with cataract surgery in adults – LEADER 7 (LEADER 7)*. Data on file.
30. NTC S.r.l. 2019b. *Statistical Analysis Plan V2.0. An international, multicenter, randomized, blinded-assessor, parallel-group clinical study comparing eye drops of combined LEvofloxAcin + DExamethasone foR 7 days followed by dexamethasone alone for an additional 7 days vs. tobramycin + dexamethasone for 14 days for the prevention and treatment of inflammation and prevention of infection associated with cataract surgery in adults – LEADER 7*.
31. Porela-Tiihonen S., Kokki H., Kaarniranta K. et al. 2016. *Recovery after cataract surgery*. Acta Ophthalmologica 94 (A2), S. 1–34.
32. Santen Oy (Santen) 2020a. *Fachinformation Ducressa 1 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung. Stand September 2020*.
33. Santen Oy (Santen) 2020b. *Post-hoc analysis for German HTA Dossier - LEADER-7 study*.

34. Ursapharm 2020. *Fachinformation Dexamethason-Gentamicin Augentropfen/-salbe*: Stand: Januar 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003724>, abgerufen am: 14.05.2020.
35. Wai Y. Z., Fiona Chew L. M., Mohamad A. S. et al. 2018. *The Malaysian cataract surgery registry: incidence and risk factors of postoperative infectious endophthalmitis over a 7-year period*. International journal of ophthalmology 11 (10), S. 1685–1690.
36. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. Journal of the Medical Library Association : JMLA 94 (4), S. 451–455.
37. Ylinen P., Holmström E., Laine I. et al. 2018. *Anti-inflammatory medication following cataract surgery: a randomized trial between preservative-free dexamethasone, diclofenac and their combination*. Acta Ophthalmologica 96 (5), S. 486–493.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.11.2020	
Zeitsegment	1974 to 2020 November 06	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Disease terms		
1	exp cataract/	59323
2	cataract surgery.mp	23959
3	(phacoemulsification or phaco).mp	16935
4	intraocular lens.mp	18859
5	(cataract extraction).mp	38572
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	96197
Study design terms		
7	placebo.mp.	464759
8	"random".tw.	1601819
9	"double-blind*".tw.	215164
10	7 or 8 or 9	1860147
Intervention terms		
11	Ducessa.mp.	0
12	Levofloxacin.mp.	38792
13	138199-71-0.mp.	1
14	"149096".mp.	7
15	12 or 13 or 14	38793
16	Dexamethasone.mp.	166744
17	MK-125.mp.	2
18	NSC 34521.mp.	1
19	50-02-2.mp.	4
20	"5743".mp.	436
21	16 or 17 or 18 or 19 or 20	167173
22	11 or (15 and 21)	913
Final facets		
23	6 and 10 and 22	11
Limits		
24	limit 23 to (english or german)	9

25	remove duplicates from 24	9
----	---------------------------	---

Datenbankname		Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		09.11.2020
Zeitsegment		1946 to November 06, 2020
Suchfilter		Filter für randomisierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Disease terms		
1	exp cataract/	29108
2	cataract surgery.mp	19311
3	(phacoemulsification or phaco).mp	13570
4	intraocular lens.mp	14129
5	(cataract extraction).mp	26994
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	64885
Study design terms		
7	placebo*.mp.	233598
8	random*.tw.	1170613
9	"double-blind*".tw.	153230
10	7 or 8 or 9	1277540
Intervention terms		
11	Duressa.mp.	0
12	Levofloxacin.mp.	8238
13	138199-71-0.mp.	0
14	"149096".mp.	12
15	12 or 13 or 14	8240
16	Dexamethasone.mp.	72599
17	MK-125.mp.	3
18	NSC 34521.mp.	2
19	50-02-2.mp.	9
20	"5743".mp.	265
21	16 or 17 or 18 or 19 or 20	72831
22	11 or (15 and 21)	42
Final facet		
23	6 and 10 and 22	4
Limits		
24	limit 13 to (english or german)	3
25	remove duplicates from 24	3

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.11.2020	
Zeitsegment	until November 2020	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Disease terms		
1	exp cataract/	1393
2	cataract surgery.mp	4748
3	(phacoemulsification or phaco).mp	3212
4	intraocular lens.mp	2208
5	(cataract extraction).mp	3193
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	7504
Intervention terms		
7	Duressa.mp.	0
8	Levofloxacin.mp.	1714
9	138199-71-0.mp.	3
10	"149096".mp.	0
11	8 or 9 or 10	1715
12	Dexamethasone.mp.	12193
13	MK-125.mp.	0
14	NSC 34521.mp.	1
15	50-02-2.mp.	107
16	"5743".mp.	27
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	12221
18	7 or (11 and 17)	20
Final facet		
19	6 and 9	10
20	remove duplicates from 10	10

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 etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	09.11.2020
Suchstrategie	(Levofloxacin AND dexamethasone) OR Ducessa
Filter	keine
Treffer	10

Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU clinical trials register

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	09.11.2020
Suchstrategie	(Levofloxacin AND dexamethasone) OR Ducessa
Filter	keine
Treffer	2

Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im ICTRP Search portal

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	09.11.2020
Suchstrategie	(Levofloxacin AND dexamethasone) OR Ducessa
Filter	keine
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Keine im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen.

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

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

Nr	Identifizier	Titel	Ausschlussgrund
1	2018-001149-15 / LevoDesa_05-2017	Aqueous humour concentrations after topical application of combined levofloxacin dexamethasone eye drops and of its single components: a randomized, assessor-blinded, parallel-group study in patients... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001149-15	A3
2	NCT04371445 / 4-29-2020	Dextenza in the Post-op Management of Vitreoretinal Surgeries https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04371445	A2
3	NCT02551796 / 2015-001	Early Changes Among FLEx, LASIK and FS-LASIK https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551796	A2
4	NCT02540785 / 2014-005	Early Changes Between Lenticule Extraction and Small-Incision Lenticule Extraction https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540785	A2
5	NCT04035369 / EPIIC / 2018-000286-36	Endophthalmitis Post Intravitreal Injections https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000286-36/ES/	A2
6	EUCTR2018-001149-15-IT	Evaluation of aqueous humor concentrations after local application of combined levofloxacin-dexamethasone eye drops and of its single components: randomized, parallel group, with blinded evaluator in patients undergoing cataract surgery http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001149-15-IT	A3
7	NCT03740659 / LevoDesa_05-2017	Evaluation Of Aqueous Humor Of Levofloxacin-Dexamethasone Eye Drops And Of Its Components In Patients Undergoing Cataract Surgery https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740659	A3
8	NCT03833908 / VF-OS-002/2018	Evaluation of the Performance of MAF-1217 on Cataract Surgery https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833908	A2
9	ISRCTN61649292	Intensified treatment for tuberculous meningitis to reduce mortality http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN61649292	A1
10	NCT04200651 / 146602	Prospective Study on DEXTENZA(r) Safety And Efficacy Following Concomitant MIGS and Cataract Surgery	A2

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04200651	
11	NCT00250718 / INST 1003C	Study: Treatment of Relapsed Lymphoid Malignancies With an Anti-Angiogenic Approach https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00250718	A1
12	NCT02528123 / LoVC-004	VisuMax Femtosecond Laser Small Incision Lenticule Extraction for the Correction of High Myopia https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528123	A2
13	NCT03740659	Evaluation Of Aqueous Humor Of Levofloxacin-Dexamethasone Eye Drops And Of Its Components In Patients Undergoing Cataract Surgery http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03740659	A3
14	NCT00250718	Study: Treatment of Relapsed Lymphoid Malignancies With an Anti-Angiogenic Approach http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00250718	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-75 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 4-75 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LEADER-7
(Studiennummer_04-2017)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Studienziel: Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nachweis der Nichtunterlegenheit von Levofloxacin/Dexamethason-Augentropfen als Fixkombination für sieben Tage, gefolgt von Dexamethason-Augentropfen allein für weitere sieben Tage gegenüber der Standardbehandlung Tobramycin/Dexamethason-Augentropfen für 14 Tage in der Prävention und Behandlung postoperativer okularer Entzündungen und der Prävention von Infektionen <p><u>Studienziel: Sicherheit und Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheit von Levofloxacin/Dexamethason-Augentropfen Verträglichkeit von Levofloxacin/Dexamethason-Augentropfen <p><u>Studienziel: Compliance</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Beurteilung der Compliance mit der verordneten Behandlung <p><u>Statistische Hypothesen:</u> Die folgenden Nichtunterlegenheits-Hypothesen wurden getestet: $H_0: \pi_T - \pi_S \leq -\Delta$ (Nullhypothese) $H_1: \pi_T - \pi_S > -\Delta$ (alternative Hypothese) Dabei entsprechen π_T und π_S den Anteilen der Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung in der Interventions- bzw. der Kontrollgruppe. Die Nichtunterlegenheitsgrenze beträgt $\Delta = 10\%$.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, Untersucher-verblindete Phase-III-Parallelgruppenstudie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> Das Studienprotokoll wurde am 12. Juli 2018 entsprechend der Ergebnisse des Reviews des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) angepasst. Diese Änderungen erfolgten vor Einschluss des ersten Patienten am 3. September 2018. <ul style="list-style-type: none"> Einschlusskriterium 3 wurde geändert, um klarzustellen, dass die Studie Patienten einschließen sollte, bei denen die Kataraktoperation noch nicht durchgeführt worden war. Dabei wurde festgelegt,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dass die Patienten zwar vor der geplanten, aber noch nicht durchgeführten Operation in die Studie aufgenommen werden sollten, aber nur die Patienten, bei denen die Operation ohne Komplikationen abgeschlossen wurde, anschließend zu randomisieren waren.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterium 9, das sich zuvor auf Kontraindikationen zur okulären Behandlung mit Levofloxacin, Tobramycin oder Dexamethason im Allgemeinen bezog, wurde geändert, um alle spezifischen Kontraindikationen der Studienbehandlungen, wie sie in der jeweiligen Fachinformation oder der Prüfarztbroschüre (IB) beschrieben werden, zu erfassen. - Ausschlusskriterium 11 wurde geändert. Der Einschluss bei Teilnahme an einer früheren klinischen Studie war jetzt möglich, wenn zwischen dem Ende der Behandlung in der vorherigen Studie und dem Beginn der Behandlung in dieser Studie mindestens fünf Halbwertszeiten des in der früheren Studie verwendeten Prüfpräparats vergangen waren. - Vorübergehende Unterbrechungen der Studienbehandlung und Dosisänderungen sind im Protokoll nicht vorgesehen. Es wurden zusätzliche Informationen hinzugefügt, die die Bedingungen für einen dauerhaften Abbruch der Behandlung festlegten. - Das geänderte Protokoll stellte auch klar, dass die Prüfung der Sehschärfe nach örtlicher Praxis stattfindet. Die für den Studieneinschluss erforderliche Mindestsehschärfe des kontralateralen Auges (Ausschlusskriterium 8) wurde dementsprechend geändert und richtet sich nun nach verschiedenen Standards. • Änderungen der statistischen Methodik gegenüber dem Studienprotokoll: <ul style="list-style-type: none"> - Zentren-Pooling: Für die nach Zentren stratifizierte Analyse und die Subgruppenanalyse nach Zentren wurden alle Zentren, die weniger als 10 Patienten eingeschlossen hatten, nach Ländern gepoolt (bisher weniger als 15 Patienten). - Die Sehschärfe wurde nach Dezimaleinheiten anstelle der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)- (20 Fuß) Skala analysiert. - Eine kategorische Analyse der lokalen Verträglichkeit (d.h. eine globale Bewertung an Tag 15) wurde hinzugefügt. - Die Dauer (Tage) der Exposition gegenüber der Studienbehandlung, die kumulative Dosis der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienbehandlung und die mittlere Tagesdosis der Studienbehandlung wurden dargestellt, wobei zusätzliche Gaben ausgeschlossen wurden (am Tag 0, am Tag 8 für Periode 1, am Tag 15 für Periode 2).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Inzidenz der Endophthalmitis wurde nach Visite (d.h. nach 3, 7 und 14 Tagen Behandlung) erfasst (statt während der Studie insgesamt). - Begleitmedikamente wurden in Medikamente vor der Operation (d.h. Medikamente mit einem Enddatum gleich oder vor dem Operationsdatum) und Begleitmedikamente, die nach der Operation weiter verabreicht oder neu verabreicht wurden, eingeteilt. Begleitmedikamente werden jetzt nach WHO ATC-Klasse und bevorzugter Begriff (Preferred Term, PT) ohne Status „laufend“ präsentiert. Notfallmedikamente werden nach WHO ATC-Klasse und PT ohne Status „laufend“ präsentiert. - Auf Forest Plots für die Subgruppenanalyse nach Zentren wurde verzichtet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor der Operation: <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliches Einverständnis nach Aufklärung 2. Männlich oder weiblich, Alter ≥ 40 Jahre 3. Geplante Operation des senilen oder präsenilen grauen Stars (noch nicht durchgeführt) 4. Bereitschaft, den Gebrauch von Kontaktlinsen für die gesamte Dauer der Studie zu unterbrechen 5. Fähigkeit und Bereitschaft, den Studienverfahren zu folgen 6. Patientinnen mussten postmenopausal sein (24 Monate Amenorrhoe), chirurgisch steril oder bereit sein, eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. • Nach der Operation: <ol style="list-style-type: none"> 7. Operation ohne Komplikationen abgeschlossen <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Augenleiden, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Wirksamkeit und/oder Sicherheitsuntersuchungen beeinträchtigen können (z. B. Augenerpes, Blepharitis, Bindehautentzündung, Uveitis, Keratitis, diabetische Retinopathie, retinale Venenverschlüsse, retinale Vaskulitis, retinale angiomatöse Proliferation,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Pseudoexfoliationssyndrom, intraoperatives Floppy Iris Syndrom, usw.)</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Bilaterale Kataraktoperation 3. Behandlung mit Prostaglandinanaloga oder intravitrealen Anti-VEGF-Injektionen (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) 4. Systemische Erkrankungen, die mit den Ergebnissen der Studie interferieren können (z.B. rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Morbus Behçet, systemischer Lupus erythematoses, Sklerodermie mit starker Beteiligung der Augen usw.) 5. Jeder Zustand, der die korrekte Gabe von Augentropfen beeinträchtigen kann 6. Augenoperationen am Studienauge (einschließlich Laseroperationen) in den drei Monaten vor dem Screening 7. Monokulare Patienten 8. Sehschärfe (VA) < 20/80 des kontralateralen Auges, gemessen als ETDRS oder Snellen 20 Fuß, entspricht 0,25 in Dezimaldarstellung 9. Kontraindikationen für eine okuläre Behandlung mit Tobradex, Maxidex oder Levofloxacin/Dexamethason: <ul style="list-style-type: none"> ○ Herpes-simplex-Keratitis, Vaccinia, Varizellen und andere Viruserkrankungen der Hornhaut und der Konjunktiva ○ Pilz- und mykobakterielle Erkrankungen der Augenstrukturen oder unbehandelte parasitäre Augeninfektionen ○ Unkontrollierte intraokulare Hypertonie ○ Unkontrolliertes Glaukom 10. Überempfindlichkeit gegenüber dem Studienprodukt oder seiner Hilfsstoffe. 11. Teilnahme an anderen klinischen Studien, wenn nicht mindestens fünf Halbwertszeiten des in den vorangegangenen Studien verwendeten Arzneimittels zwischen dem Ende der Behandlung in der vorherigen Studie und dem Beginn der Behandlung in dieser klinischen Studie liegen. 12. Schwangerschaft oder Stillzeit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war NTC S.r.l., Mailand (Italien). Die Studie wurde an 51 Zentren in vier Ländern durchgeführt.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder	<p>Die Probanden wurden in einem Verhältnis von 1:1 in einen der beiden folgenden Behandlungsarme randomisiert: <u>Interventionsarm:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacin + Dexamethason-Natriumphosphat (L-DSP)-Augentropfenlösung für 7 Tage, 1 Tropfen - 4-mal täglich (Uhrzeit: 8:00, 13:00, 18:00 und 23:00 ± 30 Minuten), gefolgt von Dexamethason-Augentropfen allein (Maxidex[®]) für weitere sieben Tage, 1 Tropfen - 4-mal täglich (Uhrzeit: 8:00, 13:00, 18:00 und 23:00 ± 30 Minuten) <p><u>Kontrollarm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tobramycin + Dexamethason Augentropfensuspension (Tobradex[®]) für 14 Tage, 1 Tropfen – 4-mal täglich (Uhrzeit: 8.00, 13.00, 18.00 und 23.00 Uhr ± 30 Minuten) <p>In beiden Armen begannen die Patienten mit der Behandlung entsprechend der lokalen klinischen Praxis, d.h. entweder unmittelbar nach der Randomisierung bei Patienten, die nach der Operation nicht bandagiert waren, oder kurz nach Abnahme des Augenverbandes. Die am Operationstag verabreichten Dosen wurden als zusätzlich zum vollständigen Dosierungsschema des Protokolls (4 Gaben pro Tag über 14 Tage) betrachtet. Das Fehlen von mehr als einer Dosis pro Tag oder mehr als drei Dosen pro Woche wurde als schwerwiegende Protokollabweichung angesehen. Die Patienten wurden angewiesen, die nicht applizierten Dosen und den Grund dafür in ein Tagebuch einzutragen.</p>
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	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Wirksamkeit</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Primäres Zielkriterium:</u> <ul style="list-style-type: none"> – Anteil der Patienten ohne Anzeichen von Entzündung in der vorderen Augenkammer (Summe von Zell- und Flare-Score = 0) nach 14 Behandlungstagen ○ <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> – Inzidenz von Endophthalmitis nach 3, 7 und 14 Behandlungstagen – Anteil der Patienten ohne Anzeichen von Entzündung in der vorderen Augenkammer nach 3 und 7 Behandlungstagen – Anteil der Patienten mit konjunktivalem Hyperämie-Score gleich 0 nach 3, 7 und 14 Behandlungstagen – Anteil der Patienten mit okularem Symptom-Gesamtscore (TOSS) gleich 0 nach 3, 7 und 14 Behandlungstagen – Anteil der Patienten mit okluarem Schmerz-/Diskomfort-Score gleich 0 nach 3, 7 und 14 Behandlungstagen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten, die eine Rescuetherapie (Erfordernis einer Notfalltherapie) während Behandlung erhielten • <u>Sicherheit und Verträglichkeit</u> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Patienten mit einem signifikanten Anstieg (>6 mmHg) des intraokularen Drucks (IOP) nach 3, 7 und 14 Behandlungstagen - Anzahl der Patienten mit einer Abnahme der Sehschärfe nach 3, 7 und 14 Behandlungstagen - Inzidenz von unerwünschten Ereignissen - Allgemeine Evaluierung der Verträglichkeit auf einer 4-Punkte-Skala - Brennen, Stechen, verschwommenes Sehen auf einer 4-Punkte-Skala • <u>Compliance:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Gaben der Prüfmedikation gemäß Patiententagebuch
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Einschluss des ersten Patienten wurden die Zielkriterien nicht mehr geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es war geplant 800 Patienten in die Studie einzuschließen, 400 Patienten im Interventionsarm und 400 Patienten im Kontrollarm.</p> <p>Eine Fallzahl von 362 in jeder Gruppe war erforderlich, um die Nichtunterlegenheit der Intervention im Vergleich zur Standardtherapie (d.h. die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls als Differenz der Proportionen, $\pi_T - \pi_S > -0,10$) mit einer 80 %igen Aussagekraft bei Anwendung eines Zweigruppen-Normal-Approximationstests für große Stichproben mit einer einseitigen Signifikanzschwelle von 0,025 zu bestimmen. Dabei wurde angenommen, dass die erwartete Differenz der Proportionen 0 ist und die Proportion in der Kontrollgruppe 0,64 beträgt.</p> <p>Unter Berücksichtigung einer erwarteten Drop-out-Rate von 10 % wurde die Fallzahl auf 800 Patienten angepasst.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 einer der beiden Behandlungsgruppen entsprechend einer Randomisierungsliste und stratifiziert nach Zentren zugeteilt. Die Randomisierungsnummern wurden mit Verfahren generiert, die sicherstellten, dass die Behandlungszuordnung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unverzerrt war. Eine Patientenrandomisierungsliste wurde mit einem validierten System, das automatisch die Randomisierungsnummern zuteilte, erstellt.</p> <p>Patienten, die alle Auswahlkriterien erfüllten, wurden nach der Operation mit einem interaktiven Web Response System/Voice Response System (IWRS/IVRS), das den Patienten eine mit dem Behandlungsarm verknüpfte Randomisierungsnummer zuteilte, randomisiert.</p> <p>Das nicht verblindete Personal des Prüfzentrums hatte entweder das IWRS oder das IVRS zu verwenden, um die Studienbehandlung, die dem Patienten gegeben werden soll, zu ermitteln.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Zentren stratifiziert.
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Die Randomisierung erfolgte mit einem interaktiven Web Response System/Voice Response System (IWRS/IVRS), das den Patienten eine mit dem Behandlungsarm verknüpfte Randomisierungsnummer zuteilte.
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Eine Patientenrandomisierungsliste wurde mit einem validierten System, das automatisch die Randomisierungsnummern zuteilte, erstellt.</p> <p>Das nicht verblindete Personal des Prüfzentrums hatte entweder das IWRS oder das IVRS zu verwenden, um die Studienbehandlung, die dem Patienten gegeben werden soll, zu ermitteln.</p>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Die Patienten waren nicht verblindet.</p> <p>b) Die behandelnden Ärzte waren nicht verblindet.</p> <p>c) Die Untersucher, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Nicht-Unterlegenheit wird durch Berechnung der zweiseitigen 95-% Konfidenzintervalle der Differenzen zwischen den beiden Proportionen $\pi_T - \pi_S$ bei Anwendung eines Zweigruppen-Normal-Approximationstests für große Stichproben beurteilt. Die Nichtunterlegenheit wird erreicht, wenn das 95 %-Konfidenzintervall die prädefinierte Nichtunterlegenheitsschwelle von $\Delta = -0,10$ nicht unterschreitet und komplett rechts von diesem Grenzwert liegt (d.h. Nichtunterlegenheit wird gezeigt, wenn der untere Grenzwert des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls der Differenz $> -0,10$ ist).</p> <p>Liegt das 95 %-Konfidenzintervall komplett auf der rechten Seite von 0, kann die Interventionsbehandlung auf einem 5 %-Signifikanzniveau als wirksamer als die Kontrolltherapie angesehen werden.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt waren Subgruppenanalysen nach Zentrum geplant. Für diese Subgruppenanalyse wurden die Zentren, die weniger als 10 Patienten eingeschlossen hatten, nach Ländern gepoolt.</p> <p>Für den primären Endpunkt war eine Sensitivitätsanalyse stratifiziert nach Zentren geplant. Für diese Stratifizierung wurden die Zentren, die weniger als 10 Patienten eingeschlossen hatten, nach Ländern gepoolt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Für die Aufnahme in diese Studie wurden 863 Patienten gescreent. Davon wurden 51 Patienten vor oder nach der Operation wieder ausgeschlossen: 20 Patienten widerriefen ihr Einverständnis, 15 erfüllten die Screening-Kriterien nicht, bei 16 Patienten lagen sonstige Gründe vor. Vier weitere Patienten, die erfolgreich operiert wurden, wurden ebenfalls nicht randomisiert (Gründe: 1x Nicht-Verfügbarkeit der Studienmedikation, 2x Operation mit dem Femto-Laser (Protokollverletzung) und 1x, weil der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes nicht in der Lage war, die Prüfplananforderungen zu befolgen.</p> <p>808 Patienten wurden randomisiert. 20 Patienten wurden nicht behandelt. Es verblieben 788 behandelte Patienten. 780 Patienten schlossen die Studie planmäßig ab. 776 schlossen die Studie planmäßig ab und erhielten die vollständige Studienbehandlung.</p>
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<p>a)</p> <p>Levofloxacin/Dexamethason n=403</p> <p>Tobramycin/Dexamethason n=405</p> <p>b)</p> <p>Levofloxacin/Dexamethason n=395</p> <p>Tobramycin/Dexamethason n=393</p> <p>c)</p> <p>Levofloxacin/Dexamethason n=395</p>

