Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brolucizumab (Beovu®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 B

Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) bei Erwachsenen

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 22.04.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 11
Abkürzungsverzeichnis ... 15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 19
4.2 Methodik ... 27
4.2.1 Fragestellung ... 27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 29
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 32
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 34
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 38
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 65
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 66
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 89
4.3.1.3.1 Gesamtmortalität – RCT ... 90
4.3.1.3.2 Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) – RCT ... 97
4.3.1.3.3 Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25)– RCT ... 121
4.3.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 152

4.3.1.3.5 Foveadicke (CSFT) – RCT ... 235
4.3.1.3.6 Subretinale/intraretinale Flüssigkeit (SRF/IRF) – RCT ... 241
4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT ... 247
4.3.1.3.7.1 Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) – RCT ... 258
4.3.1.3.7.2 Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25) – RCT ... 291
4.3.1.3.7.3 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 311
4.3.1.3.7.4 Subretinale/intraretinale Flüssigkeit (SRF/IRF) – RCT ... 327
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 331
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 331
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 331
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 332
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 332
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 332
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 333
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 335
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 335
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 335
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 335
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 336
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 337
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 337
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 338
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 338
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 338
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 339
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 339
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 340
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 340
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 341
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 341
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 342
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 342
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 342
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 348
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 349
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 349
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 349
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 349
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 349
4.6 Referenzliste ... 351

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 354
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... 358
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 360
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 361
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 364
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 403

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien 19
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse 22
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergänzend dargestellte Endpunkte 23
Tabelle 4-4: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte zu Woche 52 24
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien 30
Tabelle 4-6: Im Dossier dargestellte Endpunkte pro Studie 40
Tabelle 4-7: Subskalen des VFQ-25 45
Tabelle 4-8: Reskalierung der Fragen des VFQ-25 46
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-16: Dauer der Studienteilnahme und Behandlungsdauer bis Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-17: Patientendisposition und Compliance – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-19: Charakterisierung des Diabetes an Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-20: Okulare Charakteristika des Studienauges – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-21: Protokollabweichungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes „Gesamtmortalität (Todesfälle)“ 93
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunktes „BCVA“ 97
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „BCVA“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-29: Rücklaufquoten für den Endpunkt „BCVA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „BCVA – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „BCVA – Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „BCVA – Verschlechterung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunktes „VFQ-25“ 121
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „VFQ-25“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-37: Rücklaufquoten für den Endpunkt „VFQ-25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „VFQ-25 Gesamt-Score und Subskalen – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „VFQ-25-Gesamt-Score – Verbesserung um ≥ 4 bzw. ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ 152

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153
Tabelle 4-42: Übersicht der Auswertungen zu UE 154
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse am Studienauge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche okulare schwere unerwünschte Ereignisse am Studienauge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 205
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse am Studienauge nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 218
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse am Studienauge im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 221
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 222
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 223
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare schwere unerwünschte Ereignisse am Studienauge im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare schwere unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 230

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 232

Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunktes „Foveadicke (CSFT)“ 235

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Foveadicke (CSFT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 235

Tabelle 4-80: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Foveadicke (CSFT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 236

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „CSFT – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 238

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunktes „SRF/IRF“ 241

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SRF/IRF“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 242

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „SRF/IRF zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 242

Tabelle 4-85: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 248

Tabelle 4-86: Größe der Subgruppen 249

Tabelle 4-87: P-Werte der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Meta-Analyse bei einem p-Wert des Heterogenitätstest (p_H) ≥ 0,05 in der Hauptanalyse 251

Tabelle 4-88: P-Werte der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Einzelstudien bei einem p-Wert des Heterogenitätstest (p_H) < 0,05 in der Hauptanalyse 255

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „BCVA – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Alter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 258

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Alter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 261

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 gegenüber Baseline Baseline-BCVA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 265

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „BCVA – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Baseline-CSFT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 268

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-CSFT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 272

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Exposition gegenüber COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 282

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 285

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „VFQ-25: Subskala Peripheres Sehen – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Diabetes-Typ“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 291

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline nach Diabetes-Typ“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 295

Tabelle 4-98: Ergebnisse für die Endpunkte „VFQ-25: Subskalen Augenschmerzen, Fernsicht, Peripheres Sehen – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Baseline-HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 298

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse nach Baseline-BCVA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 311

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Exposition gegenüber COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 314

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Exposition gegenüber COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 317

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare schwere unerwünschte Ereignisse nach Exposition gegenüber COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 320

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge nach Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 323

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52 nach Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 327

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 332

Tabelle 4-106: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 333

Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 333

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 334

Tabelle 4-109: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 334

Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 336

Tabelle 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 337
Tabelle 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 337
Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 337
Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 340
Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 340
Tabelle 4-116: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse 344
Tabelle 4-117: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergänzend dargestellte Endpunkte 345
Tabelle 4-118: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte zu Woche 52 346
Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 348
Tabelle 4-120: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CRTH258B2301 (KESTREL) 365
Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CRTH258B2302 (KITE) 383
Tabelle 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KESTREL (CRTH258B2301) 404
Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KITE (CRTH258B2302) 418

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64

Abbildung 4-2: Behandlungsschema der KESTREL-Studie 84

Abbildung 4-3: Behandlungsschema der KITE-Studie 86

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 96

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für den Endpunkt „BCVA – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 115

Abbildung 4-10: Meta-Analyse für den Endpunkt „BCVA – Verbesserung der BCVA um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 116

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den Endpunkt „BCVA – Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 117

Abbildung 4-12: Meta-Analyse für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 118

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 119

Abbildung 4-14: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Gesamt-Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot) 134

Abbildung 4-15: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala allgemeine Sehkraft“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot) 135

Abbildung 4-16: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala Augenschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot) 136

Abbildung 4-17: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala Nahsicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot) 137
Abbildung 4-18: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala Fernsicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot) 138
Abbildung 4-19: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala soziale Funktionsfähigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot) 139
Abbildung 4-20: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala psychisches Befinden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot) 140
Abbildung 4-21: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala Ausübung sozialer Rollen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot) 141
Abbildung 4-22: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala Abhängigkeit von anderen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot) 142
Abbildung 4-23: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala Probleme mit dem Autofahren“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot) 143
Abbildung 4-24: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala Farbensehen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot) 144
Abbildung 4-25: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala peripheres Sehen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot) 145
Abbildung 4-26: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala allgemeiner Gesundheitszustand“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot) 146
Abbildung 4-27: Meta-Analyse für den Endpunkt „VFQ-25 – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 149
Abbildung 4-28: Meta-Analyse für den Endpunkt „VFQ-25-Gesamt-Score – Verbesserung um ≥ 4 bzw. ≥ 10 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 150
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für den Endpunkt „Jegliche UE“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 166
Abbildung 4-30: Meta-Analyse für den Endpunkt „Jegliche SUE“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 167
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für den Endpunkt „Jegliche schwere UE“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 168
Abbildung 4-32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Jegliche UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 173
Abbildung 4-33: Meta-Analyse für den Endpunkt „Jegliche UE von besonderem Interesse“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 215
Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt „Jegliche UE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 227
Abbildung 4-35: Meta-Analyse für den Endpunkt „Jegliche SUE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 228

Abbildung 4-36: Meta-Analyse für den Endpunkt „Jegliche schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 229
Abbildung 4-37: Meta-Analyse für den Endpunkt „Foveadicke (CSFT) – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 240
Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den Endpunkt „SRF/IRF zu Woche 52“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 245
Abbildung 4-39: Forest-Plot für den Endpunkt „BCVA – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Alter“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 260
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Alter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 263
Abbildung 4-41: Forest-Plot für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Alter“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 264
Abbildung 4-42: Forest-Plot für den Endpunkt „BCVA –Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach Baseline-BCVA“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 267
Abbildung 4-43: Forest-Plot für den Endpunkt „BCVA – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Baseline-CSFT“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 271
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-CSFT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 278
Abbildung 4-45: Forest-Plot für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-CSFT“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 279
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-CSFT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 280
Abbildung 4-47: Forest-Plot für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-CSFT“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 281
Abbildung 4-48: Forest-Plot für den Endpunkt „BCVA –Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Exposition gegenüber COVID-19“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 284
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse) 288
Abbildung 4-50: Forest-Plot für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-HbA1c“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 289
Abbildung 4-51: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala peripheres Sehen nach Diabetes-Typ“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KITE, Boxplot) 293

Abbildung 4-52: Forest-Plot für den Endpunkt „VFQ-25: Subskala Peripheres Sehen – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Diabetes-Typ“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 294
Abbildung 4-53: Forest-Plot für den Endpunkt „Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Diabetes-Typ“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 297
Abbildung 4-54: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25 Subskala Augenschmerzen nach Baseline-HbA1c – Meta-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot) 304
Abbildung 4-55: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25 Subskala Fernsicht nach Baseline-HbA1c – Meta-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot) 305
Abbildung 4-56: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25 Subskala peripheres Sehen nach Baseline-HbA1c – KESTREL“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot). 306
Abbildung 4-57: Forest-Plot für den Endpunkt „VFQ-25: Subskala Augenschmerzen – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Baseline-HbA1c“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 307
Abbildung 4-58: Forest-Plot für den Endpunkt „VFQ-25: Subskala Fernsicht – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Baseline-HbA1c“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 308
Abbildung 4-59: Forest-Plot für den Endpunkt „VFQ-25: Subskala Peripheres Sehen – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Baseline-HbA1c“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 309
Abbildung 4-60: Forest-Plot für den Endpunkt „Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse nach Baseline-BCVA“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 313
Abbildung 4-61: Forest-Plot für den Endpunkt „Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Exposition gegenüber COVID-19“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 316
Abbildung 4-62: Forest-Plot für den Endpunkt „Jegliche nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Exposition gegenüber COVID-19“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 319
Abbildung 4-63: Forest-Plot für den Endpunkt „Jegliche nicht-okulare schwere unerwünschte Ereignisse nach Exposition gegenüber COVID-19“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 322
Abbildung 4-64: Forest-Plot für den Endpunkt „Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge nach Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 326
Abbildung 4-65: Forest-Plot für den Endpunkt „Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52 nach Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept 330

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Antikörper gegen Arzneimittel (Anti-Drug Antibodies)
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
BCVA	Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CRC	Zentrales Lesezentrum (Central Reading Center)
CSFT	Foveadicke (Central Subfield Thickness)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAA	Krankheitsaktivität (Disease Activity Assessment)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DR	Diabetische Retinopathie
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trails Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Hämoglobin A1c
HR	Hazard Ratio
ICTRP Search Portal	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IOP	Augeninnendruck (Intraocular Pressure)
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
IRF	Intraretinale Flüssigkeit
ITT	Intention-to-treat
IVOM	Intravitreale operative Medikamentenapplikation
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last-Observation-Carried-Forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NEI	National Eye Institute
NPDR	Nicht-proliferierende diabetische Retinopathie
OCT	Optische Kohärenztomografie (Optical Coherence Tomography)
OD	Oculus dexter (rechtes Auge)
OS	Oculus sinister (linkes Auge)
OR	Odds Ratio
PDR	Proliferierende diabetische Retinopathie
p_H	p-Wert des Heterogenitätstests
PK	Pharmakokinetik
PMDA	Japanische Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte (Pharmaceuticals and Medicinal Devices Agency)
PT	Preferred Term nach MedDRA
RAN	Randomisierte Patienten
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SD-OCT	Spectral Domain-Optische Kohärenztomografie
SE	Standardfehler (Standard Error)

Abkürzung	Bedeutung
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SRF	Subretinale Flüssigkeit
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VFQ-25	Visual Function Questionnaire-25
WHO	Weltgesundheitsorganisation (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.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Brolucizumab bei Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) gemäß Zulassung bewertet. Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) für das Anwendungsgebiet von Brolucizumab wurden durch den G-BA Ranibizumab oder Aflibercept bestimmt (1). In diesem Dossier wird der Zusatznutzen von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept als zVT abgeleitet.

Datenquellen

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt für die Zielpopulation anhand von patientenrelevanten Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen. Grundlage ist die Evidenz aus den beiden randomisierten, kontrollierten Studien CRTH258B2301 (KESTREL) und CRTH258B2302 (KITE), auf Basis derer eine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

Zusätzlich wurden eine bibliografische Literaturrecherche, eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken und eine Suche auf der Internetseite des G-BA vorgenommen. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ausgewählt:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
Patientenpopulation	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	andere Populationen
Intervention	Brolucizumab mit einer Dosierung entsprechend der aktuellen Fachinformation	andere Interventionen

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
Vergleichstherapie	Ranibizumab oder Aflibercept	andere oder keine Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität oder Nebenwirkungen	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einer der genannten patientenrelevanten Endpunktkategorien
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	andere Studientypen
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen
Dokumentationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / einer Studienergebnisdatenbank	ausschließlich andere Dokumentationstypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z.B. Konferenzabstracts, Editorials, Letter to the Editor)
DMÖ: diabetisches Makulaödem, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)		

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studien wurde anhand von endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Items wurden, soweit möglich, jeweils dem Studienbericht, dem statistischen Analyseplan (SAP) und dem Studienprotokoll entnommen und sind in Anhang 4-E dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Brolucizumab (Beovu®) zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Der medizinische Zusatznutzen für die Zielpopulation wurde im direkten Vergleich zur vom G-BA definierten zVT Aflibercept anhand einer Meta-Analyse der beiden RCT KESTREL und KITE bewertet. Die beiden Studien sind RCT mit nahezu identischem Studienprotokoll und aus medizinischer und methodischer Sicht daher für eine Meta-Analyse geeignet. Zudem sind die

beiden Studien aufgrund der Population, Studiengröße, Studiendauer, Art der Intervention und Vergleichstherapie sowie der Wahl der Endpunkte relevant für die Bewertung des Zusatznutzens. Das Verzerrungspotenzial ist auf Studien- und Endpunktebene niedrig, die Studienqualität somit hoch. Damit liefern die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Einzelstudien sowie der Meta-Analyse eine hohe Aussagekraft und sind für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Brolucizumab im hier relevanten Anwendungsgebiet geeignet.

Die doppelblinde Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte in beiden Studien über 96 Wochen, und die gesamte Studiendauer einschließlich Nachbeobachtung betrug 100 Wochen. Aflibercept wurde ab Woche 52 nicht entsprechend der Fachinformation mit flexibilisierten bzw. individualisierten Behandlungsintervallen verabreicht. Aus diesem Grund werden zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens die Ergebnisse bis zum Zeitpunkt der primären Analyse in Woche 52 in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Die Ergebnisse bis Woche 100 werden ergänzend im Anhang 2 zu Modul 4 B gezeigt und werden nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Ergebnisse zur Mortalität

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept bezüglich der Mortalität.

Ergebnisse zur Morbidität

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept bezüglich der Morbidität.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept zeigen sich in den folgenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse (System Organ Class; SOC) und Preferred Term (PT):

- SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege
    - Meta-Analyse: Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brolucizumab in dieser SOC, sowohl in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) als auch bei den nicht-okularen UE. Unter Brolucizumab traten bis Woche 52 statistisch signifikant weniger unerwünschte Ereignisse in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auf als unter Aflibercept (RR: 0,60, p-Wert = 0,037).

In allen weiteren Operationalisierungen der unerwünschten Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse

Endpunkt/Operationalisierung	**Studie**	**Effektschätzer [95%-KI]**	**p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (gesamt und nicht-okular): Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	Meta-Analyse der KESTREL und KITE	RR = 0,60 [0,37; 0,98]	0,037
SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, PT: Preferred Term nach MedDRA, KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko			

Ergebnisse zu ergänzend dargestellten Endpunkten

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept zeigen sich bei den Endpunkten „Vorhandensein von intraretinaler Flüssigkeit (IRF) bzw. IRF und/oder subretinaler Flüssigkeit (SRF) im Studienauge zu Woche 52“ sowie bei der „Veränderung der Foveadicke (Central Subfield Thickness; CSFT) zu Woche 52 gegenüber Baseline“:

- Vorhandensein von IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge zu Woche 52:
    - Meta-Analyse: Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brolucizumab. Das relative Risiko, in Woche 52 noch IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge aufzuweisen, war unter Brolucizumab statistisch signifikant geringer als unter Aflibercept (RR = 0,78, p-Wert <0,001).
- Foveadicke (CSFT) – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline:
    - Meta-Analyse: Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brolucizumab. Unter Brolucizumab hat die Foveadicke durchschnittlich stärker abgenommen als unter Aflibercept (MW-Differenz = -18,83 µm, p-Wert = 0,005).

Beim Vorhandensein von SRF im Studienauge in Woche 52 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergänzend dargestellte Endpunkte

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Vorhandensein von IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge zu Woche 52	Meta-Analyse der KESTREL und KITE	RR = 0,78 [0,70; 0,87]	<0,001
Foveadicke (CSFT) – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	Meta-Analyse der KESTREL und KITE	MW-Differenz = -18,83 [-31,97; -5,69]	0,005

IRF: intraretinale Flüssigkeit, SRF: subretinale Flüssigkeit, CSFT: Foveadicke (Central Subfield Thickness), MW: Mittelwertdifferenz, KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests insgesamt keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Anhaltspunkte für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts. Bei der Interpretation ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse ($p < 0,05$) durch nicht adjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Eine Übersicht über den abgeleiteten Zusatznutzen von Brolucizumab für Patienten der Zielpopulation ist in Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte zu Woche 52

Endpunkt	Zusatznutzen Brolucizumab vs. Aflibercept
Mortalität	**=**
• Todesfälle gesamt, Woche 52	=
Morbidität	**=**
• BCVA – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	=
• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der BCVA zu Woche 52 gegenüber Baseline um ≥ 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben	=
• Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der BCVA zu Woche 52 gegenüber Baseline um ≥ 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben	=
• Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52	=
• Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52	=
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	**=**
• VFQ-25-Gesamtscore – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	=
• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VFQ-25-Gesamtscores zu Woche 52 gegenüber Baseline um ≥ 4 bzw. 15 Punkte	=
Nebenwirkungen	**+**
• UE, SUE und schwere UE, Woche 52: gesamt, okular am Studienauge und nicht-okular	=
• UE, SUE und schwere UE, die zum Studienabbruch führten, Woche 52: gesamt, okular am Studienauge und nicht-okular	=
• UE von besonderem Interesse nach Schweregrad, Woche 52: gesamt und okular am Studienauge	=
• UE, SUE und schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion, Woche 52: gesamt, okular am Studienauge und nicht-okular	=
• UE, SUE und schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT, Woche 52: gesamt, okular am Studienauge und nicht-okular	=
• UE, SUE und schwere UE nach SOC und PT, Woche 52:	+

Endpunkt	Zusatznutzen Brolucizumab vs. Aflibercept
○ SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (gesamt und nicht okular)	+
○ Okular am Studienauge	=
Ergänzend dargestellte Endpunkte[a]	**(+)[a]**
• Foveadicke (CSFT) – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	(+)[a]
• Vorhandensein von IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge zu Woche 52	(+)[a]
• Vorhandensein von SRF im Studienauge zu Woche 52	(=)[a]

BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, VFQ-25: Visual Function Questionnaire-25, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, PT: Preferred Term nach MedDRA, VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor), vs.: versus

a: Diese Endpunkte sind per se keine patientenrelevanten Endpunkte nach den Vorgaben des G-BA und werden daher ergänzend dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

\+ statistisch signifikanter Vorteil von Brolucizumab

= kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

Für Brolucizumab ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse ein Beleg für einen geringen patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept in der Zielpopulation Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ:

- Hinsichtlich der Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept.
- Hinsichtlich der Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept.
- Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept.
- Bei den Nebenwirkungen zeigt sich in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brolucizumab in der Meta-Analyse. In allen anderen Auswertungen zu UE und Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE zeigen sich keine Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept. Insgesamt betrachtet ergibt sich somit ein Beleg für einen geringeren Schaden.
- Die Subgruppenanalysen ergeben keinen konsistenten Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts.

Ein geringer Zusatznutzen liegt gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Ziffer 3 der Verfahrensordnung des G-BA vor, wenn „ [...] eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens

[...] erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.“ (2).

Unter Brolucizumab wurde eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen im Vergleich zu Aflibercept in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ erreicht. Unter Brolucizumab traten statistisch signifikant weniger dieser unerwünschten Ereignisse auf als unter Aflibercept.

Auf Basis des beobachteten statistisch signifikanten Vorteils in dem Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich daher ein ***Beleg für einen geringen patientenrelevanten Zusatznutzen*** von Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Zielpopulation im relevanten Anwendungsgebiet.

Die Aussagesicherheit ist aufgrund der beiden Studien der Evidenzstufe 1b sowie deren Meta-Analyse der Evidenzstufe 1a, die der Bewertung zugrunde liegen, als Beleg einzustufen.

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.

Zielsetzung

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Brolucizumab bei Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) gemäß Zulassung bewertet.

Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Population

Das für die Fragestellung betrachtete Patientenkollektiv umfasst gemäß Anwendungsgebiet Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (3).

Intervention

Gegenstand der Nutzenbewertung und die damit hier relevante Intervention ist der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF)-Inhibitor Brolucizumab (Beovu®).

Die empfohlene Dosis beträgt laut Fachinformation 6 mg (0,05 ml Lösung), verabreicht als intravitreale Injektion. Die ersten fünf Dosen werden alle 6 Wochen appliziert. Danach kann der Arzt, basierend auf der Krankheitsaktivität, die anhand der Sehschärfe und/oder anhand der morphologischen Parameter bestimmt wird, die Behandlungsintervalle individuell festlegen. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 12 Wochen (3 Monate) in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) in Betracht gezogen werden (3).

Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapien für das Anwendungsgebiet von Brolucizumab wurden durch den G-BA Ranibizumab oder Aflibercept bestimmt (1). In diesem Dossier werden Daten aus zwei Studien (KESTREL und KITE) gezeigt, in welchen Brolucizumab mit Aflibercept verglichen wurde. Es wurden keine anderen für die Nutzenbewertung geeigneten Studienergebnisse im Anwendungsgebiet der DMÖ identifiziert.

Gemäß Fachinformation von Aflibercept beträgt die für die Behandlung des DMÖ empfohlene Dosierung 2 mg pro Gabe als intravitreale Injektion (0,05 ml). Die Behandlung mit Aflibercept wird mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Aflibercept kann der Arzt basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund das Behandlungsintervall entsprechend einem „Treat and Extend“ Dosierungsschema verlängern. Dabei werden die Behandlungsintervalle in der Regel in 2-wöchigen Schritten verlängert, um einen stabilen funktionellen und/oder morphologischen Befund aufrecht zu erhalten. Für Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten liegen begrenzte Daten vor. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden. Behandlungsintervalle von weniger als 4 Wochen zwischen den Injektionen wurden nicht untersucht (4).

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens soll auf Basis von Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, und Nebenwirkungen sowie gesundheitsbezogener Lebensqualität erfolgen. Als patientenrelevant wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende Endpunkte im Beratungsgespräch festgehalten (1):

- Mortalität
    - Gesamtmortalität

- Morbidität, insbesondere
    - Sehschärfe gemessen als bestkorrigierte Sehschärfe (Best-corrected visual acuity; BCVA) unter Berücksichtigung der Ausgangssehschärfe:
        - Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben
        - Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben
        - Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben

        - Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben
    - Farb- und Kontrastsehen
    - Funktionales Sehen (z. B. Lesevermögen, Lesegeschwindigkeit)

- (Gesundheitsbezogene) Lebensqualität
    - Krankheitsspezifischer Fragebogen
    - Generischer Fragebogen (z. B. SF-36)

- Nebenwirkungen
    - Unerwünschte Ereignisse (UE)
    - UE nach Schweregrad und Krankheitskonzepten und Organsystemen
    - UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führen
    - UE nach Schweregrad
    - Schwerwiegende UE (SUE)

Im vorliegenden Dossier soll der Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber der zVT anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den oben genannten Endpunktkategorien gezeigt werden. Die Endpunkte, welche in den Studien KESTREL und KITE erhoben wurden, sind in Abschnitt 4.2.5.2 benannt und im Detail beschrieben.

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung werden nur RCT (Evidenzstufe 1b) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) herangezogen.

Zur Beantwortung der Fragestellung liegen zwei RCT (CRTH258B2301 (KESTREL) und CRTH258B2302 (KITE)) zum Vergleich von Brolucizumab mit der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept im zugelassenen Applikationsschema vor.

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.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
Patientenpopulation	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	andere Populationen
Intervention	Brolucizumab mit einer Dosierung entsprechend der aktuellen Fachinformation	andere Interventionen
Vergleichstherapie	Ranibizumab oder Aflibercept	andere oder keine Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität oder Nebenwirkungen	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einer der genannten patientenrelevanten Endpunktkategorien
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	andere Studientypen
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen
Dokumentationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / einer Studienergebnisdatenbank	ausschließlich andere Dokumentationstypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z.B. Konferenzabstracts, Editorials, Letter to the Editor)
DMÖ: diabetisches Makulaödem, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)		

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.

Um relevante Studien für den Vergleich von Brolucizumab mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, wurden die Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Eine zeitliche Restriktion wurde nicht vorgenommen. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (MEDLINE ab 1946, EMBASE ab 1974). Das Cochrane Register of Clinical Trials wurde ab 1991 bis einschließlich Januar 2022 vollständig durchsucht.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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/arzneimittel-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.

In folgenden öffentlichen Studienregistern/Studienergebnis-Datenbanken wurde nach klinischen Studien mit Brolucizumab analog zur bibliografischen Recherche gesucht:

- 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 Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO): https://trialsearch.who.int/)

Bei den Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die durchgeführten Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

In folgenden Datenbanken wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche):

- Clinical-Data-Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home)
- Arzneimittelinformationssystem (AMIce, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html)

Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte hier gemäß Vorgabe zu Abschnitt 4.2.3.4 nicht.

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 –ergebnissen[1]. 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 Internetseite des G-BA (Dokumente zur frühen Nutzenbewertung) wurde nach Informationen zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brolucizumab im relevanten Anwendungsgebiet durchsucht. Das vorliegende Dossier für Brolucizumab ist in der hier relevanten Indikation das erste, es ist daher noch kein Vorgang zur frühen Nutzenbewertung aufgeführt. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte hier gemäß Verfahrensordnung nicht.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie endpunktübergreifend und endpunktspezifisch beschrieben. Für randomisierte Studien wurde das Verzerrungspotenzial bewertet und als ‚niedrig‘ oder ‚hoch‘ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, 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.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als ‚niedrig‘ oder ‚hoch‘ eingestuft. Falls die Einstufung als ‚hoch‘ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als ‚hoch‘ bewertet. Ansonsten wurden endpunkt-spezifische Aspekte berücksichtigt, wie Maskierung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte. Wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als ‚hoch‘ bewertet, führte dies nicht zum Ausschluss der Daten zu diesem Endpunkt. Die Bewertung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft

der Nachweise dienen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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 Beschreibung des Designs und der Methodik der RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen zu den Items wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht und dem statistischen Analyseplan (SAP) entnommen. Die ausführliche Darstellung pro Item findet sich in Anhang 4-E.

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) 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.

Im Rahmen der Recherche für das Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ wurden die beiden Studien KESTREL und KITE identifiziert, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Die doppelblinde Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte in beiden Studien über 96 Wochen, und die gesamte Studiendauer einschließlich Nachbeobachtung betrug 100 Wochen. Aflibercept wurde ab Woche 52 nicht entsprechend der Fachinformation mit flexibilisierten bzw. individualisierten Behandlungsintervallen verabreicht. Aus diesem Grund werden zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens die Ergebnisse bis zum Zeitpunkt der primären Analyse in Woche 52 in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Die Ergebnisse bis Woche 100 werden ergänzend im Anhang 2 zu Modul 4 B gezeigt und werden nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Im Folgenden sind die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in beiden Studien erhoben wurden, sowie deren Ergebnisdarstellung und Statistik dargestellt.

Patientencharakteristika

Für die Teilnehmer der Studien KESTREL und KITE wurden die folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt, soweit diese Informationen verfügbar waren:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnische Zugehörigkeit
- Japanische Abstammung
- Diabetes-Typ
- Hämoglobin A1c (HbA1c)
- Von DMÖ betroffenes Auge
- Zeit seit der DMÖ-Diagnose
- Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity; BCVA)
- Art des Makulaödems
- Foveadicke (CSFT)
- Leckage laut Fluoreszeinangiografie
- Intraretinale Flüssigkeit (IRF)
- Subretinale Flüssigkeit (SRF)
- Schwere der Diabetischen Retinopathie

Endpunkte

Gemäß IQWiG-Methodenpapier ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft (5). Im Speziellen sind Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen patientenrelevante Zielgrößen. Ein Überblick der in diesem Dossier dargestellten Endpunkte ist in Tabelle 4-6 zusammengefasst.