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	Tobramycin/Dexamethason n=393
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Nicht randomisiert n=4</p> <p>Entscheidung des Prüfarztes n=1</p> <p>Prüfplanverletzung n=2</p> <p>Andere Gründe n=1</p> <p>Nicht behandelt n=20</p> <p>Levofloxacin/Dexamethason n=8</p> <p>Gründe:</p> <p>Rücknahme des Einverständnisses n=6</p> <p>Unerwünschtes Ereignis n=0</p> <p>Protokollverletzung n=1</p> <p>Entscheidung des Prüfarztes n=1</p> <p>Tobramycin/Dexamethason n=12</p> <p>Gründe:</p> <p>Rücknahme des Einverständnisses n=8</p> <p>Unerwünschtes Ereignis n=1</p> <p>Protokollverletzung n=1</p> <p>Entscheidung des Prüfarztes n=2</p> <p>Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben:</p> <p>Levofloxacin/Dexamethason n=7</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n=5 • Verlust des Kontaktes n=1 • Entscheidung des Patienten n=1 <p>Einer dieser 7 Patienten brach zwar die Behandlung ab, schloss aber die Studie ab.</p> <p>Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben:</p> <p>Tobramycin/Dexamethason n=5</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n=2 • Verlust des Kontaktes n=1 • Entscheidung des Patienten n=2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Drei dieser 5 Patienten brachen zwar die Behandlung ab, schlossen aber die Studie ab.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Am 3. September 2018 wurde der erste Patient in die Studie eingeschlossen. Die letzte Visite des letzten Patienten erfolgte am 19.12.2018.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant mit der letzten Visite des letzten Patienten beendet. Die Analyse erfolgte wie geplant.
a: nach CONSORT 2010.		

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

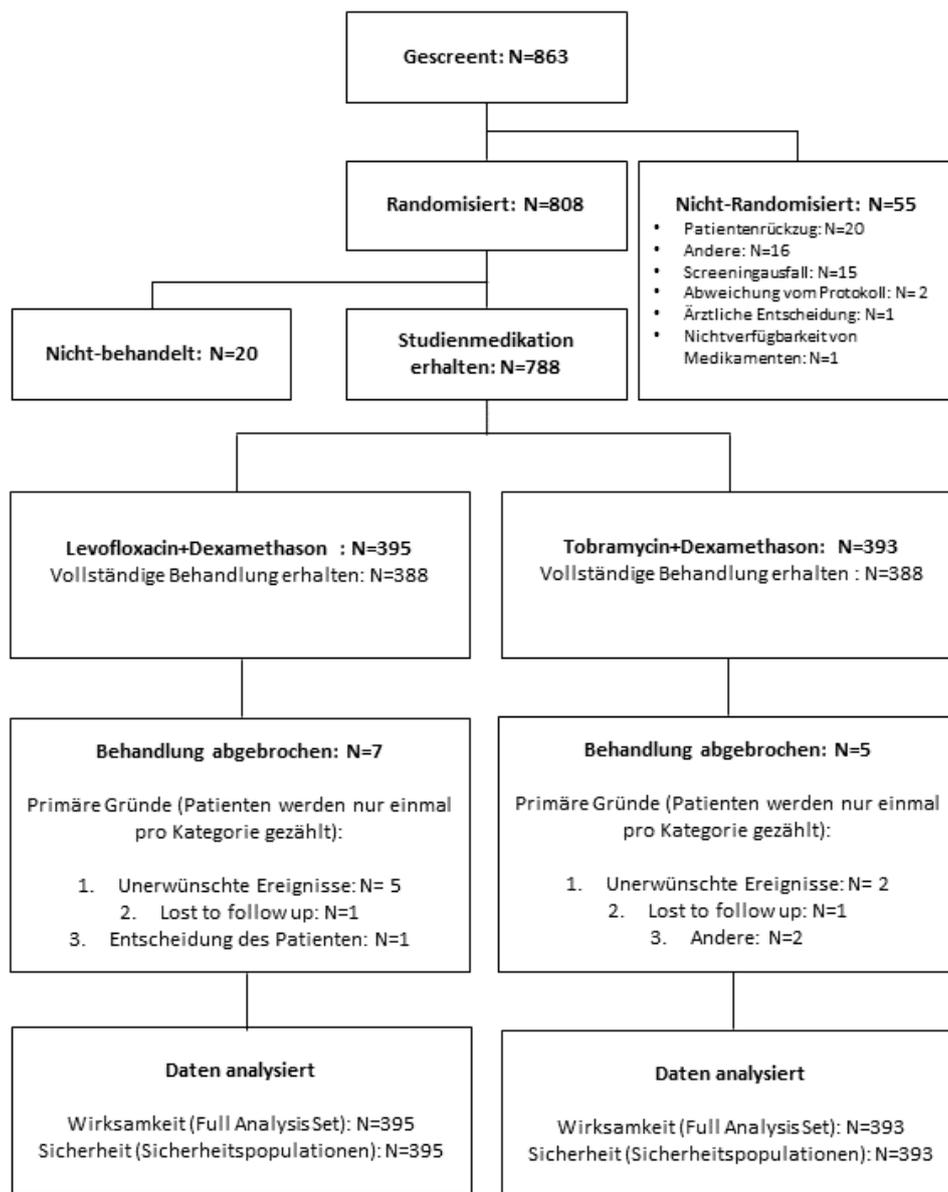


Abbildung 3: Patienten-Disposition in der Studie LEADER-7

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LEADER-7

Studie: LEADER-7

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
NTC S.r.l., CLINICAL STUDY REPORT An international, multicenter, randomized, blinded-assessor, parallel-group clinical study comparing eye drops of combined LEvofloxAcin + DEXamethasone foR 7 days followed by dexamethasone alone for an additional 7 days vs. tobramycin + dexamethasone for 14 days for the prevention and treatmentof inflammation and prevention of infection associated with cataract surgery in adults – LEADER 7; EudraCT: 2018-000286-36. 22.03.2019, 2019	A
NTC S.r.l., CLINICAL TRIAL PROTOCOL, Version 2 An international, multicenter, randomized, blinded-assessor, parallel-group clinical study comparing eye drops of combined LEvofloxAcin + DEXamethasone foR 7 days followed by dexamethasone alone for an additional 7 days vs. tobramycin + dexamethasone for 14 days for the prevention and treatmentof inflammation and prevention of infection associated with cataract surgery in adults – LEADER 7; EudraCT: 2018-000286-36. 12. Juli 2018, 2018	B
NTC S.r.l., STATISTICAL ANALYSIS PLAN, final version 2.0 An international, multicenter, randomized, blinded-assessor, parallel-group clinical study comparing eye drops of combined LEvofloxAcin + DEXamethasone foR 7 days followed by dexamethasone alone for an additional 7 days vs. tobramycin + dexamethasone for 14 days for the prevention and treatmentof inflammation and prevention of infection associated with cataract surgery in adults – LEADER 7; EudraCT: 2018-000286-36. 10.01.2019, 2019	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:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

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 bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten kannten ihre Behandlungsallokation.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Ärzte im Prüfzentrum kannten die Behandlungsallokation. Die Ärzte, die die Studienparameter erhoben, waren jedoch für die Behandlungszuordnung der Patienten verblindet.

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 neinAngaben 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:

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Die Gruppenzuteilung der Patienten erfolgte mit einem Web Response System/Voice Response System (IWRS/IVRS). Die Patienten kannten ihre Behandlungsallokation. Die Ärzte, die die Studienparameter erhoben, waren für die Behandlungszuordnung der Patienten verblindet. Die Berichterstattung der Ergebnisse erfolgte wie geplant. Weitere Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen konnten, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie LEADER-7 auf Studienebene wird deshalb als niedrig eingestuft. (A, B, C)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Gesamtüberleben (OS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte mit Kenntnis der Behandlungsallokation.

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:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte mit Kenntnis der Behandlungsallokation. Beim Gesamtüberleben handelt es sich jedoch um ein objektiv feststellbares Ereignis, so dass eine Verzerrung aufgrund der Kenntnis der Behandlungsallokation nicht zu erwarten ist. (A, B, C)

Endpunkt: ___Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ärzte, die die Untersuchung durchführten, waren verblindet.

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:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen konnten, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung wird deshalb als niedrig eingestuft. (A, B, C)

Endpunkt: Endophthalmitis

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ärzte, die den Endpunkt erhoben, waren verblindet.

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:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Bei der Endophthalmitis handelt es sich um eine schwere Entzündung des Auges, die objektiv feststellbar ist. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen konnten, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Endophthalmitis wird deshalb als niedrig eingestuft. (A, B, C)

Endpunkt: _____ **Konjunktivale Hyperämie** _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ärzte, die die Untersuchung durchführten, waren verblindet.

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:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Bei der konjunktivalen Hyperämie handelt es sich um eine sichtbare Veränderung der Bindehaut des Auges, die objektiv feststellbar ist. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt konjunktivale Hyperämie wird deshalb als niedrig eingestuft. (A, B, C)

Endpunkt: ___ Okularer Symptom-Gesamtscore (TOSS)_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht-Verblindung der Endpunkterheber (Patienten). Die Beurteilung der Ausprägung der Symptome erfolgte durch die Patienten selbst, die ihre Behandlungsallokation kannten.

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:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Beurteilung der Ausprägung der Symptome (Jucken/Brennen, Hyperämie, Tränenbildung) erfolgte durch die Patienten selbst, die ihre Behandlungsallokation kannten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, lagen nicht vor.

Aufgrund der Nicht-Verblindung der Endpunkterheber (Patienten) wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt TOSS als hoch eingestuft. (A, B, C)

Endpunkt: Okularer Schmerz-/Diskomfort-Score

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt. Die Beurteilung des Endpunktes erfolgte durch die Patienten, die ihre Behandlungszuordnung kannten.

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:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Beurteilung von okularem Schmerz/Diskomfort erfolgte durch die Patienten selbst, die ihre Behandlungsallokation kannten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, lagen nicht vor. Aufgrund der Nicht-Verblindung der Endpunkterheber (Patienten) wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt okularer Schmerz/Diskomfort als hoch eingestuft. (A, B, C)

Endpunkt: ____ **Erfordernis einer Notfalltherapie** _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ärzte, die die Untersuchungen durchführten, waren verblindet.

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:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen konnten, lagen nicht vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Erfordernis einer Notfalltherapie wird deshalb als niedrig eingestuft. (A, B, C)

Endpunkt: _____ Unerwünschte Ereignisse _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte durch die Prüfarzte auf der Basis von Berichten nicht verblindeter Patienten.

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:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte durch die Prüfarzte auf der Basis von Berichten nicht verblindeter Patienten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, lagen nicht vor. Wegen der Beteiligung der nicht-verblindeten Patienten an der Erfassung des Endpunkts wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft. (A, B, C)

Endpunkt: ____ Abnahme der Sehschärfe _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung der Sehschärfe erfolgte durch die Prüffärzte bei Untersuchungen mit aktiver Einbeziehung der nicht verblindeten Patienten.

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:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erfassung der Sehschärfe erfolgte durch die Prüffärzte bei Untersuchungen mit aktiver Einbeziehung der nicht verblindeten Patienten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, lagen nicht vor.

Wegen der Beteiligung der nicht-verblindeten Patienten an der Erfassung des Endpunkts wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft. (A, B, C)

Endpunkt: Lokale Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung der lokalen Verträglichkeit erfolgte durch die nicht verblindeten Patienten.

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:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Erfassung der lokalen Verträglichkeit erfolgte durch die nicht verblindeten Patienten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, lagen nicht vor.

Wegen der Beteiligung der nicht-verblindeten Patienten an der Erfassung des Endpunkts wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft. (A, B, C)

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

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

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: ___Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen konnten, lagen nicht vor.

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Patienten ohne Anzeichen einer Augenvorderkammerentzündung wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endophthalmitis

5. Verblindung der Endpunkterheber

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

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen konnten, lagen nicht vor.

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Patienten ohne Anzeichen einer
Augenvorderkammerentzündung wird als niedrig eingestuft.

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Tabelle 4-77: Übersicht der Präparate innerhalb der Fixkombinationen hinsichtlich der Erfüllung des Anwendungsgebiets von Duressa

Präparat	Anwendungsgebiet	Erfüllung der Kriterien			
		Vorbeugung von Entzündungen	Behandlung von Entzündungen	Vorbeugung von Infektionen	Nach Augenoperation
Tobramycin plus Dexamethason					
TOBRADEX®	Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren.	ja	ja	ja	ja
Gentamicin plus Dexamethason					
DEXAGENT-Ophtal®	Infektionen des vorderen Augenabschnittes mit Gentamicin-empfindlichen Erregern, z. B. bakterielle Entzündungen von Bindehaut, Hornhaut – ohne Epitheldefekt – und des Lidrandes, die eine stark entzündliche Reaktion aufweisen. Allergische, superinfizierte Entzündungen der Bindehaut und des Lidrandes.	nein	ja	nein	ja
DEXA GENTAMICIN®	Entzündung des vorderen Augenabschnittes, bei denen gleichzeitig eine durch Gentamicin-empfindliche Erreger verursachte Infektion vorliegt oder die Gefahr einer bakteriellen Infektion besteht. Superinfizierte, allergische Entzündungen der Bindehaut und des Lidrandes.	nein	ja	ja	ja
DEXAMYTREX®	Infektionen des vorderen Augenabschnittes mit Gentamicin-empfindlichen Erregern, z. B. bakterielle Entzündungen von Bindehaut, Hornhaut – ohne Epitheldefekt – und des Lidrandes, die eine stark entzündliche Reaktion aufweisen. Allergische, superinfizierte Entzündungen der Bindehaut und des Lidrandes.	nein	ja	nein	ja
Neomycin plus Dexamethason					
DISPADEX®	Infektionen des vorderen Augenabschnittes verursacht durch Neomycin empfindlichen Erregern, z.B. bakterielle Konjunktivitis, die gleichzeitig einer Glucocorticoid-Behandlung bedürfen.	nein	ja	ja	ja
Neomycin, Polymyxin-B plus Dexamethason					

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

ISOPTO-MAX®	Entzündungen des vorderen Augenabschnittes, die der Behandlung mit einem Corticoid bedürfen und bei denen gleichzeitig eine durch Polymyxin-B- und/oder Neomycinempfindliche Erreger verursachte Infektion des äußeren Auges vorliegt oder die Gefahr einer bakteriellen Infektion besteht, z. B. postoperativ zur Kontrolle immunologischer Prozesse und zur Infektionsprophylaxe, periphere Keratitis, Blepharitis, Verätzungen.	ja	ja	ja	ja
-------------	--	----	----	----	----

Tabelle 4-78: Übersicht der lokalen antibiotischen Präparate innerhalb der freien Kombinationen hinsichtlich der Erfüllung des Anwendungsgebiets von Duressa

Präparat	Anwendungsgebiet	Erfüllung der Kriterien			
		Vorbeugung von Entzündungen	Behandlung von Entzündungen	Vorbeugung von Infektionen	Nach Augenoperation
Cefuroxim					
APROKAM®	Antibiotische Prophylaxe der postoperativen Endophthalmitis nach Kataraktoperation.	n.a.	n.a.	ja	nein
XIMARACT®	Antibiotische Prophylaxe der postoperativen Endophthalmitis nach Kataraktoperation.	n.a.	n.a.	ja	nein
Polymyxin-B					
POLY-SPECTRAN®	Bakterielle Infektionen des äußeren Auges (einschließlich Anhangsgebilde) mit Polymyxin-B-, Gramicidin- bzw. Neomycinempfindlichen Erregern sowie Infektionsprophylaxe, z. B. nach Operationen, peripherer Keratitis, Blepharitis, Verätzungen.	n.a.	n.a.	ja	ja

Tabelle 4-79: Übersicht der antiphlogistischen Präparate innerhalb der freien Kombinationen hinsichtlich der Erfüllung des Anwendungsgebiets von Duressa

Präparat	Anwendungsgebiet	Erfüllung der Kriterien
----------	------------------	-------------------------

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

		Vorbeugung von Entzündungen	Behandlung von Entzündungen	Vorbeugung von Infektionen	Nach Augenoperation
Diclofenac					
DICLO-VISION sine®	Zur Behandlung postoperativer Entzündungssymptome nach einer Staroperation.	nein	ja	n.a.	ja
DICLOFENAC Devatis®	Zur Vorbeugung postoperativer Entzündungen nach Kataraktoperationen.	ja	nein	n.a.	ja
DIFEN UD®	Präoperative Anwendung und Behandlungsbeginn: - zur Aufrechterhaltung der Pupillenerweiterung (Mydriasis) bei operativen Eingriffen. - zur Behandlung postoperativer Entzündungssymptome, z.B. nach Staroperationen oder Laserbehandlungen. - zur Vorbeugung (Prophylaxe) von Veränderungen am Augenhintergrund (zystoides Makulaödem). - nach Kataraktoperationen.	nein	ja	n.a.	ja
VOLTAREN ophtha (sine)®	Zur Behandlung postoperativer Entzündungssymptome, z. B. nach Staroperationen oder Laserbehandlungen (präoperativer Behandlungsbeginn); Zur Prophylaxe von Veränderungen am Augenhintergrund (zystoides Makulaödm) nach (Katarakt-) Staroperationen (präoperativer Behandlungsbeginn)	nein	ja	n.a.	ja
Nepafenac					
NEVANAC®	Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerz- und Entzündungszustände bei Kataraktoperationen.	ja	ja	n.a.	ja
Indometacin					
Keine Präparate	-	-	-	-	-
Ketorolac					
ACULAR®	Prophylaxe und Therapie nicht-infektiöser postoperativer Entzündungen des Auges nach Kataraktextraktionen, mit oder ohne gleichzeitiger Implantation einer intraokularen Linse	ja	ja	n.a.	ja

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

KETOROLAC Micro Labs®	Prophylaxe und Reduzierung von Entzündungen und damit verbundenen Symptomen nach einer Kataraktoperation	ja	ja	n.a.	ja
KETOVISION®	Prophylaxe und Reduktion von Entzündungen und damit verbundenen Symptomen nach einer Augenoperation	ja	ja	n.a.	ja
Flurbiprofen					
OCUFLUR®	- Zur Vermeidung einer Miosis während operativer Eingriffe. - Entzündungen nach Lasertrabekuloplastik. - Entzündungen des vorderen Augenabschnittes nach Augenoperationen.	nein	ja	n.a.	ja
Rimexolon					
Keine Präparate	-	-	-	-	-
Dexamethason					
DEXA EDO®	Schwere nicht infektiöse akute und chronische Entzündungen des äußeren und inneren Auges, wie z. B. Uveitis, Iridozyklitis, Iritis und Zyklitis, Skleritis und Episkleritis, phlyktänuläre Keratokonjunktivitis, nichteitriges Bindehautentzündung wie schwere allergische, katarrhalische und Frühjahrskonjunktividen. Zur postoperativen Entzündungshemmung.	ja	ja	n.a.	ja
DEXAFLUID®	Zur Kortikosteroidbehandlung von nichtinfektiösen, entzündlichen Erkrankungen der Bindehaut, der Hornhaut und des vorderen Augenabschnittes	nein	ja	n.a.	nein
DEXAFLUID sine®	Zur Steroidbehandlung von nichtinfektiösen, entzündlichen Erkrankungen der Bindehaut, der Hornhaut und des vorderen Augenabschnittes, auch Allergien, Reizungen, Verbrennungen und Verätzungen.	nein	ja	n.a.	nein
DEXAGEL, Augengel	Horn- und Bindehautentzündungen. Entzündungen im Innern des Auges (Iritis, Iridozyklitis, Uveitis). Die Entzündung darf nicht infektiös sein. Das Hornhautepithel muss intakt sein.	nein	ja	n.a.	nein

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

DEXAGEL, Augentropfen	Nicht-bakterielle Horn- und Bindehautentzündungen ohne Epitheldefekt sowie Entzündungen im Innern des Auges (Iritis, Iridozyklitis, Uveitis).	nein	ja	n.a.	nein
DEXAMETHASON Augensalbe	1. Schwere nichtinfektiöse entzündliche sowie allergische Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes wie- Konjunktivitis – Keratitis – Episkleritis – Skleritis - Uveitis anterior (Iritis/Iridozyklitis) - Uveitis intermedia (Pars-plana-Syndrom) 2. Zur Abschwächung entzündlicher Lokalreaktionen nach Operationen (z. B. Keratoplastik, Linsenimplantation) 3. Verätzungen und Verbrennungen	nein	ja	n.a.	nein
DEXA-OPHTAL	Zur Glukokortikosteroid-Behandlung von nichtinfektiösen akuten und chronischen entzündlichen Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes, z. B. postoperativ zur Kontrolle immunologischer Prozesse, periphere Keratitis, Iritis, Iridozyklitis, Verätzungen.	ja	ja	n.a.	ja
DEXA-OPHTAL sine	Schwere nicht infektiöse akute und chronische Entzündungen des äußeren und inneren Auges, wie z. B. Uveitis, Iridozyklitis, Iritis und Zyklitis, Skleritis und Episkleritis, phlyktänuläre Keratokonjunktivitis, nichteitriges Bindehautentzündung wie schwere allergische, katarrhalische und Frühjahrskonjunktivitiden. Zur postoperativen Entzündungshemmung.	ja	ja	n.a.	ja
DEXAPOS COMOD	Zur Behandlung von schweren nichtinfektiösen Entzündungen des Auges, wie schwere Allergien der Augen, schwere entzündliche Erkrankungen der Bindehaut, Entzündungen der Hornhaut und des vorderen Augenabschnittes; Reizzustände nach Operationen.	nein	ja	n.a.	ja
DEXA SINE	Zur Kortikosteroidbehandlung von nichtinfektiösen entzündlichen Erkrankungen der Bindehaut, der Kornea und des vorderen Augenabschnittes.	nein	ja	n.a.	nein
DEXA SINE SE	Zur Steroidbehandlung von nichtinfektiösen, entzündlichen Erkrankungen der Bindehaut, der Hornhaut und des vorderen Augenabschnittes, auch Allergien, Reizungen, Verbrennungen und Verätzungen.	nein	ja	n.a.	nein
ISOPTO-DEX	Zur Behandlung von nichtinfektiösen entzündlichen Erkrankungen der Bindehaut, der Cornea und des vorderen Augenabschnittes	nein	ja	n.a.	nein

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

MONODEX	Zur Behandlung von nicht-infektiösen, entzündlichen Erkrankungen, die den vorderen Bereich des Auges betreffen.	nein	ja	n.a.	nein
SPERSADEX	Zur Glucocorticosteroidbehandlung von schweren nichtinfektiösen akuten entzündlichen Erkrankungen der Bindehaut, der Hornhaut und des vorderen Augenabschnittes (z.B. Iritis, Iridozyklitis). Bei schweren allergischen Konjunktivitiden. Spersadex Augentropfen wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 3 Jahren.	nein	ja	n.a.	nein
Fluorometholon					
EFFLUMIDEX	Nichtbakterielle oder allergische Entzündungen des vorderen Augenabschnittes. Nichtbakterielle Entzündungen nach Operationen.	nein	ja	n.a.	ja
FLUROPOPOS	Zur lokalen Behandlung von nicht erregerbedingten entzündlichen Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes, wie z. B. allergische Konjunktivitis, Keratitis parenchymatosa, akute Iritis, Iridozyklitis, postoperative Reizzustände.	nein	ja	n.a.	ja
Prednisolon					
INFLANEFAN	Symptomatische Behandlung schwerer nicht infektiöser, entzündlicher Erkrankungen des Auges, z. B. schwere allergische Konjunktivitis, schwere und mittelschwere Konjunktivitis vernalis, Keratoconjunktivitis scrophulosa, Acne-rosacea-Keratitis, Keratitis parenchymatosa, Keratitis disciformis; symptomatische Behandlung von Uveitis, Iritis, Iridocyclitis; Verminderung postoperativer entzündlicher Erscheinungen, z. B. nach Katarakt-Operation.	nein	ja	n.a.	ja
PREDNI POS 0,5%	Symptomatische Behandlung schwerer nicht infektiöser, entzündlicher Erkrankungen des Auges, z. B. schwere allergische Konjunktivitis, schwere und mittelschwere Konjunktivitis vernalis, Keratoconjunktivitis scrophulosa, Acne rosacea-Keratitis, Keratitis parenchymatosa, Keratitis disciformis	nein	ja	n.a.	ja
PREDNI POS 1%	Zur symptomatischen Behandlung von unspezifischen, nichtinfektiösen, entzündlichen Erkrankungen des Auges. Weiterhin: Zur Verminderung postoperativer und posttraumatischer entzündlicher Erscheinungen (z. B. nach Keratoplastik, Katarakt-, Glaukom und Schieloperationen); prä- und postoperativ zur Vermeidung von Reizzuständen durch Laserbehandlung; sympathische Ophthalmie).	nein	ja	n.a.	ja

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

<p>PREDNIFLUID</p>	<p>Bei Erwachsenen zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung schwerer nicht infektiöser, entzündlicher Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes, z. B. Uveitis anterior, Verminderung postoperativer entzündlicher Erscheinungen, z. B. nach Katarakt-Operation.</p>	<p>nein</p>	<p>ja</p>	<p>n.a.</p>	<p>ja</p>
<p>PREDNI-OPHTAL</p>	<p>Zur symptomatischen Behandlung unspezifischer entzündlicher Erkrankungen des Auges, d. h.</p> <ul style="list-style-type: none"> – der vorderen Augenabschnitte (z. B. allergische Konjunktivitis, allergische Blepharitis, Episkleritis, Skleritis, Keratitis, Hornhautrandgeschwüre (gleichzeitige Antibiotikagabe erforderlich)), – der mittleren Augenabschnitte (z. B. Iritis, Iridocyclitis, Uveitis anterior, Zyklitis) und – der hinteren Augenabschnitte (z. B. Uveitis posterior, Retinitis, Chorioretinitis, Chorioiditis (gleichzeitige Antibiotikagabe oder ggf. antivirale Therapie), Neuritis nervi optici sowie – nach Verätzungen und Verbrennungen und Hornhautverletzungen und – nach stumpfen Augenverletzungen (z. B. Augapfelprellungen). <p>Weiterhin</p> <ul style="list-style-type: none"> – zur Minderung postoperativer und posttraumatischer entzündlicher Erscheinungen (z. B. nach Keratoplastik, Katarakt-, Glaukom- und Schieloperationen); prä- und postoperativ zur Vermeidung von Reizzuständen durch Laserbehandlung; bei sympathischer Ophthalmie; bei Zoster ophthalmicus (unter gleichzeitiger antiviraler Therapie, nach strenger Indikationsstellung und unter sorgfältiger Kontrolle). 	<p>nein</p>	<p>ja</p>	<p>n.a.</p>	<p>ja</p>
<p>PREDNISOLON</p>	<p>1. Zur lokalen Behandlung schwerer nichtinfektiöser entzündlicher sowie allergischer Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes wie</p> <ul style="list-style-type: none"> – schwere allergische Conjunctivitis, schwere und mittelschwere Conjunctivitis vernalis, schwere allergische Blepharitis. – Keratitiden wie Acne-rosacea-Keratitis, interstitielle Keratitis (Keratitis parenchymatosa) – schwere Episkleritis, Skleritis. 	<p>nein</p>	<p>ja</p>	<p>n.a.</p>	<p>ja</p>

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

	– Uveitis anterior (Iritis, Iridozyklitis, Zyklitis). 2. Nach Verätzungen, Verbrennungen und Hornhautverletzungen sowie zur Verminderung postoperativer Erscheinungen.				
ULTRACORTEN OL	Zur symptomatischen Behandlung bei nicht infektiösen, entzündlichen Erkrankungen des Auges	nein	ja	n.a.	ja
ULTRACORTEN OL	Gegen Entzündungen und Allergien des Auges bei Erwachsenen: - Nicht-infektiöse allergische Bindehautentzündung - Bindehautentzündung im Frühjahr (Conjunctivitis vernalis) - Nicht-infektiöse Hornhautentzündung - Entzündungen der mittleren Augenhaut, Regenbogenhaut bzw. Ziliarkörper (Uveitis, Iritis und Iridocyclitis)	nein	ja	n.a.	nein
Loteprednoletabonat					
LOTEMAX	Zur Behandlung postoperativer Entzündungen nach chirurgischen Eingriffen am Auge	nein	ja	n.a.	ja

Table of Contents

- Table 1.1: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 14 days of treatment; Full Analysis Set
- Table 1.2: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 14 days of treatment – subgroup analysis by age group 2; Full Analysis Set
- Table 1.3: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 14 days of treatment – subgroup analysis by gender; Full Analysis Set
- Table 1.4: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 14 days of treatment – subgroup analysis by diabetic status; Full Analysis Set
- Table 1.5: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 14 days of treatment – subgroup analysis by country; Full Analysis Set
- Table 2.1: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 3 and 7 days of treatment - LOCF method; Full Analysis Set
- Table 2.2: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 3 and 7 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by age group 2; Full Analysis Set
- Table 2.3: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 3 and 7 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by gender; Full Analysis Set
- Table 2.4: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 3 and 7 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by diabetic status; Full Analysis Set
- Table 2.5: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 3 and 7 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by country; Full Analysis Set
- Table 3.1: Proportion of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method; Full Analysis Set
- Table 3.2: Proportion of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by age group 2; Full Analysis Set
- Table 3.3: Proportion of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by gender; Full Analysis Set
- Table 3.4: Proportion of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by diabetic status; Full Analysis Set
- Table 3.5: Proportion of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by country; Full Analysis Set
- Table 4.1: Proportion of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method; Full Analysis Set
- Table 4.2: Proportion of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by age group 2; Full Analysis Set
- Table 4.3: Proportion of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by gender; Full Analysis Set
- Table 4.4: Proportion of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by diabetic status; Full Analysis Set
- Table 4.5: Proportion of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by country; Full Analysis Set
- Table 5.1: Proportion of patients with ocular pain and discomfort equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method; Full Analysis Set
- Table 5.2: Proportion of patients with ocular pain and discomfort equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by age group 2; Full Analysis Set
- Table 5.3: Proportion of patients with ocular pain and discomfort equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by gender; Full Analysis Set
- Table 5.4: Proportion of patients with ocular pain and discomfort equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by diabetic status; Full Analysis Set
- Table 5.5: Proportion of patients with ocular pain and discomfort equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by country; Full Analysis Set
- Table 6.1: Proportion of patients with rescue therapy during treatment; Full Analysis Set
- Table 6.2: Proportion of patients with rescue therapy during treatment – subgroup analysis by age group 2; Full Analysis Set
- Table 6.3: Proportion of patients with rescue therapy during treatment – subgroup analysis by gender; Full Analysis Set
- Table 6.4: Proportion of patients with rescue therapy during treatment – subgroup analysis by diabetic status; Full Analysis Set
- Table 6.5: Proportion of patients with rescue therapy during treatment – subgroup analysis by country; Full Analysis Set

Table 7.1: Proportion of patients with treatment-emergent adverse events; Safety Set

Table 7.2: Proportion of patients with treatment-emergent adverse events – subgroup analysis by age group 2; Safety Set

Table 7.3: Proportion of patients with treatment-emergent adverse events – subgroup analysis by gender; Safety Set

Table 7.4: Proportion of patients with treatment-emergent adverse events – subgroup analysis by diabetic status; Safety Set

Table 7.5: Proportion of patients with treatment-emergent adverse events – subgroup analysis by country; Safety Set

Table 8.1: Proportion of patients with treatment-emergent adverse events occurring in at least 10 patients in any of the treatment group by System Organ Class and Preferred Term; Safety Set

Table 1.1: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 14 days of treatment; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone		
			OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
LOCF method	376/395 (95.19)	373/393 (94.91)	1.06 [0.56; 2.02] 0.8568	1.00 [0.97; 1.04] 0.8568	0.0028 [-0.0275; 0.0331] 0.8568
Worst case	375/395 (94.94)	372/393 (94.66)	1.06 [0.56; 1.99] 0.8595	1.00 [0.97; 1.04] 0.8595	0.0028 [-0.0282; 0.0338] 0.8594
LOCF method - stratified analysis by center	376/395 (95.19)	373/393 (94.91)	1.15 [0.56; 2.36] 0.7097	1.01 [0.98; 1.03] 0.7097	0.0051 [-0.0202; 0.0305] 0.7097
Worst case - stratified analysis by center	375/395 (94.94)	372/393 (94.66)	1.13 [0.56; 2.27] 0.7277	1.01 [0.98; 1.04] 0.7277	0.0050 [-0.0213; 0.0312] 0.7277

Signs of anterior chamber inflammation are the sum of the scores for the number of cells in the anterior chamber and the scores for aqueous flare.

Patients without signs of anterior chamber inflammation had no cells in the anterior chamber and no aqueous flare.

Within each country, centers with less than 10 patients randomized were pooled for the stratified analysis.

n=number of patients without signs of anterior chamber inflammation; N=number of patients in the Full Analysis Set.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

In the Worst-case method, drop-out patients are considered as “failures” independently from the time of drop-out.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

For the stratified analysis, OR, RR and RD and their two-sided 95% CI are obtained from the Mantel-Haenszel estimate stratified by center. P-value is obtained from the two-sided Cochran-Mantel-Haenszel chi-squared test, stratified by center.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

Table 1.2: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 14 days of treatment – subgroup analysis by age group 2; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
LOCF method						
<75 years	213/227 (93.83)	213/225 (94.67)	0.86 [0.39; 1.90] 0.7037	0.99 [0.95; 1.04] 0.7037	-0.0083 [-0.0513; 0.0346] 0.7034	0.3616
≥ 75 years	163/168 (97.02)	160/168 (95.24)	1.63 [0.52; 5.09] 0.3968	1.02 [0.98; 1.06] 0.3968	0.0179 [-0.0233; 0.0591] 0.3961	
Worst case						
<75 years	213/227 (93.83)	212/225 (94.22)	0.93 [0.43; 2.03] 0.8614	1.00 [0.95; 1.04] 0.8614	-0.0039 [-0.0476; 0.0398] 0.8613	0.5860
≥ 75 years	162/168 (96.43)	160/168 (95.24)	1.35 [0.46; 3.98] 0.5856	1.01 [0.97; 1.06] 0.5856	0.0119 [-0.0308; 0.0546] 0.5851	

Signs of anterior chamber inflammation are the sum of the scores for the number of cells in the anterior chamber and the scores for aqueous flare.

Patients without signs of anterior chamber inflammation had no cells in the anterior chamber and no aqueous flare.

n=number of patients without signs of anterior chamber inflammation; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

In the Worst-case method, drop-out patients are considered as “failures” independently from the time of drop-out.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 1.3: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 14 days of treatment – subgroup analysis by gender; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
LOCF method						
Male	158/166 (95.18)	146/154 (94.81)	1.08 [0.40; 2.96] 0.8778	1.00 [0.95; 1.06] 0.8778	0.0038 [-0.0441; 0.0516] 0.8776	0.9613
Female	218/229 (95.20)	227/239 (94.98)	1.05 [0.45; 2.42] 0.9135	1.00 [0.96; 1.04] 0.9135	0.0022 [-0.0370; 0.0413] 0.9134	
Worst case						
Male	157/166 (94.58)	146/154 (94.81)	0.96 [0.36; 2.54] 0.9281	1.00 [0.95; 1.05] 0.9281	-0.0023 [-0.0514; 0.0469] 0.9280	0.7872
Female	218/229 (95.20)	226/239 (94.56)	1.14 [0.50; 2.60] 0.7555	1.01 [0.97; 1.05] 0.7555	0.0064 [-0.0336; 0.0463] 0.7552	

Signs of anterior chamber inflammation are the sum of the scores for the number of cells in the anterior chamber and the scores for aqueous flare.

Patients without signs of anterior chamber inflammation had no cells in the anterior chamber and no aqueous flare.

n=number of patients without signs of anterior chamber inflammation; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

In the Worst-case method, drop-out patients are considered as “failures” independently from the time of drop-out.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 1.4: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 14 days of treatment – subgroup analysis by diabetic status; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
LOCF method						
Absence of diabetic status	312/328 (95.12)	310/325 (95.38)	0.94 [0.46; 1.94] 0.8747	1.00 [0.96; 1.03] 0.8747	-0.0026 [-0.0352; 0.0300] 0.8746	0.4820
Presence of diabetic status	64/67 (95.52)	63/68 (92.65)	1.69 [0.39; 7.39] 0.4809	1.03 [0.95; 1.12] 0.4809	0.0288 [-0.0506; 0.1081] 0.4793	
Worst case						
Absence of diabetic status	311/328 (94.82)	309/325 (95.08)	0.95 [0.47; 1.91] 0.8796	1.00 [0.96; 1.03] 0.8796	-0.0026 [-0.0362; 0.0310] 0.8795	0.4825
Presence of diabetic status	64/67 (95.52)	63/68 (92.65)	1.69 [0.39; 7.39] 0.4809	1.03 [0.95; 1.12] 0.4809	0.0288 [-0.0506; 0.1081] 0.4793	

Signs of anterior chamber inflammation are the sum of the scores for the number of cells in the anterior chamber and the scores for aqueous flare.

Patients without signs of anterior chamber inflammation had no cells in the anterior chamber and no aqueous flare.

Subgroup 'Presence of diabetic status' includes patients with the following ongoing Preferred Terms from Medical History: 'DIABETES MELLITUS', 'LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS' and 'TYPE 2 DIABETES MELLITUS'.

n=number of patients without signs of anterior chamber inflammation; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

In the Worst-case method, drop-out patients are considered as “failures” independently from the time of drop-out.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 1.5: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 14 days of treatment – subgroup analysis by country; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
LOCF method						
Italy	306/321 (95.33)	303/317 (95.58)	0.94 [0.45; 1.99] 0.8765	1.00 [0.96; 1.03] 0.8765	-0.0026 [-0.0349; 0.0298] 0.8764	0.5439
Others (Germany, Spain, Russia)	70/74 (94.59)	70/76 (92.11)	1.50 [0.41; 5.55] 0.5425	1.03 [0.94; 1.12] 0.5425	0.0249 [-0.0547; 0.1045] 0.5412	
Worst case						
Italy	306/321 (95.33)	302/317 (95.27)	1.01 [0.49; 2.11] 0.9720	1.00 [0.97; 1.04] 0.9720	0.0006 [-0.0323; 0.0334] 0.9719	0.8324
Others (Germany, Spain, Russia)	69/74 (93.24)	70/76 (92.11)	1.18 [0.34; 4.06] 0.7899	1.01 [0.93; 1.11] 0.7899	0.0114 [-0.0720; 0.0947] 0.7892	

Signs of anterior chamber inflammation are the sum of the scores for the number of cells in the anterior chamber and the scores for aqueous flare.

Patients without signs of anterior chamber inflammation had no cells in the anterior chamber and no aqueous flare.

n=number of patients without signs of anterior chamber inflammation; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

In the Worst-case method, drop-out patients are considered as “failures” independently from the time of drop-out.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 2.1: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 3 and 7 days of treatment - LOCF method; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
Visit 3 – Day 4	289/395 (73.16)	302/393 (76.84)	0.82 [0.59; 1.13] 0.2332	0.95 [0.88; 1.03] 0.2332	-0.0368 [-0.0972; 0.0236] 0.2329
Visit 4 – Day 8	338/395 (85.57)	341/393 (86.77)	0.90 [0.60; 1.36] 0.6262	0.99 [0.93; 1.04] 0.6262	-0.0120 [-0.0602; 0.0362] 0.6260

Signs of anterior chamber inflammation are the sum of the scores for the number of cells in the anterior chamber and the scores for aqueous flare.