Tabelle 4-6: Im Dossier dargestellte Endpunkte pro Studie

Endpunkte und Operationalisierung[a]	**KITE**	**KESTREL**
Mortalität		
Gesamtmortalität		
• Inzidenz der Todesfälle aufgrund jeglicher Ursache bis Woche 52 / Woche 100[b]	●	●
Morbidität		
Bestkorrigierte Sehschärfe (Best-corrected visual acuity; BCVA)		
• Veränderung der BCVA zu Woche 52 / Woche 100[b] gegenüber Baseline	●	●
• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der BCVA zu Woche 52 / Woche 100[b] gegenüber Baseline um		
○ ≥ 10 ETDRS-Buchstaben	●	●
○ ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	●	●
• Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der BCVA zu Woche 52 / Woche 100[b] gegenüber Baseline um		
○ ≥ 10 ETDRS-Buchstaben	●	●
○ ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	●	●
• Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA bis Woche 52 / Woche 100[b] um		
○ ≥ 10 ETDRS-Buchstaben	●	●
○ ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	●	●
• Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA bis Woche 52 / Woche 100[b] um		
○ ≥ 10 ETDRS-Buchstaben	●	●
○ ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	●	●
Lebensqualität		
National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25, kurz VFQ-25)		
• Veränderung des VFQ-25-Gesamtscores zu Woche 52 / Woche 100[b] gegenüber Baseline	●	●
• Jeweils Veränderung der zwölf Subskalen zu Woche 52 / Woche 100[b] gegenüber Baseline	●	●
• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VFQ-25-Gesamtscores zu Woche 52 / Woche 100[b] gegenüber Baseline um		
○ ≥ 15 Punkte	●	●
○ ≥ 4 Punkte	●	●
Nebenwirkungen		
Inzidenzen bis Woche 52 / Woche 100[b] für		
• UE / SUE / schwere UE gesamt sowie nach SOC und PT		
○ Gesamtrate, okulare UE am Studienauge, nicht-okulare UE	●	●
○ okulare UE gesamt, okulare UE am Nicht-Studienauge	Ergänzend im Anhang 1 zu Modul 4 B	

Endpunkte und Operationalisierung[a]	KITE	KESTREL
• UE / SUE / schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion gesamt und nach SOC, PT		
○ Gesamtrate, okulare UE am Studienauge, nicht-okulare UE	●	●
○ okulare UE gesamt, okulare UE am Nicht-Studienauge	Ergänzend im Anhang 1 zu Modul 4 B	
• UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben		
○ Gesamtrate, okulare UE am Studienauge, nicht-okulare UE	●	●
○ okulare UE gesamt, okulare UE am Nicht-Studienauge	Ergänzend im Anhang 1 zu Modul 4 B	
• UE von besonderem Interesse nach Schweregrad		
○ Gesamtrate, okulare UE am Studienauge	●	●
○ okulare UE gesamt, okulare UE am Nicht-Studienauge	Ergänzend im Anhang 1 zu Modul 4 B	
Ergänzend dargestellte Endpunkte[c]		
Foveadicke (Central Subfield Thickness; CSFT)		
• Veränderung der Foveadicke zu Woche 52 / Woche 100[b] gegenüber Baseline	●	●
Subretinale Flüssigkeit (SRF)		
• Anteil der Patienten mit SRF zu Woche 52 / Woche 100[b]	●	●
Intraretinale Flüssigkeit (IRF)		
• Anteil der Patienten mit IRF zu Woche 52 / Woche 100[b]	●	●
Intraretinale Flüssigkeit (IRF) und/oder subretinale Flüssigkeit (SRF)		
• Anteil der Patienten mit IRF und/oder SRF zu Woche 52 / Woche 100[b]	●	●

UE: unerwünschtes Ereignis, VFQ-25: Visual Function Questionnaire-25, BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, PT: Preferred Term nach MedDRA, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor), CSFT: Foveadicke (Central Subfield Thickness), SRF: subretinale Flüssigkeit, IRF: intraretinale Flüssigkeit

a: Details zur Operationalisierung siehe Kapitel 4.3.1.3

b: Die Studienergebnisse zur Woche-100-Auswertung sind im Anhang 2 zu Modul 4 B dargestellt.

c: Die Endpunkte CSFT, SRF und IRF sind keine patientenrelevanten Endpunkte nach den Vorgaben des G-BA. Daher werden die Ergebnisse zu diesen Endpunkten in Modul 4 B lediglich ergänzend gezeigt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Die folgenden Endpunkte, welche im Dossier dargestellt werden, sind etablierte patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet. Im Einzelnen stellt sich die Patientenrelevanz der für die vorliegende Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gewählten Endpunkte wie folgt dar:

Mortalität

Die Gesamtmortalität bildet das Überleben des Patienten ab und ist somit patientenrelevant. Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der UE-Erhebung dokumentiert werden.

Bei der Mortalität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant definierten Endpunkt (2).

Morbidität

Entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung gehören zu den patientenrelevanten Endpunkten unter anderem die Verbesserung des Gesundheitszustandes und die Verkürzung der Krankheitsdauer (2).

Die Bewertung der Morbidität erfolgte in der vorliegenden Studie auf Basis der Messung der bestkorrigierten Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity; BCVA).

Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity; BCVA)

Die BCVA wurde in den Studien KESTREL und KITE mit Hilfe von Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehtafeln gemessen. Diese basieren auf Sehtafeln, welche erstmals im Jahr 1976 von Bailey und Lovie beschrieben (6) und anschließend für die Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study standardisiert und angepasst wurden (7, 8). Die ETDRS-Sehtafeln bestehen aus 14 Reihen mit jeweils fünf gleich großen Buchstaben. Von Reihe zu Reihe nimmt die Größe der Buchstaben sowie der Abstand zwischen den Buchstaben um einen standardisierten Anteil ab. Am Reihenrand sind die jeweiligen Sehschärfen notiert. Veränderungen der Sehschärfe zeigen sich in „gewonnenen“ oder „verlorenen“ Buchstaben.

In den Studien KESTREL und KITE erfolgte der Sehtest nach standardisierten Vorgaben und die Anweisungen für die Prüfer zur Durchführung wurden in einem separaten Handbuch detailliert beschrieben, welches jeweils den Anhängen zu den Studienberichten der Studien KESTREL und KITE zu entnehmen ist (9, 10). Darüber hinaus wurden die Prüfer zuvor geschult und zertifiziert.

Die Sehtafeln umfassten Buchstaben, außer es handelte sich um Patienten in japanischen, bestimmten asiatischen Studienzentren oder Patienten, die aus anderen Gründen keine Buchstaben lesen konnten. In diesen Fällen waren numerische Sehtafeln vorgesehen. Alle Untersuchungen zur Refraktion oder zur Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe mussten vor der Messung des Augeninnendrucks, vor einer Pupillendilatation oder vor einer Anästhesie der vorderen Augenoberfläche durchgeführt werden. Zur Bestimmung der Refraktion wurde bei jeder Visite mit einer „Sehtafel R“ (ETDRS-Standard) für beide Augen die Refraktion bestimmt, mit welcher daraufhin die Sehtests durchgeführt werden sollten.

Der Sehtest wurde in einem Abstand von vier Metern begonnen und je nachdem, welches Auge untersucht werden sollte, wurde „Sehtafel 1“ (rechtes Auge) oder „Sehtafel 2“ (linkes Auge)

verwendet. Die beiden Sehtafeln unterschieden sich in den gezeigten Buchstaben und entsprachen den Sehtafeln aus dem Standard der ETDRS-Studie.

Falls der Patient weniger als 20 Buchstaben von der Sehtafel ablesen konnte, wurde der Abstand auf einen Meter verringert.

Der vom Patienten erreichte Score zur Sehschärfe wurde wie folgt berechnet:

Abstand vier Meter: BCVA = Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben + 30

Abstand ein Meter: BCVA = Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben

Eine BCVA von Null kann sich ergeben, wenn weder bei vier Metern noch bei einem Meter Abstand die Buchstaben korrekt gelesen werden können. Nur in diesen Fällen waren weitere Tests in der folgenden Reihenfolge vorgesehen, und zwar immer nur dann, wenn der vorherige Test nicht bestanden wurde: Erkennen von gezeigten Fingern, Erkennen von Handbewegungen oder Lichtwahrnehmung.

Die Erhebung der bestkorrigierten Sehschärfe anhand der ETDRS-Sehtafeln ist ein im Kontext klinischer Studien seit vielen Jahren etablierter, reliabler und weit verbreiteter Standard (11-13). Eine Veränderung der Sehschärfe, die mindestens zehn ETDRS-Buchstaben umfasst, wurde in verschiedenen Studien als relevant identifiziert (11, 14-16). Die European Medicines Agency (EMA) hat eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 und ≥ 15 ETDRS-Buchstaben als klinisch relevant eingestuft (17).

In den Zulassungsstudien für Aflibercept in derselben Indikation wurde die bestkorrigierte Sehschärfe ebenfalls mittels ETDRS-Sehtafeln ermittelt (18). Auch in der frühen Nutzenbewertung von Aflibercept zur Behandlung des DMÖ wurde dieser Endpunkt vom G-BA berücksichtigt (19). Darüber hinaus wurde in der G-BA-Beratung vom 27.01.2021 (2020-B-345) zu Brolucizumab der Visus zur Erfassung der Morbidität als geeignet anerkannt. Insbesondere wurde eine Verbesserung der Sehschärfe von ≥ 10 sowie ≥ 15 ETDRS-Buchstaben als patientenrelevant hervorgehoben (1).

Im Dossier wird für die BCVA die mittlere adjustierte Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 pro Studienarm dargestellt. Zusätzlich wird der Anteil an Patienten dargestellt, welche in Woche 52 eine Verbesserung bzw. Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 sowie ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber Baseline aufweisen. Zudem wird die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 sowie ≥ 15 ETDRS-Buchstaben dargestellt. Die Ergebnisse zu Woche 100 werden ergänzend im Anhang 2 zu Modul 4 B dargestellt.

Patienten mit einer BCVA von ≥ 84 ETDRS-Buchstaben bei einer Visite nach Studienbeginn werden als Responder für den jeweiligen Endpunkt angesehen. Hierdurch wird der Deckeneffekt („ceiling effect“) berücksichtigt, der z. B. bei einer Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben bei Patienten mit Baseline-Werten von ≥ 70 ETDRS-Buchstaben auftreten kann.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt es sich um eine in der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant definierte Nutzenkategorie (2). Sie wird in Form von Fragebögen erfasst, anhand derer die Patienten ihren Gesundheitszustand und die Auswirkungen auf ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität bewerten.

Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der vorliegenden Studie auf Basis des National Eye Institute Visual Function Questionnaires-25 (NEI VFQ-25).

National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25, kurz: VFQ-25)

Der VFQ-25 ist ein validierter und etablierter Fragebogen, der entwickelt wurde, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten zu messen, welche aufgrund verschiedener chronischer Augenerkrankungen an einer Sehbeeinträchtigung leiden (20).

In den Studien KESTREL und KITE wird mit dem VFQ-25 der Einfluss von Brolucizumab bzw. Aflibercept auf die Lebensqualität in Bezug zum subjektiven Sehvermögen untersucht. Der Fragebogen besteht aus drei Teilen mit insgesamt 25 Fragen und wird von den Patienten mit Hilfe eines Interviewers selbst beantwortet:

1. Allgemeine Gesundheit und Sehvermögen: 4 Fragen
2. Schwierigkeiten bei Alltagsaktivitäten: 12 Fragen
3. Auswirkungen Ihrer Sehprobleme: 9 Fragen

Der VFQ-25 kann zudem in zwölf Subskalen unterteilt werden, welche mit den zugehörigen Fragen in Tabelle 4-7 dargestellt sind.

Tabelle 4-7: Subskalen des VFQ-25

Subskalen	**Fragen**
1. Allgemeiner Gesundheitszustand	1
2. Allgemeine Sehkraft	2
3. Augenschmerzen	4, 19
4. Nahsicht	5, 6, 7
5. Fernsicht	8, 9, 14
6. Soziale Funktionsfähigkeit	11, 13
7. Psychisches Befinden	3, 21, 22, 25
8. Ausübung sozialer Rollen	17, 18
9. Abhängigkeit von anderen	20, 23, 24
10. Probleme mit dem Autofahren	15c, 16, 16a
11. Farbensehen	12
12. Peripheres Sehen	10

Jede einzelne Frage wird auf einer Skala von 1 – 6 bzw. 1 – 5 beantwortet (mit Ausnahme Frage 15c von 1 – 4). Für den Subskalen-Score werden dann die einzelnen Items reskaliert (anhand Tabelle 4-8) und anschließend der Mittelwert der reskalierten Werte gebildet. Der Subskalen-Score wird berechnet, wenn für mindestens eine der Fragen der jeweiligen Subskala ein Wert vorliegt. Andernfalls wird der Subskalen-Score als fehlend gewertet. Die Subskalen-Scores können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität widerspiegeln.

Der Gesamt-Score ist der Durchschnitt der Subskalen 2 – 12 (allgemeiner Gesundheitszustand ausgenommen) aus Tabelle 4-7. Er wird als fehlend gewertet, falls mindestens sechs der elf Subskalen als fehlend gelten. Analog zu den Subskalen-Scores kann der Gesamt-Score Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität widerspiegeln.

Tabelle 4-8: Reskalierung der Fragen des VFQ-25

Antwort auf die Frage	**Reskalierung der Fragen 1, 3, 4, 15c**	**Reskalierung der Frage 2**	**Reskalierung der Fragen 5-14, 16, 16a**	**Reskalierung der Fragen 17-25**
1	100	100	100	0
2	75	80	75	25
3	50	60	50	50
4	25	40	25	75
5	0	20	0	100
6	N/A	0	N/A[a]	N/A

N/A: nicht anwendbar

a: Antwortmöglichkeit "6" bedeutet, dass die Person die Aktivität nicht ausübt aufgrund von Problemen, die nicht auf das Sehvermögen zurückzuführen sind. Falls diese Antwortmöglichkeit ausgewählt wird, wird das Item als "fehlend" gewertet.

Frage 15c, wird mit „0" gewertet, falls die Antwort auf Frage 15b „1" ist. Falls die Antwort auf Frage 15b „2" oder „3" ist, dann wird die Antwort auf Frage 15c als fehlend gewertet.

In der frühen Nutzenbewertung zum DMÖ von Aflibercept wurde der VFQ-25 vom G-BA bereits als patientenrelevant akzeptiert (19). Eine Veränderung um vier Punkte im Gesamtscore wurde in zwei Validierungsstudien bei zwei unterschiedlichen Indikationen (neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration und subfoveale choroidale Neovaskularisation) als minimale klinische Relevanzschwelle (minimal important difference; MID) für den Gesamtscore identifiziert (21, 22). In der Indikation DMÖ konnte keine Validierungsstudie für eine MID identifiziert werden. Jedoch wurde in einer explorativen Analyse von Suñer et al. gezeigt, dass der VFQ-25 auch in der DMÖ sensitiv gegenüber Veränderungen in der bestkorrigierten Sehschärfe ist (23). Ergänzend zur Verbesserung um mindestens vier Punkte wurde gemäß den Vorgaben des aktuellen IQWiG-Methodenpapiers eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte als weiteres Responsekriterium ausgewertet. Dies entspricht der vom IQWiG vorgeschlagenen Schwelle von 15 % der Skalenspannweite (15 % × 100 = 15) (5).

Im Dossier wird die mittlere adjustierte Veränderung für jede der zwölf Subskalen sowie des Gesamt-Scores des VFQ-25 zwischen Baseline und Woche 52 pro Studienarm dargestellt. Zusätzlich wird für den Gesamt-Score des VFQ-25 der Anteil an Patienten dargestellt, welche in Woche 52 eine Verbesserung um ≥ 4 sowie ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline aufweisen. Die Ergebnisse zu Woche 100 werden ergänzend im Anhang 2 zu Modul 4 B dargestellt.

Nebenwirkungen

Die Erfassung und Bewertung der Verträglichkeit ist gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (beispielhaft in § 2 und § 5 AM-NutzenV) Bestandteil aller Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V (2). Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt definiert (5).

UE wurden gemäß internationalem Standard mittels MedDRA-Kodierung erfasst und gemäß der in Abschnitt 4.3.1.3 geforderten Kriterien ergänzend zur detaillierten Betrachtung nach SOC bzw. PT und Schweregrad ausgewertet.

Folgende Endpunkte zu Nebenwirkungen wurden erhoben:

- UE/SUE /schwere UE gesamt sowie nach SOC und PT
- UE/SUE/schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion gesamt und nach SOC und PT
- UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- UE von besonderem Interesse nach Schweregrad

Die oben aufgeführten Endpunkte zu Nebenwirkungen wurden je fünfmal (mit Ausnahme der UE von besonderem Interesse: viermal) analysiert nach: Gesamtrate der UE, okulare UE gesamt, okulare UE am Studienauge, okulare UE am Nicht-Studienauge und nicht-okulare UE (nicht bei UE von besonderem Interesse).

In Modul 4 B werden jeweils die Gesamtrate, die okularen UE am Studienauge sowie die nicht-okularen UE bis Woche 52 dargestellt. Da die okularen UE am Studienauge die relevanten okularen UE sind, werden diese in Modul 4 B dargestellt. Die okularen UE am Nicht-Studienauge und die okularen UE gesamt werden der Vollständigkeit halber im Anhang 1 zu Modul 4 B dargestellt.

Als UE von besonderem Interesse waren die folgenden Ereignisse definiert und wurden gemäß SAP identifiziert:

- Endophthalmitis
- Intraokulare Entzündung
- Retinaler Gefäßverschluss

Die Ergebnisse zu Woche 100 werden ergänzend im Anhang 2 zu Modul 4 B dargestellt.

Ergänzend dargestellte Endpunkte

Die Endpunkte Foveadicke (Central Subfield Thickness; CSFT), subretinale Flüssigkeit (SRF) und intraretinale Flüssigkeit (IRF), welche im Dossier dargestellt werden, sind per se keine patientenrelevanten Endpunkte nach den Vorgaben des G-BA (1). Sie werden jedoch gängig in der klinischen Praxis zur Verlaufsbeobachtung und Therapieanpassung gemessen (24). Daher werden die Ergebnisse zu diesen Endpunkten in Modul 4 B ergänzend gezeigt, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Diese Endpunkte wurden durch Messungen mit Hilfe der optischen Kohärenztomografie (optical coherence tomography; OCT) erfasst. Am Studienauge wurden die Messungen bei jeder Studienvisite durchgeführt und am Nicht-Studienauge bei Studienbeginn, in Woche 52 und bei Studienende oder Verlassen der Studie. Die OCT-Messungen wurden durch geschultes Personal in den jeweiligen Studienzentren vor der Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Das verwendete OCT-Gerät sollte für jeden Patienten für die Dauer der Studie dasselbe bleiben. Das Personal, welches die Messungen durchführte, bewertete anhand der OCT-Aufnahmen den Status der Krankheitsaktivität. Zusätzlich wurden die OCT-Aufnahmen durch ein „central reading center“ (CRC) überprüft, um eine standardisierte Bewertung zu gewährleisten.

Im Dossier wird die mittlere adjustierte Veränderung der Foveadicke (CSFT) zwischen Baseline und Woche 52 pro Studienarm dargestellt. Für die IRF und SRF wird jeweils der Anteil an Patienten dargestellt, bei welchen in Woche 52 Flüssigkeit im Studienauge vorhanden ist. Zusätzlich wird der Anteil an Patienten mit IRF und/oder SRF im Studienauge in Woche 52 dargestellt.

Die Ergebnisse zu Woche 100 werden ergänzend im Anhang 2 zu Modul 4 B dargestellt.

Statistische Analyse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der Einzelstudien KESTREL und KITE werden durch entsprechende Effektschätzer, korrespondierende 95 %-Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests beschrieben. Hierbei wird für alle durchgeführten Tests ein Signifikanzniveau von 5 % verwendet.

Binäre Endpunkte

Für die Analyse von binären Endpunkten werden die absoluten und relativen Häufigkeiten pro Behandlungsarm dargestellt. Die folgenden drei Effektschätzer wurden jeweils berechnet:

- Odds Ratio (OR)
    - OR, Wald 95 %-KI und Wald p-Wert wurden basierend auf einem logistischen Regressionsmodell berechnet. Die Angaben zum jeweiligen Modell sind in den Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

- Falls in einem oder beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse aufgetreten waren, wurde kein OR berechnet.

- Relatives Risiko (RR)
  - Das RR wurde aus der Vierfeldertafel berechnet, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte mittels Normalapproximation.
  - Falls in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse aufgetreten waren, wurde kein RR berechnet. Falls in einem Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten waren, wurde zu jedem Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen hinzugefügt, um ein RR berechnen zu können.

- Risikodifferenz (RD)
  - Die RD wurde aus der Vierfeldertafel berechnet, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte mittels Normalapproximation.

Der Zusatznutzen wird anhand des RR abgeleitet.

Stetige Endpunkte

Für stetige Endpunkte werden die folgenden Werte dargestellt:

- der nicht adjustierte Mittelwert (inklusive Standardabweichung) des betrachteten Endpunkts zu Baseline und zum entsprechenden Analysezeitpunkt
- die adjustierte mittlere Veränderung (inklusive Standardfehler) gegenüber Baseline zum entsprechenden Analysezeitpunkt
- die adjustierte Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen, das dazugehörige 95 %-KI und der p-Wert: Berechnet anhand eines linearen gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM). Die Angaben zum jeweiligen Modell sind in den Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Für den patientenberichteten Endpunkt VFQ-25 wird zusätzlich eine grafische Darstellung der nicht-adjustierten mittleren Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline über den Studienverlauf in das Dossier aufgenommen.

Ereigniszeitanalyse (Time-to-Event-Analyse)

Für die Ereigniszeitanalyse werden die absoluten und relativen Häufigkeiten pro Behandlungsarm dargestellt. Der Anteil an Patienten ohne Ereignis wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und mit zugehörigem 95 %-KI berichtet. Zudem wird die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis inklusive 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Anzahl der Patienten unter Risiko beigefügt.

Als Effektschätzer wurde das adjustierte Hazard Ratio (HR) inklusive 95 %-KI und p-Wert aus einem Cox-Proportional-Hazards Modell berechnet. Ein zusätzlicher p-Wert wurde aus dem Log-Rank-Test berechnet.

Fehlende Werte

Die Analysen wurden nach dem Intention-to-treat (ITT) Prinzip durchgeführt. Deshalb wurden abweichend zu den Analysen im Studienbericht, auch Daten in die Analyse eingebunden und nicht als fehlend gewertet, die nach Abbruch der Studienmedikation und Beginn einer alternativen Anti-VEGF-Therapie erhoben wurden.

Fehlende Werte bei den binären Endpunkten des VFQ-25, der BCVA, der IRF und SRF wurden durch die Last-Observation-Carried-Forward (LOCF) Methode imputiert. Für Patienten, bei denen nach Studienbeginn keine Werte vorlagen, gingen die Baseline-Werte in die LOCF-Imputation ein und die Patienten wurden somit als Non-Responder gewertet.

Bei allen anderen Endpunkten wurden keine fehlenden Werte ersetzt.

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 Heterogenitätsschätzung[5] 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.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] 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[7, 5] 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. 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.

Für diese Nutzenbewertung wurden zwei RCT (KESTREL und KITE) mit einem direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevante Studien identifiziert (vgl. Tabelle 4-13).

Die beiden Studien KESTREL und KITE sind RCT mit nahezu identischem Studienprotokoll. Die Ein- und Ausschlusskriterien, die Intervention, Kontrolle, Studiendauer und die Operationalisierung der Endpunkte sind identisch. Es bestehen lediglich Unterschiede hinsichtlich eines dritten Studienarms in der KESTREL-Studie (3 mg Brolucizumab zusätzlich zu 6 mg Brolucizumab aufgrund von Vorgaben der Food and Drug Administration (FDA)), einer einmaligen Option der Intervall-Verlängerung im Brolucizumab-Arm in Woche 72 in der KITE-Studie sowie der eingeschlossenen Studienzentren aus verschiedenen Regionen. Aufgrund des nahezu identischen Designs ist davon auszugehen, dass die beiden Studien KESTREL und KITE für die Durchführung einer Meta-Analyse ausreichend vergleichbar sind.

Für das vorliegende Dossier wurde eine Meta-Analyse auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) mit festen Effekten durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da es sich um

[6] 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.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Studien mit nahezu identischem Design handelt und daher aus methodischer und medizinischer Sicht keine systematische Heterogenität zu erwarten ist. Zudem wird den Empfehlungen von Bender et al. und des IQWiG (5, 25) gefolgt, bei Vorliegen von nur zwei Studien einem Modell mit festen Effekten den Vorzug zu einem Modell mit zufälligen Effekten zu geben, da die Heterogenität sonst nicht verlässlich geschätzt werden kann.

Die Analysen, welche für die Einzelstudien pro Endpunkt durchgeführt wurden (vgl. Abschnitt Statistische Analyse der Einzelstudien, S. 48), wurden analog für die Meta-Analyse durchgeführt und hinsichtlich der folgenden Aspekte angepasst:

Binäre Endpunkte

- Odds Ratio (OR): in das logistische Regressionsmodell der Einzelstudien wurde der Faktor Studie als fester Effekt hinzugefügt. Außerdem wurde der Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlung in das statistische Modell mitaufgenommen, um auf das Vorliegen von Heterogenität zu testen.

- Relatives Risiko (RR): RR und KI wurden mit der Methode von Mantel-Haenszel berechnet, stratifiziert nach dem Faktor Studie. Der angegebene p-Wert wurde auf Basis des Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

- Risikodifferenz (RD): RD, 95 %-KI und p-Wert wurden stratifiziert nach Studie nach der Methodik von Mantel-Haenszel berechnet.

Stetige Endpunkte

In das gemischte Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) gingen zusätzlich der feste Effekt Studie und der Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlung ein. Der p-Wert aus dem Interaktionstest zwischen Studie und Behandlung wird als Heterogenitätsmaß berichtet.

Ereigniszeitanalyse (Time-to-Event-Analyse)

In das Cox-Proportional-Hazards Modell der Einzelstudien wurde der Faktor Studie als zusätzlicher fester Effekt aufgenommen sowie der Interaktionsterm zwischen Studie und Behandlung. Der p-Wert aus dem Interaktionstest zwischen Studie und Behandlung wird als Heterogenitätsmaß berichtet. Zusätzlich wurde der p-Wert eines nach Studie stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet.

Darstellung im Dossier

Im Dossier werden die Ergebnisse der beiden Einzelstudien sowie der Meta-Analyse für jeden der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Endpunkte dargestellt. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) $\geq 0{,}05$ ist. Falls bei einem Endpunkt eine Heterogenität ($p_H < 0{,}05$) festgestellt wird, werden die Effektschätzer der beiden Einzelstudien qualitativ betrachtet. Ist der p-Wert

des Heterogenitätstest (p_H) nicht berechenbar, wird für den jeweiligen Endpunkt eine Einzelfallbetrachtung vorgenommen. Zur Visualisierung der Ergebnisse werden im Dossier zusätzlich Forest-Plots für alle Endpunkte dargestellt mit Ausnahme der Auswertungen zu UE nach SOC und PT.

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.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

– Geschlecht
– Alter

– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.7).

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.

Für das vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte für die folgenden Subgruppen analysiert.

Präspezifizierte Subgruppen gemäß statistischem Analyseplan (SAP):

- Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Diabetes-Typ (Typ 1; Typ 2)
- Baseline-HbA1c (< 7,5 %; ≥ 7,5 %)
- Baseline-BCVA (≤ 65; > 65 ETDRS-Buchstaben)
- Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose (≤ 3; > 3 bis < 12; ≥ 12 Monate)
- Art des DMÖ (fokal; diffus)[8]
- Baseline-CSFT (< 450; ≥ 450 bis < 650; ≥ 650 µm)
- Baseline-SRF (vorhanden; nicht vorhanden)
- Exposition gegenüber der Coronavirus-Krankheit (COVID-19) (exponiert; nicht exponiert).