Patients without signs of anterior chamber inflammation had no cells in the anterior chamber and no aqueous flare.

n=number of patients without signs of anterior chamber inflammation; N=number of patients in the Full Analysis Set.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

Table 2.2: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 3 and 7 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by age group 2; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Visit 3 – Day 4						
<75 years	155/227 (68.28)	172/225 (76.44)	0.66 [0.44; 1.01] 0.0527	0.89 [0.80; 1.00] 0.0527	-0.0816 [-0.1637; 0.0005] 0.0524	0.1043
≥ 75 years	134/168 (79.76)	130/168 (77.38)	1.15 [0.68; 1.94] 0.5954	1.03 [0.92; 1.15] 0.5954	0.0238 [-0.0639; 0.1115] 0.5949	
Visit 4 – Day 8						
<75 years	190/227 (83.70)	197/225 (87.56)	0.73 [0.43; 1.24] 0.2434	0.96 [0.89; 1.03] 0.2434	-0.0386 [-0.1031; 0.0260] 0.2429	0.2133
≥ 75 years	148/168 (88.10)	144/168 (85.71)	1.23 [0.65; 2.33] 0.5183	1.03 [0.95; 1.12] 0.5183	0.0238 [-0.0483; 0.0959] 0.5177	

Signs of anterior chamber inflammation are the sum of the scores for the number of cells in the anterior chamber and the scores for aqueous flare.

Patients without signs of anterior chamber inflammation had no cells in the anterior chamber and no aqueous flare.

n=number of patients without signs of anterior chamber inflammation; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 2.3: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 3 and 7 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by gender; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Visit 3 – Day 4						
Male	110/166 (66.27)	116/154 (75.32)	0.64 [0.40; 1.05] 0.0759	0.88 [0.76; 1.01] 0.0759	-0.0906 [-0.1896; 0.0084] 0.0754	0.1676
Female	179/229 (78.17)	186/239 (77.82)	1.02 [0.66; 1.58] 0.9290	1.00 [0.91; 1.11] 0.9290	0.0034 [-0.0717; 0.0785] 0.9289	
Visit 4 – Day 8						
Male	142/166 (85.54)	128/154 (83.12)	1.20 [0.66; 2.20] 0.5511	1.03 [0.94; 1.13] 0.5511	0.0243 [-0.0555; 0.1040] 0.5505	0.2242
Female	196/229 (85.59)	213/239 (89.12)	0.72 [0.42; 1.26] 0.2504	0.96 [0.90; 1.03] 0.2504	-0.0353 [-0.0955; 0.0249] 0.2499	

Signs of anterior chamber inflammation are the sum of the scores for the number of cells in the anterior chamber and the scores for aqueous flare.

Patients without signs of anterior chamber inflammation had no cells in the anterior chamber and no aqueous flare.

n=number of patients without signs of anterior chamber inflammation; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 2.4: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 3 and 7 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by diabetic status; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Visit 3 – Day 4						
Absence of diabetic status	243/328 (74.09)	256/325 (78.77)	0.77 [0.54; 1.11] 0.1589	0.94 [0.86; 1.02] 0.1589	-0.0468 [-0.1118; 0.0182] 0.1586	0.4570
Presence of diabetic status	46/67 (68.66)	46/68 (67.65)	1.05 [0.51; 2.16] 0.9002	1.01 [0.81; 1.28] 0.9002	0.0101 [-0.1471; 0.1673] 0.8998	
Visit 4 – Day 8						
Absence of diabetic status	283/328 (86.28)	285/325 (87.69)	0.88 [0.56; 1.39] 0.5922	0.98 [0.93; 1.04] 0.5922	-0.0141 [-0.0657; 0.0375] 0.5919	0.8331
Presence of diabetic status	55/67 (82.09)	56/68 (82.35)	0.98 [0.41; 2.37] 0.9682	1.00 [0.85; 1.17] 0.9682	-0.0026 [-0.1316; 0.1264] 0.9681	

Signs of anterior chamber inflammation are the sum of the scores for the number of cells in the anterior chamber and the scores for aqueous flare.

Patients without signs of anterior chamber inflammation had no cells in the anterior chamber and no aqueous flare.

Subgroup 'Presence of diabetic status' includes patients with the following ongoing Preferred Terms from Medical History: 'DIABETES MELLITUS', 'LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS' and 'TYPE 2 DIABETES MELLITUS'.

n=number of patients without signs of anterior chamber inflammation; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 2.5: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 3 and 7 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by country; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Visit 3 – Day 4						
Italy	238/321 (74.14)	251/317 (79.18)	0.75 [0.52; 1.09] 0.1330	0.94 [0.86; 1.02] 0.1330	-0.0504 [-0.1159; 0.0151] 0.1327	0.3572
Others (Germany, Spain, Russia)	51/74 (68.92)	51/76 (67.11)	1.09 [0.55; 2.16] 0.8124	1.03 [0.82; 1.28] 0.8124	0.0181 [-0.1311; 0.1674] 0.8118	
Visit 4 – Day 8						
Italy	281/321 (87.54)	277/317 (87.38)	1.01 [0.63; 1.62] 0.9522	1.00 [0.94; 1.06] 0.9522	0.0016 [-0.0498; 0.0530] 0.9522	0.3199
Others (Germany, Spain, Russia)	57/74 (77.03)	64/76 (84.21)	0.63 [0.28; 1.43] 0.2670	0.91 [0.78; 1.07] 0.2670	-0.0718 [-0.1980; 0.0543] 0.2654	

Signs of anterior chamber inflammation are the sum of the scores for the number of cells in the anterior chamber and the scores for aqueous flare.

Patients without signs of anterior chamber inflammation had no cells in the anterior chamber and no aqueous flare.

n=number of patients without signs of anterior chamber inflammation; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 3.1: Proportion of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
Visit 3 – Day 4	337/395 (85.32)	323/393 (82.19)	1.26 [0.86; 1.84] 0.2342	1.04 [0.98; 1.10] 0.2342	0.0313 [-0.0202; 0.0828] 0.2339
Visit 4 – Day 8	348/395 (88.10)	358/393 (91.09)	0.72 [0.46; 1.15] 0.1692	0.97 [0.92; 1.01] 0.1692	-0.0299 [-0.0725; 0.0126] 0.1689
Visit 5 – Day 15	371/395 (93.92)	375/393 (95.42)	0.74 [0.40; 1.39] 0.3503	0.98 [0.95; 1.02] 0.3503	-0.0150 [-0.0463; 0.0164] 0.3500

A conjunctival hyperemia score of 0 indicates that the patient has no conjunctival hyperemia.

n=number of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic. OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

Table 3.2: Proportion of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by age group 2; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Visit 3 – Day 4						
<75 years	192/227 (84.58)	181/225 (80.44)	1.33 [0.82; 2.17] 0.2474	1.05 [0.97; 1.14] 0.2474	0.0414 [-0.0286; 0.1113] 0.2469	0.7164
≥ 75 years	145/168 (86.31)	142/168 (84.52)	1.15 [0.63; 2.12] 0.6433	1.02 [0.93; 1.12] 0.6433	0.0179 [-0.0576; 0.0933] 0.6429	
Visit 4 – Day 8						
<75 years	201/227 (88.55)	206/225 (91.56)	0.71 [0.38; 1.33] 0.2859	0.97 [0.91; 1.03] 0.2859	-0.0301 [-0.0852; 0.0250] 0.2853	0.9447
≥ 75 years	147/168 (87.50)	152/168 (90.48)	0.74 [0.37; 1.47] 0.3843	0.97 [0.90; 1.04] 0.3843	-0.0298 [-0.0966; 0.0371] 0.3836	
Visit 5 – Day 15						
<75 years	215/227 (94.71)	214/225 (95.11)	0.92 [0.40; 2.13] 0.8477	1.00 [0.95; 1.04] 0.8477	-0.0040 [-0.0445; 0.0365] 0.8475	0.4515
≥ 75 years	156/168 (92.86)	161/168 (95.83)	0.57 [0.22; 1.47] 0.2383	0.97 [0.92; 1.02] 0.2383	-0.0298 [-0.0791; 0.0195] 0.2376	

A conjunctival hyperemia score of 0 indicates that the patient has no conjunctival hyperemia.

n=number of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 3.3: Proportion of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by gender; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Visit 3 – Day 4						
Male	136/166 (81.93)	129/154 (83.77)	0.88 [0.49; 1.57] 0.6636	0.98 [0.89; 1.08] 0.6636	-0.0184 [-0.1010; 0.0642] 0.6632	0.1051
Female	201/229 (87.77)	194/239 (81.17)	1.67 [1.00; 2.78] 0.0494	1.08 [1.00; 1.17] 0.0494	0.0660 [0.0008; 0.1313] 0.0491	
Visit 4 – Day 8						
Male	144/166 (86.75)	138/154 (89.61)	0.76 [0.38; 1.51] 0.4296	0.97 [0.89; 1.05] 0.4296	-0.0286 [-0.0992; 0.0420] 0.4289	0.8757
Female	204/229 (89.08)	220/239 (92.05)	0.70 [0.38; 1.32] 0.2721	0.97 [0.91; 1.03] 0.2721	-0.0297 [-0.0827; 0.0233] 0.2716	
Visit 5 – Day 15						
Male	159/166 (95.78)	149/154 (96.75)	0.76 [0.24; 2.45] 0.6486	0.99 [0.95; 1.03] 0.6486	-0.0097 [-0.0512; 0.0318] 0.6481	0.9316
Female	212/229 (92.58)	226/239 (94.56)	0.72 [0.34; 1.51] 0.3815	0.98 [0.93; 1.03] 0.3815	-0.0198 [-0.0643; 0.0246] 0.3810	

A conjunctival hyperemia score of 0 indicates that the patient has no conjunctival hyperemia.

n=number of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 3.4: Proportion of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by diabetic status; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Visit 3 – Day 4						
Absence of diabetic status	277/328 (84.45)	274/325 (84.31)	1.01 [0.66; 1.54] 0.9597	1.00 [0.94; 1.07] 0.9597	0.0014 [-0.0543; 0.0571] 0.9597	0.0216
Presence of diabetic status	60/67 (89.55)	49/68 (72.06)	3.32 [1.29; 8.55] 0.0102	1.24 [1.05; 1.47] 0.0102	0.1749 [0.0456; 0.3043] 0.0100	
Visit 4 – Day 8						
Absence of diabetic status	288/328 (87.80)	297/325 (91.38)	0.68 [0.41; 1.13] 0.1346	0.96 [0.91; 1.01] 0.1346	-0.0358 [-0.0825; 0.0109] 0.1343	0.5497
Presence of diabetic status	60/67 (89.55)	61/68 (89.71)	0.98 [0.33; 2.97] 0.9767	1.00 [0.89; 1.12] 0.9767	-0.0015 [-0.1044; 0.1013] 0.9766	
Visit 5 – Day 15						
Absence of diabetic status	306/328 (93.29)	310/325 (95.38)	0.67 [0.34; 1.32] 0.2480	0.98 [0.94; 1.02] 0.2480	-0.0209 [-0.0563; 0.0145] 0.2476	0.4113
Presence of diabetic status	65/67 (97.01)	65/68 (95.59)	1.50 [0.24; 9.28] 0.6619	1.01 [0.95; 1.08] 0.6619	0.0143 [-0.0493; 0.0778] 0.6608	

A conjunctival hyperemia score of 0 indicates that the patient has no conjunctival hyperemia

Subgroup 'Presence of diabetic status' includes patients with the following ongoing Preferred Terms from Medical History: 'DIABETES MELLITUS', 'LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS' and 'TYPE 2 DIABETES MELLITUS'.

n=number of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 3.5: Proportion of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by country; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Visit 3 – Day 4						
Italy	269/321 (83.80)	258/317 (81.39)	1.18 [0.79; 1.78] 0.4219	1.03 [0.96; 1.11] 0.4219	0.0241 [-0.0347; 0.0829] 0.4216	0.3991
Others (Germany, Spain, Russia)	68/74 (91.89)	65/76 (85.53)	1.92 [0.67; 5.49] 0.2204	1.07 [0.96; 1.20] 0.2204	0.0637 [-0.0370; 0.1643] 0.2189	
Visit 4 – Day 8						
Italy	280/321 (87.23)	287/317 (90.54)	0.71 [0.43; 1.18] 0.1843	0.96 [0.91; 1.02] 0.1843	-0.0331 [-0.0818; 0.0156] 0.1839	0.8693
Others (Germany, Spain, Russia)	68/74 (91.89)	71/76 (93.42)	0.80 [0.23; 2.74] 0.7204	0.98 [0.90; 1.08] 0.7204	-0.0153 [-0.0988; 0.0682] 0.7195	
Visit 5 – Day 15						
Italy	300/321 (93.46)	301/317 (94.95)	0.76 [0.39; 1.48] 0.4197	0.98 [0.95; 1.02] 0.4197	-0.0149 [-0.0512; 0.0213] 0.4193	0.8621
Others (Germany, Spain, Russia)	71/74 (95.95)	74/76 (97.37)	0.64 [0.10; 3.94] 0.6287	0.99 [0.93; 1.05] 0.6287	-0.0142 [-0.0718; 0.0433] 0.6275	

A conjunctival hyperemia score of 0 indicates that the patient has no conjunctival hyperemia.

n=number of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 4.1: Proportion of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
Visit 3 – Day 4	310/395 (78.48)	295/393 (75.06)	1.21 [0.87; 1.69] 0.2563	1.05 [0.97; 1.13] 0.2563	0.0342 [-0.0248; 0.0931] 0.2560
Visit 4 – Day 8	320/395 (81.01)	321/393 (81.68)	0.96 [0.67; 1.37] 0.8103	0.99 [0.93; 1.06] 0.8103	-0.0067 [-0.0611; 0.0477] 0.8102
Visit 5 – Day 15	343/395 (86.84)	351/393 (89.31)	0.79 [0.51; 1.22] 0.2836	0.97 [0.92; 1.02] 0.2836	-0.0248 [-0.0700; 0.0204] 0.2833

The Total Ocular Symptom Score (TOSS) is calculated as the sum of the patient-reported evaluation of 3 ocular symptoms: itching/burning, redness, and tearing (eyes watering).

n=number of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic. OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

Table 4.2: Proportion of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by age group 2; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Visit 3 – Day 4						
<75 years	175/227 (77.09)	166/225 (73.78)	1.20 [0.78; 1.84] 0.4135	1.04 [0.94; 1.16] 0.4135	0.0331 [-0.0462; 0.1125] 0.4130	0.9228
≥ 75 years	135/168 (80.36)	129/168 (76.79)	1.24 [0.73; 2.09] 0.4257	1.05 [0.94; 1.17] 0.4257	0.0357 [-0.0520; 0.1234] 0.4250	
Visit 4 – Day 8						
<75 years	186/227 (81.94)	182/225 (80.89)	1.07 [0.67; 1.72] 0.7745	1.01 [0.93; 1.11] 0.7745	0.0105 [-0.0612; 0.0822] 0.7743	0.4738
≥ 75 years	134/168 (79.76)	139/168 (82.74)	0.82 [0.47; 1.42] 0.4853	0.96 [0.87; 1.07] 0.4853	-0.0298 [-0.1132; 0.0536] 0.4846	
Visit 5 – Day 15						
<75 years	201/227 (88.55)	200/225 (88.89)	0.97 [0.54; 1.73] 0.9085	1.00 [0.93; 1.06] 0.9085	-0.0034 [-0.0618; 0.0549] 0.9084	0.3106
≥ 75 years	142/168 (84.52)	151/168 (89.88)	0.61 [0.32; 1.18] 0.1422	0.94 [0.87; 1.02] 0.1422	-0.0536 [-0.1248; 0.0176] 0.1416	

The Total Ocular Symptom Score (TOSS) is calculated as the sum of the patient-reported evaluation of 3 ocular symptoms: itching/burning, redness, and tearing (eyes watering).

n=number of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 4.3: Proportion of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by gender; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Visit 3 – Day 4						
Male	127/166 (76.51)	120/154 (77.92)	0.92 [0.55; 1.56] 0.7633	0.98 [0.87; 1.11] 0.7633	-0.0142 [-0.1061; 0.0778] 0.7629	0.1877
Female	183/229 (79.91)	175/239 (73.22)	1.45 [0.94; 2.24] 0.0883	1.09 [0.99; 1.21] 0.0883	0.0669 [-0.0095; 0.1434] 0.0879	
Visit 4 – Day 8						
Male	137/166 (82.53)	133/154 (86.36)	0.75 [0.41; 1.37] 0.3461	0.96 [0.87; 1.05] 0.3461	-0.0383 [-0.1175; 0.0409] 0.3453	0.3382
Female	183/229 (79.91)	188/239 (78.66)	1.08 [0.69; 1.69] 0.7387	1.02 [0.93; 1.11] 0.7387	0.0125 [-0.0609; 0.0859] 0.7385	
Visit 5 – Day 15						
Male	150/166 (90.36)	142/154 (92.21)	0.79 [0.36; 1.73] 0.5598	0.98 [0.92; 1.05] 0.5598	-0.0185 [-0.0802; 0.0432] 0.5592	0.9517
Female	193/229 (84.28)	209/239 (87.45)	0.77 [0.46; 1.30] 0.3254	0.96 [0.90; 1.04] 0.3254	-0.0317 [-0.0948; 0.0315] 0.3249	

The Total Ocular Symptom Score (TOSS) is calculated as the sum of the patient-reported evaluation of 3 ocular symptoms: itching/burning, redness, and tearing (eyes watering).

n=number of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 4.4: Proportion of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by diabetic status; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Visit 3 – Day 4						
Absence of diabetic status	256/328 (78.05)	251/325 (77.23)	1.05 [0.73; 1.51] 0.8021	1.01 [0.93; 1.10] 0.8021	0.0082 [-0.0557; 0.0721] 0.8019	0.0793
Presence of diabetic status	54/67 (80.60)	44/68 (64.71)	2.27 [1.03; 4.96] 0.0392	1.25 [1.01; 1.54] 0.0392	0.1589 [0.0110; 0.3068] 0.0385	
Visit 4 – Day 8						
Absence of diabetic status	265/328 (80.79)	266/325 (81.85)	0.93 [0.63; 1.38] 0.7300	0.99 [0.92; 1.06] 0.7300	-0.0105 [-0.0703; 0.0492] 0.7298	0.7588
Presence of diabetic status	55/67 (82.09)	55/68 (80.88)	1.08 [0.45; 2.58] 0.8573	1.01 [0.86; 1.19] 0.8573	0.0121 [-0.1189; 0.1431] 0.8567	
Visit 5 – Day 15						
Absence of diabetic status	283/328 (86.28)	292/325 (89.85)	0.71 [0.44; 1.15] 0.1604	0.96 [0.91; 1.02] 0.1604	-0.0357 [-0.0853; 0.0140] 0.1601	0.2979
Presence of diabetic status	60/67 (89.55)	59/68 (86.76)	1.31 [0.46; 3.74] 0.6177	1.03 [0.91; 1.17] 0.6177	0.0279 [-0.0810; 0.1367] 0.6164	

The Total Ocular Symptom Score (TOSS) is calculated as the sum of the patient-reported evaluation of 3 ocular symptoms: itching/burning, redness, and tearing (eyes watering).