[8] Laut zentralem Lesezentrum (central reading center; CRC)

Die präspezifizierte Subgruppe „Exposition gegenüber COVID-19“ war für den Studienbericht wie folgt definiert:

Als nicht exponiert gegenüber COVID-19 galten Studienteilnehmer, die:

1. Woche 52 vor dem Beginn der Pandemie abgeschlossen hatten oder
2. die Studie vor dem Beginn der Pandemie abgebrochen hatten oder
3. *die vor Beginn der Pandemie die Studienmedikation abgebrochen hatten und eine alternative DMÖ-Behandlung begonnen hatten.*

Als exponiert gegenüber COVID-19 galten Studienteilnehmer, die:

1. Woche 52 vor dem Beginn der Pandemie nicht abgeschlossen hatten (aber zu Beginn der Pandemie in der Studie waren) oder
2. die Studie zum oder nach Beginn der Pandemie abgebrochen hatten oder
3. *die zum oder nach Beginn der Pandemie die Studienmedikation abgebrochen hatten und eine alternative DMÖ-Behandlung begonnen hatten.*

Für die Analyse in der Nutzenbewertung wurde diese Definition der Exposition gegenüber COVID-19 angepasst, um dem ITT-Prinzip zu folgen (siehe Abschnitt Statistische Analyse der Einzelstudien, Seite 50). Das *dritte Kriterium* wurde daher jeweils für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Nachträglich definierte Subgruppen für alle Endpunkte:

- Regionen nach WHO-Einteilung (26) (Amerika; Südostasien und östliche Mittelmeerregion; Europa; Westpazifik)

Präspezifizierte Subgruppen, welche in diesem Dossier nicht analysiert wurden:

- Japanische Abstammung (ja; nein): nur präspezifiziert in der KESTREL-Studie
- Baseline-IRF (vorhanden; nicht vorhanden)

Gemäß SAP war für die KESTREL-Studie eine Subgruppenanalyse nach japanischer Abstammung präspezifiziert. Grund für diese Subgruppenanalyse waren Vorgaben der japanischen Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA), welche im Kontext der deutschen Nutzenbewertung aus Sicht der Novartis Pharma GmbH keine Relevanz haben. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse werden daher nicht in diesem Dossier dargestellt, sie sind jedoch im Studienbericht der KESTREL-Studie einsehbar. Die Subgruppenanalyse nach Baseline-IRF wurde nicht durchgeführt, da die Gruppengröße zu Baseline weniger als zehn Patienten betrug (siehe Tabelle 4-86).

Statistische Analyse der Subgruppen

Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstests untersucht. Dazu wurden die den Einzelstudien und der Meta-Analyse zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung × Subgruppenvariable erweitert. Das MMRM-Modell wurde zusätzlich um die Interaktionsterme Subgruppenvariable × Visite und Behandlung × Subgruppenvariable × Visite erweitert.

Wenn der p-Wert des Heterogenitätstest aus der Hauptanalyse (p_H) ≥ 0,05 ist, wird der Interaktionstest der Meta-Analyse betrachtet. Ist in diesem Fall der p-Wert des Interaktionstests in der Meta-Analyse < 0,05 werden die Ergebnisse der jeweiligen Subgruppenanalyse im Detail in Abschnitt 4.3.1.3.7 dargestellt. Bei einem p-Wert ≥ 0,05 werden die Ergebnisse im Anhang 1 zu Modul 4 B dargestellt.

Wenn der p-Wert des Heterogenitätstest aus der Hauptanalyse (p_H) < 0,05 ist, werden die Interaktionstests der Einzelstudien betrachtet. Ist mindestens ein p-Wert der beiden Interaktionstests der Einzelstudien < 0,05, werden die Ergebnisse der beiden Subgruppenanalysen im Detail in Abschnitt 4.3.1.3.7 dargestellt. Sind beide p-Werte ≥ 0,05, werden die Ergebnisse im Anhang 1 zu Modul 4 B dargestellt.

Ist der p-Wert des Heterogenitätstests aus der Hauptanalyse (p_H) nicht berechenbar, werden die p-Werte der Interaktionstests sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse betrachtet. Ist mindestens ein p-Wert der Interaktionstests in den Einzelstudien oder der Meta-Analyse < 0,05, werden die Ergebnisse der drei Subgruppenanalysen im Detail in Abschnitt 4.3.1.3.7 dargestellt. Sind alle p-Werte der Interaktionstests ≥ 0,05 werden die Ergebnisse im Anhang 1 zu Modul 4 B dargestellt.

Subgruppenanalysen wurden für die Einzelstudien und die Meta-Analyse nur durchgeführt, wenn in der Meta-Analyse jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasste. Außerdem erfolgten Subgruppenanalysen für die Einzelstudien und die Meta-Analyse bei binären Endpunkten nur, wenn in der Meta-Analyse in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten waren. Zudem wurden Subgruppenanalysen für die Einzelstudien und die Meta-Analyse für UE nach SOC und PT nur durchgeführt, wenn das relevante RR aus der Gesamtpopulation signifikant war. Wenn der p-Wert des Heterogenitätstest (p_H) ≥ 0,05 ist, ist das RR aus der Meta-Analyse relevant. Wenn der p-Wert des Heterogenitätstest (p_H) < 0,05 ist, sind die RR aus den Einzelstudien relevant. Eine Subgruppenanalyse wurde durchgeführt, wenn mindestens eines der beiden RR signifikant war.

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 Analysemethode darstellen[9]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[10] 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 Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[13].

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).

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[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).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

[14] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[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.

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 4-9: 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**
CRTH258B2301 KESTREL	ja	ja	abgeschlossen	100 Wochen (Interimsanalyse nach 52 Wochen)	Brolucizumab 3 mg: 5-mal eine Injektion alle 6 Wochen in der Aufbauphase, gefolgt von einer Injektion alle 12 oder 8 Wochen in der Erhaltungsphase Brolucizumab 6 mg: 5-mal eine Injektion alle 6 Wochen in der Aufbauphase, gefolgt von einer Injektion alle 12 oder 8 Wochen in der Erhaltungsphase Aflibercept 2 mg: 5-mal eine Injektion alle 4 Wochen in der Aufbauphase, gefolgt von einer Injektion alle 8 Wochen in der Erhaltungsphase
CRTH258B2302 KITE	ja	ja	abgeschlossen	100 Wochen (Interimsanalyse nach 52 Wochen)	Brolucizumab 6 mg: 5-mal eine Injektion alle 6 Wochen in der Aufbauphase gefolgt von einer Injektion alle 12 oder 8 Wochen in der Erhaltungsphase Aflibercept 2 mg: 5-mal eine Injektion alle 4 Wochen in der Aufbauphase gefolgt von einer Injektion

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					alle 8 Wochen in der Erhaltungsphase
CRTH258B2304 KINGLET	ja	ja	laufend	52 Wochen	Brolucizumab 6 mg: 5-mal eine Injektion alle 6 Wochen in der Aufbauphase gefolgt von einer Injektion alle 12 oder 8 Wochen in der Erhaltungsphase Aflibercept 2 mg: 5-mal eine Injektion alle 4 Wochen in der Aufbauphase gefolgt von einer Injektion alle 8 Wochen in der Erhaltungsphase
CRTH258B2305 KINGFISHER	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Brolucizumab 6 mg: alle 4 Wochen Aflibercept 2 mg: alle 4 Wochen
CRTH258BDE01 BUZZARD	nein	ja	Studie zurückgezogen und nicht gestartet aufgrund der COVID-19-Pandemie	48 Wochen	Brolucizumab 6 mg: 5-mal eine Injektion alle 6 Wochen in der Aufbauphase gefolgt von einer Injektion alle 12 oder 8 Wochen in der Erhaltungsphase Aflibercept 2 mg: 5-mal eine Injektion alle 4 Wochen in der Aufbauphase gefolgt von einer Injektion alle 8 Wochen in der Erhaltungsphase

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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.

Tabelle 4-9 bildet den Studienstatus zum 17. Februar 2022 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CRTH258B2304 KINGLET	Laufende Studie ohne Ergebnisse
CRTH258B2305 KINGFISHER	Dosierungsintervalle der Intervention und der zVT entsprechen nicht der Zulassung
CRTH258BDE01 BUZZARD	Beendigung der Studie ohne Einschluss von Patienten

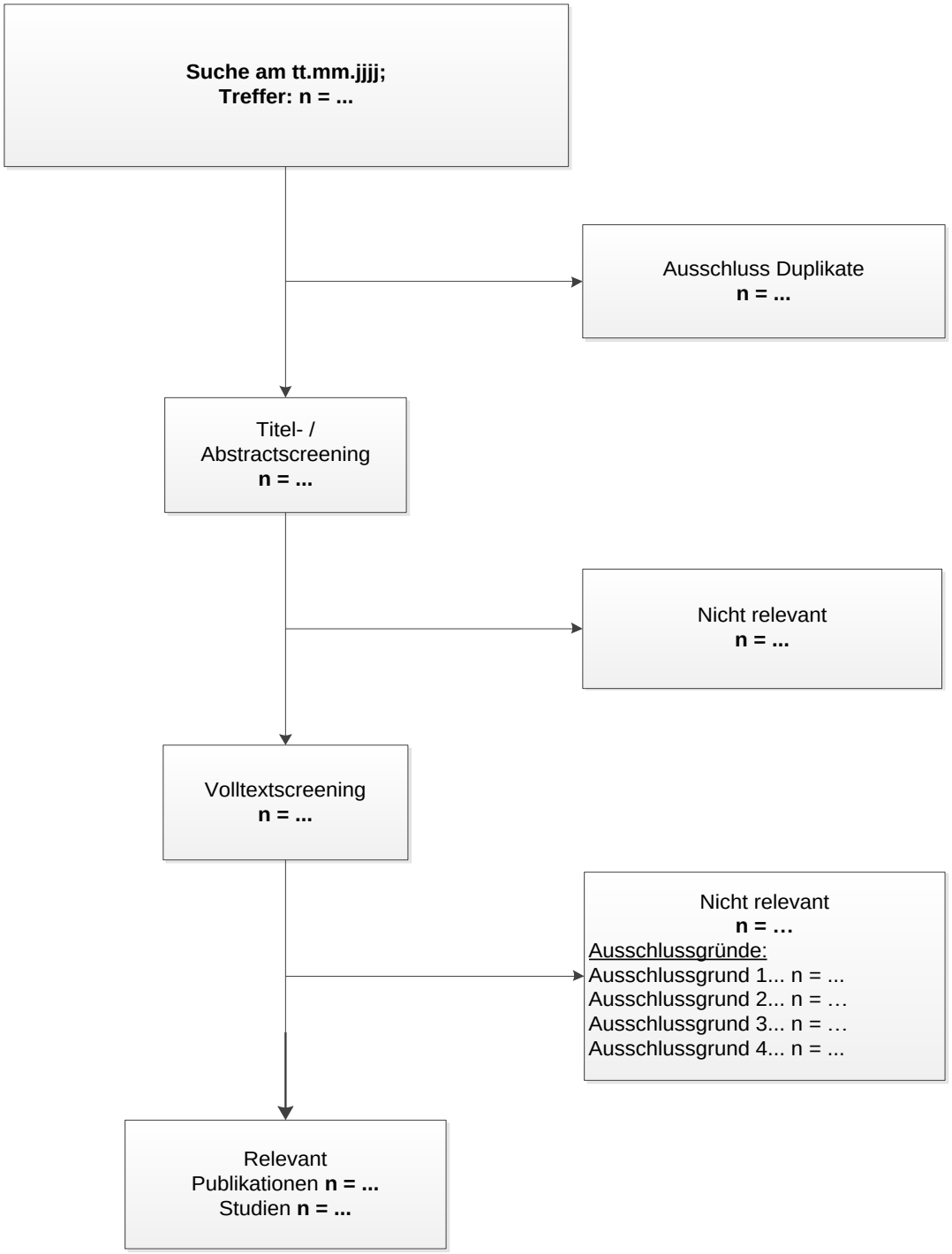
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.


Suche am tt.mm.jjjj;
Treffer: n = ...
Ausschluss Duplikate
n = ...
Titel- /
Abstractscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Volltextscreening
n = ...
Nicht relevant
n = …
Ausschlussgründe:
Ausschlussgrund 1... n = ...
Ausschlussgrund 2... n = …
Ausschlussgrund 3... n = …
Ausschlussgrund 4... n = ...
Relevant
Publikationen **n = ...**
Studien **n = ...**

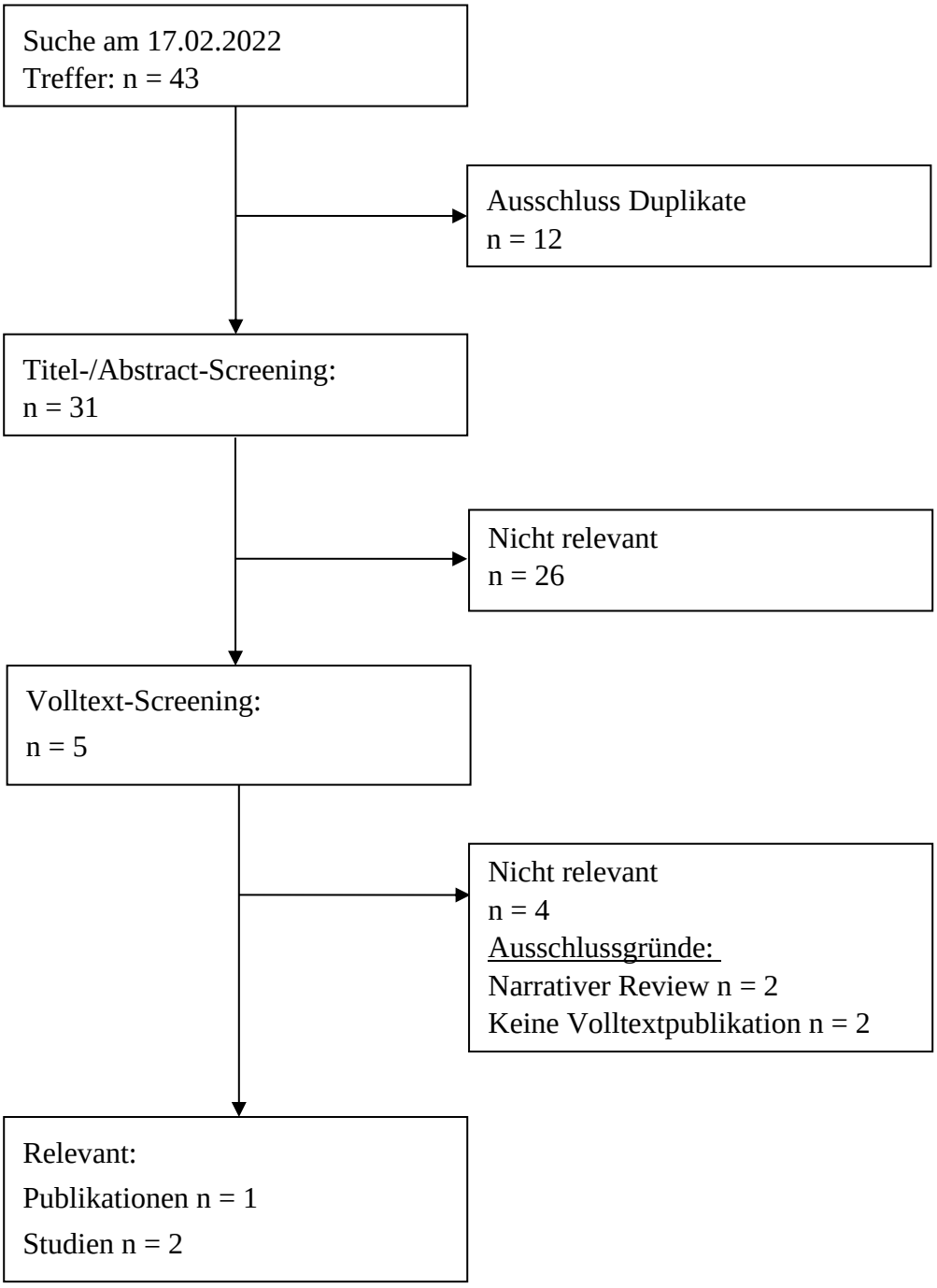


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-9) 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 4-11: 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)**
KESTREL	NCT03481634 (27)	ja	ja	abgeschlossen
	EudraCT 2017-004742-23 (28)			
	ICTRP (29)			
	AMIce: keine Ergebnisberichte			
	Clinical Data (EMA): keine Ergebnisberichte			
KITE	NCT03481660 (30)	ja	ja	abgeschlossen
	EudraCT 2017-003960-11 (31)			
	ICTRP (32)			
	AMIce: keine Ergebnisberichte			
	Clinical Data (EMA): keine Ergebnisberichte			

ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, AMIce: Arzneimittel-Informationssystem, EMA: Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency)

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 4-11 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.

Tabelle 4-11 bildet den Studienstatus zum 17. Februar 2022 ab.

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 4-9) 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 4-12: 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 / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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.

Tabelle 4-12 bildet den Recherchestand zum 17. Februar 2022 ab.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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 4-13: 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])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KESTREL	ja	ja	nein	ja (9, 33)	ja (27, 28)	ja (34)
KITE	ja	ja	nein	ja (10, 35)	ja (30, 31)	ja (34)

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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 4-14: 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
KESTREL	RCT, doppelt maskiert, multizentrisch, parallel	Erwachsene Patienten mit entweder kontrolliertem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ	Brolucizumab 6 mg/0,05 ml (n=189) Brolucizumab 3 mg/0,05 ml (n=190) Aflibercept 2 mg/0,05 ml (n=187)	Studiendauer: Screening: bis zu 2 Wochen Doppelt maskierte Behandlung: 96 Wochen Nachbeobachtung: 4 Wochen Datenschnitte: - Primäre Analyse: Woche 52 - Sekundäre, optionale Interimsanalyse in Woche 76 (im Falle regulatorischer Anforderungen) - Finale Analyse: nach Studienende	Orte: 119 Studienzentren in 13 Ländern (Argentinien (5), Australien (9), Österreich (3), Kanada (4), Kolumbien (3), Israel (8), Italien (6), Japan (18), Niederlande (3), Portugal (7), Spanien (7), Vereinigtes Königreich (UK) (5), Vereinigte Staaten von Amerika (USA) (41)) Zeitraum: 23.07.2018 – 18.10.2021	Primärer Endpunkt: Veränderung der BCVA in Woche 52 gegenüber Baseline Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: VFQ-25: Veränderung des Gesamtscores und der Subskalen von Baseline bis zu Woche 100 Inzidenz von UE, schweren UE, SUE, UE im Zusammenhang mit der intravitrealen Injektion, UE von besonderem Interesse und UE, die zum Behandlungsabbruch führten (sowohl okular als auch nicht okular) Weitere Operationalisierungen der BCVA (Details siehe Anhang 4-E)
KITE	Siehe KESTREL	Siehe KESTREL	Brolucizumab 6 mg/0,05 ml (n=179) Aflibercept 2 mg/0,05 ml (n=181)	Siehe KESTREL	Orte: 79 Studienzentren in 23 Ländern (Belgien (1), Bulgarien (3), Tschechische Republik (3), Dänemark (2), Estland (2), Frankreich (12), Deutschland (7), Ungarn (5), Indien (5), Republik Korea (6), Lettland (1), Libanon (3), Litauen (2), Malaysia	Siehe KESTREL

Studie	Studiende-sign	Population	Interventionen (Zahl der randomi-sierten Patienten)	Studiendauer/ Daten-schnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenre-levante sekundäre Endpunkte
					(2), Norwegen (1), Polen (1), Russland (5), Singapur (2), Slowakei (5), Schwe-den (1), Schweiz (2), Taiwan (3), Türkei (5)) Zeitraum: 27.07.2018 – 08.06.2021	
RCT: randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial), BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), VFQ-25: Visual Function Questionnaire 25, UE: unerwünschtes Ereignis, DMÖ: diabetisches Makulaödem						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Brolucizumab	Aflibercept
KESTREL	Brolucizumab 3 mg/0,05 ml: Aufbauphase 5 Injektionen alle 6 Wochen [5×q6w], dann Erhaltungsphase mit Injektionen alle 12 Wochen [q12w] bzw. alle 8 Wochen [q8w] Brolucizumab 6 mg/0,05 ml: Injektionen analog zur 3 mg/0,05ml-Dosierung (siehe oben)	Aflibercept 2 mg/0,05 ml: Aufbauphase 5 Injektionen alle 4 Wochen [q4w]; Erhaltungsphase: Injektion alle 8 Wochen [q8w]
KITE	Brolucizumab 6 mg/0,05 ml: Aufbauphase 5 Injektionen alle 6 Wochen [5×q6w], dann Erhaltungsphase mit Injektionen alle 12 Wochen [q12w] bzw. alle 8 Wochen [q8w] mit optionalem einmalig um 4 Wochen verlängertem Behandlungsintervall zu Woche 72	Siehe KESTREL

Anwendung von Brolucizumab und Aflibercept laut Fachinformation

Laut Fachinformation von Brolucizumab beträgt die empfohlene Dosis von Brolucizumab 6 mg/0,05 ml, die als intravitreale Injektion verabreicht wird (3). Die Dosis von 3 mg/0,05 ml im dritten Studienarm der KESTREL-Studie wurde aufgrund von Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) aufgenommen. Da die Dosis von 3 mg/0,05 ml nicht den Vorgaben der Fachinformation entspricht, werden für die Nutzenbewertung der Aflibercept-Arm sowie der Brolucizumab-Arm mit einer Dosierung von 6 mg/0,05 ml berücksichtigt. Patienten, die in den Brolucizumab-Arm mit einer Dosis von 3 mg/0,05 ml randomisiert wurden, werden für die Analyse in diesem Dossier nicht berücksichtigt.

Gemäß Fachinformation von Brolucizumab ist wie in den beiden Studien KITE und KESTREL eine Flexibilisierung der Behandlungsintervalle in der Erhaltungsphase vorgesehen, um die Patienten je nach individueller Krankheitsaktivität zu behandeln (3).

Laut der Fachinformation von Aflibercept kann der Arzt nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Aflibercept das Behandlungsintervall in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität entsprechend einem „Treat and Extend“ Dosierungsschema um 2-wöchige Schritte verlängern (4). Für den Aflibercept-Arm war über die gesamte Studiendauer hinweg keine Anpassung des Behandlungsintervalls erlaubt. Eine Umsetzung der zVT gemäß den Vorgaben der Fachinformation war somit sowohl in der KESTREL- als auch in der KITE-Studie nur bis Woche 52 gegeben.

Für die Nutzenbewertung von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept werden daher die Ergebnisse des Zeitraums bis zur primären Analyse in Woche 52 jeweils für beide Studien sowie deren Meta-Analyse im Dossier dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse des Zeitraums bis Woche 100 werden ergänzend im Anhang 2 zu Modul 4 B dargestellt und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-16: Dauer der Studienteilnahme und Behandlungsdauer bis Woche 52 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	KESTREL			KITE		
Studienteilnahme (FAS)	**Brolucizumab N = 189**	**Aflibercept N = 187**	**Gesamt N = 376**	**Brolucizumab N = 179**	**Aflibercept N = 181**	**Gesamt N = 360**
Dauer der Studienteilnahme						
Mittelwert ± SD (Tage)	358,4 ± 39,3	355,4 ± 53,9	356,9 ± 47,1	353,7 ± 55,6	356,8 ± 51,9	355,3 ± 53,7
Median (Tage)	365,0	365,0	365,0	365,0	366,0	365,0
Spanne (in Tagen)	39 – 393	27 – 387	27 – 393	30 – 386	71 – 388	30 – 388
Patienten ≥ 52 Wochen in der Studie, n (%)	171 (90,5)	172 (92,0)	343 (91,2)	162 (90,5)	169 (93,4)	331 (91,9)
Patienten < 52 Wochen in der Studie, n (%)	18 (9,5)	15 (8,0)	33 (8,8)	17 (9,5)	12 (6,6)	29 (8,1)
Behandlungsdauer						
Mittelwert ± SD (Tage)	352,6 ± 52,5	352,1 ± 60,0	352,4 ± 56,3	352,2 ± 57,7	354,6 ± 55,0	353,4 ± 56,3
Median (Tage)	365,0	365,0	365,0	365,0	365,0	365,0
Spanne (in Tagen)	29 – 393	1 – 387	1 – 393	30 – 386	57 – 388	30 – 388
Patienten ≥ 52 Wochen in der Studie, n (%)	164 (86,8)	169 (90,4)	333 (88,6)	160 (89,4)	166 (91,7)	326 (90,6)
Patienten < 52 Wochen in der Studie, n (%)	25 (13,2)	18 (9,6)	43 (11,4)	19 (10,6)	15 (8,3)	34 (9,4)

FAS: Full Analysis Set, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, SD: Standardabweichung (standard deviation)
Anteile (%) wurden basierend auf „n“ der Kategorie „Randomisiert" berechnet.
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4, Tabelle 1.7

Tabelle 4-17: Patientendisposition und Compliance – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	KESTREL			KITE		
Disposition/Grund (RAN, FAS, SAF)	**Brolucizumab n (%)**	**Aflibercept n (%)**	**Gesamt n (%)**	**Brolucizumab n (%)**	**Aflibercept n (%)**	**Gesamt n (%)**
Randomisiert (RAN)	**189**	**187**	**376**	**179**	**181**	**360**
Full Analysis Set (FAS)	**189 (100,0)**	**187 (100,0)**	**376 (100,0)**	**179 (100,0)**	**181 (100,0)**	**360 (100,0)**
Safety Set (SAF)	**189 (100,0)**	**187 (100,0)**	**376 (100,0)**	**179 (100,0)**	**181 (100,0)**	**360 (100,0)**
Studienabbruch (FAS)	**18 (9,5)**	**15 (8,0)**	**33 (8,8)**	**17 (9,5)**	**12 (6,6)**	**29 (8,1)**
Grund für den Studienabbruch						
Unerwünschtes Ereignis	2 (1,1)	5 (2,7)	7 (1,9)	4 (2,2)	3 (1,7)	7 (1,9)
Tod	5 (2,6)	2 (1,1)	7 (1,9)	3 (1,7)	2 (1,1)	5 (1,4)
Lost to follow-up	1 (0,5)	3 (1,6)	4 (1,1)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)
Entscheidung des Arztes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (0,8)
Fortschreitende Erkrankung	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollabweichung	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entscheidung des Patienten	9 (4,8)	4 (2,1)	13 (3,5)	8 (4,5)	4 (2,2)	12 (3,3)
Abbruch der Studienmedikation (FAS)	**25 (13,2)**	**18 (9,6)**	**43 (11,4)**	**19 (10,6)**	**15 (8,3)**	**34 (9,4)**
Hat eine alternative Anti-VEGF-Behandlung erhalten	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)
Grund für den Abbruch der Studienmedikation						
Unerwünschtes Ereignis	4 (2,1)	6 (3,2)	10 (2,7)	7 (3,9)	7 (3,9)	14 (3,9)
Tod	3 (1,6)	2 (1,1)	5 (1,3)	3 (1,7)	1 (0,6)	4 (1,1)
Keine Nachbeobachtung möglich	3 (1,6)	3 (1,6)	6 (1,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)
Entscheidung des Arztes	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (0,5)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (0,6)
Schwangerschaft	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollabweichung	2 (1,1)	2 (1,1)	4 (1,1)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (0,8)
Entscheidung des Patienten	10 (5,3)	5 (2,7)	15 (4,0)	5 (2,8)	4 (2,2)	9 (2,5)

	KESTREL			KITE		
Disposition/Grund (RAN, FAS, SAF)	**Brolucizumab n (%)**	**Aflibercept n (%)**	**Gesamt n (%)**	**Brolucizumab n (%)**	**Aflibercept n (%)**	**Gesamt n (%)**

FAS: Full Analysis Set, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, RAN: Randomisierte Patienten, SAF: Safety Set, VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
Anteile (%) wurden basierend auf „n“ der Kategorie „Randomisiert" berechnet.
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 1.1