Subgroup 'Presence of diabetic status' includes patients with the following ongoing Preferred Terms from Medical History: 'DIABETES MELLITUS', 'LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS' and 'TYPE 2 DIABETES MELLITUS'.

n=number of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 4.5: Proportion of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by country; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Visit 3 – Day 4						
Italy	251/321 (78.19)	239/317 (75.39)	1.17 [0.81; 1.69] 0.4027	1.04 [0.95; 1.13] 0.4027	0.0280 [-0.0375; 0.0935] 0.4024	0.6724
Others (Germany, Spain, Russia)	59/74 (79.73)	56/76 (73.68)	1.40 [0.66; 3.01] 0.3830	1.08 [0.91; 1.29] 0.3830	0.0605 [-0.0744; 0.1953] 0.3815	
Visit 4 – Day 8						
Italy	257/321 (80.06)	259/317 (81.70)	0.90 [0.61; 1.33] 0.5985	0.98 [0.91; 1.06] 0.5985	-0.0164 [-0.0774; 0.0446] 0.5590	0.4527
Others (Germany, Spain, Russia)	63/74 (85.14)	62/76 (81.58)	1.29 [0.55; 3.07] 0.5603	1.04 [0.90; 1.20] 0.5603	0.0356 [-0.0835; 0.1546] 0.5590	
Visit 5 – Day 15						
Italy	278/321 (86.60)	283/317 (89.27)	0.78 [0.48; 1.25] 0.3010	0.97 [0.92; 1.03] 0.3010	-0.0267 [-0.0772; 0.0238] 0.3006	0.8751
Others (Germany, Spain, Russia)	65/74 (87.84)	68/76 (89.47)	0.85 [0.31; 2.34] 0.7528	0.98 [0.88; 1.10] 0.7528	-0.0164 [-0.1179; 0.0852] 0.7520	

The Total Ocular Symptom Score (TOSS) is calculated as the sum of the patient-reported evaluation of 3 ocular symptoms: itching/burning, redness, and tearing (eyes watering).

n=number of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 5.1: Proportion of patients with ocular pain and discomfort equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
Visit 3 – Day 4	360/395 (91.14)	361/393 (91.86)	0.91 [0.55; 1.50] 0.7179	0.99 [0.95; 1.04] 0.7179	-0.0072 [-0.0461; 0.0318] 0.7178
Visit 4 – Day 8	366/395 (92.66)	366/393 (93.13)	0.93 [0.54; 1.60] 0.7968	0.99 [0.96; 1.03] 0.7968	-0.0047 [-0.0406; 0.0312] 0.7967
Visit 5 – Day 15	377/395 (95.44)	373/393 (94.91)	1.12 [0.58; 2.16] 0.7276	1.01 [0.97; 1.04] 0.7276	0.0053 [-0.0246; 0.0352] 0.7274

The ocular pain and discomfort is evaluated on a 4-point scale: 0 = Absent, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe. A score of 0 indicates no ocular pain or discomfort. n=number of patients with ocular pain and discomfort equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic. OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

Table 5.2: Proportion of patients with ocular pain and discomfort equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by age group 2; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Visit 3 – Day 4						
<75 years	203/227 (89.43)	203/225 (90.22)	0.92 [0.50; 1.69] 0.7801	0.99 [0.93; 1.05] 0.7801	-0.0079 [-0.0637; 0.0478] 0.7799	0.9787
≥ 75 years	157/168 (93.45)	158/168 (94.05)	0.90 [0.37; 2.19] 0.8219	0.99 [0.94; 1.05] 0.8219	-0.0060 [-0.0577; 0.0458] 0.8217	
Visit 4 – Day 8						
<75 years	209/227 (92.07)	208/225 (92.44)	0.95 [0.48; 1.89] 0.8819	1.00 [0.94; 1.05] 0.8819	-0.0037 [-0.0530; 0.0455] 0.8818	0.9314
≥ 75 years	157/168 (93.45)	158/168 (94.05)	0.90 [0.37; 2.19] 0.8219	0.99 [0.94; 1.05] 0.8219	-0.0060 [-0.0577; 0.0458] 0.8217	
Visit 5 – Day 15						
<75 years	213/227 (93.83)	215/225 (95.56)	0.71 [0.31; 1.63] 0.4146	0.98 [0.94; 1.03] 0.4146	-0.0172 [-0.0585; 0.0241] 0.4140	0.0720
≥ 75 years	164/168 (97.62)	158/168 (94.05)	2.59 [0.80; 8.44] 0.1019	1.04 [0.99; 1.09] 0.1019	0.0357 [-0.0068; 0.0783] 0.1014	

The ocular pain and discomfort is evaluated on a 4-point scale: 0 = Absent, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe. A score of 0 indicates no ocular pain or discomfort.

n=number of patients with ocular pain and discomfort equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 5.3: Proportion of patients with ocular pain and discomfort equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by gender; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Visit 3 – Day 4						
Male	150/166 (90.36)	143/154 (92.86)	0.72 [0.32; 1.61] 0.4230	0.97 [0.91; 1.04] 0.4230	-0.0250 [-0.0855; 0.0356] 0.4222	0.4583
Female	210/229 (91.70)	218/239 (91.21)	1.06 [0.56; 2.04] 0.8499	1.01 [0.95; 1.06] 0.8499	0.0049 [-0.0457; 0.0555] 0.8498	
Visit 4 – Day 8						
Male	156/166 (93.98)	150/154 (97.40)	0.42 [0.13; 1.36] 0.1349	0.96 [0.92; 1.01] 0.1349	-0.0343 [-0.0783; 0.0098] 0.1343	0.1217
Female	210/229 (91.70)	216/239 (90.38)	1.18 [0.62; 2.22] 0.6161	1.01 [0.96; 1.07] 0.6161	0.0133 [-0.0384; 0.0650] 0.6157	
Visit 5 – Day 15						
Male	159/166 (95.78)	149/154 (96.75)	0.76 [0.24; 2.45] 0.6486	0.99 [0.95; 1.03] 0.6486	-0.0097 [-0.0512; 0.0318] 0.6481	0.4412
Female	218/229 (95.20)	224/239 (93.72)	1.33 [0.60; 2.95] 0.4874	1.02 [0.97; 1.06] 0.4874	0.0147 [-0.0267; 0.0561] 0.4869	

The ocular pain and discomfort is evaluated on a 4-point scale: 0 = Absent, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe. A score of 0 indicates no ocular pain or discomfort.

n=number of patients with ocular pain and discomfort equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 5.4: Proportion of patients with ocular pain and discomfort equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by diabetic status; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Visit 3 – Day 4						
Absence of diabetic status	298/328 (90.85)	300/325 (92.31)	0.83 [0.48; 1.44] 0.5039	0.98 [0.94; 1.03] 0.5039	-0.0145 [-0.0571; 0.0280] 0.5035	0.4197
Presence of diabetic status	62/67 (92.54)	61/68 (89.71)	1.42 [0.43; 4.73] 0.5647	1.03 [0.93; 1.15] 0.5647	0.0283 [-0.0675; 0.1241] 0.5633	
Visit 4 – Day 8						
Absence of diabetic status	304/328 (92.68)	304/325 (93.54)	0.88 [0.48; 1.61] 0.6663	0.99 [0.95; 1.03] 0.6663	-0.0086 [-0.0474; 0.0303] 0.6661	0.6529
Presence of diabetic status	62/67 (92.54)	62/68 (91.18)	1.20 [0.35; 4.14] 0.7734	1.01 [0.92; 1.12] 0.7734	0.0136 [-0.0786; 0.1058] 0.7726	
Visit 5 – Day 15						
Absence of diabetic status	312/328 (95.12)	309/325 (95.08)	1.01 [0.50; 2.05] 0.9788	1.00 [0.97; 1.04] 0.9788	0.0005 [-0.0327; 0.0336] 0.9787	0.4593
Presence of diabetic status	65/67 (97.01)	64/68 (94.12)	2.03 [0.36; 11.48] 0.4158	1.03 [0.96; 1.11] 0.4158	0.0290 [-0.0402; 0.0982] 0.4141	

The ocular pain and discomfort is evaluated on a 4-point scale: 0 = Absent, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe. A score of 0 indicates no ocular pain or discomfort.

Subgroup 'Presence of diabetic status' includes patients with the following ongoing Preferred Terms from Medical History: 'DIABETES MELLITUS', 'LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS' and 'TYPE 2 DIABETES MELLITUS'.

n=number of patients with ocular pain and discomfort equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 5.5: Proportion of patients with ocular pain and discomfort equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by country; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Visit 3 – Day 4						
Italy	292/321 (90.97)	290/317 (91.48)	0.94 [0.54; 1.62] 0.8177	0.99 [0.95; 1.04] 0.8177	-0.0052 [-0.0491; 0.0387] 0.8175	0.8151
Others (Germany, Spain, Russia)	68/74 (91.89)	71/76 (93.42)	0.80 [0.23; 2.74] 0.7204	0.98 [0.90; 1.08] 0.7204	-0.0153 [-0.0988; 0.0682] 0.7195	
Visit 4 – Day 8						
Italy	296/321 (92.21)	295/317 (93.06)	0.88 [0.49; 1.60] 0.6820	0.99 [0.95; 1.04] 0.6820	-0.0085 [-0.0490; 0.0320] 0.6818	0.6582
Others (Germany, Spain, Russia)	70/74 (94.59)	71/76 (93.42)	1.23 [0.32; 4.78] 0.7630	1.01 [0.93; 1.10] 0.7630	0.0117 [-0.0642; 0.0876] 0.7622	
Visit 5 – Day 15						
Italy	306/321 (95.33)	303/317 (95.58)	0.94 [0.45; 1.99] 0.8765	1.00 [0.96; 1.03] 0.8765	-0.0026 [-0.0349; 0.0298] 0.8764	0.3453
Others (Germany, Spain, Russia)	71/74 (95.95)	70/76 (92.11)	2.03 [0.49; 8.43] 0.3237	1.04 [0.96; 1.13] 0.3237	0.0384 [-0.0371; 0.1139] 0.3221	

The ocular pain and discomfort is evaluated on a 4-point scale: 0 = Absent, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe. A score of 0 indicates no ocular pain or discomfort.

n=number of patients with ocular pain and discomfort equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 6.1: Proportion of patients with rescue therapy during treatment; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
During the study	3/395 (0.76)	1/393 (0.25)	3.00 [0.31; 28.97] 0.3188	2.98 [0.31; 28.57] 0.3188	0.0051 [-0.0049; 0.0150] 0.3185

Rescue therapy is defined as the introduction or dose modification of any local or systemic non-randomized medication required to manage the emergence or worsening of ocular inflammation and/or infection.

n=number of patients with rescue therapy during treatment; N=number of patients in the Full Analysis Set.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR < 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD < 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

Table 6.2: Proportion of patients with rescue therapy during treatment – subgroup analysis by age group 2; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
During the study						
<75 years	2/227 (0.88)	0/225 (0.00)	NE [NE; NE] *	NE [NE; NE] *	0.0088 [-0.0033; 0.0210] 0.1582	0.2491
≥ 75 years	1/168 (0.60)	1/168 (0.60)	1.00 [0.06; 16.12] 1.0000	1.00 [0.06; 15.86] 1.0000	0.0000 [-0.0164; 0.0164] 1.0000	

Rescue therapy is defined as the introduction or dose modification of any local or systemic non-randomized medication required to manage the emergence or worsening of ocular inflammation and/or infection.

n=number of patients with rescue therapy during treatment; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval; NE=Not Estimable.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic. *In case OR and RR with 95% CI are not estimable, the respective p-values are not displayed.

OR and RR < 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD < 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 6.3: Proportion of patients with rescue therapy during treatment – subgroup analysis by gender; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
During the study						
Male	2/166 (1.20)	0/154 (0.00)	NE [NE; NE] *	NE [NE; NE] *	0.0120 [-0.0045; 0.0286] 0.1718	0.2661
Female	1/229 (0.44)	1/239 (0.42)	1.04 [0.06; 16.79] 0.9759	1.04 [0.07; 16.59] 0.9759	0.0002 [-0.0116; 0.0120] 0.9758	

Rescue therapy is defined as the introduction or dose modification of any local or systemic non-randomized medication required to manage the emergence or worsening of ocular inflammation and/or infection.

n=number of patients with rescue therapy during treatment; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval; NE=Not Estimable.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic. *In case OR and RR with 95% CI are not estimable, the respective p-values are not displayed.

OR and RR < 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD < 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 6.4: Proportion of patients with rescue therapy during treatment – subgroup analysis by diabetic status; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
During the study						
Absence of diabetic status	2/328 (0.61)	0/325 (0.00)	NE [NE; NE] *	NE [NE; NE] *	0.0061 [-0.0023; 0.0145] 0.1586	0.2524
Presence of diabetic status	1/67 (1.49)	1/68 (1.47)	1.02 [0.06; 16.57] 0.9916	1.01 [0.06; 15.90] 0.9916	0.0002 [-0.0405; 0.0410] 0.9916	

Rescue therapy is defined as the introduction or dose modification of any local or systemic non-randomized medication required to manage the emergence or worsening of ocular inflammation and/or infection.

Subgroup 'Presence of diabetic status' includes patients with the following ongoing Preferred Terms from Medical History: 'DIABETES MELLITUS', 'LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS' and 'TYPE 2 DIABETES MELLITUS'.

n=number of patients with rescue therapy during treatment; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval; NE=Not Estimable.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic. *In case OR and RR with 95% CI are not estimable, the respective p-values are not displayed.

OR and RR < 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD < 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 6.5: Proportion of patients with rescue therapy during treatment – subgroup analysis by country; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
During the study						
Italy	3/321 (0.93)	1/317 (0.32)	2.98 [0.31; 28.81] 0.3223	2.96 [0.31; 28.33] 0.3223	0.0062 [-0.0060; 0.0184] 0.3219	NE
Others (Germany, Spain, Russia)	0/74 (0.00)	0/76 (0.00)	NE	NE	NE	

Rescue therapy is defined as the introduction or dose modification of any local or systemic non-randomized medication required to manage the emergence or worsening of ocular inflammation and/or infection.

n=number of patients with rescue therapy during treatment; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval; NE=Not Estimable.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR < 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD < 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 7.1: Proportion of patients with treatment-emergent adverse events; Safety Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
Patients with TEAEs	56/395 (14.18)	51/393 (12.98)	1.11 [0.74; 1.67] 0.6231	1.09 [0.77; 1.55] 0.6231	0.0120 [-0.0358; 0.0598] 0.6229
Patients with serious TEAEs	4/395 (1.01)	2/393 (0.51)	2.00 [0.36; 10.98] 0.4163	1.99 [0.37; 10.80] 0.4163	0.0050 [-0.0071; 0.0172] 0.4160
Patients with severe TEAEs	3/395 (0.76)	0/393 (0.00)	NE [NE; NE] *	NE [NE; NE] *	0.0076 [-0.0010; 0.0162] 0.0835
Patients with TEAEs leading to study treatment discontinuation	4/395 (1.01)	3/393 (0.76)	1.33 [0.30; 5.98] 0.7094	1.33 [0.30; 5.89] 0.7094	0.0025 [-0.0106; 0.0156] 0.7092
Patients with TEAEs on operated eye	35/395 (8.86)	41/393 (10.43)	0.83 [0.52; 1.34] 0.4552	0.85 [0.55; 1.30] 0.4552	-0.0157 [-0.0569; 0.0255] 0.4549
Patients with TEAEs on non-operated eye	2/395 (0.51)	1/393 (0.25)	1.99 [0.18; 22.09] 0.5662	1.99 [0.18; 21.86] 0.5662	0.0025 [-0.0061; 0.0111] 0.5659

n=number of patients with treatment-emergent adverse events; N=number of patients in the Safety Set.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval; NE=Not estimable; TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic. *In case OR and RR with 95% CI are not estimable, the respective p-values are not displayed.

OR and RR < 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD < 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

Table 7.2: Proportion of patients with treatment-emergent adverse events – subgroup analysis by age group 2; Safety Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Patients with TEAEs						
<75 years	32/227 (14.10)	31/225 (13.78)	1.03 [0.60; 1.75] 0.9221	1.02 [0.65; 1.62] 0.9221	0.0032 [-0.0607; 0.0670] 0.9220	0.6652
≥ 75 years	24/168 (14.29)	20/168 (11.90)	1.23 [0.65; 2.33] 0.5183	1.20 [0.69; 2.09] 0.5183	0.0238 [-0.0483; 0.0959] 0.5177	
Patients with TEAEs on operated eye						
<75 years	19/227 (8.37)	23/225 (10.22)	0.80 [0.42; 1.52] 0.4981	0.82 [0.46; 1.46] 0.4981	-0.0185 [-0.0720; 0.0350] 0.4977	0.8545
≥ 75 years	16/168 (9.52)	18/168 (10.71)	0.88 [0.43; 1.78] 0.7179	0.89 [0.47; 1.68] 0.7179	-0.0119 [-0.0764; 0.0526] 0.7175	

n=number of patients with treatment-emergent adverse events; N=number of patients in the Safety Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval; TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR < 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD < 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 7.3: Proportion of patients with treatment-emergent adverse events – subgroup analysis by gender; Safety Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Patients with TEAEs						
Male	20/166 (12.05)	16/154 (10.39)	1.18 [0.59; 2.37] 0.6395	1.16 [0.62; 2.16] 0.6395	0.0166 [-0.0525; 0.0857] 0.6390	0.8498
Female	36/229 (15.72)	35/239 (14.64)	1.09 [0.66; 1.80] 0.7459	1.07 [0.70; 1.65] 0.7459	0.0108 [-0.0543; 0.0758] 0.7456	
Patients with TEAEs on operated eye						
Male	9/166 (5.42)	12/154 (7.79)	0.68 [0.28; 1.66] 0.3929	0.70 [0.30; 1.61] 0.3929	-0.0237 [-0.0783; 0.0309] 0.3922	0.5612
Female	26/229 (11.35)	29/239 (12.13)	0.93 [0.53; 1.63] 0.7935	0.94 [0.57; 1.54] 0.7935	-0.0078 [-0.0661; 0.0505] 0.7933	

n=number of patients with treatment-emergent adverse events; N=number of patients in the Safety Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval; TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR < 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD < 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 7.4: Proportion of patients with treatment-emergent adverse events – subgroup analysis by diabetic status; Safety Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Patients with TEAEs						
Absence of diabetic status	48/328 (14.63)	38/325 (11.69)	1.29 [0.82; 2.04] 0.2667	1.25 [0.84; 1.86] 0.2667	0.0294 [-0.0224; 0.0812] 0.2663	0.1280
Presence of diabetic status	8/67 (11.94)	13/68 (19.12)	0.57 [0.22; 1.49] 0.2517	0.62 [0.28; 1.41] 0.2517	-0.0718 [-0.1933; 0.0497] 0.2500	
Patients with TEAEs on operated eye						
Absence of diabetic status	29/328 (8.84)	28/325 (8.62)	1.03 [0.60; 1.77] 0.9186	1.03 [0.62; 1.69] 0.9186	0.0023 [-0.0410; 0.0456] 0.9185	0.1246
Presence of diabetic status	6/67 (8.96)	13/68 (19.12)	0.42 [0.15; 1.17] 0.0908	0.47 [0.19; 1.16] 0.0908	-0.1016 [-0.2174; 0.0142] 0.0896	

Subgroup 'Presence of diabetic status' includes patients with the following ongoing Preferred Terms from Medical History: 'DIABETES MELLITUS', 'LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS' and 'TYPE 2 DIABETES MELLITUS'.

n=number of patients with treatment-emergent adverse events; N=number of patients in the Safety Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval; TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR < 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD < 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 7.5: Proportion of patients with treatment-emergent adverse events – subgroup analysis by country; Safety Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
Patients with TEAEs						
Italy	49/321 (15.26)	46/317 (14.51)	1.06 [0.69; 1.64] 0.7893	1.05 [0.73; 1.52] 0.7893	0.0075 [-0.0477; 0.0628] 0.7892	0.6049
Others (Germany, Spain, Russia)	7/74 (9.46)	5/76 (6.58)	1.48 [0.45; 4.90] 0.5170	1.44 [0.48; 4.33] 0.5170	0.0288 [-0.0581; 0.1157] 0.5156	
Patients with TEAEs on operated eye						
Italy	31/321 (9.66)	37/317 (11.67)	0.81 [0.49; 1.34] 0.4100	0.83 [0.53; 1.30] 0.4100	-0.0201 [-0.0680; 0.0277] 0.4097	0.7551
Others (Germany, Spain, Russia)	4/74 (5.41)	4/76 (5.26)	1.03 [0.25; 4.27] 0.9692	1.03 [0.27; 3.96] 0.9692	0.0014 [-0.0705; 0.0734] 0.9691	

n=number of patients with treatment-emergent adverse events; N=number of patients in the Safety Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval; TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR < 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD < 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 8.1: Proportion of patients with treatment-emergent adverse events occurring in at least 10 patients in any of the treatment group by System Organ Class and Preferred Term; Safety Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value
EYE DISORDERS	34/395 (8.61)	40/393 (10.18)	0.83 [0.51; 1.34] 0.4501	0.85 [0.55; 1.31] 0.4501	-0.0157 [-0.0564; 0.0250] 0.4498
CORNEAL OEDEMA	13/395 (3.29)	19/393 (4.83)	0.67 [0.33; 1.38] 0.2727	0.68 [0.34; 1.36] 0.2727	-0.0154 [-0.0430; 0.0121] 0.2724
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	11/395 (2.78)	4/393 (1.02)	2.79 [0.88; 8.82] 0.0697	2.74 [0.88; 8.52] 0.0697	0.0177 [-0.0014; 0.0367] 0.0695
HEADACHE	10/395 (2.53)	3/393 (0.76)	3.38 [0.92; 12.36] 0.0515	3.32 [0.92; 11.96] 0.0515	0.0177 [-0.0000; 0.0354] 0.0514

n=number of patients with treatment-emergent adverse events; N=number of patients in the Safety Set.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic.

OR and RR < 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD < 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

Table 1.6: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 14 days of treatment – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
LOCF method						
102	4/7 (57.14)	4/6 (66.67)	0.67 [0.07; 6.41] 0.7353	0.86 [0.36; 2.02] 0.7353	-0.0952 [-0.6212; 0.4308] 0.7249	0.1156
104	6/6 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	
105	14/16 (87.50)	15/16 (93.75)	0.47 [0.04; 5.73] 0.5506	0.93 [0.75; 1.17] 0.5506	-0.0625 [-0.2633; 0.1383] 0.5442	
106	16/16 (100.00)	15/15 (100.00)	NE	NE	NE	
107	5/5 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
109	8/8 (100.00)	5/8 (62.50)	NE [NE; NE] *	1.60 [0.94; 2.74] 0.0628	0.3750 [0.0395; 0.7105] 0.0547	
112	34/34 (100.00)	35/35 (100.00)	NE	NE	NE	
113	10/10 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
117	11/11 (100.00)	11/11 (100.00)	NE	NE	NE	
118	5/6 (83.33)	3/3 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.83 [0.58; 1.19] 0.4795	-0.1667 [-0.4649; 0.1315] 0.4533	
119	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
121	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
122	5/5 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
123	17/17 (100.00)	17/17 (100.00)	NE	NE	NE	
127	7/8 (87.50)	9/9 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.88 [0.67; 1.14] 0.2888	-0.1250 [-0.3542; 0.1042] 0.2743	
130	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
131	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
132	12/12 (100.00)	9/12 (75.00)	NE [NE; NE] *	1.33 [0.96; 1.85] 0.0699	0.2500 [0.0050; 0.4950] 0.0641	
134	6/6 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
139	7/7 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
140	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
144	4/5 (80.00)	5/5 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.80 [0.52; 1.24] 0.3173	-0.2000 [-0.5506; 0.1506] 0.2918	
147	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
148	6/6 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T01-06.rtf
 Program: EffPrimary_subgr.sas (04AUG2020 14:23)

Table 1.6: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 14 days of treatment – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
150	12/12 (100.00)	12/12 (100.00)	NE	NE	NE	
153	6/10 (60.00)	4/9 (44.44)	1.88 [0.30; 11.63] 0.5093	1.35 [0.56; 3.28] 0.5093	0.1556 [-0.2889; 0.6001] 0.4977	
154	5/5 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
156	45/45 (100.00)	46/46 (100.00)	NE	NE	NE	
101 - 103 - 110 - 114 - 124 - 128 - 129 - 136 - 141 - 143 - 151 - 152 - 155 - 157	29/32 (90.63)	33/33 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.91 [0.81; 1.01] 0.0739	-0.0938 [-0.1947; 0.0072] 0.0717	
201 - 203 - 210 - 211	4/6 (66.67)	2/6 (33.33)	4.00 [0.36; 44.11] 0.2689	2.00 [0.56; 7.09] 0.2689	0.3333 [-0.2001; 0.8668] 0.2482	
303	2/2 (100.00)	2/2 (100.00)	NE	NE	NE	
401	20/21 (95.24)	20/22 (90.91)	2.00 [0.17; 23.86] 0.5820	1.05 [0.89; 1.23] 0.5820	0.0433 [-0.1075; 0.1940] 0.5775	
402	9/9 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
403	28/29 (96.55)	29/29 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.97 [0.90; 1.03] 0.3173	-0.0345 [-0.1009; 0.0319] 0.3131	
404	7/7 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	
Worst case						
102	4/7 (57.14)	4/6 (66.67)	0.67 [0.07; 6.41] 0.7353	0.86 [0.36; 2.02] 0.7353	-0.0952 [-0.6212; 0.4308] 0.7249	0.1252
104	6/6 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	
105	14/16 (87.50)	15/16 (93.75)	0.47 [0.04; 5.73] 0.5506	0.93 [0.75; 1.17] 0.5506	-0.0625 [-0.2633; 0.1383] 0.5442	
106	16/16 (100.00)	15/15 (100.00)	NE	NE	NE	
107	5/5 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
109	8/8 (100.00)	5/8 (62.50)	NE [NE; NE] *	1.60 [0.94; 2.74] 0.0628	0.3750 [0.0395; 0.7105] 0.0547	
112	34/34 (100.00)	34/35 (97.14)	NE [NE; NE] *	1.03 [0.97; 1.09] 0.3243	0.0286 [-0.0266; 0.0838] 0.3208	
113	10/10 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
117	11/11 (100.00)	11/11 (100.00)	NE	NE	NE	

Table 1.6: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 14 days of treatment – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
118	5/6 (83.33)	3/3 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.83 [0.58; 1.19] 0.4795	-0.1667 [-0.4649; 0.1315] 0.4533	
119	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
121	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
122	5/5 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
123	17/17 (100.00)	17/17 (100.00)	NE	NE	NE	
127	7/8 (87.50)	9/9 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.88 [0.67; 1.14] 0.2888	-0.1250 [-0.3542; 0.1042] 0.2743	
130	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
131	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
132	12/12 (100.00)	9/12 (75.00)	NE [NE; NE] *	1.33 [0.96; 1.85] 0.0699	0.2500 [0.0050; 0.4950] 0.0641	
134	6/6 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
139	7/7 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
140	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
144	4/5 (80.00)	5/5 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.80 [0.52; 1.24] 0.3173	-0.2000 [-0.5506; 0.1506] 0.2918	
147	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
148	6/6 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	
150	12/12 (100.00)	12/12 (100.00)	NE	NE	NE	
153	6/10 (60.00)	4/9 (44.44)	1.88 [0.30; 11.63] 0.5093	1.35 [0.56; 3.28] 0.5093	0.1556 [-0.2889; 0.6001] 0.4977	
154	5/5 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
156	45/45 (100.00)	46/46 (100.00)	NE	NE	NE	
101 - 103 - 110 - 114 - 124 - 128 - 129 - 136 - 141 - 143 - 151 - 152 - 155 - 157	29/32 (90.63)	33/33 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.91 [0.81; 1.01] 0.0739	-0.0938 [-0.1947; 0.0072] 0.0717	
201 - 203 - 210 - 211	4/6 (66.67)	2/6 (33.33)	4.00 [0.36; 44.11] 0.2689	2.00 [0.56; 7.09] 0.2689	0.3333 [-0.2001; 0.8668] 0.2482	
303	2/2 (100.00)	2/2 (100.00)	NE	NE	NE	
401	20/21 (95.24)	20/22 (90.91)	2.00 [0.17; 23.86] 0.5820	1.05 [0.89; 1.23] 0.5820	0.0433 [-0.1075; 0.1940] 0.5775	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T01-06.rtf
 Program: EffPrimary_subgr.sas (04AUG2020 14:23)

Table 1.6: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 14 days of treatment – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
402	8/9 (88.89)	10/10 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.89 [0.71; 1.12] 0.2918	-0.1111 [-0.3164; 0.0942] 0.2788	
403	28/29 (96.55)	29/29 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.97 [0.90; 1.03] 0.3173	-0.0345 [-0.1009; 0.0319] 0.3131	
404	7/7 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	

Signs of anterior chamber inflammation are the sum of the scores for the number of cells in the anterior chamber and the scores for aqueous flare.

Patients without signs of anterior chamber inflammation had no cells in the anterior chamber and no aqueous flare.

Within each country, centers with less than 10 patients randomized were pooled for the stratified analysis.

n=number of patients without signs of anterior chamber inflammation; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval; NE=Not Estimable.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

In the Worst-case method, drop-out patients are considered as “failures” independently from the time of drop-out.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic. *In case OR and RR with 95% CI are not estimable, the respective p-values are not displayed.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 2.6: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 3 and 7 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
Visit 3 – Day 4						
102	3/7 (42.86)	2/6 (33.33)	1.50 [0.16; 14.42] 0.7353	1.29 [0.31; 5.31] 0.7353	0.0952 [-0.4308; 0.6212] 0.7249	0.3795
104	6/6 (100.00)	5/7 (71.43)	NE [NE; NE] *	1.40 [0.88; 2.24] 0.1715	0.2857 [-0.0489; 0.6204] 0.1546	
105	13/16 (81.25)	14/16 (87.50)	0.62 [0.09; 4.32] 0.6318	0.93 [0.69; 1.25] 0.6318	-0.0625 [-0.3132; 0.1882] 0.6264	
106	12/16 (75.00)	9/15 (60.00)	2.00 [0.43; 9.26] 0.3798	1.25 [0.76; 2.06] 0.3798	0.1500 [-0.1763; 0.4763] 0.3719	
107	5/5 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
109	2/8 (25.00)	0/8 (0.00)	NE [NE; NE] *	NE [NE; NE] *	0.2500 [-0.0501; 0.5501] 0.1306	
112	34/34 (100.00)	35/35 (100.00)	NE	NE	NE	
113	10/10 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
117	3/11 (27.27)	6/11 (54.55)	0.31 [0.05; 1.85] 0.2037	0.50 [0.17; 1.51] 0.2037	-0.2727 [-0.6675; 0.1221] 0.1933	
118	0/6 (0.00)	0/3 (0.00)	NE	NE	NE	
119	3/6 (50.00)	5/6 (83.33)	0.20 [0.01; 2.91] 0.2410	0.60 [0.25; 1.44] 0.2410	-0.3333 [-0.8323; 0.1656] 0.2207	
121	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
122	5/5 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
123	15/17 (88.24)	15/17 (88.24)	1.00 [0.12; 8.06] 1.0000	1.00 [0.78; 1.28] 1.0000	0.0000 [-0.2166; 0.2166] 1.0000	
127	2/8 (25.00)	5/9 (55.56)	0.27 [0.03; 2.12] 0.2151	0.45 [0.12; 1.71] 0.2151	-0.3056 [-0.7476; 0.1365] 0.2014	
130	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
131	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
132	5/12 (41.67)	4/12 (33.33)	1.43 [0.27; 7.52] 0.6798	1.25 [0.44; 3.55] 0.6798	0.0833 [-0.3026; 0.4693] 0.6733	
134	5/6 (83.33)	3/4 (75.00)	1.67 [0.07; 37.73] 0.7595	1.11 [0.57; 2.17] 0.7595	0.0833 [-0.4353; 0.6020] 0.7469	
139	7/7 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T02-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:23)

Table 2.6: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 3 and 7 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
140	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
144	1/5 (20.00)	1/5 (20.00)	1.00 [0.05; 22.18] 1.0000	1.00 [0.08; 11.93] 1.0000	0.0000 [-0.4958; 0.4958] 1.0000	
147	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
148	5/6 (83.33)	5/7 (71.43)	2.00 [0.13; 29.81] 0.6256	1.17 [0.65; 2.10] 0.6256	0.1190 [-0.3292; 0.5673] 0.6115	
150	10/12 (83.33)	12/12 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.83 [0.65; 1.07] 0.1482	-0.1667 [-0.3775; 0.0442] 0.1396	
153	0/10 (0.00)	1/9 (11.11)	0.00 [NE; NE] *	0.00 [NE; NE] *	-0.1111 [-0.3164; 0.0942] 0.2788	
154	0/5 (0.00)	2/4 (50.00)	0.00 [NE; NE] *	0.00 [NE; NE] *	-0.5000 [-0.9900; -0.0100] 0.0730	
156	41/45 (91.11)	44/46 (95.65)	0.47 [0.08; 2.68] 0.3854	0.95 [0.85; 1.06] 0.3854	-0.0454 [-0.1473; 0.0565] 0.3828	
101 - 103 - 110 - 114 - 124 - 128 - 129 - 136 - 141 - 143 - 151 - 152 - 155 - 157	25/32 (78.13)	31/33 (93.94)	0.23 [0.04; 1.21] 0.0671	0.83 [0.68; 1.02] 0.0671	-0.1581 [-0.3229; 0.0066] 0.0650	
201 - 203 - 210 - 211	2/6 (33.33)	2/6 (33.33)	1.00 [0.09; 11.03] 1.0000	1.00 [0.20; 4.95] 1.0000	0.0000 [-0.5334; 0.5334] 1.0000	
303	1/2 (50.00)	0/2 (0.00)	NE [NE; NE] *	NE [NE; NE] *	0.5000 [-0.1930; 1.0000] 0.2482	
401	4/21 (19.05)	4/22 (18.18)	1.06 [0.23; 4.92] 0.9425	1.05 [0.30; 3.66] 0.9425	0.0087 [-0.2241; 0.2414] 0.9419	
402	9/9 (100.00)	9/10 (90.00)	NE [NE; NE] *	1.11 [0.90; 1.37] 0.3428	0.1000 [-0.0859; 0.2859] 0.3297	
403	28/29 (96.55)	29/29 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.97 [0.90; 1.03] 0.3173	-0.0345 [-0.1009; 0.0319] 0.3131	
404	7/7 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	
Visit 4 – Day 8 102	5/7 (71.43)	6/6 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.71 [0.45; 1.14] 0.1715	-0.2857 [-0.6204; 0.0489] 0.1546	0.3378

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T02-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:23)

Table 2.6: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 3 and 7 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
104	6/6 (100.00)	6/7 (85.71)	NE [NE; NE] *	1.17 [0.86; 1.58] 0.3545	0.1429 [-0.1164; 0.4021] 0.3352	
105	12/16 (75.00)	13/16 (81.25)	0.69 [0.13; 3.75] 0.6738	0.92 [0.64; 1.33] 0.6738	-0.0625 [-0.3481; 0.2231] 0.6689	
106	13/16 (81.25)	12/15 (80.00)	1.08 [0.18; 6.44] 0.9310	1.02 [0.72; 1.43] 0.9310	0.0125 [-0.2660; 0.2910] 0.9298	
107	5/5 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
109	6/8 (75.00)	2/8 (25.00)	9.00 [0.94; 86.52] 0.0528	3.00 [0.85; 10.63] 0.0528	0.5000 [0.0757; 0.9243] 0.0455	
112	34/34 (100.00)	35/35 (100.00)	NE	NE	NE	
113	10/10 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
117	10/11 (90.91)	9/11 (81.82)	2.22 [0.17; 28.86] 0.5439	1.11 [0.79; 1.55] 0.5439	0.0909 [-0.1934; 0.3752] 0.5344	
118	0/6 (0.00)	0/3 (0.00)	NE	NE	NE	
119	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
121	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
122	5/5 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
123	17/17 (100.00)	17/17 (100.00)	NE	NE	NE	
127	4/8 (50.00)	7/9 (77.78)	0.29 [0.04; 2.32] 0.2458	0.64 [0.30; 1.40] 0.2458	-0.2778 [-0.7180; 0.1625] 0.2316	
130	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
131	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
132	8/12 (66.67)	5/12 (41.67)	2.80 [0.53; 14.74] 0.2289	1.60 [0.73; 3.49] 0.2289	0.2500 [-0.1359; 0.6359] 0.2191	
134	6/6 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
139	7/7 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
140	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
144	3/5 (60.00)	2/5 (40.00)	2.25 [0.18; 28.25] 0.5485	1.50 [0.41; 5.45] 0.5485	0.2000 [-0.4073; 0.8073] 0.5271	
147	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
148	6/6 (100.00)	6/7 (85.71)	NE [NE; NE] *	1.17 [0.86; 1.58] 0.3545	0.1429 [-0.1164; 0.4021] 0.3352	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T02-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:23)

Table 2.6: Proportion of patients without signs of anterior chamber inflammation after 3 and 7 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
150	12/12 (100.00)	12/12 (100.00)	NE	NE	NE	
153	5/10 (50.00)	5/9 (55.56)	0.80 [0.13; 4.87] 0.8137	0.90 [0.38; 2.11] 0.8137	-0.0556 [-0.5044; 0.3932] 0.8087	
154	5/5 (100.00)	3/4 (75.00)	NE [NE; NE] *	1.33 [0.76; 2.35] 0.2636	0.2500 [-0.1743; 0.6743] 0.2357	
156	40/45 (88.89)	42/46 (91.30)	0.76 [0.19; 3.04] 0.7011	0.97 [0.85; 1.12] 0.7011	-0.0242 [-0.1469; 0.0986] 0.6996	
101 - 103 - 110 - 114 - 124 - 128 - 129 - 136 - 141 - 143 - 151 - 152 - 155 - 157	30/32 (93.75)	33/33 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.94 [0.86; 1.03] 0.1478	-0.0625 [-0.1464; 0.0214] 0.1446	
201 - 203 - 210 - 211	1/6 (16.67)	2/6 (33.33)	0.40 [0.03; 6.18] 0.5233	0.50 [0.06; 4.15] 0.5233	-0.1667 [-0.6475; 0.3142] 0.5050	
303	1/2 (50.00)	2/2 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.50 [0.13; 2.00] 0.3173	-0.5000 [-1.0000; 0.1930] 0.2482	
401	11/21 (52.38)	14/22 (63.64)	0.63 [0.19; 2.13] 0.4598	0.82 [0.49; 1.38] 0.4598	-0.1126 [-0.4059; 0.1808] 0.4546	
402	9/9 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
403	28/29 (96.55)	29/29 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.97 [0.90; 1.03] 0.3173	-0.0345 [-0.1009; 0.0319] 0.3131	
404	7/7 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	

Signs of anterior chamber inflammation are the sum of the scores for the number of cells in the anterior chamber and the scores for aqueous flare.

Patients without signs of anterior chamber inflammation had no cells in the anterior chamber and no aqueous flare.

Within each country, centers with less than 10 patients randomized were pooled for the stratified analysis.

n=number of patients without signs of anterior chamber inflammation; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval; NE=Not Estimable.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic. *In case OR and RR with 95% CI are not estimable, the respective p-values are not displayed..

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 3.6: Proportion of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
Visit 3 – Day 4						
102	7/7 (100.00)	5/6 (83.33)	NE [NE; NE] *	1.20 [0.84; 1.72] 0.2801	0.1667 [-0.1315; 0.4649] 0.2609	0.2464
104	5/6 (83.33)	7/7 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.83 [0.58; 1.19] 0.2801	-0.1667 [-0.4649; 0.1315] 0.2609	
105	14/16 (87.50)	14/16 (87.50)	1.00 [0.12; 8.13] 1.0000	1.00 [0.77; 1.30] 1.0000	0.0000 [-0.2292; 0.2292] 1.0000	
106	7/16 (43.75)	6/15 (40.00)	1.17 [0.28; 4.87] 0.8352	1.09 [0.48; 2.51] 0.8352	0.0375 [-0.3097; 0.3847] 0.8325	
107	5/5 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
109	4/8 (50.00)	4/8 (50.00)	1.00 [0.14; 7.10] 1.0000	1.00 [0.38; 2.66] 1.0000	0.0000 [-0.4900; 0.4900] 1.0000	
112	24/34 (70.59)	28/35 (80.00)	0.60 [0.20; 1.82] 0.3679	0.88 [0.67; 1.16] 0.3679	-0.0941 [-0.2966; 0.1084] 0.3644	
113	10/10 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
117	11/11 (100.00)	11/11 (100.00)	NE	NE	NE	
118	6/6 (100.00)	3/3 (100.00)	NE	NE	NE	
119	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
121	4/5 (80.00)	2/5 (40.00)	6.00 [0.35; 101.57] 0.2207	2.00 [0.63; 6.38] 0.2207	0.4000 [-0.1544; 0.9544] 0.1967	
122	1/5 (20.00)	1/4 (25.00)	0.75 [0.03; 17.51] 0.8658	0.80 [0.07; 9.18] 0.8658	-0.0500 [-0.6004; 0.5004] 0.8577	
123	16/17 (94.12)	17/17 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.94 [0.84; 1.06] 0.3173	-0.0588 [-0.1707; 0.0530] 0.3101	
127	6/8 (75.00)	9/9 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.75 [0.50; 1.12] 0.1213	-0.2500 [-0.5501; 0.0501] 0.1103	
130	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
131	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
132	11/12 (91.67)	9/12 (75.00)	3.67 [0.32; 41.59] 0.2835	1.22 [0.85; 1.77] 0.2835	0.1667 [-0.1240; 0.4573] 0.2733	
134	6/6 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
139	7/7 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T03-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:23)

Table 3.6: Proportion of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
140	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
144	4/5 (80.00)	2/5 (40.00)	6.00 [0.35; 101.57] 0.2207	2.00 [0.63; 6.38] 0.2207	0.4000 [-0.1544; 0.9544] 0.1967	
147	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
148	6/6 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	
150	8/12 (66.67)	6/12 (50.00)	2.00 [0.38; 10.41] 0.4176	1.33 [0.67; 2.67] 0.4176	0.1667 [-0.2221; 0.5555] 0.4076	
153	9/10 (90.00)	8/9 (88.89)	1.13 [0.06; 21.09] 0.9389	1.01 [0.74; 1.38] 0.9389	0.0111 [-0.2659; 0.2881] 0.9372	
154	5/5 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
156	42/45 (93.33)	36/46 (78.26)	3.89 [0.99; 15.23] 0.0411	1.19 [1.00; 1.42] 0.0411	0.1507 [0.0110; 0.2904] 0.0399	
101 - 103 - 110 - 114 - 124 - 128 - 129 - 136 - 141 - 143 - 151 - 152 - 155 - 157	24/32 (75.00)	26/33 (78.79)	0.81 [0.25; 2.57] 0.7192	0.95 [0.73; 1.24] 0.7192	-0.0379 [-0.2427; 0.1670] 0.7171	
201 - 203 - 210 - 211	4/6 (66.67)	5/6 (83.33)	0.40 [0.03; 6.18] 0.5233	0.80 [0.41; 1.56] 0.5233	-0.1667 [-0.6475; 0.3142] 0.5050	
303	0/2 (0.00)	0/2 (0.00)	NE	NE	NE	
401	20/21 (95.24)	15/22 (68.18)	9.33 [1.03; 84.20] 0.0243	1.40 [1.03; 1.89] 0.0243	0.2706 [0.0557; 0.4855] 0.0227	
402	9/9 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
403	28/29 (96.55)	29/29 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.97 [0.90; 1.03] 0.3173	-0.0345 [-0.1009; 0.0319] 0.3131	
404	7/7 (100.00)	6/7 (85.71)	NE [NE; NE] *	1.17 [0.86; 1.58] 0.3173	0.1429 [-0.1164; 0.4021] 0.2994	
Visit 4 – Day 8						
102	6/7 (85.71)	5/6 (83.33)	1.20 [0.06; 24.47] 0.9093	1.03 [0.64; 1.64] 0.9093	0.0238 [-0.3713; 0.4189] 0.9056	0.8598
104	4/6 (66.67)	7/7 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.67 [0.38; 1.17] 0.1106	-0.3333 [-0.7105; 0.0439] 0.0968	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T03-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:23)