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	KESTREL			KITE		
Demografische Patientencharakteristika (FAS)	**Brolucizumab N = 189**	**Aflibercept N = 187**	**Gesamt N = 376**	**Brolucizumab N = 179**	**Aflibercept N = 181**	**Gesamt N = 360**
Alter (Jahre)						
Mittelwert ± SD	62,4 ± 10,14	63,9 ± 10,09	63,2 ± 10,13	62,3 ± 10,55	62,2 ± 9,48	62,2 ± 10,01
Median	64,0	65,0	64,0	64,0	63,0	63,0
Spanne	23 – 84	25 – 87	23 – 87	24 – 86	31 – 86	24 – 86
Altersgruppe (Jahre), n (%)						
< 65 Jahre	104 (55,0)	93 (49,7)	197 (52,4)	100 (55,9)	102 (56,4)	202 (56,1)
≥ 65 Jahre	85 (45,0)	94 (50,3)	179 (47,6)	79 (44,1)	79 (43,6)	158 (43,9)
Geschlecht, n (%)						
Männlich	110 (58,2)	126 (67,4)	236 (62,8)	120 (67,0)	115 (63,5)	235 (65,3)
Weiblich	79 (41,8)	61 (32,6)	140 (37,2)	59 (33,0)	66 (36,5)	125 (34,7)
Abstammung, n (%)						
Weiß	158 (83,6)	152 (81,3)	310 (82,4)	133 (74,3)	132 (72,9)	265 (73,6)
Schwarz oder Afroamerikanisch	4 (2,1)	7 (3,7)	11 (2,9)	3 (1,7)	1 (0,6)	4 (1,1)
Asiatisch	25 (13,2)	26 (13,9)	51 (13,6)	43 (24,0)	48 (26,5)	91 (25,3)
Chinesisch	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)	13 (7,3)	17 (9,4)	30 (8,3)
Indisch	5 (2,6)	2 (1,1)	7 (1,9)	14 (7,8)	11 (6,1)	25 (6,9)
Japanisch	20 (10,6)	22 (11,8)	42 (11,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Koreanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (5,0)	10 (5,5)	19 (5,3)
Vietnamesisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
Fehlender Wert	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)	7 (3,9)	9 (5,0)	16 (4,4)
Hawaiianer oder andere pazifische Inselbewohner	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Indigene Völker Amerikas	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mehrere	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	KESTREL			KITE		
Demografische Patientencharak-teristika (FAS)	**Brolucizumab N = 189**	**Aflibercept N = 187**	**Gesamt N = 376**	**Brolucizumab N = 179**	**Aflibercept N = 181**	**Gesamt N = 360**
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)						
Hispanisch oder Latino	61 (32,3)	55 (29,4)	116 (30,9)	3 (1,7)	4 (2,2)	7 (1,9)
Nicht Hispanisch oder Latino	118 (62,4)	129 (69,0)	247 (65,7)	163 (91,1)	170 (93,9)	333 (92,5)
Keine Angabe	4 (2,1)	1 (0,5)	5 (1,3)	8 (4,5)	4 (2,2)	12 (3,3)
Unbekannt	6 (3,2)	2 (1,1)	8 (2,1)	5 (2,8)	3 (1,7)	8 (2,2)
Japanischer Abstammung, n (%)						
Ja	19 (10,1)	22 (11,8)	41 (10,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nein	170 (89,9)	165 (88,2)	335 (89,1)	179 (100,0)	181 (100,0)	360 (100,0)

FAS: Full Analysis Set, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit jeweiligem Charakteristikum, N: Anzahl der Patienten gesamt, SD: Standardabweichung (standard deviation)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 1.2

Tabelle 4-19: Charakterisierung des Diabetes an Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	KESTREL			KITE		
Diabetes-Charakte-ristika (FAS)	**Brolucizumab N = 189**	**Aflibercept N = 187**	**Gesamt N = 376**	**Brolucizumab N = 179**	**Aflibercept N = 181**	**Gesamt N = 360**
Diabetes-Typ, n (%)						
Typ 1	12 (6,3)	6 (3,2)	18 (4,8)	19 (10,6)	7 (3,9)	26 (7,2)
Typ 2	177 (93,7)	181 (96,8)	358 (95,2)	160 (89,4)	174 (96,1)	334 (92,8)
HbA1c						
Mittelwert ± SD	7,7 ± 1,07	7,4 ± 1,13	7,6 ± 1,11	7,5 ± 1,17	7,5 ± 1,16	7,5 ± 1,17
Median	7,7	7,3	7,5	7,6	7,3	7,5
Spanne	5,0 – 10,0	4,3 – 10,2	4,3 – 10,2	5,0 – 10,0	5,2 – 10,0	5,0 – 10,0
HbA1c-Kategorie, n (%)						
< 7,5 %	76 (40,2)	107 (57,2)	183 (48,7)	82 (45,8)	96 (53,0)	178 (49,4)
≥ 7,5 %	112 (59,3)	80 (42,8)	192 (51,1)	97 (54,2)	85 (47,0)	182 (50,6)
Fehlender Wert	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

FAS: Full Analysis Set, HbA1c: Hämoglobin A1c, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt, SD: Standardabweichung (standard deviation)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 1.3

Tabelle 4-20: Okulare Charakteristika des Studienauges – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	KESTREL			KITE		
Okulare Charakteristika des Studienauges (FAS)	**Brolucizumab N = 189**	**Aflibercept N = 187**	**Gesamt N = 376**	**Brolucizumab N = 179**	**Aflibercept N = 181**	**Gesamt N = 360**
DMÖ liegt vor (Studienauge), n (%)						
OS	98 (51,9)	95 (50,8)	193 (51,3)	95 (53,1)	97 (53,6)	192 (53,3)
OD	91 (48,1)	92 (49,2)	183 (48,7)	84 (46,9)	84 (46,4)	168 (46,7)
Zeit seit der DMÖ-Diagnose (Monate)						
Mittelwert ± SD	9,4 ± 19,47	9,6 ± 24,17	9,5 ± 21,91	10,4 ± 16,56	9,9 ± 20,73	10,2 ± 18,75
Median	1,8	1,8	1,8	3,6	2,9	3,2
Spanne	0,1 – 115,9	0,1 – 238,0	0,1 – 238,0	0,1 – 99,2	0,1 – 180,4	0,1 – 180,4
Zeit seit der DMÖ-Diagnose (Kategorien), n (%)						
≤ 3 Monate	120 (63,5)	110 (58,8)	230 (61,2)	85 (47,5)	92 (50,8)	177 (49,2)
> 3 bis < 12 Monate	30 (15,9)	39 (20,9)	69 (18,4)	51 (28,5)	49 (27,1)	100 (27,8)
≥ 12 Monate	39 (20,6)	38 (20,3)	77 (20,5)	43 (24,0)	40 (22,1)	83 (23,1)
BCVA (Buchstaben)						
Mittelwert ± SD	66,6 ± 9,67	65,2 ± 12,38	65,9 ± 11,11	66,0 ± 10,77	63,7 ± 11,70	64,9 ± 11,29
Median	69,0	69,0	69,0	70,0	65,0	68,0
Spanne	30 – 78	23 – 79	23 – 79	23 – 78	25 – 92	23 – 92
BCVA-Kategorie, n (%)						
≤ 65 ETDRS-Buchstaben	74 (39,2)	64 (34,2)	138 (36,7)	65 (36,3)	91 (50,3)	156 (43,3)
> 65 ETDRS-Buchstaben	115 (60,8)	123 (65,8)	238 (63,3)	114 (63,7)	90 (49,7)	204 (56,7)
BCVA-Kategorie, n (%)						
< 60 ETDRS-Buchstaben	36 (19,0)	41 (21,9)	77 (20,5)	42 (23,5)	50 (27,6)	92 (25,6)
≥ 60 bis ≤ 70 ETDRS-Buchstaben	70 (37,0)	71 (38,0)	141 (37,5)	55 (30,7)	73 (40,3)	128 (35,6)

	KESTREL			KITE		
Okulare Charakteristika des Studienauges (FAS)	**Brolucizumab N = 189**	**Aflibercept N = 187**	**Gesamt N = 376**	**Brolucizumab N = 179**	**Aflibercept N = 181**	**Gesamt N = 360**
> 70 ETDRS-Buchstaben	83 (43,9)	75 (40,1)	158 (42,0)	82 (45,8)	58 (32,0)	140 (38,9)
Art des Makulaödems, n (%)						
Fokal	59 (31,2)	48 (25,7)	107 (28,5)	63 (35,2)	66 (36,5)	129 (35,8)
Diffus	127 (67,2)	134 (71,7)	261 (69,4)	115 (64,2)	109 (60,2)	224 (62,2)
Fehlender Wert	3 (1,6)	5 (2,7)	8 (2,1)	1 (0,6)	6 (3,3)	7 (1,9)
CSFT						
Mittelwert ± SD	453,1 ± 123,42	475,6 ± 135,84	464,3 ± 130,06	481,1 ± 132,46	484,4 ± 134,58	482,7 ± 133,35
Median	428,0	448,0	438,0	455,0	461,0	456,0
Spanne	272 – 1.023	258 – 1.137	258 – 1.137	299 – 992	264 – 1.178	264 – 1.178
CSFT-Kategorie, n (%)						
< 450 µm	107 (56,6)	96 (51,3)	203 (54,0)	85 (47,5)	82 (45,3)	167 (46,4)
≥ 450 bis < 650 µm	70 (37,0)	71 (38,0)	141 (37,5)	74 (41,3)	79 (43,6)	153 (42,5)
≥ 650 µm	12 (6,3)	20 (10,7)	32 (8,5)	20 (11,2)	19 (10,5)	39 (10,8)
Fehlender Wert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
Leckage laut Fluoreszenzangiografie, n (%)						
Vorhanden	186 (98,4)	182 (97,3)	368 (97,9)	178 (99,4)	175 (96,7)	353 (98,1)
Nicht vorhanden	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlender Wert	3 (1,6)	5 (2,7)	8 (2,1)	1 (0,6)	6 (3,3)	7 (1,9)
Intraretinale Flüssigkeit, n (%)						
Vorhanden	189 (100,0)	184 (98,4)	373 (99,2)	176 (98,3)	179 (98,9)	355 (98,6)
Nicht vorhanden	0 (0,0)	3 (1,6)	3 (0,8)	3 (1,7)	2 (1,1)	5 (1,4)
Subretinale Flüssigkeit, n (%)						
Vorhanden	62 (32,8)	61 (32,6)	123 (32,7)	56 (31,3)	67 (37,0)	123 (34,2)

	KESTREL			KITE		
Okulare Charakteristika des Studienauges (FAS)	**Brolucizumab N = 189**	**Aflibercept N = 187**	**Gesamt N = 376**	**Brolucizumab N = 179**	**Aflibercept N = 181**	**Gesamt N = 360**
Nicht vorhanden	127 (67,2)	126 (67,4)	253 (67,3)	123 (68,7)	114 (63,0)	237 (65,8)
Diabetische Retinopathie Schweregrad-Skala, n (%)						
DR nicht vorhanden	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,7)	1 (0,6)	4 (1,1)
Nur Mikroaneurysmen	1 (0,5)	3 (1,6)	4 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (0,6)
Leichte NPDR	57 (30,2)	52 (27,8)	109 (29,0)	49 (27,4)	37 (20,4)	86 (23,9)
Moderate NPDR	54 (28,6)	59 (31,6)	113 (30,1)	55 (30,7)	68 (37,6)	123 (34,2)
Mittelschwere NPDR	15 (7,9)	16 (8,6)	31 (8,2)	30 (16,8)	20 (11,0)	50 (13,9)
Schwere NPDR	45 (23,8)	40 (21,4)	85 (22,6)	26 (14,5)	34 (18,8)	60 (16,7)
Leichte PDR	3 (1,6)	7 (3,7)	10 (2,7)	9 (5,0)	7 (3,9)	16 (4,4)
Moderate PDR	8 (4,2)	5 (2,7)	13 (3,5)	3 (1,7)	5 (2,8)	8 (2,2)
PDR mit hohem Risiko	3 (1,6)	2 (1,1)	5 (1,3)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (0,8)
PDR mit sehr hohem Risiko	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fortgeschrittene PDR	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
Sehr fortgeschrittene PDR	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlender Wert	3 (1,6)	3 (1,6)	6 (1,6)	3 (1,7)	4 (2,2)	7 (1,9)

BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), CSFT: Foveadicke (Central Subfield Thickness), DR: diabetische Retinopathie, FAS: Full Analysis Set, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Charakteristikum, N: Anzahl der Patienten gesamt, NPDR: nicht-proliferierende diabetische Retinopathie, OD: Oculus dexter (rechtes Auge), OS: Oculus sinister (linkes Auge), PDR: proliferierende diabetische Retinopathie, SD: Standardabweichung (standard deviation)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 1.4

Tabelle 4-21: Protokollabweichungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	KESTREL			KITE		
Protokollabweichungen (FAS)	**Brolucizumab N = 189 n (%)**	**Aflibercept N = 187 n (%)**	**Gesamt N = 376 n (%)**	**Brolucizumab N = 179 n (%)**	**Aflibercept N = 181 n (%)**	**Gesamt N = 360 n (%)**
Patienten mit mindestens einer Protokollabweichung	**65 (34,4)**	**76 (40,6)**	**141 (37,5)**	**53 (29,6)**	**54 (29,8)**	**107 (29,7)**
Protokollabweichung						
Einschlusskriterien verletzt	2 (1,1)	5 (2,7)	7 (1,9)	3 (1,7)	7 (3,9)	10 (2,8)
Behandlungsabweichung	30 (15,9)	34 (18,2)	64 (17,0)	26 (14,5)	38 (21,0)	64 (17,8)
Sonstige	54 (28,6)	60 (32,1)	114 (30,3)	45 (25,1)	37 (20,4)	82 (22,8)
Patienten mit mindestens einer Protokollabweichung, die nicht mit COVID-19 zusammenhängt	**20 (10,6)**	**33 (17,6)**	**53 (14,1)**	**14 (7,8)**	**27 (14,9)**	**41 (11,4)**
Protokollabweichung						
Einschlusskriterien verletzt	2 (1,1)	5 (2,7)	7 (1,9)	3 (1,7)	7 (3,9)	10 (2,8)
Behandlungsabweichung	15 (7,9)	18 (9,6)	33 (8,8)	8 (4,5)	17 (9,4)	25 (6,9)
Sonstige	6 (3,2)	12 (6,4)	18 (4,8)	5 (2,8)	6 (3,3)	11 (3,1)
Patienten mit mindestens einer Protokollabweichung im Zusammenhang mit COVID-19	**50 (26,5)**	**51 (27,3)**	**101 (26,9)**	**40 (22,3)**	**33 (18,2)**	**73 (20,3)**
Protokollabweichung						
Einschlusskriterien verletzt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Behandlungsabweichung	17 (9,0)	20 (10,7)	37 (9,8)	19 (10,6)	23 (12,7)	42 (11,7)
Verpasste Verabreichung der Studienmedikation während der Aufbauphase	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	KESTREL			KITE		
Protokollabweichungen (FAS)	**Brolucizumab N = 189 n (%)**	**Aflibercept N = 187 n (%)**	**Gesamt N = 376 n (%)**	**Brolucizumab N = 179 n (%)**	**Aflibercept N = 181 n (%)**	**Gesamt N = 360 n (%)**
Verpasste Verabreichung der Studienmedikation nach der Aufbauphase	16 (8,5)	20 (10,7)	36 (9,6)	19 (10,6)	23 (12,7)	42 (11,7)
Sonstige	50 (26,5)	51 (27,3)	101 (26,9)	40 (22,3)	33 (18,2)	73 (20,3)
Verpasste Visite	41 (21,7)	31 (16,6)	72 (19,1)	36 (20,1)	32 (17,7)	68 (18,9)
Fehlende BCVA-Messung	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (0,8)
Fehlende Messung der Krankheitsaktivität	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlende IOP-Messung	10 (5,3)	16 (8,6)	26 (6,9)	0 (0,0)	3 (1,7)	3 (0,8)
Fehlende Labormessung	4 (2,1)	11 (5,9)	15 (4,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
Fehlende ophthalmologische Bildgebung	4 (2,1)	8 (4,3)	12 (3,2)	3 (1,7)	1 (0,6)	4 (1,1)
Fehlende PK/ADA-Messung	6 (3,2)	17 (9,1)	23 (6,1)	2 (1,1)	2 (1,1)	4 (1,1)
Fehlende VFQ-25-Messung	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlende Messung der Vitalzeichen	3 (1,6)	10 (5,3)	13 (3,5)	1 (0,6)	3 (1,7)	4 (1,1)
Studienabbruch	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)

ADA: Antikörper gegen das Arzneimittel (antidrug antibody), BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), COVID-19: Coronavirus-Erkrankung-19 (corona virus disease-19), FAS: Full Analysis Set, IOP: Augeninnendruck (intraocular pressure), n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Protokollabweichung, N: Anzahl der Patienten gesamt, PK: Pharmakokinetik (Pharmacokinetics), VFQ-25: Visual Function Questionnaire-25
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 1.6

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.

Studiendesign

Die Studien KESTREL und KITE sind zwei randomisierte, doppelt-maskierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, Phase-III-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept bei Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ. Der primäre Endpunkt war in beiden Studien die Nichtunterlegenheit von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept hinsichtlich der bestkorrigierten Sehschärfe nach 52 Wochen.

In einer Screening-Phase von bis zu 2 Wochen wurde die Eignung der Patienten zur Studienteilnahme geprüft. Nach der Screening-Phase folgte eine doppelt maskierte Behandlungsphase von Tag 1 bis Woche 96. Zu Beginn wurde pro Patient jeweils ein Auge, das die Einschlusskriterien hinsichtlich der BCVA und der Ausprägung des DMÖ (siehe Einschlusskriterien in Anhang 4-E) erfüllte, als Studienauge bestimmt und mit der Studienmedikation behandelt. Nach der letzten Studienbehandlung folgte eine 4-wöchige Nachbeobachtung von Woche 96 bis Woche 100. Die primäre Analyse wurde zu Woche 52 durchgeführt. Eine optionale Interimsanalyse war nach der Datenbanksperre in Woche 76 im Falle von regulatorischen Anforderungen möglich, wurde aber nicht durchgeführt. Die Analyse der bis Woche 100 erhobenen Daten wurde durchgeführt, nachdem alle Studienteilnehmer die Studie abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen hatten.

Die KESTREL-Studie ist eine dreiarmige Studie, in welche 566 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in einen der folgenden Behandlungsarme randomisiert wurden:

- Brolucizumab 6 mg/0,05 ml
    - Aufbauphase (Baseline bis Woche 24): verabreicht als IVOM 5-mal alle 6 Wochen (q6w)
    - Erhaltungsphase (Woche 24 bis 96): verabreicht als IVOM alle 12 bzw. 8 Wochen je nach Krankheitsaktivität (q12w/q8w)

- Brolucizumab 3 mg/0,05 ml (Behandlungsschema wie bei Brolucizumab 6 mg/0,05 ml)

- Aflibercept 2 mg/0,05 ml
    - Aufbauphase (Baseline bis Woche 16): verabreicht als IVOM 5-mal alle 4 Wochen (q4w)
    - Erhaltungsphase (Woche 16 bis 96): verabreicht als IVOM alle 8 Wochen (q8w)

Um die Maskierung aufrecht zu erhalten, wurden in beiden Behandlungsarmen Scheininjektionen verabreicht, wenn im jeweils anderen Arm eine aktive Behandlung vorgesehen war (vgl. Abbildung 4-3). Für die Scheininjektionen wurde die Spitze einer Injektionsspritze (der Ansatz ohne Nadel) verwendet.

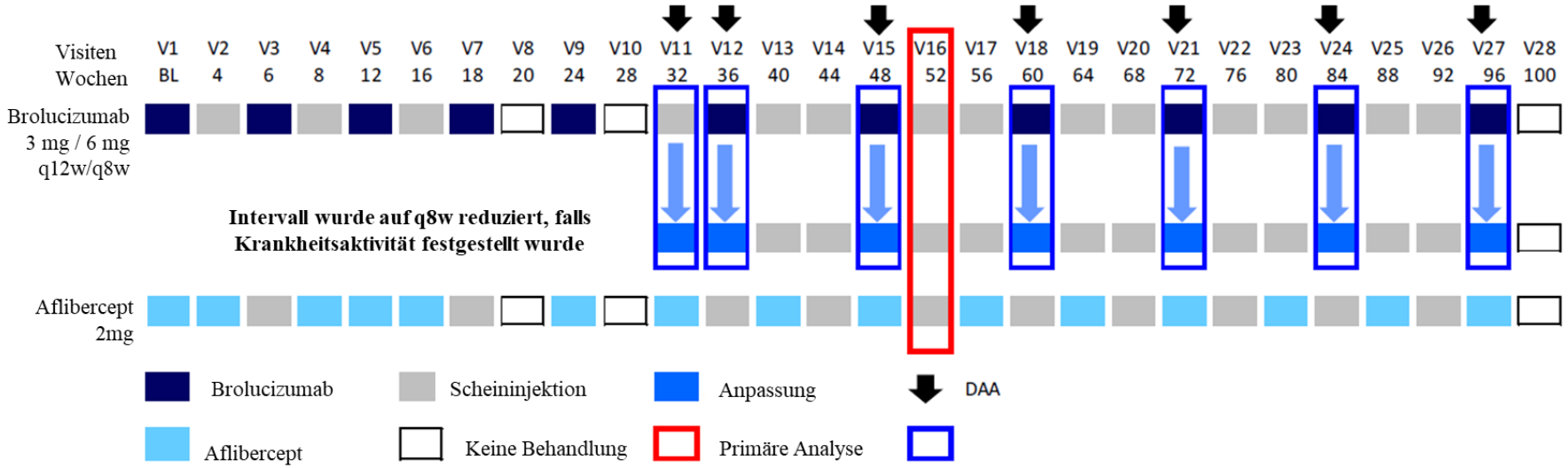
Patienten im Brolucizumab-Arm begannen die Erhaltungsphase in Woche 36 mit Injektionen alle 12 Wochen, falls in Woche 32 (8 Wochen nach der letzten Injektion in der Aufbauphase [Woche 24]), keine Krankheitsaktivität festgestellt wurde, andernfalls begannen sie die Erhaltungsphase ab Woche 32 mit Injektionen alle 8 Wochen. Das minimale Behandlungsintervall nach der Aufbauphase betrug somit 8 Wochen.

Falls Patienten im Brolucizumab-Arm mit dem q12w-Intervall begannen, wurde es so lange beibehalten bis der maskierte Prüfarzt an den vorab definierten Untersuchungen zur Krankheitsaktivität (Disease Activity Assessment, DAA) feststellte, dass eine häufigere Anti-VEGF-Behandlung erforderlich war. Die vorab definierten DAA fanden in Woche 32 statt sowie zu allen geplanten q12w-Injektionen. Die Bestimmung der Krankheitsaktivität erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes basierend auf der Sehschärfe und retinalen, anatomischen Parametern. Beispielsweise konnte ein Bedarf für die Verkürzung des Injektionsintervalls auf 8 Wochen wie folgt durch den maskierten Prüfarzt identifiziert werden: Verringerung der BCVA aufgrund des DMÖ um mindestens 5 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur vorherigen Visite, wobei die Verringerung auf das DMÖ zurückzuführen ist. Im Aflibercept-Arm war keine Anpassung des Injektionsintervalls möglich. Die vorab definierten DAA fanden für diesen Behandlungsarm zum Zwecke der Maskierung statt.

Falls die Visite in Woche 32 verpasst wurde, so wurde die DAA stattdessen in Woche 36 durchgeführt. Wurde eine der Visiten zur DAA von Patienten im Brolucizumab-Arm in Woche 36, 48, 60, 72 oder 84 verpasst, so wurde angenommen, dass sie einen „q8w-Bedarf“ hatten und wurden bis zum Studienende einem q8w-Schema zugeordnet.

Eine IVOM durfte bei Patienten mit aktiver okularer oder periokularer Infektion sowie mit aktiver intraokularer Entzündung nicht durchgeführt werden.

In beiden Behandlungsarmen war bei Patienten mit festgestellter Krankheitsaktivität ab Woche 36 eine Laser-Photokoagulation als Rescue-Behandlung möglich, wenn durch das DMÖ eine Verschlechterung der BCVA um mindestens 10 ETDRS-Buchstaben an zwei aufeinanderfolgenden Visiten oder um mindestens 15 ETDRS-Buchstaben verursacht wurde. Patienten, die eine Rescue-Behandlung in Form einer Laser-Photokoagulation erhielten, konnten ihre aktive Studienbehandlung fortsetzen. Eine panretinale Photokoagulation war während der Studie jederzeit möglich, wenn der Prüfarzt dies für erforderlich hielt und der Patient konnte die Studienbehandlung trotzdem fortsetzen. Außerdem war eine kurzzeitige Behandlung von UE mit intra- oder periokularen Kortikosteroiden erlaubt. Alle weiteren alternativen Behandlungen des DMÖ waren in der Studie nicht erlaubt. Falls der Prüfarzt eine weitere alternative Behandlung des DMÖ für notwendig erachtete, so musste die Behandlung mit der aktiven Studienmedikation abgebrochen werden. Diese Patienten verblieben aber trotzdem in der Studie und wurden nachbeobachtet.



Abkürzungen: DAA: Untersuchung der Krankheitsaktivität (Disease Activity Assessment), q12w/q8w: alle 12/8 Wochen, V: Visite, BL: Baseline

Abbildung 4-2: Behandlungsschema der KESTREL-Studie

Die KITE-Studie ist eine zweiarmige Studie, in welche 360 Patienten im Verhältnis 1:1 in einen der folgenden Behandlungsarme randomisiert wurden (Abbildung 4-3):

- Brolucizumab 6 mg/0,05 ml
    - Aufbauphase (Baseline bis Woche 24): verabreicht als IVOM 5-mal alle 6 Wochen (q6w)
    - Erhaltungsphase (Woche 24 bis 96): verabreicht als IVOM alle 12 bzw. 8 Wochen je nach Krankheitsaktivität (q12w/q8w) mit der Option, das Behandlungsintervall zu Woche 72 einmalig um 4 Wochen zu verlängern (q16w)

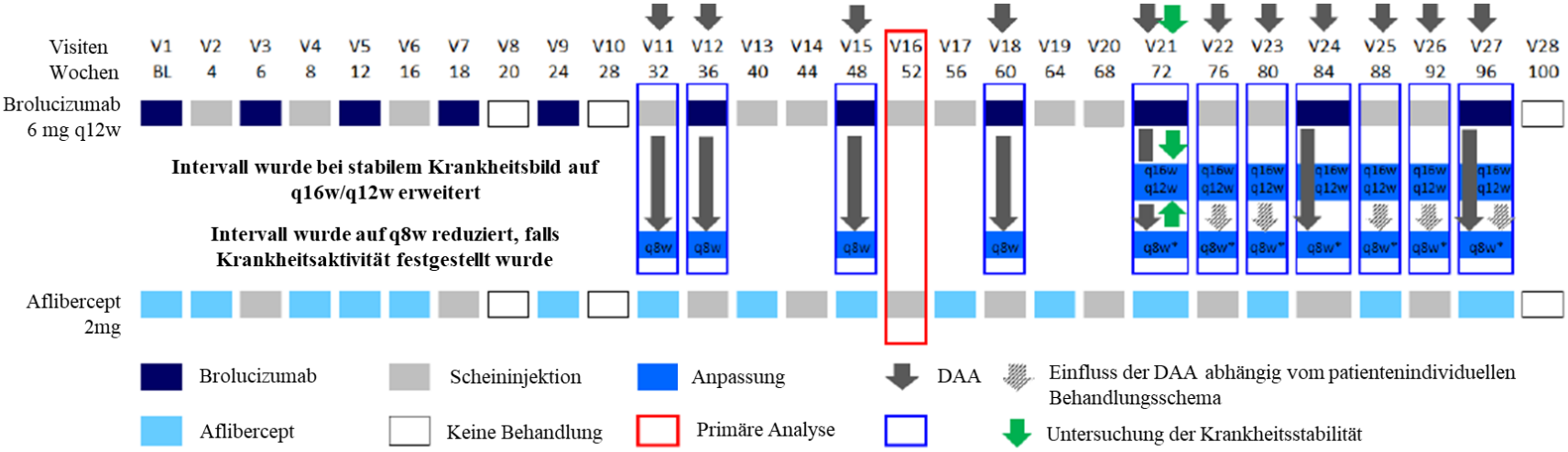
- Aflibercept 2 mg/0,05 ml
    - Aufbauphase (Baseline bis Woche 16): verabreicht als IVOM 5-mal alle 4 Wochen (q4w)
    - Erhaltungsphase (Woche 16 bis 96): verabreicht als IVOM alle 8 Wochen (q8w)

Das Studiendesign der KITE-Studie ist nahezu identisch zu dem der KESTREL-Studie. Die Ein- und Ausschlusskriterien, die Intervention, Kontrolle, Studiendauer und die Operationalisierung der Endpunkte waren identisch.

Es bestanden lediglich Unterschiede hinsichtlich eines dritten Studienarms in der KESTREL-Studie (3 mg Brolucizumab zusätzlich zu 6 mg Brolucizumab) im Vergleich zu zwei Armen in der KITE-Studie sowie eingeschlossener Studienzentren aus anderen Regionen. Außerdem war in der KITE-Studie im Gegensatz zur KESTREL-Studie zu Woche 72 im Brolucizumab-Arm eine einmalige Verlängerung des Injektionsintervalls um 4 Wochen (q8w zu q12w bzw. q12w zu q16w) möglich. Ob diese einmalige Verlängerung des Injektionsintervalls durchgeführt werden sollte, wurde durch eine Beurteilung der Krankheitsstabilität vom maskierten Prüfarzt in Woche 72 beurteilt. Wurde die Untersuchung der Krankheitsstabilität in Woche 72 verpasst, so wurde sie zur Visite in Woche 76 nachgeholt.

In Folge dieser zusätzlichen Option der Intervallverlängerung waren DAA ab Woche 72 zu jeder Studienvisite vorgesehen. Wurde eine der Visiten zur DAA von Patienten im Brolucizumab-Arm nach Woche 72 verpasst, so waren diejenigen Visiten ausschlaggebend, bei denen eine Anpassung der Behandlung je nach q12w- oder q16w-Intervall möglich war. Falls eine dieser Visiten verpasst wurde, so wurde angenommen, dass die Patienten einen „q8w-Bedarf“ hatten und wurden bis zum Studienende einem q8w-Schema zugeordnet.

Abgesehen von dieser zusätzlichen optionalen Intervallverlängerung in der KITE-Studie waren die Behandlungsschemata der beiden Studien identisch (vgl. Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3).



Abkürzungen: DAA: Untersuchung der Krankheitsaktivität (Disease Activity Assessment), q16w/q12w/q8w: alle 16/12/8 Wochen, V: Visite, BL: Baseline

Abbildung 4-3: Behandlungsschema der KITE-Studie

Patientenpopulation

Die Studienpopulationen der Studien KESTREL und KITE entsprechen der Zielpopulation wie sie vom G-BA definiert wurde und spiegeln das Anwendungsgebiet sowohl von Brolucizumab als auch von Aflibercept wider (1, 3, 4): Behandlung von Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems.

In beide Studien wurden behandlungsnaive, erwachsene Typ-1- oder Typ-2-Diabetes-Patienten mit einem HbA1c ≤ 10 % eingeschlossen, die eine Visusbeeinträchtigung (BCVA zwischen 78 und 23 ETDRS-Buchstaben) infolge eines fovealen Makulaödems zeigten (zentrale Netzhautdicke ≥ 320 µm). Das DMÖ wurde mittels Spectral Domain Optischer Kohärenztomografie (SD-OCT) diagnostiziert. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien befinden sich in Anhang 4-E.

Behandlungsdauer und Dauer der Studienteilnahme

Für den zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Zeitraum von 52 Wochen bis zur primären Analyse betrug die mittlere Behandlungsdauer in der KESTREL-Studie gerundet 352 ± 56 Tage. Die Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen unterschied sich hierbei nicht wesentlich (Brolucizumab: 353 ± 53 Tage; Aflibercept: 352 ± 60 Tage). In der KITE-Studie betrug die mittlere Behandlungsdauer gerundet insgesamt 353 ± 56 Tage und unterschied sich auch hier nicht wesentlich zwischen den Behandlungsarmen (Brolucizumab: 352 ± 58 Tage; Aflibercept: 355 ± 55 Tage).

Bis zur primären Analyse in Woche 52 verblieben die Patienten im Mittel gerundet 357 ± 47 Tage in der KESTREL-Studie (Brolucizumab: 358 ± 39 Tage; Aflibercept: 355 ± 54 Tage) und 355 ± 54 Tage in der KITE-Studie (Brolucizumab: 354 ± 56 Tage; Aflibercept: 357 ± 52 Tage). Diese tatsächlichen Beobachtungsdauern liegen lediglich geringfügig unter der geplanten Beobachtungsdauer von 52 Wochen (364 Tage) bis zur primären Analyse. Über 90 % der Patienten aus beiden Studien und beiden Behandlungsarmen sind die geplanten 52 Wochen in der Studie verblieben (Tabelle 4-16).

Patientencharakteristika, Compliance und Protokollabweichungen

Von 376 randomisierten Patienten der KESTREL-Studie haben 33 Patienten bis zur primären Analyse in Woche 52 die Studie vorzeitig abgebrochen (9 %). In der KITE-Studie waren es 29 von 360 Patienten (8 %). Die Studienmedikation wurde in der KESTREL-Studie von 11 % und in der KITE-Studie von 9 % der Patienten vorzeitig abgebrochen. Nach Abbruch der Studienmedikation haben 2 (0,5 %) Patienten in der KESTREL-Studie und 1 Patient (0,3 %) in der KITE-Studie eine alternative Anti-VEGF-Behandlung erhalten (Tabelle 4-17). Die Analysen wurden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Deshalb wurden abweichend zu den Analysen im Studienbericht auch Daten in die Analyse eingebunden und nicht als fehlend gewertet, die nach Abbruch der Studienmedikation und Beginn einer alternativen Anti-VEGF-Therapie erhoben wurden.

Zu Baseline lag das Alter der Studienteilnehmer im Mittel bei 63 Jahren in der KESTREL- und bei 62 Jahren in der KITE-Studie. Das DMÖ wurde dabei durchschnittlich vor 10 Monaten zum

ersten Mal diagnostiziert. Die Studienteilnehmer waren mehrheitlich männlich (KESTREL: 63 %; KITE: 65 %), hatten eine weiße Hautfarbe (KESTREL: 82 %; KITE: 74 %) und wiesen einen Typ-2-Diabetes auf (KESTREL: 95 %, KITE: 93 %). Zu Baseline lag der HbA1c-Wert bei den Patienten in der KESTREL-Studie zwischen 4,3 % und 10,2 % und bei den Patienten in der KITE-Studie zwischen 5,0 % und 10,0 % (Tabelle 4-18, Tabelle 4-19).

Die Patienten der KESTREL-Studie hatten zu Baseline im Mittel eine bestkorrigierte Sehschärfe von 66 ETDRS-Buchstaben und in der KITE-Studie von 65 ETDRS-Buchstaben. Die mittlere Foveadicke betrug zu Baseline in der KESTREL-Studie 464 µm und in der KITE-Studie 483 µm. Bei annähernd allen Patienten in beiden Studien war zu Baseline intraretinale Flüssigkeit vorhanden. Subretinale Flüssigkeit wurde hingegen nur bei ca. einem Drittel der Patienten jeweils in beiden Studien festgestellt (Tabelle 4-20). Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zu Baseline waren zwischen den Behandlungsgruppen und den Studien vergleichbar.

Am 31.12.2019 wurde die WHO erstmals über den Ausbruch der COVID-19-Pandemie in China informiert (36). Die COVID-19-Pandemie begann somit während die beiden Studien KESTREL (Juli 2018 – Oktober 2021) und KITE (Juli 2018 – Juni 2021) noch laufend waren. Insgesamt wurde in den Studien KESTREL und KITE bis zur primären Analyse in Woche 52 bei 38 % bzw. 30 % der Patienten mindestens eine Protokollabweichung registriert. Protokollabweichungen aufgrund der COVID-19-Pandemie wurden bei 27 % bzw. 20 % der Patienten in der KESTREL- bzw. KITE-Studie registriert. Verpasste Visiten waren dabei in beiden Studien der häufigste Grund für eine COVID-19 bezogene Protokollabweichung. Die Verabreichungen der Studienmedikation wurden bis auf einen Fall nicht in der Aufbauphase verpasst. Die Anzahl der verpassten Verabreichungen der Studienmedikation in der Erhaltungsphase war in beiden Studien und jeweils beiden Behandlungsarmen ähnlich hoch (Tabelle 4-21). Somit ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aufgrund der COVID-19-Pandemie auszugehen. Dies wird durch die Subgruppenanalysen nach Exposition gegenüber COVID-19 bestätigt (Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In den beiden Studien KESTREL und KITE wurden Brolucizumab und Aflibercept im für die Nutzenbewertung relevanten Studienzeitraum bis Woche 52 laut den Vorgaben der Fachinformation verabreicht (3, 4). Falls die Studienmedikation abgebrochen wurde, war eine alternative DMÖ-Behandlung möglich, was den Empfehlungen der deutschen Fachgesellschaften zur Therapie des DMÖ entspricht (24). Zudem spiegeln die Patientenpopulationen beider Studien die vom G-BA vorgegebene Zielpopulation wider (1).

In den Subgruppenanalysen nach Region wurden keine statistisch signifikanten Effekte festgestellt (siehe Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88). Des Weiteren hatten über 80 % der Teilnehmer der KESTREL-Studie und über 70 % der KITE-Studie eine weiße Hautfarbe (Tabelle 4-18). In der KITE-Studie wurden sieben deutsche Studienzentren eingeschlossen und insgesamt kamen 74 % der Studienteilnehmer aus Europa (Tabelle 4-14 und Tabelle 4-18). In der KESTREL-

Studie waren 38 % der Studienteilnehmer aus Europa (Tabelle 4-18). Zudem sind die im Dossier dargelegten Studienpopulationen der KESTREL und KITE im Hinblick auf ihre demografischen und anderen Charakteristika strukturgleich mit DMÖ-Patienten in Deutschland, die eine Anti-VEGF-Therapie erhalten (37, 38). Es ist daher von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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 4-22: 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			
KESTREL	ja	ja	ja	nein	ja	ja	niedrig
KITE	ja	ja	ja	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien KESTREL und KITE wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen vor, die Studienbehandlung wurde für Patienten und Endpunkterheber vollständig maskiert durchgeführt. Zudem gab es weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

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 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität (BCVA)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (VFQ-25)	Nebenwirkungen (Unerwünschte Ereignisse)	Ergänzende Endpunkte (CSFT, SRF, IRF)
KESTREL	ja	ja	ja	ja	ja
KITE	ja	ja	ja	ja	ja

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu allen Endpunkten sind jeweils die Ergebnisse aus allen drei Analysen dargestellt: Hauptanalyse der KESTREL-Studie, Hauptanalyse der KITE-Studie und Hauptanalyse der Meta-Analyse.

Die nicht relevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils ausgegraut und die relevanten Ergebnisse in schwarz dargestellt:

- Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt relevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt ≥ 0,05 ist.
- Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind für einen Endpunkt relevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt < 0,05 ist.
- Die Ergebnisse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse sind für einen Endpunkt relevant, wenn der p-Wert des Heterogenitätstests (p_H) für den Endpunkt nicht berechenbar ist.

4.3.1.3.1 Gesamtmortalität – 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 Verlaufs-beobachtungen 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu 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.

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes „Gesamtmortalität (Todesfälle)“

Studie	Operationalisierung
KESTREL	Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE-Dokumentation erhoben. Im Dossier werden die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität pro Studienarm wie folgt dargestellt: • Inzidenz von Todesfällen jeglicher Ursache bis Woche 52. Die Ergebnisse zu Woche 100 werden ergänzend im Anhang 2 zu Modul 4 B dargestellt.
KITE	Siehe KESTREL

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 den Endpunkt „Gesamtmortalität“ 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
KESTREL	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KITE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Gesamtmortalität“ als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ 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 den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Gesamtmortalität (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Tod aufgrund jeglicher Ursache, Woche 52					
KESTREL, N''/N'/N	189 / 189 / 189	187 / 187 / 187			
Tod aufgrund jeglicher Ursache, n (%)	5 (2,6)	2 (1,1)	2,51 [0,48; 13,12] 0,274	2,47 [0,49; 12,59] 0,275	0,02 [-0,01; 0,04] 0,256
KITE, N''/N'/N	179 / 179 / 179	181 / 181 / 181			
Tod aufgrund jeglicher Ursache, n (%)	3 (1,7)	2 (1,1)	1,53 [0,25; 9,24] 0,646	1,52 [0,26; 8,97] 0,646	0,01 [-0,02; 0,03] 0,644

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Gesamtmortalität (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse, N''/N'/N	368 / 368 / 368	368 / 368 / 368			
Tod aufgrund jeglicher Ursache, n (%)	8 (2,2)	4 (1,1)	1,97 [0,58; 6,67]	2,00 [0,61; 6,58]	0,01 [-0,01; 0,03]
p_H = 0,689			0,277	0,246	0,245

FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N'': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 2.1

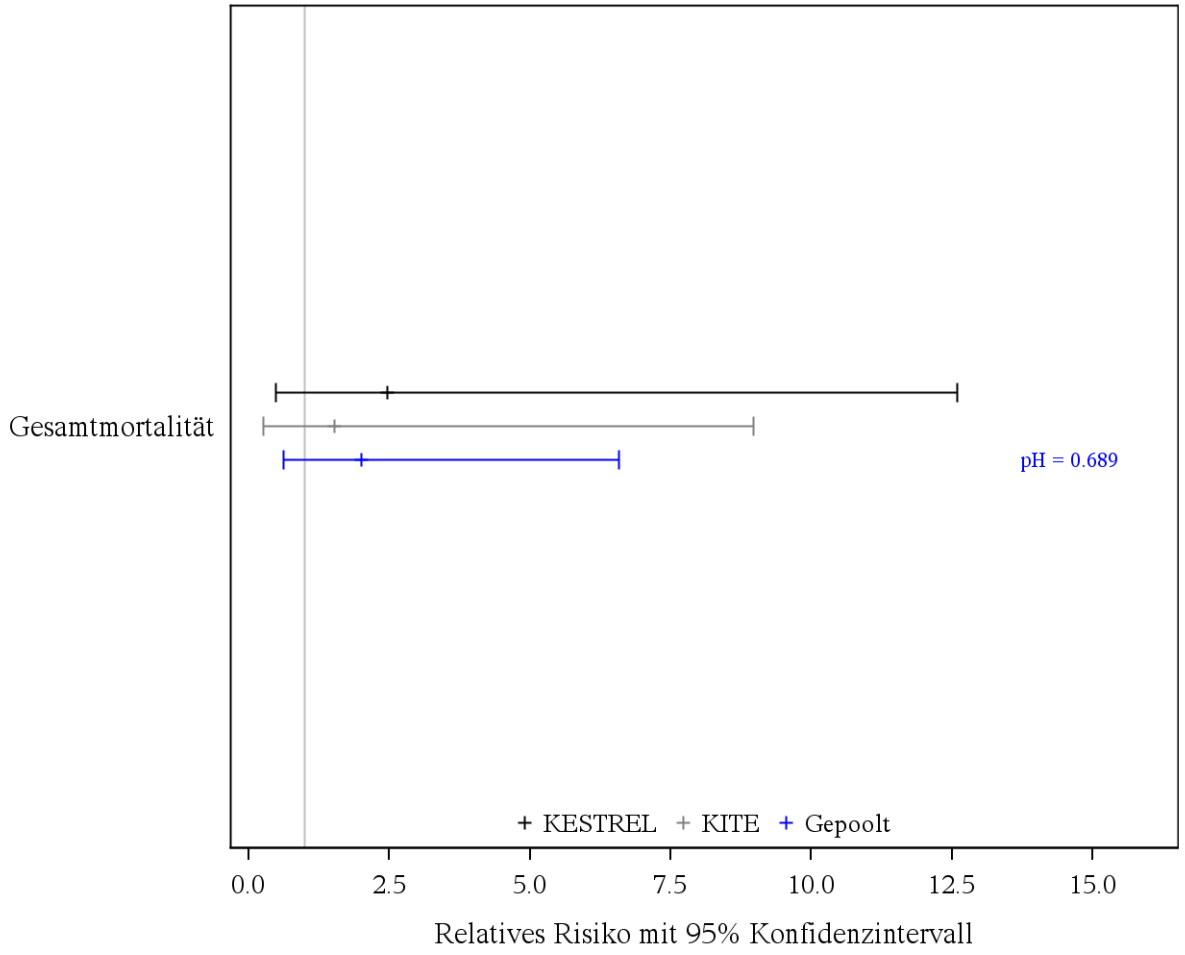
In den beiden für das Dossier analysierten Studienarmen der KESTREL-Studie sind insgesamt 7 Todesfälle aufgetreten: 5 (2,6 %) Patienten aus dem Brolucizumab-Arm und 2 (1,1 %) Patienten aus dem Aflibercept-Arm sind verstorben (Tabelle 4-26). Für keinen dieser Todesfälle wurde vom Prüfarzt ein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt. Die Todesursachen waren wie folgt:

- Brolucizumab-Arm: jeweils ein Patient mit Pankreas-Karzinom, Neoplasma des Gehirns, Sepsis, Herzstillstand und unbekannter Todesursache
- Aflibercept-Arm: jeweils ein Patient mit Atemstillstand und Hirnblutung.

In der KITE-Studie sind insgesamt 5 Todesfälle aufgetreten: 3 (1,7 %) Patienten aus dem Brolucizumab-Arm und 2 (1,1 %) Patienten aus dem Aflibercept-Arm (Tabelle 4-26). Wie bei der KESTREL-Studie wurden auch hier keine Zusammenhänge mit der Studienmedikation festgestellt. Die Todesursachen waren wie folgt:

- Brolucizumab-Arm: jeweils ein Patient mit Lungenödem, COVID-19-Infektion und plötzlichem Tod
- Aflibercept-Arm: jeweils ein Patient mit Bronchialkarzinom und hypoglykämischem Koma.

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.



p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 2.1

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, sind die beiden Studien KESTREL und KITE medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien in Tabelle 4-26 dargestellt.

Sowohl die Meta-Analyse als auch die Analyse der Einzelstudien ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-26).

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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 Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunktes „BCVA“

Studie	Operationalisierung
KESTREL	Die bestkorrigierte Sehschärfe wurde in den Studien KESTREL und KITE mit Hilfe von Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehtafeln gemessen. Die ETDRS-Sehtafeln bestehen aus 14 Reihen mit jeweils fünf gleich großen Buchstaben. Von Reihe zu Reihe nimmt die Größe der Buchstaben sowie der Abstand zwischen den Buchstaben um einen standardisierten Anteil ab. Am Reihenrand sind die jeweiligen Sehschärfen notiert. Veränderungen der Sehschärfe zeigen sich in „gewonnenen“ oder „verlorenen“ Buchstaben. In den Studien KESTREL und KITE erfolgte der Sehtest nach standardisierten Vorgaben, und die Anweisungen für die Prüfer zur Durchführung sind in einem separaten Handbuch detailliert beschrieben. Darüber hinaus wurden die Prüfer zuvor geschult und zertifiziert. Die Sehtafeln umfassten Buchstaben, außer es handelte sich um Patienten in japanischen, bestimmten asiatischen Studienzentren oder Patienten, die aus anderen Gründen keine Buchstaben lesen konnten. In diesen Fällen waren numerische Sehtafeln vorgesehen. Alle Untersuchungen zur Refraktion oder zur Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe mussten vor der Messung des Augeninnendrucks, vor einer Pupillendilatation oder vor einer Anästhesie der vorderen Augenoberfläche durchgeführt werden. Zur Bestimmung der Refraktion wurde bei jeder Visite mit einer Sehtafel R (ETDRS-Standard) für beide Augen die Refraktion bestimmt, mit welcher daraufhin die Sehtests durchgeführt werden sollten. Der Sehtest wurde in einem Abstand von vier Metern begonnen und je nachdem, welches Auge untersucht werden sollte, wurde Sehtafel 1 (rechtes Auge) oder Sehtafel 2 (linkes Auge) verwendet. Die beiden Sehtafeln unterschieden sich in den gezeigten Buchstaben und entsprachen den Sehtafeln aus dem Standard der ETDRS-Studie. Falls der Patient weniger als 20 Buchstaben von der Sehtafel ablesen konnte, wurde der Abstand auf einen Meter verringert. Der vom Patienten erreichte Score zur Sehschärfe wurde wie folgt berechnet: • Abstand vier Meter: BCVA = Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben + 30 • Abstand ein Meter: BCVA = Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben Eine BCVA von Null kann sich ergeben, wenn weder bei vier Metern noch bei einem Meter Abstand die Buchstaben korrekt gelesen werden können. Nur in diesen Fällen waren weitere Tests in der folgenden Reihenfolge vorgesehen, und zwar immer nur dann, wenn der vorherige Test nicht bestanden wurde: Erkennen von gezeigten Fingern, Erkennen von Handbewegungen oder Lichtwahrnehmung. Die BCVA am Studienauge wurde bei Baseline und zu allen geplanten Visiten gemessen (Wochen 4, 6, 8, 12, 16, 18, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96,

Studie	Operationalisierung

	100). Die BCVA am Nicht-Studienauge wurde zusätzlich in den Wochen 28, 52, 76 und 100 gemessen.
	
	Im Dossier werden die Ergebnisse zum Endpunkt BCVA pro Studienarm wie folgt dargestellt:
	
	• Absoluter Unterschied zwischen Baseline und Woche 52 in der BCVA
	• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der BCVA zu Woche 52 gegenüber Baseline um
	  ○ ≥ 10 ETDRS-Buchstaben
	  ○ ≥ 15 ETDRS-Buchstaben
	• Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der BCVA zu Woche 52 gegenüber Baseline um
	  ○ ≥ 10 ETDRS-Buchstaben
	  ○ ≥ 15 ETDRS-Buchstaben
	• Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um
	  ○ ≥ 10 ETDRS-Buchstaben
	  ○ ≥ 15 ETDRS-Buchstaben
	• Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um
	  ○ ≥ 10 ETDRS-Buchstaben
	  ○ ≥ 15 ETDRS-Buchstaben
	
	Die Ergebnisse zu Woche 100 werden ergänzend im Anhang 2 zu Modul 4 B dargestellt.
	
	Patienten mit einer BCVA von ≥ 84 ETDRS-Buchstaben bei einer Visite nach Baseline werden als Responder für den jeweiligen Endpunkt angesehen. Hierdurch wird der Deckeneffekt („ceiling effect“) berücksichtigt, der z. B. bei einer Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben bei Patienten mit Baseline-Werten von ≥ 70 ETDRS-Buchstaben auftreten kann.

KITE	Siehe KESTREL

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 den Endpunkt „BCVA“ 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
KESTREL	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KITE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „BCVA“ als niedrig bewertet. Die Rücklaufquoten liegen bei allen Erhebungszeitpunkten in beiden Studien und Behandlungsarmen bei über 79 %. Der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt in beiden Studien zu jedem Erhebungszeitpunkt unter acht Prozentpunkten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „BCVA“ 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: Rücklaufquoten für den Endpunkt „BCVA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		
BCVA (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Gesamt**
KESTREL: BCVA			
N	189	187	376
Baseline: Rücklaufquote, n (%)	189 (100,0)	187 (100,0)	376 (100,0)
Woche 4: Rücklaufquote, n (%)	186 (98,4)	185 (98,9)	371 (98,7)
Woche 6: Rücklaufquote, n (%)	186 (98,4)	180 (96,3)	366 (97,3)
Woche 8: Rücklaufquote, n (%)	184 (97,4)	181 (96,8)	365 (97,1)
Woche 12: Rücklaufquote, n (%)	187 (98,9)	183 (97,9)	370 (98,4)
Woche 16: Rücklaufquote, n (%)	180 (95,2)	180 (96,3)	360 (95,7)
Woche 18: Rücklaufquote, n (%)	182 (96,3)	173 (92,5)	355 (94,4)
Woche 20: Rücklaufquote, n (%)	178 (94,2)	177 (94,7)	355 (94,4)
Woche 24: Rücklaufquote, n (%)	179 (94,7)	178 (95,2)	357 (94,9)
Woche 28: Rücklaufquote, n (%)	176 (93,1)	171 (91,4)	347 (92,3)
Woche 32: Rücklaufquote, n (%)	162 (85,7)	162 (86,6)	324 (86,2)
Woche 36: Rücklaufquote, n (%)	167 (88,4)	166 (88,8)	333 (88,6)
Woche 40: Rücklaufquote, n (%)	164 (86,8)	164 (87,7)	328 (87,2)
Woche 44: Rücklaufquote, n (%)	158 (83,6)	163 (87,2)	321 (85,4)
Woche 48: Rücklaufquote, n (%)	155 (82,0)	160 (85,6)	315 (83,8)
Woche 52: Rücklaufquote, n (%)	154 (81,5)	161 (86,1)	315 (83,8)

	Behandlungsgruppen		
BCVA (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Gesamt**
KITE: BCVA			
N	179	181	360
Baseline: Rücklaufquote, n (%)	179 (100,0)	181 (100,0)	360 (100,0)
Woche 4: Rücklaufquote, n (%)	177 (98,9)	181 (100,0)	358 (99,4)
Woche 6: Rücklaufquote, n (%)	177 (98,9)	179 (98,9)	356 (98,9)
Woche 8: Rücklaufquote, n (%)	175 (97,8)	177 (97,8)	352 (97,8)
Woche 12: Rücklaufquote, n (%)	176 (98,3)	177 (97,8)	353 (98,1)
Woche 16: Rücklaufquote, n (%)	172 (96,1)	173 (95,6)	345 (95,8)
Woche 18: Rücklaufquote, n (%)	172 (96,1)	171 (94,5)	343 (95,3)
Woche 20: Rücklaufquote, n (%)	171 (95,5)	168 (92,8)	339 (94,2)
Woche 24: Rücklaufquote, n (%)	172 (96,1)	171 (94,5)	343 (95,3)
Woche 28: Rücklaufquote, n (%)	170 (95,0)	172 (95,0)	342 (95,0)
Woche 32: Rücklaufquote, n (%)	166 (92,7)	169 (93,4)	335 (93,1)
Woche 36: Rücklaufquote, n (%)	160 (89,4)	164 (90,6)	324 (90,0)
Woche 40: Rücklaufquote, n (%)	150 (83,8)	158 (87,3)	308 (85,6)
Woche 44: Rücklaufquote, n (%)	143 (79,9)	158 (87,3)	301 (83,6)
Woche 48: Rücklaufquote, n (%)	148 (82,7)	152 (84,0)	300 (83,3)
Woche 52: Rücklaufquote, n (%)	147 (82,1)	151 (83,4)	298 (82,8)
Meta-Analyse: BCVA			
N	368	368	736
Baseline: Rücklaufquote, n (%)	368 (100,0)	368 (100,0)	736 (100,0)
Woche 4: Rücklaufquote, n (%)	363 (98,6)	366 (99,5)	729 (99,0)
Woche 6: Rücklaufquote, n (%)	363 (98,6)	359 (97,6)	722 (98,1)
Woche 8: Rücklaufquote, n (%)	359 (97,6)	358 (97,3)	717 (97,4)
Woche 12: Rücklaufquote, n (%)	363 (98,6)	360 (97,8)	723 (98,2)
Woche 16: Rücklaufquote, n (%)	352 (95,7)	353 (95,9)	705 (95,8)
Woche 18: Rücklaufquote, n (%)	354 (96,2)	344 (93,5)	698 (94,8)
Woche 20: Rücklaufquote, n (%)	349 (94,8)	345 (93,8)	694 (94,3)
Woche 24: Rücklaufquote, n (%)	351 (95,4)	349 (94,8)	700 (95,1)
Woche 28: Rücklaufquote, n (%)	346 (94,0)	343 (93,2)	689 (93,6)
Woche 32: Rücklaufquote, n (%)	328 (89,1)	331 (89,9)	659 (89,5)
Woche 36: Rücklaufquote, n (%)	327 (88,9)	330 (89,7)	657 (89,3)
Woche 40: Rücklaufquote, n (%)	314 (85,3)	322 (87,5)	636 (86,4)

	Behandlungsgruppen		
BCVA (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Gesamt**
Woche 44: Rücklaufquote, n (%)	301 (81,8)	321 (87,2)	622 (84,5)
Woche 48: Rücklaufquote, n (%)	303 (82,3)	312 (84,8)	615 (83,6)
Woche 52: Rücklaufquote, n (%)	301 (81,8)	312 (84,8)	613 (83,3)

BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), FAS: Full Analysis Set, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten gesamt
Die Rücklaufquote ist der Anteil an Patienten mit verfügbaren Daten für den Gesamtscore bei der jeweiligen Visite bezogen auf die gesamte Studienpopulation.
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 3.0