Table 3.6: Proportion of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
105	13/16 (81.25)	14/16 (87.50)	0.62 [0.09; 4.32] 0.6318	0.93 [0.69; 1.25] 0.6318	-0.0625 [-0.3132; 0.1882] 0.6264	
106	11/16 (68.75)	10/15 (66.67)	1.10 [0.24; 4.96] 0.9029	1.03 [0.63; 1.68] 0.9029	0.0208 [-0.3085; 0.3502] 0.9013	
107	5/5 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
109	6/8 (75.00)	5/8 (62.50)	1.80 [0.21; 15.41] 0.6015	1.20 [0.61; 2.34] 0.6015	0.1250 [-0.3251; 0.5751] 0.5896	
112	25/34 (73.53)	27/35 (77.14)	0.82 [0.27; 2.46] 0.7296	0.95 [0.73; 1.25] 0.7296	-0.0361 [-0.2395; 0.1672] 0.7277	
113	10/10 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
117	11/11 (100.00)	11/11 (100.00)	NE	NE	NE	
118	6/6 (100.00)	3/3 (100.00)	NE	NE	NE	
119	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
121	4/5 (80.00)	3/5 (60.00)	2.67 [0.16; 45.14] 0.5127	1.33 [0.58; 3.09] 0.5127	0.2000 [-0.3544; 0.7544] 0.4902	
122	2/5 (40.00)	2/4 (50.00)	0.67 [0.05; 9.47] 0.7773	0.80 [0.19; 3.42] 0.7773	-0.1000 [-0.7515; 0.5515] 0.7642	
123	17/17 (100.00)	17/17 (100.00)	NE	NE	NE	
127	7/8 (87.50)	9/9 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.88 [0.67; 1.14] 0.2888	-0.1250 [-0.3542; 0.1042] 0.2743	
130	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
131	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
132	11/12 (91.67)	12/12 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.92 [0.77; 1.09] 0.3173	-0.0833 [-0.2397; 0.0730] 0.3070	
134	6/6 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
139	7/7 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
140	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
144	5/5 (100.00)	4/5 (80.00)	NE [NE; NE] *	1.25 [0.81; 1.94] 0.3173	0.2000 [-0.1506; 0.5506] 0.2918	
147	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
148	6/6 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	
150	12/12 (100.00)	12/12 (100.00)	NE	NE	NE	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T03-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:23)

Table 3.6: Proportion of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
153	10/10 (100.00)	9/9 (100.00)	NE	NE	NE	
154	5/5 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
156	37/45 (82.22)	42/46 (91.30)	0.44 [0.12; 1.58] 0.2030	0.90 [0.77; 1.06] 0.2030	-0.0908 [-0.2291; 0.0474] 0.2005	
101 - 103 - 110 - 114 - 124 - 128 - 129 - 136 - 141 - 143 - 151 - 152 - 155 - 157	27/32 (84.38)	31/33 (93.94)	0.35 [0.06; 1.94] 0.2172	0.90 [0.76; 1.07] 0.2172	-0.0956 [-0.2455; 0.0542] 0.2136	
201 - 203 - 210 - 211	4/6 (66.67)	5/6 (83.33)	0.40 [0.03; 6.18] 0.5233	0.80 [0.41; 1.56] 0.5233	-0.1667 [-0.6475; 0.3142] 0.5050	
303	1/2 (50.00)	1/2 (50.00)	1.00 [0.02; 50.40] 1.0000	1.00 [0.14; 7.10] 1.0000	0.0000 [-0.9800; 0.9800] 1.0000	
401	19/21 (90.48)	19/22 (86.36)	1.50 [0.22; 10.02] 0.6777	1.05 [0.84; 1.30] 0.6777	0.0411 [-0.1495; 0.2317] 0.6741	
402	9/9 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
403	28/29 (96.55)	29/29 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.97 [0.90; 1.03] 0.3173	-0.0345 [-0.1009; 0.0319] 0.3131	
404	7/7 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	
Visit 5 – Day 15						
102	7/7 (100.00)	5/6 (83.33)	NE [NE; NE] *	1.20 [0.84; 1.72] 0.2801	0.1667 [-0.1315; 0.4649] 0.2609	0.5844
104	6/6 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	
105	14/16 (87.50)	14/16 (87.50)	1.00 [0.12; 8.13] 1.0000	1.00 [0.77; 1.30] 1.0000	0.0000 [-0.2292; 0.2292] 1.0000	
106	15/16 (93.75)	14/15 (93.33)	1.07 [0.06; 18.82] 0.9630	1.00 [0.83; 1.21] 0.9630	0.0042 [-0.1690; 0.1774] 0.9624	
107	5/5 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
109	8/8 (100.00)	8/8 (100.00)	NE	NE	NE	
112	26/34 (76.47)	30/35 (85.71)	0.54 [0.16; 1.86] 0.3298	0.89 [0.71; 1.12] 0.3298	-0.0924 [-0.2762; 0.0913] 0.3262	
113	10/10 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
117	11/11 (100.00)	11/11 (100.00)	NE	NE	NE	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T03-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:23)

Table 3.6: Proportion of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
118	6/6 (100.00)	3/3 (100.00)	NE	NE	NE	
119	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
121	5/5 (100.00)	4/5 (80.00)	NE [NE; NE] *	1.25 [0.81; 1.94] 0.3173	0.2000 [-0.1506; 0.5506] 0.2918	
122	5/5 (100.00)	3/4 (75.00)	NE [NE; NE] *	1.33 [0.76; 2.35] 0.2636	0.2500 [-0.1743; 0.6743] 0.2357	
123	17/17 (100.00)	17/17 (100.00)	NE	NE	NE	
127	8/8 (100.00)	8/9 (88.89)	NE [NE; NE] *	1.13 [0.89; 1.42] 0.3458	0.1111 [-0.0942; 0.3164] 0.3311	
130	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
131	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
132	12/12 (100.00)	12/12 (100.00)	NE	NE	NE	
134	6/6 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
139	7/7 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
140	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
144	4/5 (80.00)	4/5 (80.00)	1.00 [0.05; 22.18] 1.0000	1.00 [0.54; 1.86] 1.0000	0.0000 [-0.4958; 0.4958] 1.0000	
147	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
148	6/6 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	
150	12/12 (100.00)	12/12 (100.00)	NE	NE	NE	
153	10/10 (100.00)	9/9 (100.00)	NE	NE	NE	
154	5/5 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
156	39/45 (86.67)	43/46 (93.48)	0.45 [0.11; 1.94] 0.2791	0.93 [0.81; 1.06] 0.2791	-0.0681 [-0.1904; 0.0542] 0.2765	
101 - 103 - 110 - 114 - 124 - 128 - 129 - 136 - 141 - 143 - 151 - 152 - 155 - 157	29/32 (90.63)	33/33 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.91 [0.81; 1.01] 0.0739	-0.0938 [-0.1947; 0.0072] 0.0717	
201 - 203 - 210 - 211	5/6 (83.33)	5/6 (83.33)	1.00 [0.05; 20.83] 1.0000	1.00 [0.60; 1.66] 1.0000	0.0000 [-0.4217; 0.4217] 1.0000	
303	2/2 (100.00)	2/2 (100.00)	NE	NE	NE	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T03-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:23)

Table 3.6: Proportion of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
401	20/21 (95.24)	21/22 (95.45)	0.95 [0.06; 16.28] 0.9734	1.00 [0.87; 1.14] 0.9734	-0.0022 [-0.1281; 0.1238] 0.9731	
402	9/9 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
403	28/29 (96.55)	29/29 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.97 [0.90; 1.03] 0.3173	-0.0345 [-0.1009; 0.0319] 0.3131	
404	7/7 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	

A conjunctival hyperemia score of 0 indicates that the patient has no conjunctival hyperemia.

Within each country, centers with less than 10 patients randomized were pooled for the stratified analysis.

n=number of patients with conjunctival hyperemia score equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval; NE=Not Estimable.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic. *In case OR and RR with 95% CI are not estimable, the respective p-values are not displayed.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 4.6: Proportion of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
Visit 3 – Day 4						
102	5/7 (71.43)	3/6 (50.00)	2.50 [0.25; 24.72] 0.4469	1.43 [0.57; 3.61] 0.4469	0.2143 [-0.3073; 0.7359] 0.4285	0.6361
104	5/6 (83.33)	6/7 (85.71)	0.83 [0.04; 16.99] 0.9093	0.97 [0.61; 1.55] 0.9093	-0.0238 [-0.4189; 0.3713] 0.9056	
105	11/16 (68.75)	7/16 (43.75)	2.83 [0.67; 12.02] 0.1606	1.57 [0.82; 3.00] 0.1606	0.2500 [-0.0827; 0.5827] 0.1540	
106	13/16 (81.25)	9/15 (60.00)	2.89 [0.57; 14.68] 0.2000	1.35 [0.84; 2.18] 0.2000	0.2125 [-0.1006; 0.5256] 0.1927	
107	2/5 (40.00)	1/6 (16.67)	3.33 [0.20; 54.53] 0.4094	2.40 [0.30; 19.34] 0.4094	0.2333 [-0.2895; 0.7561] 0.3869	
109	6/8 (75.00)	6/8 (75.00)	1.00 [0.10; 9.61] 1.0000	1.00 [0.57; 1.76] 1.0000	0.0000 [-0.4243; 0.4243] 1.0000	
112	26/34 (76.47)	29/35 (82.86)	0.67 [0.21; 2.20] 0.5127	0.92 [0.73; 1.17] 0.5127	-0.0639 [-0.2534; 0.1257] 0.5096	
113	10/10 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
117	10/11 (90.91)	9/11 (81.82)	2.22 [0.17; 28.86] 0.5439	1.11 [0.79; 1.55] 0.5439	0.0909 [-0.1934; 0.3752] 0.5344	
118	5/6 (83.33)	2/3 (66.67)	2.50 [0.10; 62.60] 0.5930	1.25 [0.52; 3.00] 0.5930	0.1667 [-0.4445; 0.7778] 0.5708	
119	3/6 (50.00)	4/6 (66.67)	0.50 [0.05; 5.15] 0.5751	0.75 [0.28; 2.00] 0.5751	-0.1667 [-0.7165; 0.3832] 0.5582	
121	4/5 (80.00)	2/5 (40.00)	6.00 [0.35; 101.57] 0.2207	2.00 [0.63; 6.38] 0.2207	0.4000 [-0.1544; 0.9544] 0.1967	
122	0/5 (0.00)	1/4 (25.00)	0.00 [NE; NE] *	0.00 [NE; NE] *	-0.2500 [-0.6743; 0.1743] 0.2357	
123	17/17 (100.00)	17/17 (100.00)	NE	NE	NE	
127	8/8 (100.00)	9/9 (100.00)	NE	NE	NE	
130	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
131	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
132	12/12 (100.00)	12/12 (100.00)	NE	NE	NE	
134	6/6 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T04-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:24)

Table 4.6: Proportion of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
139	7/7 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
140	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
144	4/5 (80.00)	4/5 (80.00)	1.00 [0.05; 22.18] 1.0000	1.00 [0.54; 1.86] 1.0000	0.0000 [-0.4958; 0.4958] 1.0000	
147	4/5 (80.00)	5/5 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.80 [0.52; 1.24] 0.3173	-0.2000 [-0.5506; 0.1506] 0.2918	
148	6/6 (100.00)	6/7 (85.71)	NE [NE; NE] *	1.17 [0.86; 1.58] 0.3545	0.1429 [-0.1164; 0.4021] 0.3352	
150	7/12 (58.33)	4/12 (33.33)	2.80 [0.53; 14.74] 0.2289	1.75 [0.69; 4.44] 0.2289	0.2500 [-0.1359; 0.6359] 0.2191	
153	4/10 (40.00)	7/9 (77.78)	0.19 [0.03; 1.43] 0.1050	0.51 [0.22; 1.19] 0.1050	-0.3778 [-0.7852; 0.0296] 0.0959	
154	2/5 (40.00)	2/4 (50.00)	0.67 [0.05; 9.47] 0.7773	0.80 [0.19; 3.42] 0.7773	-0.1000 [-0.7515; 0.5515] 0.7642	
156	36/45 (80.00)	32/46 (69.57)	1.75 [0.67; 4.59] 0.2548	1.15 [0.90; 1.46] 0.2548	0.1043 [-0.0727; 0.2814] 0.2521	
101 - 103 - 110 - 114 - 124 - 128 - 129 - 136 - 141 - 143 - 151 - 152 - 155 - 157	22/32 (68.75)	26/33 (78.79)	0.59 [0.19; 1.82] 0.3610	0.87 [0.65; 1.17] 0.3610	-0.1004 [-0.3131; 0.1123] 0.3572	
201 - 203 - 210 - 211	5/6 (83.33)	4/6 (66.67)	2.50 [0.16; 38.60] 0.5233	1.25 [0.64; 2.44] 0.5233	0.1667 [-0.3142; 0.6475] 0.5050	
303	1/2 (50.00)	0/2 (0.00)	NE [NE; NE] *	NE [NE; NE] *	0.5000 [-0.1930; 1.0000] 0.2482	
401	9/21 (42.86)	7/22 (31.82)	1.61 [0.46; 5.59] 0.4594	1.35 [0.61; 2.96] 0.4594	0.1104 [-0.1771; 0.3979] 0.4541	
402	9/9 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
403	28/29 (96.55)	29/29 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.97 [0.90; 1.03] 0.3173	-0.0345 [-0.1009; 0.0319] 0.3131	
404	7/7 (100.00)	6/7 (85.71)	NE [NE; NE] *	1.17 [0.86; 1.58] 0.3173	0.1429 [-0.1164; 0.4021] 0.2994	

Visit 4 – Day 8

Table 4.6: Proportion of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
102	5/7 (71.43)	4/6 (66.67)	1.25 [0.12; 13.24] 0.8586	1.07 [0.51; 2.23] 0.8586	0.0476 [-0.4566; 0.5519] 0.8529	0.5059
104	5/6 (83.33)	7/7 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.83 [0.58; 1.19] 0.2801	-0.1667 [-0.4649; 0.1315] 0.2609	
105	11/16 (68.75)	8/16 (50.00)	2.20 [0.52; 9.30] 0.2879	1.38 [0.76; 2.48] 0.2879	0.1875 [-0.1466; 0.5216] 0.2802	
106	12/16 (75.00)	10/15 (66.67)	1.50 [0.32; 7.14] 0.6153	1.13 [0.71; 1.78] 0.6153	0.0833 [-0.2359; 0.4026] 0.6095	
107	3/5 (60.00)	2/6 (33.33)	3.00 [0.25; 35.33] 0.3991	1.80 [0.47; 6.87] 0.3991	0.2667 [-0.3049; 0.8382] 0.3765	
109	8/8 (100.00)	7/8 (87.50)	NE [NE; NE] *	1.14 [0.88; 1.49] 0.3173	0.1250 [-0.1042; 0.3542] 0.3017	
112	26/34 (76.47)	25/35 (71.43)	1.30 [0.44; 3.83] 0.6359	1.07 [0.81; 1.42] 0.6359	0.0504 [-0.1563; 0.2571] 0.6335	
113	10/10 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
117	6/11 (54.55)	8/11 (72.73)	0.45 [0.08; 2.67] 0.3865	0.75 [0.39; 1.44] 0.3865	-0.1818 [-0.5766; 0.2130] 0.3754	
118	5/6 (83.33)	2/3 (66.67)	2.50 [0.10; 62.60] 0.5930	1.25 [0.52; 3.00] 0.5930	0.1667 [-0.4445; 0.7778] 0.5708	
119	5/6 (83.33)	6/6 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.83 [0.58; 1.19] 0.3173	-0.1667 [-0.4649; 0.1315] 0.2963	
121	4/5 (80.00)	3/5 (60.00)	2.67 [0.16; 45.14] 0.5127	1.33 [0.58; 3.09] 0.5127	0.2000 [-0.3544; 0.7544] 0.4902	
122	2/5 (40.00)	3/4 (75.00)	0.22 [0.01; 3.98] 0.3222	0.53 [0.16; 1.79] 0.3222	-0.3500 [-0.9537; 0.2537] 0.2937	
123	16/17 (94.12)	17/17 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.94 [0.84; 1.06] 0.3173	-0.0588 [-0.1707; 0.0530] 0.3101	
127	8/8 (100.00)	9/9 (100.00)	NE	NE	NE	
130	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
131	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
132	12/12 (100.00)	12/12 (100.00)	NE	NE	NE	
134	6/6 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
139	7/7 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T04-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:24)

Table 4.6: Proportion of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
140	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
144	5/5 (100.00)	4/5 (80.00)	NE [NE; NE] *	1.25 [0.81; 1.94] 0.3173	0.2000 [-0.1506; 0.5506] 0.2918	
147	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
148	3/6 (50.00)	6/7 (85.71)	0.17 [0.01; 2.37] 0.1814	0.58 [0.25; 1.37] 0.1814	-0.3571 [-0.8339; 0.1196] 0.1643	
150	10/12 (83.33)	12/12 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.83 [0.65; 1.07] 0.1482	-0.1667 [-0.3775; 0.0442] 0.1396	
153	8/10 (80.00)	7/9 (77.78)	1.14 [0.13; 10.39] 0.9081	1.03 [0.64; 1.64] 0.9081	0.0222 [-0.3455; 0.3900] 0.9056	
154	5/5 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
156	33/45 (73.33)	36/46 (78.26)	0.76 [0.29; 2.00] 0.5851	0.94 [0.74; 1.18] 0.5851	-0.0493 [-0.2251; 0.1265] 0.5831	
101 - 103 - 110 - 114 - 124 - 128 - 129 - 136 - 141 - 143 - 151 - 152 - 155 - 157	21/32 (65.63)	26/33 (78.79)	0.51 [0.17; 1.56] 0.2394	0.83 [0.61; 1.13] 0.2394	-0.1316 [-0.3473; 0.0841] 0.2358	
201 - 203 - 210 - 211	6/6 (100.00)	4/6 (66.67)	NE [NE; NE] *	1.50 [0.85; 2.64] 0.1380	0.3333 [-0.0439; 0.7105] 0.1213	
303	1/2 (50.00)	0/2 (0.00)	NE [NE; NE] *	NE [NE; NE] *	0.5000 [-0.1930; 1.0000] 0.2482	
401	12/21 (57.14)	12/22 (54.55)	1.11 [0.33; 3.71] 0.8655	1.05 [0.62; 1.78] 0.8655	0.0260 [-0.2708; 0.3228] 0.8639	
402	9/9 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
403	28/29 (96.55)	29/29 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.97 [0.90; 1.03] 0.3173	-0.0345 [-0.1009; 0.0319] 0.3131	
404	7/7 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	
Visit 5 – Day 15						
102	4/7 (57.14)	4/6 (66.67)	0.67 [0.07; 6.41] 0.7353	0.86 [0.36; 2.02] 0.7353	-0.0952 [-0.6212; 0.4308] 0.7249	0.9884
104	5/6 (83.33)	6/7 (85.71)	0.83 [0.04; 16.99] 0.9093	0.97 [0.61; 1.55] 0.9093	-0.0238 [-0.4189; 0.3713] 0.9056	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T04-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:24)

Table 4.6: Proportion of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
105	11/16 (68.75)	12/16 (75.00)	0.73 [0.16; 3.45] 0.6988	0.92 [0.59; 1.42] 0.6988	-0.0625 [-0.3733; 0.2483] 0.6942	
106	13/16 (81.25)	12/15 (80.00)	1.08 [0.18; 6.44] 0.9310	1.02 [0.72; 1.43] 0.9310	0.0125 [-0.2660; 0.2910] 0.9298	
107	5/5 (100.00)	5/6 (83.33)	NE [NE; NE] *	1.20 [0.84; 1.72] 0.3613	0.1667 [-0.1315; 0.4649] 0.3384	
109	7/8 (87.50)	7/8 (87.50)	1.00 [0.05; 19.36] 1.0000	1.00 [0.69; 1.45] 1.0000	0.0000 [-0.3241; 0.3241] 1.0000	
112	26/34 (76.47)	29/35 (82.86)	0.67 [0.21; 2.20] 0.5127	0.92 [0.73; 1.17] 0.5127	-0.0639 [-0.2534; 0.1257] 0.5096	
113	9/10 (90.00)	10/10 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.90 [0.73; 1.11] 0.3173	-0.1000 [-0.2859; 0.0859] 0.3049	
117	9/11 (81.82)	8/11 (72.73)	1.69 [0.22; 12.81] 0.6192	1.13 [0.71; 1.78] 0.6192	0.0909 [-0.2573; 0.4391] 0.6109	
118	6/6 (100.00)	3/3 (100.00)	NE	NE	NE	
119	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
121	5/5 (100.00)	4/5 (80.00)	NE [NE; NE] *	1.25 [0.81; 1.94] 0.3173	0.2000 [-0.1506; 0.5506] 0.2918	
122	4/5 (80.00)	3/4 (75.00)	1.33 [0.06; 31.12] 0.8658	1.07 [0.52; 2.18] 0.8658	0.0500 [-0.5004; 0.6004] 0.8577	
123	17/17 (100.00)	17/17 (100.00)	NE	NE	NE	
127	8/8 (100.00)	8/9 (88.89)	NE [NE; NE] *	1.13 [0.89; 1.42] 0.3458	0.1111 [-0.0942; 0.3164] 0.3311	
130	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
131	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
132	12/12 (100.00)	12/12 (100.00)	NE	NE	NE	
134	6/6 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
139	7/7 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
140	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
144	4/5 (80.00)	4/5 (80.00)	1.00 [0.05; 22.18] 1.0000	1.00 [0.54; 1.86] 1.0000	0.0000 [-0.4958; 0.4958] 1.0000	
147	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T04-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:24)

Table 4.6: Proportion of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
148	5/6 (83.33)	7/7 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.83 [0.58; 1.19] 0.2801	-0.1667 [-0.4649; 0.1315] 0.2609	
150	12/12 (100.00)	12/12 (100.00)	NE	NE	NE	
153	7/10 (70.00)	7/9 (77.78)	0.67 [0.08; 5.30] 0.7083	0.90 [0.53; 1.54] 0.7083	-0.0778 [-0.4708; 0.3152] 0.7007	
154	5/5 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
156	38/45 (84.44)	42/46 (91.30)	0.52 [0.14; 1.91] 0.3182	0.92 [0.79; 1.08] 0.3182	-0.0686 [-0.2022; 0.0650] 0.3155	
101 - 103 - 110 - 114 - 124 - 128 - 129 - 136 - 141 - 143 - 151 - 152 - 155 - 157	26/32 (81.25)	30/33 (90.91)	0.43 [0.10; 1.91] 0.2633	0.89 [0.73; 1.09] 0.2633	-0.0966 [-0.2636; 0.0705] 0.2596	
201 - 203 - 210 - 211	5/6 (83.33)	5/6 (83.33)	1.00 [0.05; 20.83] 1.0000	1.00 [0.60; 1.66] 1.0000	0.0000 [-0.4217; 0.4217] 1.0000	
303	1/2 (50.00)	1/2 (50.00)	1.00 [0.02; 50.40] 1.0000	1.00 [0.14; 7.10] 1.0000	0.0000 [-0.9800; 0.9800] 1.0000	
401	15/21 (71.43)	16/22 (72.73)	0.94 [0.25; 3.56] 0.9253	0.98 [0.68; 1.43] 0.9253	-0.0130 [-0.2813; 0.2553] 0.9244	
402	9/9 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
403	28/29 (96.55)	29/29 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.97 [0.90; 1.03] 0.3173	-0.0345 [-0.1009; 0.0319] 0.3131	
404	7/7 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	

The Total Ocular Symptom Score (TOSS) is calculated as the sum of the patient-reported evaluation of 3 ocular symptoms: itching/burning, redness, and tearing (eyes watering).