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „BCVA – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
KESTREL: bestkorrigierte Sehschärfe – Studienauge				
N'/N	189 / 189	187 / 187		
Baseline: Mittelwert (SD)	66,61 (9,67)	65,17 (12,38)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	77,41 (9,83)	75,98 (10,83)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,54 (0,57)	10,69 (0,57)	-1,15 [-2,75; 0,45]	0,158
KITE: bestkorrigierte Sehschärfe – Studienauge				
N'/N	179 / 179	181 / 181		
Baseline: Mittelwert (SD)	66,01 (10,77)	63,71 (11,70)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	77,54 (10,82)	73,77 (11,93)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	11,24 (0,61)	9,54 (0,61)	1,70 [-0,00; 3,40]	0,050

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
Meta-Analyse: bestkorrigierte Sehschärfe – Studienauge p_H = 0,014 *				
N'/N	368 / 368	368 / 368		
Baseline: Mittelwert (SD)	66,32 (10,21)	64,45 (12,06)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	77,48 (10,31)	74,91 (11,41)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,34 (0,42)	10,12 (0,42)	0,22 [-0,94; 1,38]	0,708

*: p <0,05, BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error)
Imputationsmethode: Keine.
Adjustierte mittlere Veränderung und Mittelwertdifferenz aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix:
KESTREL und KITE: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Alterskategorie + Baseline Kategorie.
Meta-Analyse: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Alterskategorie + Baseline Kategorie + Studie + Behandlung * Studie.
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 3.1

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „BCVA – Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
BCVA - Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben, Woche 52					
KESTREL, N''/N'/N	154 / 189 / 189	161 / 187 / 187			
Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben, n (%)	99 (52,4)	107 (57,2)	0,74 [0,48; 1,13] 0,165	0,92 [0,76; 1,10] 0,347	-0,05 [-0,15; 0,05] 0,345
KITE, N''/N'/N	147 / 179 / 179	151 / 181 / 181			
Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben, n (%)	110 (61,5)	106 (58,6)	1,27 [0,82; 1,96] 0,291	1,05 [0,89; 1,24] 0,576	0,03 [-0,07; 0,13] 0,576
Meta-Analyse, N''/N'/N	301 / 368 / 368	312 / 368 / 368			
Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben, n (%) p_H = 0,085	209 (56,8)	213 (57,9)	0,98 [0,72; 1,32] 0,885	0,98 [0,87; 1,11] 0,772	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,771

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
BCVA - Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, Woche 52					
KESTREL, N''/N'/N	154 / 189 / 189	161 / 187 / 187			
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%)	70 (37,0)	74 (39,6)	0,81 [0,53; 1,25] 0,350	0,94 [0,72; 1,21] 0,613	-0,03 [-0,12; 0,07] 0,613
KITE, N''/N'/N	147 / 179 / 179	151 / 181 / 181			
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%)	83 (46,4)	68 (37,6)	1,50 [0,98; 2,32] 0,065	1,23 [0,97; 1,58] 0,092	0,09 [-0,01; 0,19] 0,089
Meta-Analyse, N''/N'/N	301 / 368 / 368	312 / 368 / 368			
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%) p_H = 0,043 *	153 (41,6)	142 (38,6)	1,13 [0,84; 1,53] 0,418	1,08 [0,90; 1,29] 0,405	0,03 [-0,04; 0,10] 0,405

*: p <0,05, BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N'': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio
Imputationsmethode: Last Observation Carried Forward (LOCF).
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 4.1

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „BCVA – Verschlechterung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
BCVA - Verschlechterung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 ggü. Baseline (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben, Woche 52					
KESTREL, N''/N'/N	154 / 189 / 189	161 / 187 / 187			
Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben, n (%)	2 (1,1)	3 (1,6)	0,67 [0,11; 4,08] 0,664	0,66 [0,11; 3,90] 0,646	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,644
KITE, N''/N'/N	147 / 179 / 179	151 / 181 / 181			
Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben, n (%)	4 (2,2)	4 (2,2)	0,92 [0,22; 3,77] 0,906	1,01 [0,26; 3,98] 0,987	0,00 [-0,03; 0,03] 0,987
Meta-Analyse, N''/N'/N	301 / 368 / 368	312 / 368 / 368			
Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben, n (%) p_H = 0,774	6 (1,6)	7 (1,9)	0,80 [0,25; 2,54] 0,711	0,86 [0,29; 2,53] 0,784	-0,00 [-0,02; 0,02] 0,783
Verschlechterung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, Woche 52					
KESTREL, N''/N'/N	154 / 189 / 189	161 / 187 / 187			
Verschlechterung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	n. b.	0,33 [0,01; 8,05] 0,496	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316
KITE, N''/N'/N	147 / 179 / 179	151 / 181 / 181			
Verschlechterung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%)	2 (1,1)	3 (1,7)	0,59 [0,10; 3,63] 0,570	0,67 [0,11; 3,99] 0,664	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,661

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
BCVA - Verschlechterung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 ggü. Baseline (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse, N''/N'/N	301 / 368 / 368	312 / 368 / 368			
Verschlechterung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%) p_H = n. b.	2 (0,5)	4 (1,1)	n. b.	0,56 [0,12; 2,60] 0,452	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,416

BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N'': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio
Imputationsmethode: Last Observation Carried Forward (LOCF).
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 5.1

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA - Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert[b]**
Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	140 (74,1)	146 (78,1)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	15,1 [12,0; 18,9]	12,9 [11,4; 18,0]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	20,60 [12,33; 28,87]	18,32 [11,58; 25,06]	0,87 [0,69; 1,10] 0,235	0,472

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA - Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert[b]**
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	139 (77,7)	145 (80,1)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	11,9 [8,1; 17,6]	12,1 [9,0; 15,1]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	19,66 [13,55; 25,78]	17,68 [11,95; 23,41]	1,01 [0,80; 1,28] 0,934	0,524
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	279 (75,8)	291 (79,1)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	12,4 [10,1; 17,1]	12,4 [11,6; 16,0]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI] $p_H = 0,347$	19,46 [13,48; 25,43]	17,49 [12,79; 22,19]	0,95 [0,80; 1,12] 0,510	0,337
Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	114 (60,3)	108 (57,8)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	29,3 [23,7; 40,1]	29,3 [20,6; 48,1]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	33,92 [24,39; 43,45]	26,35 [4,60; 48,10]	1,01 [0,78; 1,32] 0,935	0,741
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	119 (66,5)	117 (64,6)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	24,1 [18,1; 31,4]	20,1 [18,1; 25,1]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	23,87 [11,60; 36,14]	31,49 [23,31; 39,66]	1,08 [0,83; 1,39] 0,581	0,767

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA - Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert[b]**
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	233 (63,3)	225 (61,1)		
Median (Wochen)	27,3 [21,7; 32,1]	24,1 [19,7; 28,9]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a] p_H = 0,696	29,41 [21,95; 36,88]	23,75 [4,37; 43,13]	1,06 [0,88; 1,28] 0,518	0,658

BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse
Hazard Ratio erhalten aus Cox-Proportional-Hazards-Modell:
KESTREL und KITE: log(hazard ratio) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie.
Meta-Analyse: log(hazard ratio) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie + Studie + Behandlung * Studie
a: Kaplan-Meier-Schätzer für Patienten ohne Ereignis.

b: p-Wert aus Log-Rank Test (in der Meta-Analyse stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 6.1

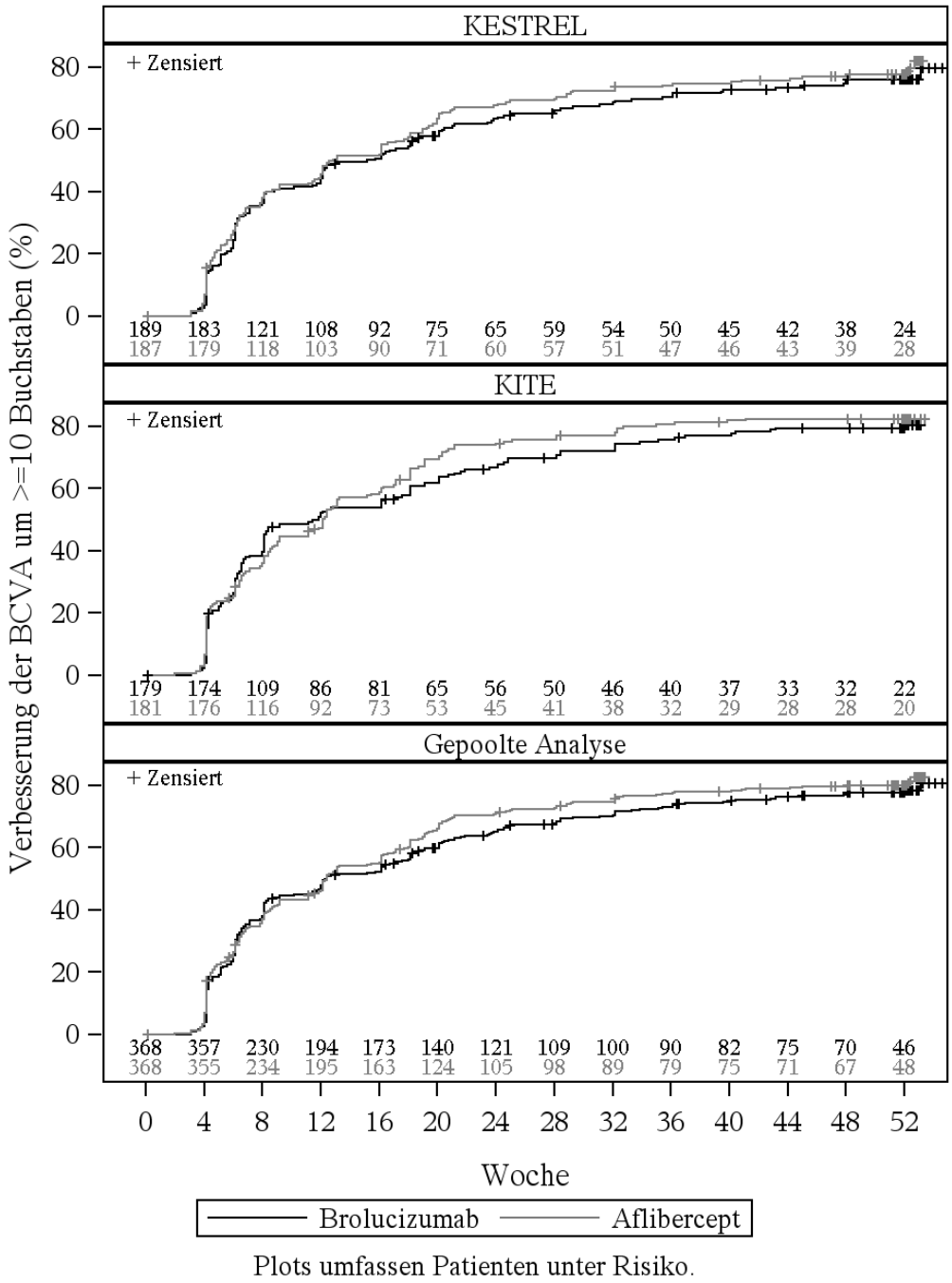


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 6.1.2.1

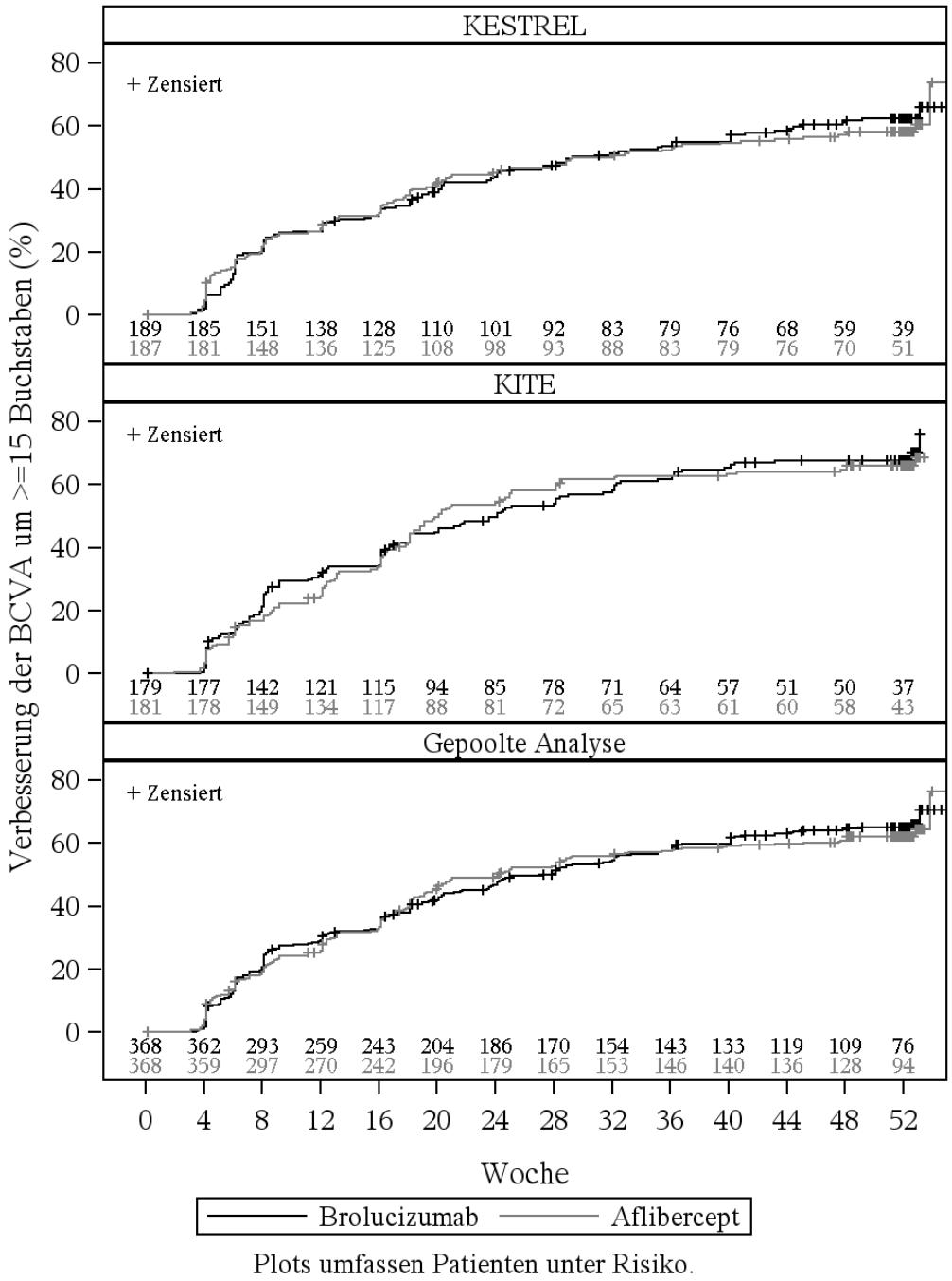


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 6.1.2.2

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert[b]**
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	12 (6,3)	8 (4,3)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	n. b.	n. b.		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	93,36 [89,73; 97,00]	90,94 [80,91; 100,00]	1,55 [0,63; 3,79] 0,338	0,380
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	10 (5,6)	10 (5,5)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	n. b.	n. b.		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	94,13 [90,60; 97,66]	90,46 [81,90; 99,03]	0,95 [0,39; 2,30] 0,915	0,952
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	22 (6,0)	18 (4,9)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	n. b.	n. b.		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI] p_H = 0,453	93,74 [91,21; 96,28]	90,74 [84,22; 97,25]	1,22 [0,65; 2,28] 0,535	0,507
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	4 (2,1)	1 (0,5)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	n. b.	n. b.		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	97,76 [95,58; 99,93]	99,46 [98,39; 100,00]	4,36 [0,48; 39,20] 0,189	0,180

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert[b]**
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	7 (3,9)	6 (3,3)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	n. b.	n. b.		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	95,91 [92,93; 98,88]	92,80 [84,62; 100,00]	1,09 [0,36; 3,27] 0,876	0,720
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	11 (3,0)	7 (1,9)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	n. b.	n. b.		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI] p_H = 0,296	96,86 [95,03; 98,69]	95,92 [91,36; 100,00]	2,17 [0,63; 7,50] 0,220	0,312

BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse
Hazard Ratio, erhalten aus Cox-Proportional-Hazards-Modell:
KESTREL und KITE: log(hazard ratio) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie
Meta-Analyse: log(hazard ratio) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie + Studie + Behandlung * Studie

a: Kaplan-Meier-Schätzer für Patienten ohne Ereignis

b: p-Wert aus Log-Rank Test (in der Meta-Analyse stratifiziert nach Studie)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 7.1

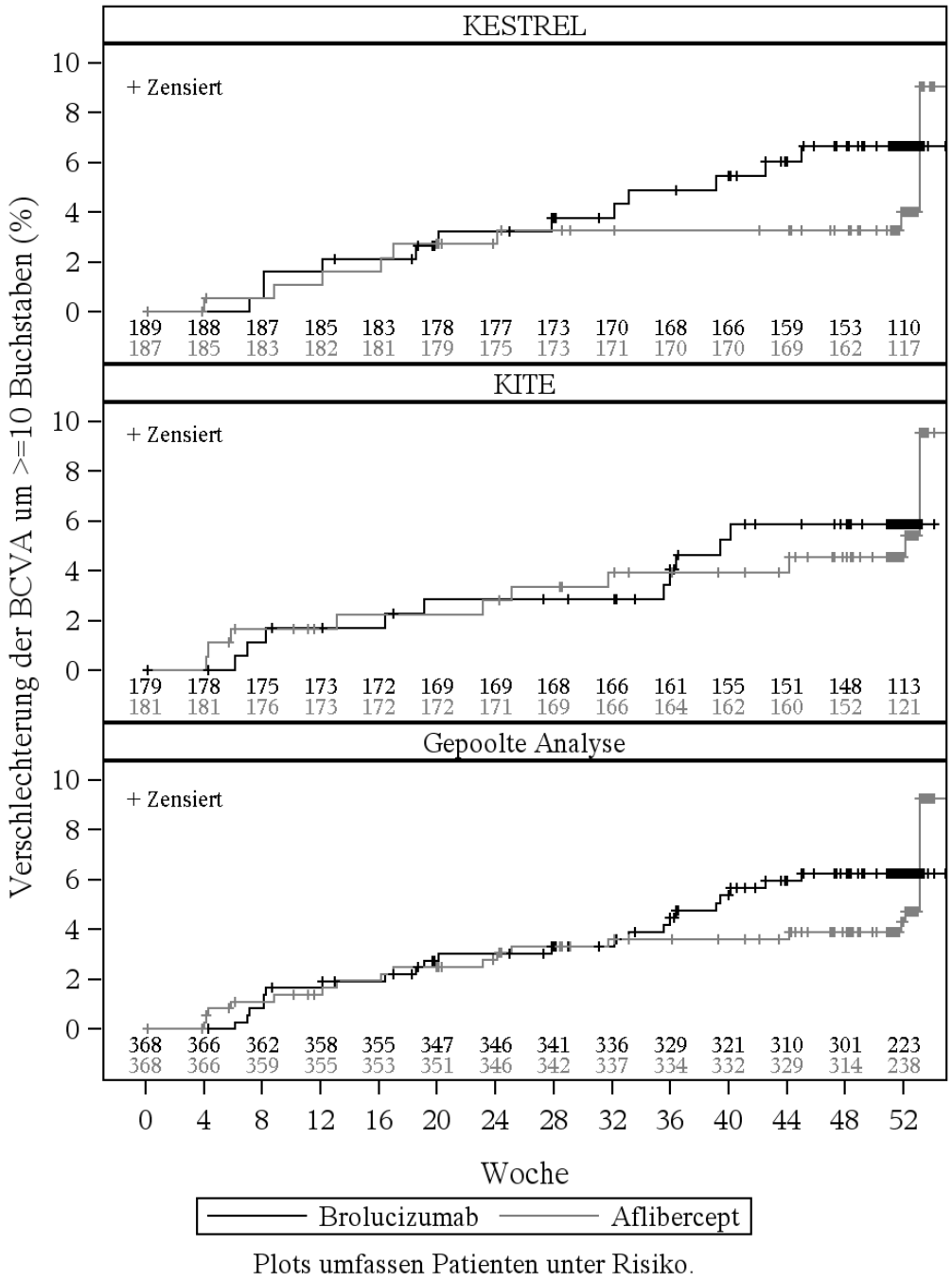


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 7.1.2.1

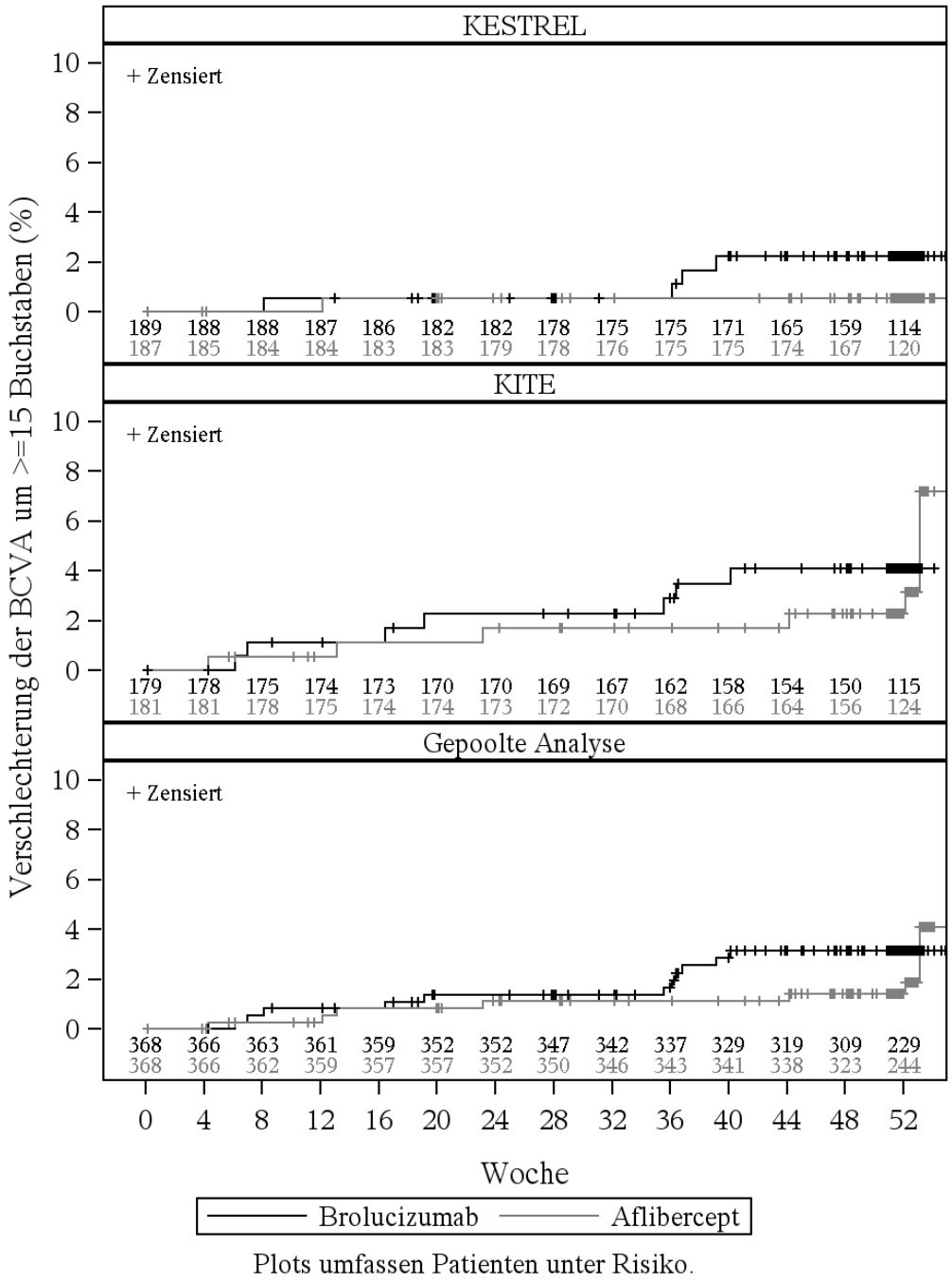


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 7.1.2.2

Die bestkorrigierte Sehschärfe gemessen anhand der BCVA hat sich in Woche 52 in der KESTREL-Studie im Mittel um 9,54 ETDRS-Buchstaben im Brolucizumab-Arm und um 10,69 ETDRS-Buchstaben im Aflibercept-Arm gegenüber Baseline verbessert. In der KITE-Studie hat sie sich um 11,24 ETDRS-Buchstaben im Brolucizumab-Arm und um 9,54 ETDRS-Buchstaben im Aflibercept-Arm gegenüber Baseline verbessert. Die Auswertungen der Mittelwertdifferenzen der BCVA beider Studien ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-30).

Mehr als 50 % bzw. 35 % der Patienten jeweils aus beiden Studien und beiden Behandlungsarmen konnten in Woche 52 eine Verbesserung der BCVA um mindestens 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber Baseline erreichen (Tabelle 4-31). Bei weniger als 3 % der Patienten jeweils aus beiden Studien und beiden Behandlungsarmen hat sich die BCVA in Woche 52 um mindestens 10 oder 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber Baseline verschlechtert (Tabelle 4-32). Weder in der Verbesserung noch in der Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

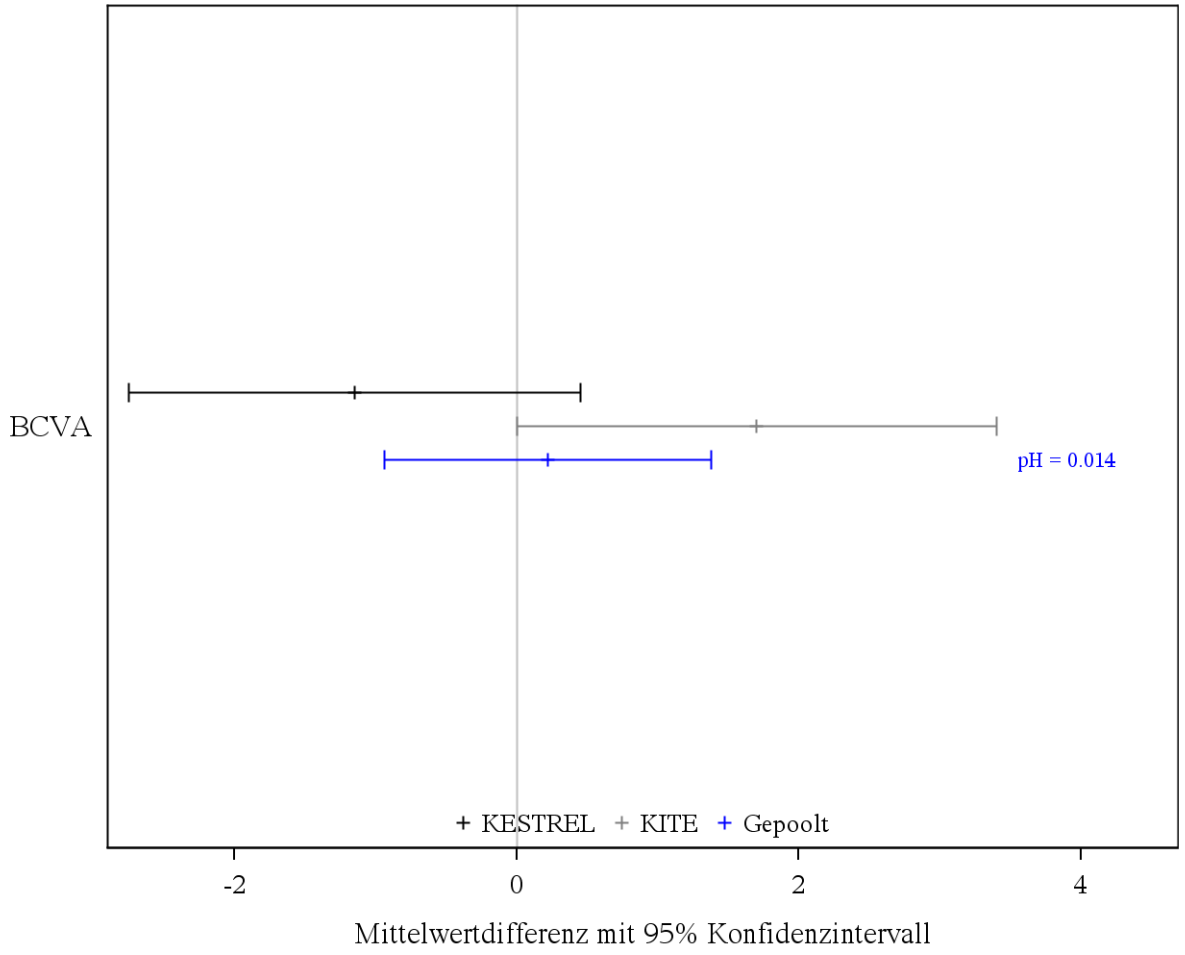
Im Median dauerte es in beiden Studien und beiden Behandlungsarmen mehr als 11 Wochen, bis die Hälfte der Patienten eine Verbesserung der BCVA um mindestens 10 ETDRS-Buchstaben und mehr als 20 Wochen, bis die Hälfte der Patienten eine Verbesserung um mindestens 15 ETDRS-Buchstaben erreichte. Der Anteil der Patienten in der KESTREL-Studie, die im Studienverlauf eine Verbesserung der BCVA um mindestens 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben erreichte, betrug, ermittelt nach Kaplan-Meier-Methode, 79,40 % bzw. 66,08 % im Brolucizumab-Arm und 81,68 % bzw. 73,65 % im Aflibercept-Arm. Der Anteil der Patienten in der KITE-Studie, die im Studienverlauf eine Verbesserung der BCVA um mindestens 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben erreichte, betrug, ermittelt nach Kaplan-Meier-Methode, 80,34 % bzw. 76,13 % im Brolucizumab-Arm und 82,32 % bzw. 68,51 % im Aflibercept-Arm.

Der Anteil der Patienten in der KESTREL-Studie, die im Studienverlauf eine Verschlechterung der BCVA um mindestens 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben erreichte, betrug, ermittelt nach Kaplan-Meier-Methode, 6,64 % bzw. 2,24 % im Brolucizumab-Arm und 9,06 % bzw. 0,54 % im Aflibercept-Arm. Der Anteil der Patienten in der KITE-Studie, die im Studienverlauf eine Verschlechterung der BCVA um mindestens 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben erreichte, betrug, ermittelt nach Kaplan-Meier-Methode, 5,87 % bzw. 4,09 % im Brolucizumab-Arm und 9,54 % bzw. 7,20 % im Aflibercept-Arm.

Weder in der Zeit bis zur ersten Verbesserung noch in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um mindestens 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

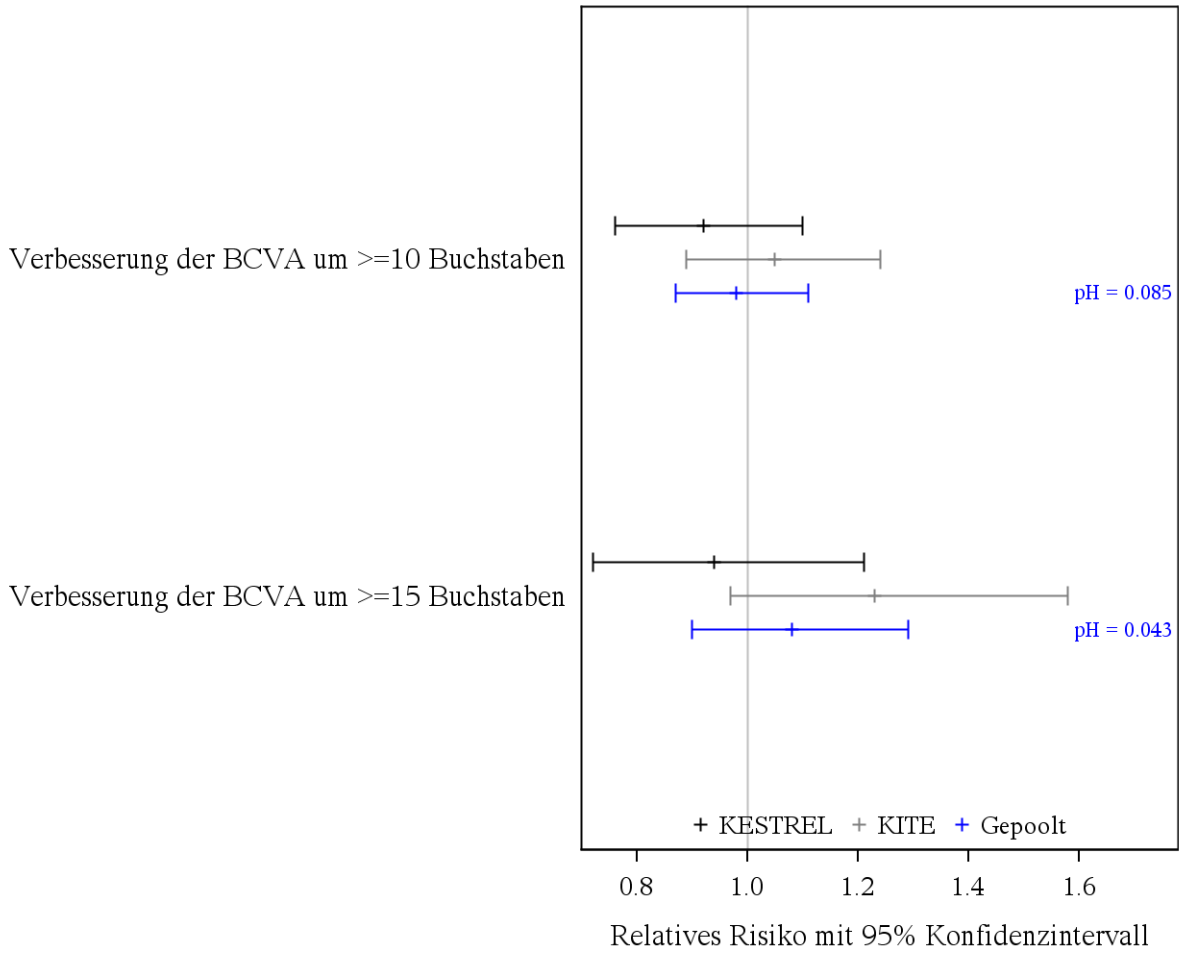
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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



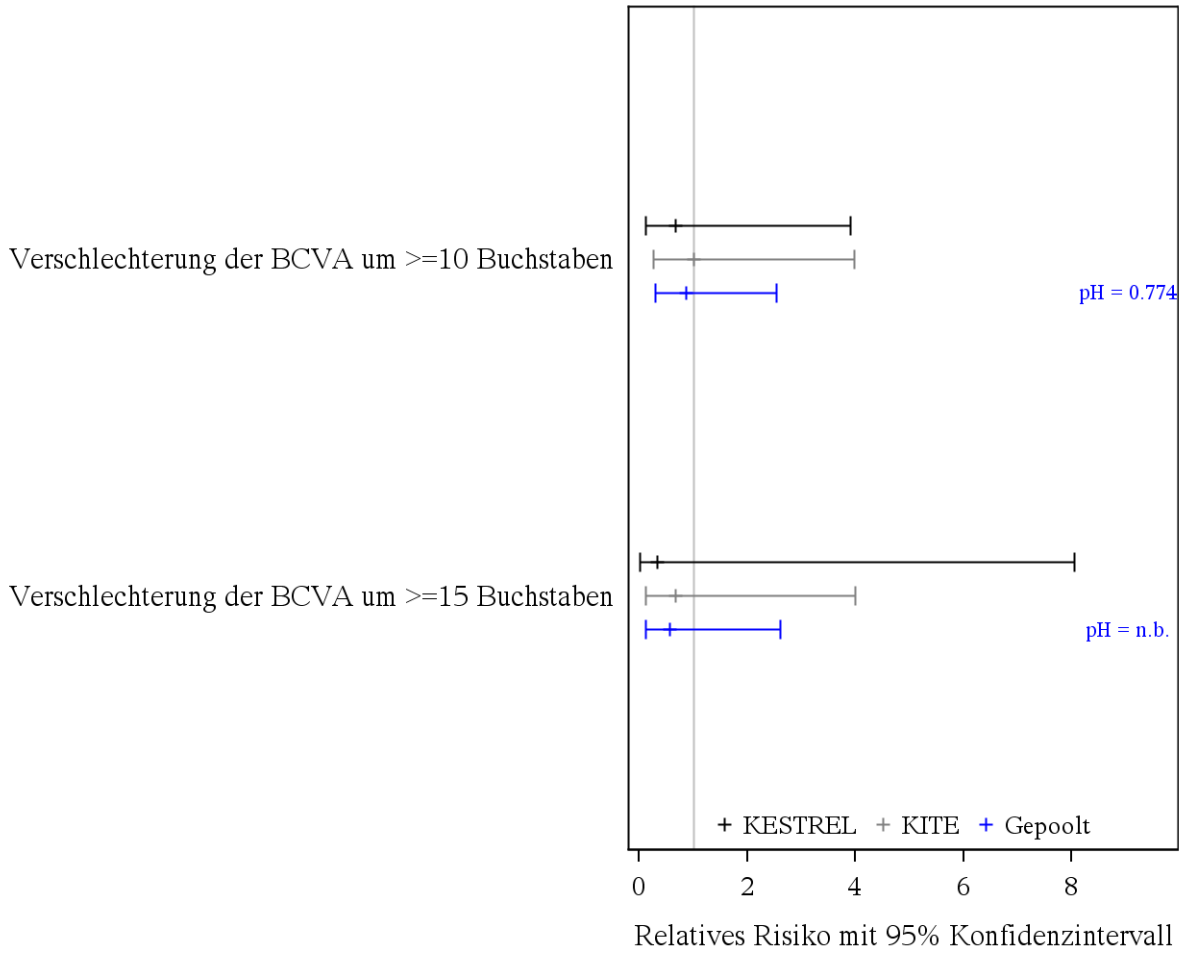
p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für den Endpunkt „BCVA – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 3.1



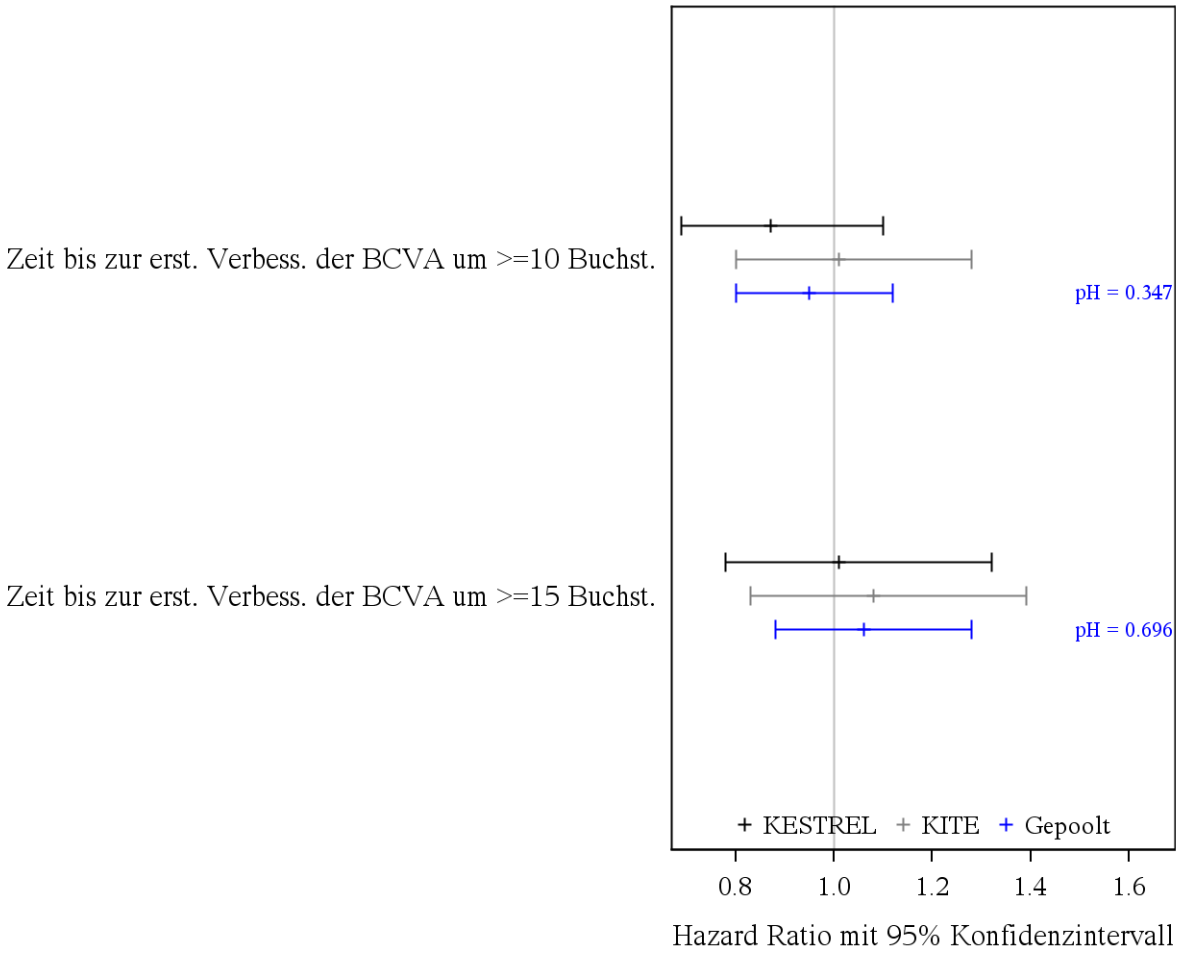
p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-10: Meta-Analyse für den Endpunkt „BCVA – Verbesserung der BCVA um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 4.1



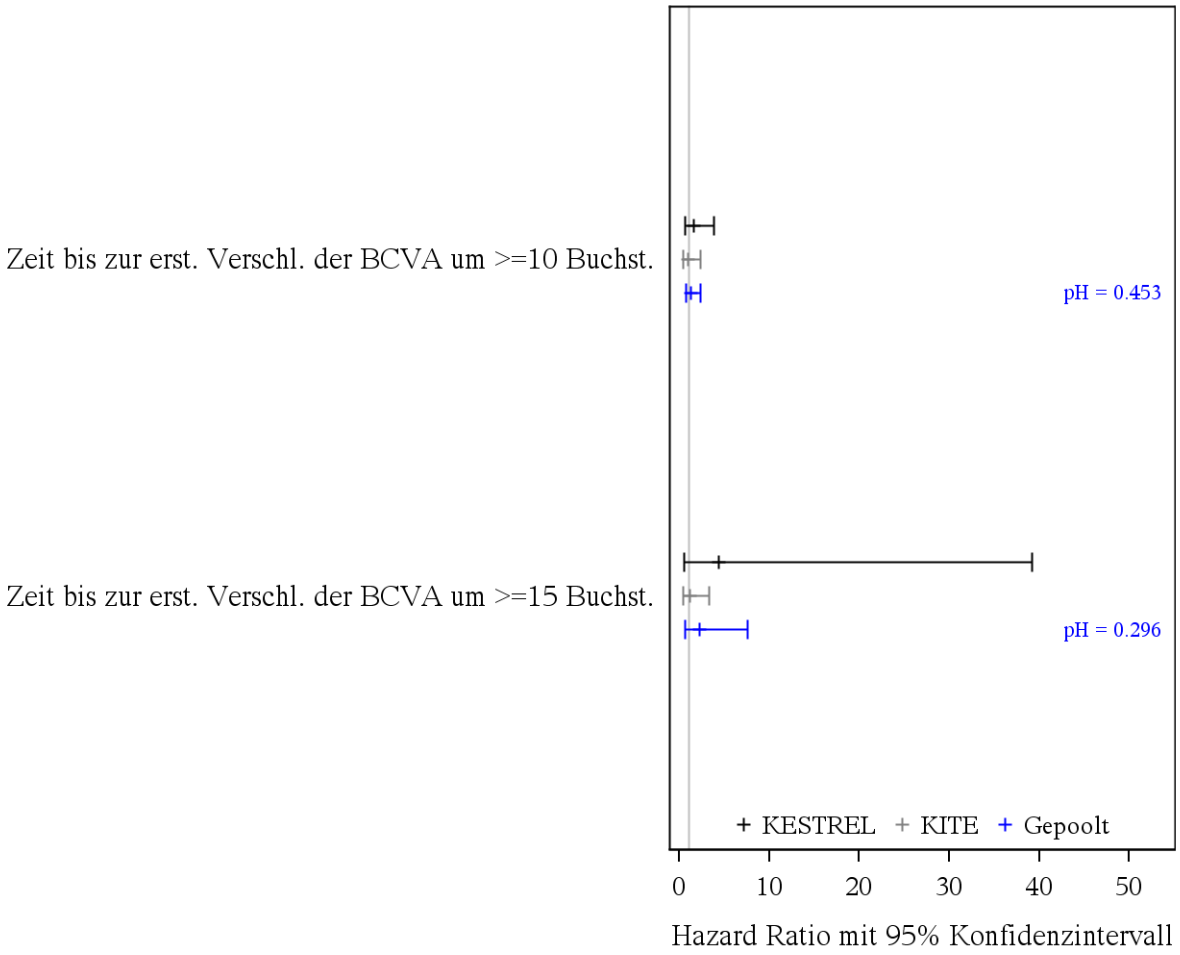
p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den Endpunkt „BCVA – Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 5.1



p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-12: Meta-Analyse für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 6.1.1



p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 7.1.1

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, sind die beiden Studien KESTREL und KITE medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt (Tabelle 4-30, Tabelle 4-31, Tabelle 4-32, Tabelle 4-33, Tabelle 4-34).

Zusammenfassend zeigten weder die Einzelstudien noch die Meta-Analyse für den Endpunkt BCVA in allen Operationalisierungen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

4.3.1.3.3 Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25)– RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunktes „VFQ-25“

Studie	Operationalisierung
KESTREL	Mit dem VFQ-25 wurde der Einfluss von Brolucizumab bzw. Aflibercept auf die Lebensqualität in Bezug zum subjektiven Sehvermögen untersucht. Der Fragebogen besteht aus drei Teilen mit insgesamt 25 Fragen und wurde von den Patienten mit Hilfe eines Interviewers zu den entsprechenden Visiten (Baseline, Woche 28, 52, 76 und 100) selbst beantwortet. Der VFQ-25 kann zudem in zwölf Subskalen unterteilt werden: 1. Allgemeiner Gesundheitszustand, 2. Allgemeine Sehkraft, 3. Augenschmerzen, 4. Nahsicht, 5. Fernsicht, 6. Soziale Funktionsfähigkeit, 7. Psychisches Befinden, 8. Ausübung sozialer Rollen, 9. Abhängigkeit von anderen, 10. Probleme mit dem Autofahren, 11. Farbensehen, 12. Peripheres Sehen Jede einzelne Frage wurde auf einer Skala von 1-6 bzw. 1-5 beantwortet (mit Ausnahme Frage 15c von 1-4). Für den Subskalen-Score wurden dann die einzelnen Items reskaliert (anhand Tabelle 4-8) und anschließend der Mittelwert der reskalierten Werte gebildet. Der Subskalen-Score wurde berechnet, wenn für mindestens eine der Fragen der jeweiligen Subskala ein Wert vorlag. Andernfalls wurde der Subskalen-Score als fehlend gewertet. Die Subskalen-Scores können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität widerspiegeln. Der Gesamt-Score ist der Durchschnitt der Subskalen mit Ausnahme der Subskala allgemeiner Gesundheitszustand. Er wurde als fehlend gewertet, falls mindestens sechs der elf Subskalen als fehlend galten. Analog zu den Subskalen-Scores kann der Gesamt-Score Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität widerspiegeln. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse zum Endpunkt VFQ-25 pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> • Absoluter Unterschied zwischen Baseline und Woche 52 im VFQ-25-Gesamtscore • Absoluter Unterschied zwischen Baseline und Woche 52 in den 12 Subskalen des VFQ-25 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VFQ-25-Gesamtscores zu Woche 52 gegenüber Baseline um o ≥ 4 Punkte (MID laut Literaturangaben) o ≥ 15 Punkte (Entsprechend der vom IQWiG vorgeschlagenen Schwelle von 15 % der Skalenspannweite) Die Ergebnisse zu Woche 100 werden ergänzend im Anhang 2 zu Modul 4 B dargestellt.
KITE	Siehe KESTREL

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 den Endpunkt „VFQ-25“ 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
KESTREL	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KITE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber (Patienten und Interviewer) verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „VFQ-25“ als niedrig bewertet. Die Rücklaufquoten liegen zu Baseline und Woche 28 in beiden Studien und Behandlungsarmen bei insgesamt über 90 % und in Woche 52 bei über 78 %. Der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt in beiden Studien unter sechs Prozentpunkten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „VFQ-25“ 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: Rücklaufquoten für den Endpunkt „VFQ-25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		
VFQ (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Gesamt**
KESTREL: VFQ			
N	189	187	376
Baseline: Rücklaufquote, n (%)	188 (99,5)	187 (100,0)	375 (99,7)
Woche 28: Rücklaufquote, n (%)	174 (92,1)	169 (90,4)	343 (91,2)
Woche 52: Rücklaufquote, n (%)	149 (78,8)	158 (84,5)	307 (81,6)
KITE: VFQ			
N	179	181	360
Baseline: Rücklaufquote, n (%)	178 (99,4)	181 (100,0)	359 (99,7)
Woche 28: Rücklaufquote, n (%)	167 (93,3)	168 (92,8)	335 (93,1)
Woche 52: Rücklaufquote, n (%)	145 (81,0)	150 (82,9)	295 (81,9)
Meta-Analyse: VFQ			
N	368	368	736
Baseline: Rücklaufquote, n (%)	366 (99,5)	368 (100,0)	734 (99,7)
Woche 28: Rücklaufquote, n (%)	341 (92,7)	337 (91,6)	678 (92,1)
Woche 52: Rücklaufquote, n (%)	294 (79,9)	308 (83,7)	602 (81,8)

FAS: Full Analysis Set, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit verfügbaren Daten für den Gesamt-Score, N: Anzahl der Patienten gesamt
Die Rücklaufquote ist der Anteil an Patienten mit verfügbaren Daten für den Gesamtscore bei der jeweiligen Visite bezogen auf die gesamte Studienpopulation.
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 8.0

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „VFQ-25 Gesamt-Score und Subskalen – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ-25 (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
KESTREL: Gesamt-Score				
N'/N	188 / 189	187 / 187		
Baseline: Mittelwert (SD)	76,64 (17,46)	76,81 (14,59)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	85,02 (13,90)	85,15 (12,27)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,81 (0,80)	7,71 (0,80)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	7,17 (0,84)	8,34 (0,82)	-1,17 [-3,48; 1,13]	0,318
KITE: Gesamt-Score				
N'/N	178 / 179	181 / 181		
Baseline: Mittelwert (SD)	77,82 (14,99)	76,46 (17,67)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	86,48 (12,89)	83,54 (15,65)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,86 (0,76)	6,05 (0,76)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,90 (0,83)	6,53 (0,82)	2,38 [0,09; 4,67]	0,042 *
Meta-Analyse: Gesamt-Score $p_H = 0,071$				
N'/N	366 / 368	368 / 368		
Baseline: Mittelwert (SD)	77,21 (16,29)	76,64 (16,16)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	85,74 (13,41)	84,37 (14,02)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,89 (0,56)	6,87 (0,56)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,05 (0,59)	7,44 (0,58)	0,61 [-1,02; 2,24]	0,462
KESTREL: Allgemeine Sehkraft				
N'/N	188 / 189	187 / 187		
Baseline: Mittelwert (SD)	61,28 (17,26)	60,21 (14,66)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	72,89 (14,16)	71,14 (12,87)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	11,33 (0,97)	10,64 (0,98)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	11,64 (1,03)	10,66 (1,00)	0,98 [-1,84; 3,81]	0,495

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ-25 (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
KITE: Allgemeine Sehkraft				
N'/N	178 / 179	181 / 181		
Baseline: Mittelwert (SD)	61,80 (16,09)	59,89 (18,32)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	72,78 (14,51)	70,53 (17,14)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,43 (1,03)	9,66 (1,02)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	11,70 (1,14)	10,29 (1,12)	1,41 [-1,75; 4,56]	0,382
Meta-Analyse: Allgemeine Sehkraft $p_H = 0,986$				
N'/N	366 / 368	368 / 368		
Baseline: Mittelwert (SD)	61,53 (16,68)	60,05 (16,54)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	72,83 (14,30)	70,84 (15,08)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,40 (0,71)	10,15 (0,71)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	11,66 (0,77)	10,49 (0,75)	1,18 [-0,94; 3,29]	0,276
KESTREL: Augenschmerzen				
N'/N	188 / 189	187 / 187		
Baseline: Mittelwert (SD)	83,38 (19,93)	82,15 (20,49)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	88,59 (15,85)	86,71 (16,19)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	2,74 (1,31)	4,34 (1,33)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,19 (1,21)	4,37 (1,18)	0,82 [-2,51; 4,15]	0,629
KITE: Augenschmerzen				
N'/N	178 / 179	181 / 181		
Baseline: Mittelwert (SD)	84,27 (17,98)	82,46 (20,57)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	88,80 (16,58)	87,33 (17,80)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,66 (1,18)	4,02 (1,17)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,05 (1,23)	4,04 (1,21)	1,01 [-2,38; 4,40]	0,558

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ-25 (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
Meta-Analyse: Augenschmerzen $p_H = 0,492$				
N'/N	366 / 368	368 / 368		
Baseline: Mittelwert (SD)	83,81 (18,99)	82,30 (20,50)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	88,69 (16,18)	87,01 (16,97)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,71 (0,89)	4,15 (0,89)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,15 (0,87)	4,20 (0,85)	0,95 [-1,43; 3,34]	0,433
KESTREL: Nahsicht				
N'/N	188 / 189	187 / 187		
Baseline: Mittelwert (SD)	63,50 (26,15)	65,64 (21,82)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	79,17 (21,28)	78,69 (20,11)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	12,41 (1,35)	14,51 (1,37)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	13,45 (1,50)	13,76 (1,47)	-0,30 [-4,43; 3,82]	0,885
KITE: Nahsicht				
N'/N	177 / 179	181 / 181		
Baseline: Mittelwert (SD)	70,15 (22,39)	69,41 (23,88)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	80,09 (20,65)	78,64 (22,08)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,50 (1,38)	6,09 (1,37)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,36 (1,39)	9,22 (1,37)	1,14 [-2,71; 4,99]	0,560
Meta-Analyse: Nahsicht $p_H = 0,456$				
N'/N	365 / 368	368 / 368		
Baseline: Mittelwert (SD)	66,72 (24,59)	67,49 (22,91)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	79,62 (20,94)	78,67 (21,06)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,66 (0,98)	10,25 (0,98)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	11,99 (1,04)	11,47 (1,02)	0,52 [-2,33; 3,37]	0,721

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ-25 (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
KESTREL: Fernsicht				
N'/N	188 / 189	187 / 187		
Baseline: Mittelwert (SD)	75,27 (23,84)	75,36 (21,14)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	85,40 (17,21)	85,07 (17,06)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	7,45 (1,20)	8,97 (1,21)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,11 (1,14)	9,63 (1,12)	-0,52 [-3,67; 2,62]	0,744
KITE: Fernsicht				
N'/N	178 / 179	181 / 181		
Baseline: Mittelwert (SD)	76,90 (21,47)	76,20 (22,44)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	87,93 (17,49)	84,39 (18,72)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,32 (1,19)	5,51 (1,19)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	11,39 (1,14)	8,20 (1,12)	3,19 [0,04; 6,33]	0,047 *
Meta-Analyse: Fernsicht $p_H = 0,136$				
N'/N	366 / 368	368 / 368		
Baseline: Mittelwert (SD)	76,06 (22,70)	75,77 (21,76)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	86,65 (17,36)	84,74 (17,86)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,95 (0,85)	7,24 (0,85)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,26 (0,81)	8,92 (0,80)	1,34 [-0,89; 3,57]	0,238
KESTREL: Soziale Funktionsfähigkeit				
N'/N	188 / 189	187 / 187		
Baseline: Mittelwert (SD)	88,83 (18,91)	89,84 (15,62)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	92,53 (14,95)	93,71 (13,47)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	1,64 (0,91)	4,04 (0,92)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	2,67 (1,03)	4,16 (1,01)	-1,49 [-4,32; 1,34]	0,302