Within each country, centers with less than 10 patients randomized were pooled for the stratified analysis.

n=number of patients with total ocular symptoms score (TOSS) equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval; NE=Not Estimable.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic. *In case OR and RR with 95% CI are not estimable, the respective p-values are not displayed.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 5.6: Proportion of patients with ocular pain and discomfort equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
Visit 3 – Day 4						
102	5/7 (71.43)	4/6 (66.67)	1.25 [0.12; 13.24] 0.8586	1.07 [0.51; 2.23] 0.8586	0.0476 [-0.4566; 0.5519] 0.8529	0.2063
104	6/6 (100.00)	5/7 (71.43)	NE [NE; NE] *	1.40 [0.88; 2.24] 0.1715	0.2857 [-0.0489; 0.6204] 0.1546	
105	13/16 (81.25)	10/16 (62.50)	2.60 [0.52; 13.04] 0.2457	1.30 [0.83; 2.03] 0.2457	0.1875 [-0.1172; 0.4922] 0.2382	
106	15/16 (93.75)	12/15 (80.00)	3.75 [0.34; 40.81] 0.2616	1.17 [0.88; 1.56] 0.2616	0.1375 [-0.0971; 0.3721] 0.2538	
107	4/5 (80.00)	4/6 (66.67)	2.00 [0.13; 31.98] 0.6374	1.20 [0.59; 2.45] 0.6374	0.1333 [-0.3816; 0.6483] 0.6210	
109	8/8 (100.00)	8/8 (100.00)	NE	NE	NE	
112	34/34 (100.00)	34/35 (97.14)	NE [NE; NE] *	1.03 [0.97; 1.09] 0.3243	0.0286 [-0.0266; 0.0838] 0.3208	
113	10/10 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
117	11/11 (100.00)	11/11 (100.00)	NE	NE	NE	
118	5/6 (83.33)	2/3 (66.67)	2.50 [0.10; 62.60] 0.5930	1.25 [0.52; 3.00] 0.5930	0.1667 [-0.4445; 0.7778] 0.5708	
119	6/6 (100.00)	5/6 (83.33)	NE [NE; NE] *	1.20 [0.84; 1.72] 0.3173	0.1667 [-0.1315; 0.4649] 0.2963	
121	4/5 (80.00)	5/5 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.80 [0.52; 1.24] 0.3173	-0.2000 [-0.5506; 0.1506] 0.2918	
122	3/5 (60.00)	3/4 (75.00)	0.50 [0.03; 8.95] 0.6547	0.80 [0.32; 1.99] 0.6547	-0.1500 [-0.7537; 0.4537] 0.6353	
123	16/17 (94.12)	17/17 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.94 [0.84; 1.06] 0.3173	-0.0588 [-0.1707; 0.0530] 0.3101	
127	8/8 (100.00)	9/9 (100.00)	NE	NE	NE	
130	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
131	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
132	12/12 (100.00)	9/12 (75.00)	NE [NE; NE] *	1.33 [0.96; 1.85] 0.0699	0.2500 [0.0050; 0.4950] 0.0641	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T05-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:24)

Table 5.6: Proportion of patients with ocular pain and discomfort equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
134	5/6 (83.33)	4/4 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.83 [0.58; 1.19] 0.4142	-0.1667 [-0.4649; 0.1315] 0.3894	
139	7/7 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
140	5/6 (83.33)	6/6 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.83 [0.58; 1.19] 0.3173	-0.1667 [-0.4649; 0.1315] 0.2963	
144	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
147	4/5 (80.00)	5/5 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.80 [0.52; 1.24] 0.3173	-0.2000 [-0.5506; 0.1506] 0.2918	
148	5/6 (83.33)	6/7 (85.71)	0.83 [0.04; 16.99] 0.9093	0.97 [0.61; 1.55] 0.9093	-0.0238 [-0.4189; 0.3713] 0.9056	
150	10/12 (83.33)	12/12 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.83 [0.65; 1.07] 0.1482	-0.1667 [-0.3775; 0.0442] 0.1396	
153	10/10 (100.00)	9/9 (100.00)	NE	NE	NE	
154	5/5 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
156	45/45 (100.00)	46/46 (100.00)	NE	NE	NE	
101 - 103 - 110 - 114 - 124 - 128 - 129 - 136 - 141 - 143 - 151 - 152 - 155 - 157	21/32 (65.63)	29/33 (87.88)	0.26 [0.07; 0.94] 0.0346	0.75 [0.56; 0.99] 0.0346	-0.2225 [-0.4212; -0.0238] 0.0333	
201 - 203 - 210 - 211	4/6 (66.67)	5/6 (83.33)	0.40 [0.03; 6.18] 0.5233	0.80 [0.41; 1.56] 0.5233	-0.1667 [-0.6475; 0.3142] 0.5050	
303	2/2 (100.00)	2/2 (100.00)	NE	NE	NE	
401	19/21 (90.48)	18/22 (81.82)	2.11 [0.34; 12.97] 0.4183	1.11 [0.87; 1.41] 0.4183	0.0866 [-0.1177; 0.2909] 0.4128	
402	9/9 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
403	28/29 (96.55)	29/29 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.97 [0.90; 1.03] 0.3173	-0.0345 [-0.1009; 0.0319] 0.3131	
404	6/7 (85.71)	7/7 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.86 [0.63; 1.16] 0.3173	-0.1429 [-0.4021; 0.1164] 0.2994	
Visit 4 – Day 8						
102	2/7 (28.57)	3/6 (50.00)	0.40 [0.04; 3.96] 0.4469	0.57 [0.14; 2.36] 0.4469	-0.2143 [-0.7359; 0.3073] 0.4285	0.3117

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T05-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:24)

Table 5.6: Proportion of patients with ocular pain and discomfort equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
104	6/6 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	
105	11/16 (68.75)	12/16 (75.00)	0.73 [0.16; 3.45] 0.6988	0.92 [0.59; 1.42] 0.6988	-0.0625 [-0.3733; 0.2483] 0.6942	
106	16/16 (100.00)	14/15 (93.33)	NE [NE; NE] *	1.07 [0.94; 1.23] 0.3017	0.0667 [-0.0596; 0.1929] 0.2938	
107	5/5 (100.00)	5/6 (83.33)	NE [NE; NE] *	1.20 [0.84; 1.72] 0.3613	0.1667 [-0.1315; 0.4649] 0.3384	
109	8/8 (100.00)	7/8 (87.50)	NE [NE; NE] *	1.14 [0.88; 1.49] 0.3173	0.1250 [-0.1042; 0.3542] 0.3017	
112	34/34 (100.00)	32/35 (91.43)	NE [NE; NE] *	1.09 [0.99; 1.21] 0.0831	0.0857 [-0.0070; 0.1785] 0.0809	
113	10/10 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
117	9/11 (81.82)	10/11 (90.91)	0.45 [0.03; 5.84] 0.5439	0.90 [0.64; 1.26] 0.5439	-0.0909 [-0.3752; 0.1934] 0.5344	
118	5/6 (83.33)	2/3 (66.67)	2.50 [0.10; 62.60] 0.5930	1.25 [0.52; 3.00] 0.5930	0.1667 [-0.4445; 0.7778] 0.5708	
119	4/6 (66.67)	6/6 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.67 [0.38; 1.17] 0.1380	-0.3333 [-0.7105; 0.0439] 0.1213	
121	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
122	5/5 (100.00)	3/4 (75.00)	NE [NE; NE] *	1.33 [0.76; 2.35] 0.2636	0.2500 [-0.1743; 0.6743] 0.2357	
123	16/17 (94.12)	17/17 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.94 [0.84; 1.06] 0.3173	-0.0588 [-0.1707; 0.0530] 0.3101	
127	8/8 (100.00)	9/9 (100.00)	NE	NE	NE	
130	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
131	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
132	12/12 (100.00)	12/12 (100.00)	NE	NE	NE	
134	6/6 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
139	7/7 (100.00)	5/6 (83.33)	NE [NE; NE] *	1.20 [0.84; 1.72] 0.2801	0.1667 [-0.1315; 0.4649] 0.2609	
140	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
144	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T05-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:24)

Table 5.6: Proportion of patients with ocular pain and discomfort equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
147	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
148	6/6 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	
150	11/12 (91.67)	12/12 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.92 [0.77; 1.09] 0.3173	-0.0833 [-0.2397; 0.0730] 0.3070	
153	10/10 (100.00)	9/9 (100.00)	NE	NE	NE	
154	5/5 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
156	45/45 (100.00)	46/46 (100.00)	NE	NE	NE	
101 - 103 - 110 - 114 - 124 - 128 - 129 - 136 - 141 - 143 - 151 - 152 - 155 - 157	24/32 (75.00)	28/33 (84.85)	0.54 [0.15; 1.86] 0.3248	0.88 [0.69; 1.13] 0.3248	-0.0985 [-0.2921; 0.0951] 0.3210	
201 - 203 - 210 - 211	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
303	2/2 (100.00)	1/2 (50.00)	NE [NE; NE] *	2.00 [0.50; 8.00] 0.3173	0.5000 [-0.1930; 1.0000] 0.2482	
401	18/21 (85.71)	18/22 (81.82)	1.33 [0.26; 6.83] 0.7324	1.05 [0.81; 1.36] 0.7324	0.0390 [-0.1810; 0.2589] 0.7294	
402	9/9 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
403	28/29 (96.55)	29/29 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.97 [0.90; 1.03] 0.3173	-0.0345 [-0.1009; 0.0319] 0.3131	
404	7/7 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	
Visit 5 – Day 15						
102	5/7 (71.43)	4/6 (66.67)	1.25 [0.12; 13.24] 0.8586	1.07 [0.51; 2.23] 0.8586	0.0476 [-0.4566; 0.5519] 0.8529	0.3713
104	6/6 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	
105	12/16 (75.00)	15/16 (93.75)	0.20 [0.02; 2.03] 0.1506	0.80 [0.59; 1.09] 0.1506	-0.1875 [-0.4306; 0.0556] 0.1441	
106	16/16 (100.00)	14/15 (93.33)	NE [NE; NE] *	1.07 [0.94; 1.23] 0.3017	0.0667 [-0.0596; 0.1929] 0.2938	
107	5/5 (100.00)	5/6 (83.33)	NE [NE; NE] *	1.20 [0.84; 1.72] 0.3613	0.1667 [-0.1315; 0.4649] 0.3384	
109	7/8 (87.50)	8/8 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.88 [0.67; 1.14] 0.3173	-0.1250 [-0.3542; 0.1042] 0.3017	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T05-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:24)

Table 5.6: Proportion of patients with ocular pain and discomfort equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
112	33/34 (97.06)	32/35 (91.43)	3.09 [0.31; 31.32] 0.3206	1.06 [0.94; 1.19] 0.3206	0.0563 [-0.0524; 0.1651] 0.3170	
113	10/10 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
117	11/11 (100.00)	11/11 (100.00)	NE	NE	NE	
118	5/6 (83.33)	2/3 (66.67)	2.50 [0.10; 62.60] 0.5930	1.25 [0.52; 3.00] 0.5930	0.1667 [-0.4445; 0.7778] 0.5708	
119	5/6 (83.33)	6/6 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.83 [0.58; 1.19] 0.3173	-0.1667 [-0.4649; 0.1315] 0.2963	
121	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
122	5/5 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
123	17/17 (100.00)	17/17 (100.00)	NE	NE	NE	
127	8/8 (100.00)	8/9 (88.89)	NE [NE; NE] *	1.13 [0.89; 1.42] 0.3458	0.1111 [-0.0942; 0.3164] 0.3311	
130	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
131	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
132	12/12 (100.00)	12/12 (100.00)	NE	NE	NE	
134	6/6 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
139	7/7 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
140	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	
144	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
147	5/5 (100.00)	5/5 (100.00)	NE	NE	NE	
148	6/6 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	
150	12/12 (100.00)	12/12 (100.00)	NE	NE	NE	
153	10/10 (100.00)	9/9 (100.00)	NE	NE	NE	
154	5/5 (100.00)	4/4 (100.00)	NE	NE	NE	
156	45/45 (100.00)	46/46 (100.00)	NE	NE	NE	
101 - 103 - 110 - 114 - 124 - 128 - 129 - 136 - 141 - 143 - 151 - 152 - 155 - 157	27/32 (84.38)	29/33 (87.88)	0.74 [0.18; 3.07] 0.6849	0.96 [0.79; 1.17] 0.6849	-0.0350 [-0.2030; 0.1330] 0.6826	
201 - 203 - 210 - 211	6/6 (100.00)	6/6 (100.00)	NE	NE	NE	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T05-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:24)

Table 5.6: Proportion of patients with ocular pain and discomfort equal to 0 after 3, 7 and 14 days of treatment - LOCF method – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
303	2/2 (100.00)	2/2 (100.00)	NE	NE	NE	
401	19/21 (90.48)	16/22 (72.73)	3.56 [0.63; 20.15] 0.1395	1.24 [0.93; 1.66] 0.1395	0.1775 [-0.0470; 0.4020] 0.1349	
402	9/9 (100.00)	10/10 (100.00)	NE	NE	NE	
403	28/29 (96.55)	29/29 (100.00)	0.00 [NE; NE] *	0.97 [0.90; 1.03] 0.3173	-0.0345 [-0.1009; 0.0319] 0.3131	
404	7/7 (100.00)	7/7 (100.00)	NE	NE	NE	

The ocular pain and discomfort is evaluated on a 4-point scale: 0 = Absent, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe. A score of 0 indicates no ocular pain or discomfort.

Within each country, centers with less than 10 patients randomized were pooled for the stratified analysis.

n=number of patients with ocular pain and discomfort equal to 0; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval; NE=Not Estimable.

Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used to impute missing values if at least one post-baseline value is available. Drop-out patients with only the baseline value are considered as “failures”.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic. *In case OR and RR with 95% CI are not estimable, the respective p-values are not displayed.

OR and RR > 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD > 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).

Table 6.6: Proportion of patients with rescue therapy during treatment – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			Heterogeneity effect p-value
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	
During the study						
102	0/7 (0.00)	0/6 (0.00)	NE	NE	NE	0.2650
104	0/6 (0.00)	0/7 (0.00)	NE	NE	NE	
105	0/16 (0.00)	0/16 (0.00)	NE	NE	NE	
106	0/16 (0.00)	0/15 (0.00)	NE	NE	NE	
107	0/5 (0.00)	0/6 (0.00)	NE	NE	NE	
109	0/8 (0.00)	0/8 (0.00)	NE	NE	NE	
112	1/34 (2.94)	0/35 (0.00)	NE [NE; NE] *	NE [NE; NE] *	0.0294 [-0.0274; 0.0862] 0.3068	
113	0/10 (0.00)	0/10 (0.00)	NE	NE	NE	
117	0/11 (0.00)	0/11 (0.00)	NE	NE	NE	
118	0/6 (0.00)	0/3 (0.00)	NE	NE	NE	
119	0/6 (0.00)	0/6 (0.00)	NE	NE	NE	
121	0/5 (0.00)	0/5 (0.00)	NE	NE	NE	
122	0/5 (0.00)	0/4 (0.00)	NE	NE	NE	
123	0/17 (0.00)	0/17 (0.00)	NE	NE	NE	
127	0/8 (0.00)	0/9 (0.00)	NE	NE	NE	
130	0/5 (0.00)	0/5 (0.00)	NE	NE	NE	
131	0/5 (0.00)	0/5 (0.00)	NE	NE	NE	
132	0/12 (0.00)	0/12 (0.00)	NE	NE	NE	
134	0/6 (0.00)	0/4 (0.00)	NE	NE	NE	
139	0/7 (0.00)	0/6 (0.00)	NE	NE	NE	
140	0/6 (0.00)	0/6 (0.00)	NE	NE	NE	
144	0/5 (0.00)	1/5 (20.00)	NE [NE; NE] *	NE [NE; NE] *	0.2000 [-0.1506; 0.5506] 0.2918	
147	0/5 (0.00)	0/5 (0.00)	NE	NE	NE	
148	0/6 (0.00)	0/7 (0.00)	NE	NE	NE	
150	0/12 (0.00)	0/12 (0.00)	NE	NE	NE	
153	1/10 (10.00)	0/9 (0.00)	NE [NE; NE] *	NE [NE; NE] *	0.1000 [-0.0859; 0.2859] 0.3297	
154	0/5 (0.00)	0/4 (0.00)	NE	NE	NE	

Analysis dataset(s): ADEFF / Filename: T06-06.rtf
 Program: EffSecondary_subgr.sas (04AUG2020 14:24)

Table 6.6: Proportion of patients with rescue therapy during treatment – subgroup analysis by center; Full Analysis Set

	Levofloxacin + dexamethasone	Tobramycin + dexamethasone	Comparison Levofloxacin + dexamethasone vs Tobramycin + dexamethasone			
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] p-value	RR [95% CI] p-value	RD [95% CI] p-value	Heterogeneity effect p-value
156	0/45 (0.00)	0/46 (0.00)	NE	NE	NE	
101 - 103 - 110 - 114 - 124 - 128 - 129 - 136 - 141 - 143 - 151 - 152 - 155 - 157	1/32 (3.13)	0/33 (0.00)	NE [NE; NE] *	NE [NE; NE] *	0.0313 [-0.0290; 0.0915] 0.3061	
201 - 203 - 210 - 211	0/6 (0.00)	0/6 (0.00)	NE	NE	NE	
303	0/2 (0.00)	0/2 (0.00)	NE	NE	NE	
401	0/21 (0.00)	0/22 (0.00)	NE	NE	NE	
402	0/9 (0.00)	0/10 (0.00)	NE	NE	NE	
403	0/29 (0.00)	0/29 (0.00)	NE	NE	NE	
404	0/7 (0.00)	0/7 (0.00)	NE	NE	NE	

Rescue therapy is defined as the introduction or dose modification of any local or systemic non-randomized medication required to manage the emergence or worsening of ocular inflammation and/or infection.

Within each country, centers with less than 10 patients randomized were pooled for the stratified analysis.

n=number of patients with rescue therapy during treatment; N=number of patients in the Full Analysis Set in each subgroup.

OR= Odds Ratio; RR=Relative Risk; RD=Risk Difference; CI=Confidence Interval; NE=Not Estimable.

OR, RR and RD and their two-sided 95% asymptotic Wald CI are obtained from the chi-square estimate of the risk difference, relative risk and odds ratio, respectively. For RD, p-value is obtained from the two-sided chi-squared test. For RR and OR, p-value is obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel statistic. *In case OR and RR with 95% CI are not estimable, the respective p-values are not displayed.

OR and RR < 1 favors Levofloxacin + dexamethasone; RD < 0 favors Levofloxacin + dexamethasone.

The Breslow–Day test is used to evaluate the differences in treatment effects across subgroups (significant heterogeneity is observed if p-value<0.05).