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ-25 (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
KITE: Soziale Funktionsfähigkeit				
N'/N	178 / 179	181 / 181		
Baseline: Mittelwert (SD)	88,41 (17,33)	86,40 (19,95)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	95,14 (11,93)	91,58 (14,73)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,82 (1,06)	3,98 (1,05)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	7,45 (0,91)	4,46 (0,90)	2,99 [0,47; 5,51]	0,020 *
Meta-Analyse: Soziale Funktionsfähigkeit $p_H = 0,037$ *				
N'/N	366 / 368	368 / 368		
Baseline: Mittelwert (SD)	88,63 (18,13)	88,15 (17,94)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	93,81 (13,59)	92,67 (14,12)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	2,76 (0,70)	3,96 (0,70)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,08 (0,69)	4,26 (0,68)	0,82 [-1,09; 2,72]	0,401
KESTREL: Psychisches Befinden				
N'/N	188 / 189	187 / 187		
Baseline: Mittelwert (SD)	65,53 (24,93)	68,25 (23,03)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	78,44 (20,04)	78,68 (17,88)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	7,37 (1,28)	9,08 (1,30)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,44 (1,33)	11,19 (1,29)	-0,75 [-4,40; 2,89]	0,685
KITE: Psychisches Befinden				
N'/N	178 / 179	181 / 181		
Baseline: Mittelwert (SD)	68,93 (21,56)	65,78 (26,01)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	81,38 (20,72)	76,71 (23,59)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,73 (1,29)	9,33 (1,28)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	13,00 (1,56)	9,59 (1,53)	3,41 [-0,89; 7,72]	0,120

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ-25 (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
Meta-Analyse: Psychisches Befinden $p_H = 0,300$				
N'/N	366 / 368	368 / 368		
Baseline: Mittelwert (SD)	67,18 (23,38)	67,03 (24,54)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	79,88 (20,39)	77,72 (20,84)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,11 (0,91)	9,16 (0,91)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	11,74 (1,02)	10,36 (1,00)	1,38 [-1,42; 4,19]	0,334
KESTREL: Ausübung sozialer Rollen				
N'/N	188 / 189	187 / 187		
Baseline: Mittelwert (SD)	72,01 (28,62)	71,79 (26,65)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	80,70 (25,31)	83,15 (22,83)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,96 (1,60)	9,13 (1,62)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,99 (1,76)	11,15 (1,72)	-4,15 [-8,99; 0,68]	0,092
KITE: Ausübung sozialer Rollen				
N'/N	178 / 179	181 / 181		
Baseline: Mittelwert (SD)	71,07 (27,27)	67,20 (29,32)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	82,90 (21,96)	78,17 (25,26)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	7,56 (1,58)	8,39 (1,57)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	12,30 (1,70)	8,51 (1,67)	3,79 [-0,89; 8,48]	0,112
Meta-Analyse: Ausübung sozialer Rollen $p_H = 0,072$				
N'/N	366 / 368	368 / 368		
Baseline: Mittelwert (SD)	71,55 (27,94)	69,53 (28,05)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	81,78 (23,71)	80,72 (24,13)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,80 (1,13)	8,75 (1,13)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,60 (1,22)	9,85 (1,20)	-0,25 [-3,61; 3,11]	0,883

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ-25 (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
KESTREL: Abhängigkeit von anderen				
N'/N	188 / 189	187 / 187		
Baseline: Mittelwert (SD)	81,52 (26,38)	82,75 (23,79)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	88,98 (21,88)	92,04 (17,02)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,62 (1,37)	6,81 (1,39)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,68 (1,44)	8,74 (1,41)	-3,05 [-7,02; 0,91]	0,131
KITE: Abhängigkeit von anderen				
N'/N	178 / 179	181 / 181		
Baseline: Mittelwert (SD)	83,43 (23,55)	81,91 (26,99)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	91,09 (19,20)	86,72 (22,71)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,66 (1,29)	3,36 (1,28)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	7,53 (1,40)	3,45 (1,38)	4,09 [0,22; 7,96]	0,039 *
Meta-Analyse: Abhängigkeit von anderen $p_H = 0,029$ *				
N'/N	366 / 368	368 / 368		
Baseline: Mittelwert (SD)	82,45 (25,03)	82,34 (25,38)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	90,02 (20,60)	89,45 (20,13)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,72 (0,95)	5,11 (0,95)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,64 (1,01)	6,13 (0,99)	0,51 [-2,27; 3,29]	0,719
KESTREL: Probleme mit dem Autofahren				
N'/N	120 / 189	120 / 187		
Baseline: Mittelwert (SD)	79,93 (18,60)	77,15 (19,69)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	84,26 (20,09)	84,33 (18,02)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	2,06 (1,38)	5,74 (1,42)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,62 (1,59)	6,11 (1,64)	-2,49 [-6,99; 2,01]	0,277

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ-25 (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
KITE: Probleme mit dem Autofahren				
N'/N	103 / 179	96 / 181		
Baseline: Mittelwert (SD)	79,00 (20,35)	82,07 (21,76)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	86,90 (17,22)	87,83 (15,76)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	0,73 (1,44)	5,44 (1,50)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,85 (1,25)	5,24 (1,31)	0,62 [-2,96; 4,19]	0,734
Meta-Analyse: Probleme mit dem Autofahren $p_H = 0,778$				
N'/N	223 / 368	216 / 368		
Baseline: Mittelwert (SD)	79,50 (19,39)	79,34 (20,73)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	85,47 (18,83)	85,91 (17,08)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	1,43 (1,00)	5,63 (1,03)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,72 (1,03)	5,75 (1,07)	-1,03 [-3,94; 1,88]	0,488
KESTREL: Farbensehen				
N'/N	186 / 189	184 / 187		
Baseline: Mittelwert (SD)	93,01 (16,59)	94,02 (14,95)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	96,62 (11,16)	95,92 (11,98)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	2,10 (0,84)	1,82 (0,85)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	2,20 (0,87)	1,78 (0,86)	0,43 [-1,97; 2,82]	0,727
KITE: Farbensehen				
N'/N	178 / 179	179 / 181		
Baseline: Mittelwert (SD)	92,13 (16,85)	91,76 (16,07)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	97,55 (8,56)	94,90 (12,39)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,60 (0,82)	4,20 (0,82)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,75 (0,75)	3,43 (0,74)	2,32 [0,25; 4,40]	0,028 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ-25 (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
Meta-Analyse: Farbensehen $p_H = 0,691$				
N'/N	364 / 368	363 / 368		
Baseline: Mittelwert (SD)	92,58 (16,70)	92,91 (15,53)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	97,08 (9,96)	95,42 (12,18)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	2,89 (0,60)	2,97 (0,60)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,97 (0,57)	2,57 (0,56)	1,40 [-0,18; 2,98]	0,082
KESTREL: Peripheres Sehen				
N'/N	187 / 189	186 / 187		
Baseline: Mittelwert (SD)	83,96 (21,77)	80,11 (23,27)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	89,26 (19,55)	88,54 (17,79)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	2,82 (1,35)	7,82 (1,36)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,79 (1,39)	7,36 (1,35)	-1,57 [-5,38; 2,25]	0,420
KITE: Peripheres Sehen				
N'/N	178 / 179	180 / 181		
Baseline: Mittelwert (SD)	83,15 (20,16)	84,72 (21,37)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	89,76 (17,09)	87,75 (19,41)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,77 (1,20)	4,60 (1,19)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,48 (1,28)	3,60 (1,27)	2,88 [-0,67; 6,43]	0,111
Meta-Analyse: Peripheres Sehen $p_H = 0,021$ *				
N'/N	365 / 368	366 / 368		
Baseline: Mittelwert (SD)	83,56 (20,97)	82,38 (22,44)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	89,51 (18,35)	88,15 (18,57)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,69 (0,91)	6,33 (0,91)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,02 (0,95)	5,64 (0,93)	0,38 [-2,23; 2,99]	0,776

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ-25 (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
KESTREL: Allgemeiner Gesundheitszustand				
N'/N	188 / 189	187 / 187		
Baseline: Mittelwert (SD)	44,15 (21,14)	38,50 (20,12)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	51,85 (24,16)	45,73 (21,52)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,35 (1,38)	4,71 (1,40)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,37 (1,69)	5,15 (1,65)	3,22 [-1,44; 7,88]	0,175
KITE: Allgemeiner Gesundheitszustand				
N'/N	178 / 179	181 / 181		
Baseline: Mittelwert (SD)	43,96 (20,29)	44,61 (22,87)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	49,48 (21,82)	50,17 (23,44)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,61 (1,39)	4,40 (1,38)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,47 (1,65)	4,96 (1,62)	0,51 [-4,04; 5,06]	0,825
Meta-Analyse: Allgemeiner Gesundheitszustand $p_H = 0,700$				
N'/N	366 / 368	368 / 368		
Baseline: Mittelwert (SD)	44,06 (20,70)	41,51 (21,70)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	50,68 (23,03)	47,89 (22,55)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,88 (0,98)	4,66 (0,98)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,84 (1,18)	5,16 (1,15)	1,68 [-1,56; 4,93]	0,308

*: p <0,05, FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error)
Imputationsmethode: Keine.
Adjustierte mittlere Veränderung und Mittelwertdifferenz aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix:
KESTREL und KITE: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Alterskategorie + Baseline Wert.
Meta-Analyse: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Alterskategorie + Baseline Wert + Studie + Behandlung * Studie.
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 8.1

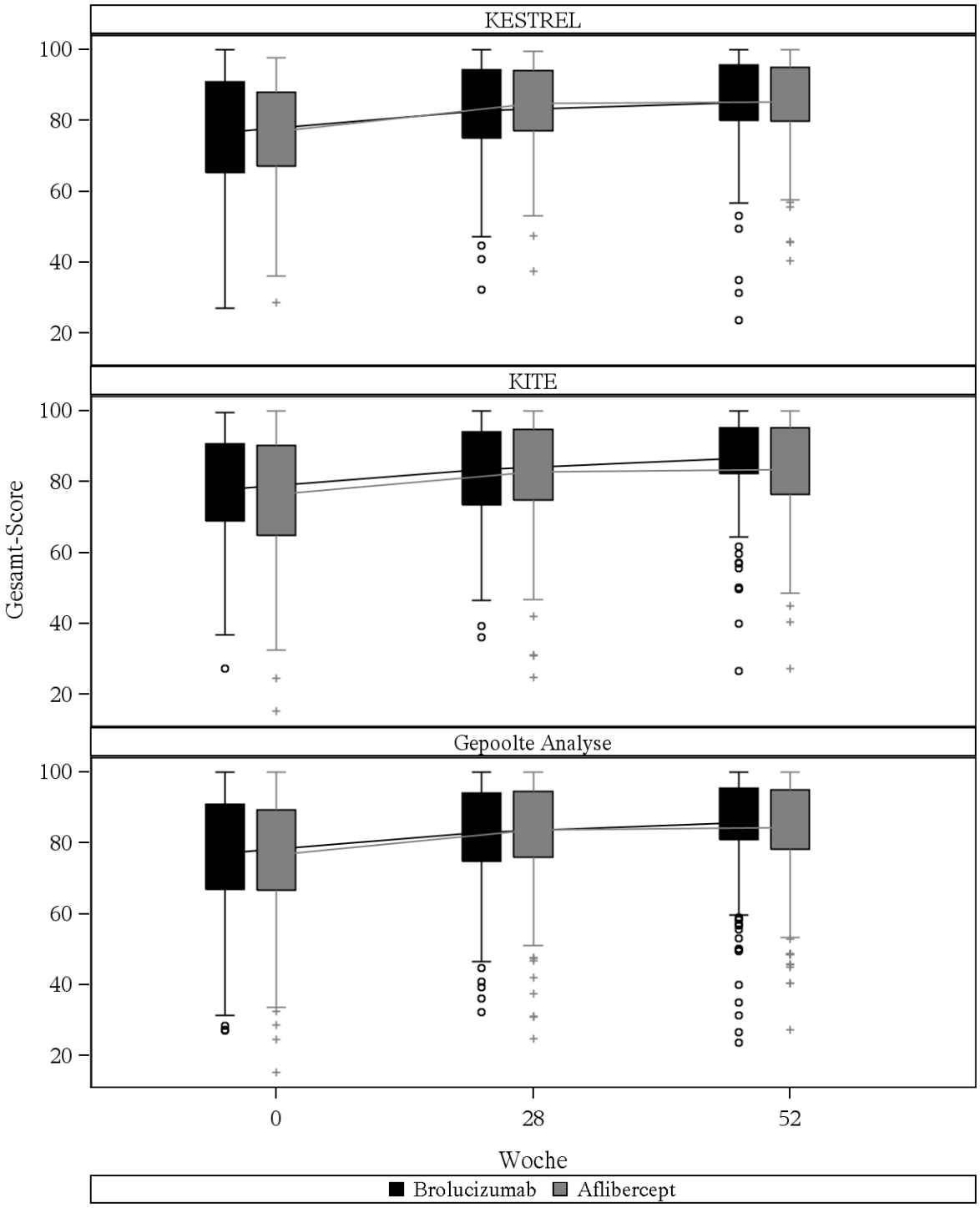


Abbildung 4-14: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Gesamt-Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.1.2.1

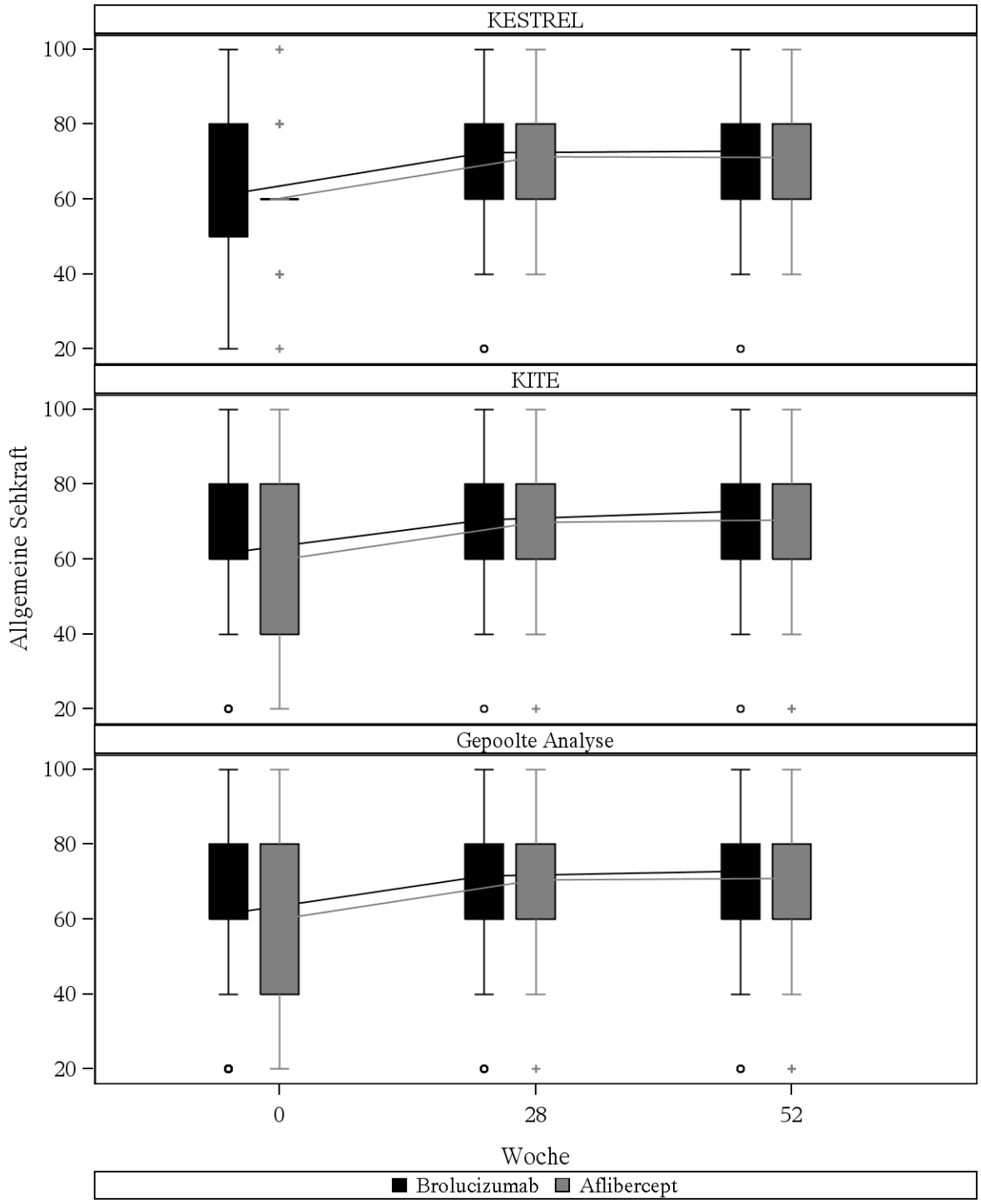


Abbildung 4-15: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala allgemeine Sehkraft“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.1.2.6

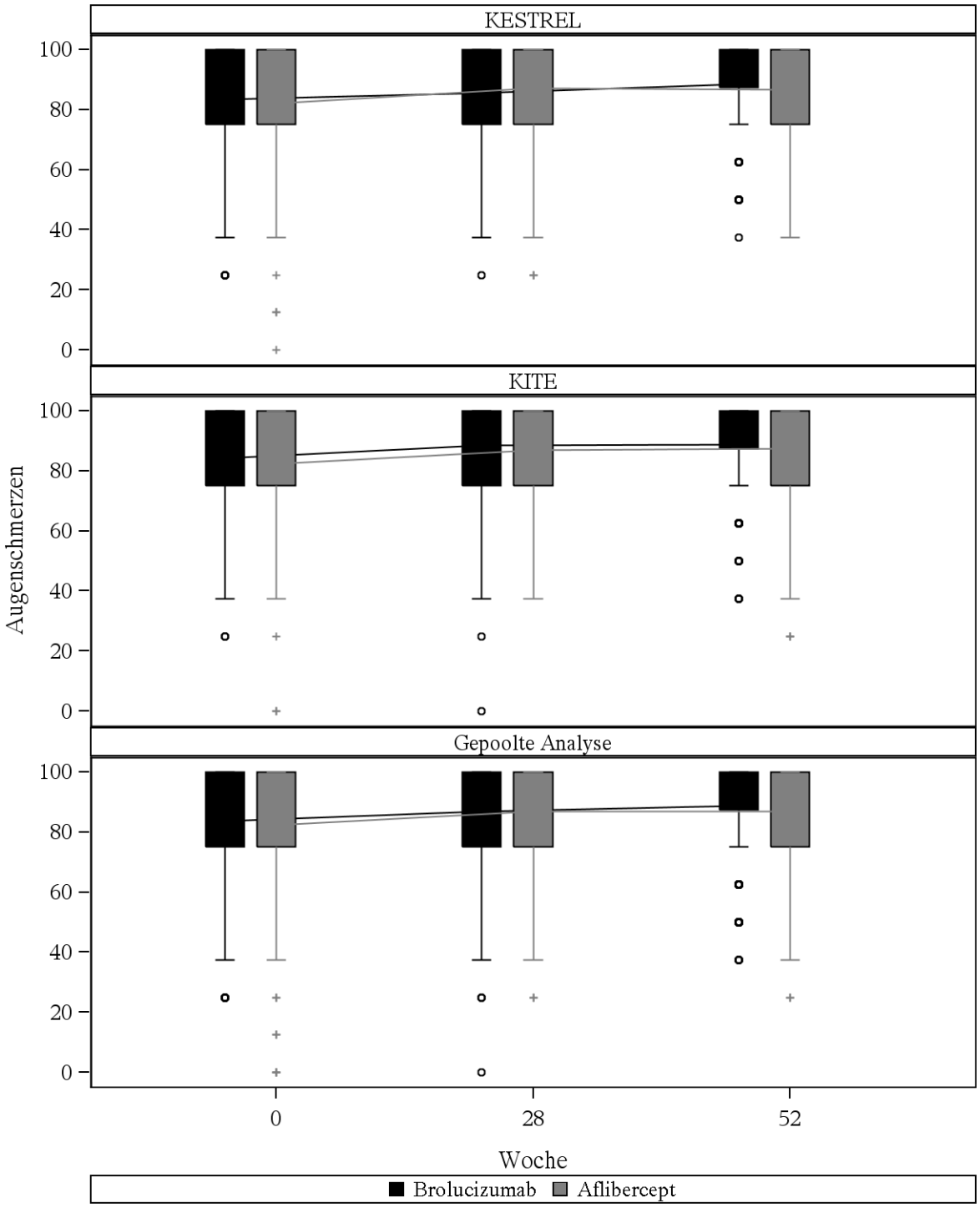


Abbildung 4-16: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala Augenschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.1.2.10

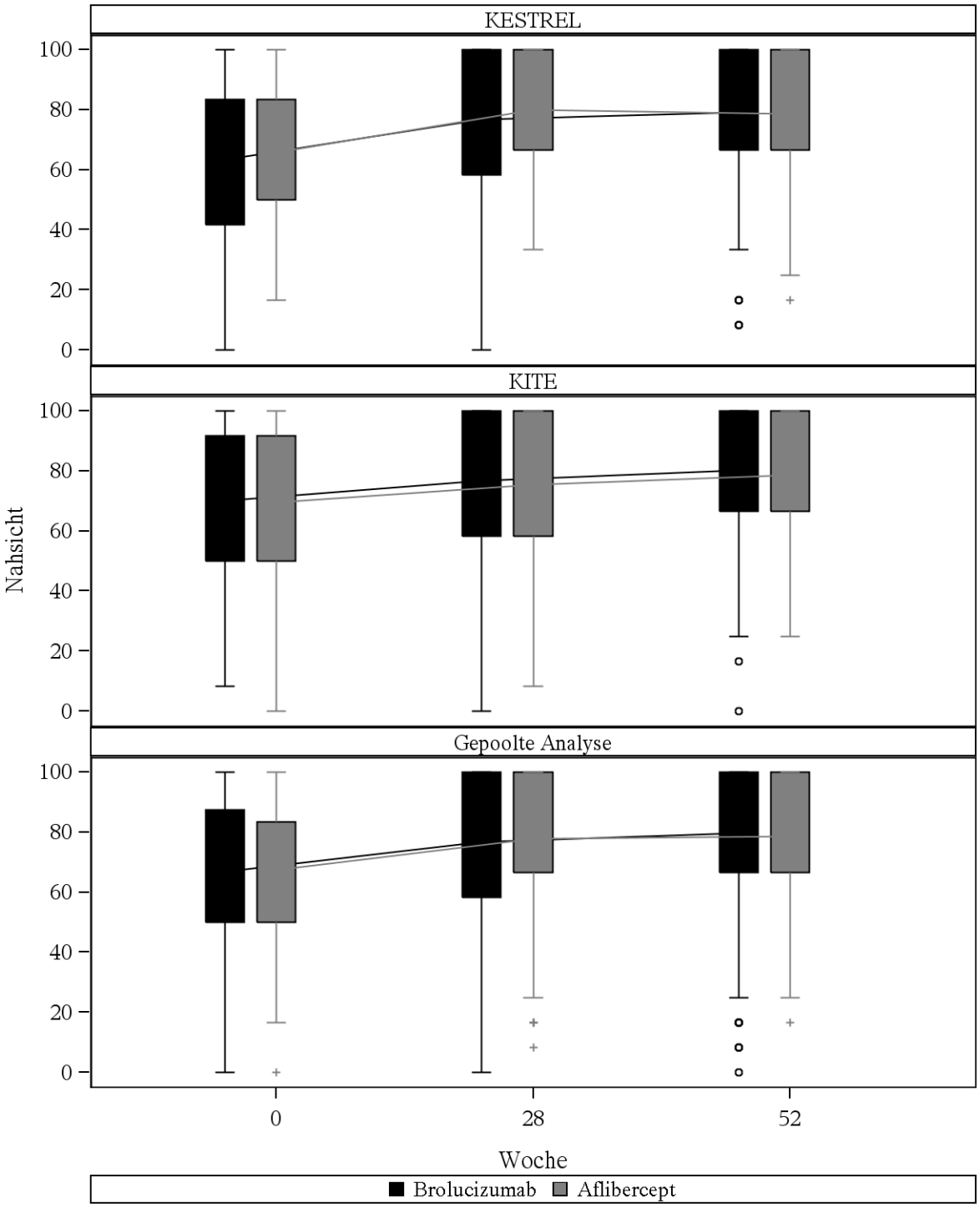


Abbildung 4-17: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala Nahsicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.1.2.9

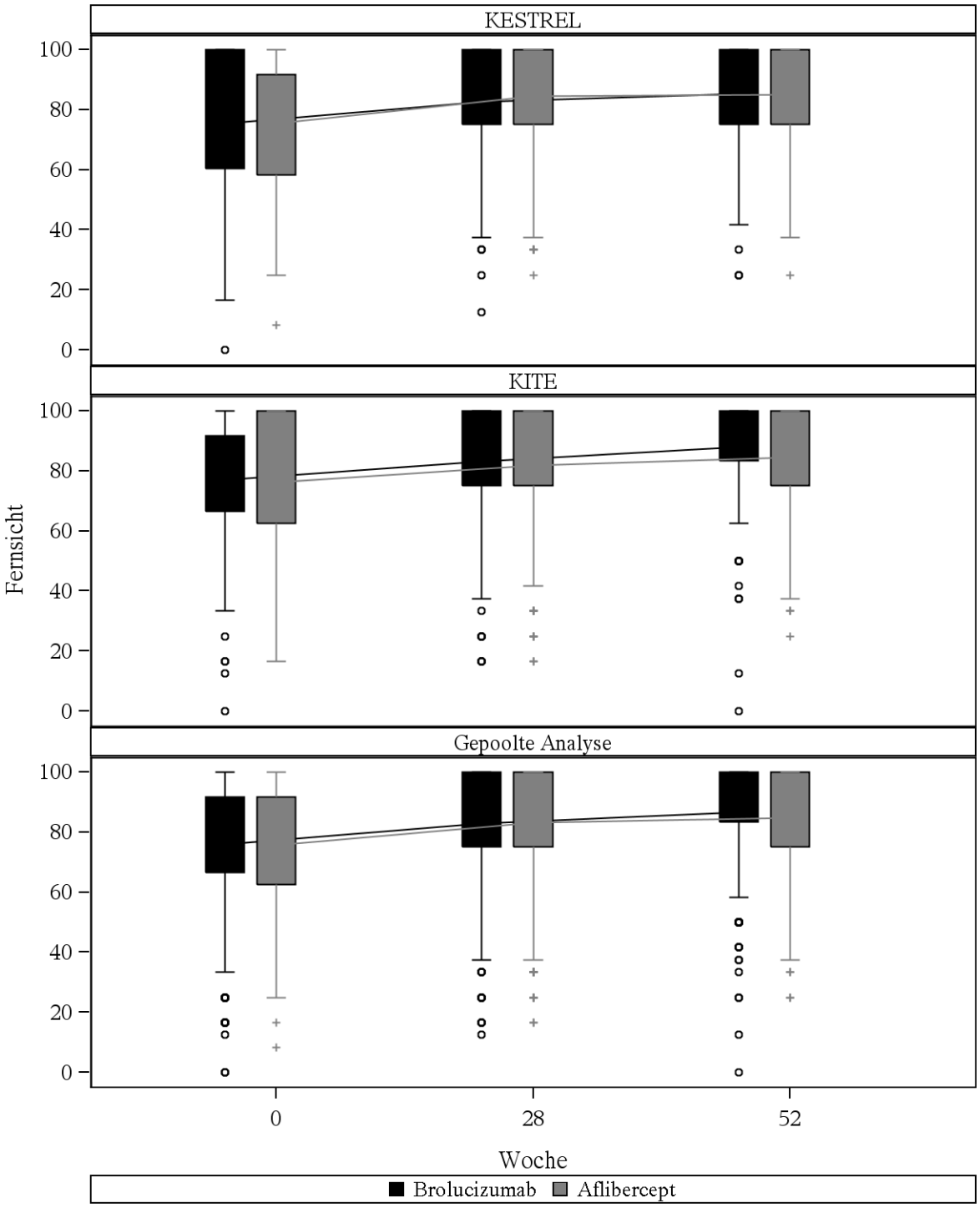


Abbildung 4-18: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala Fernsicht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.1.2.4

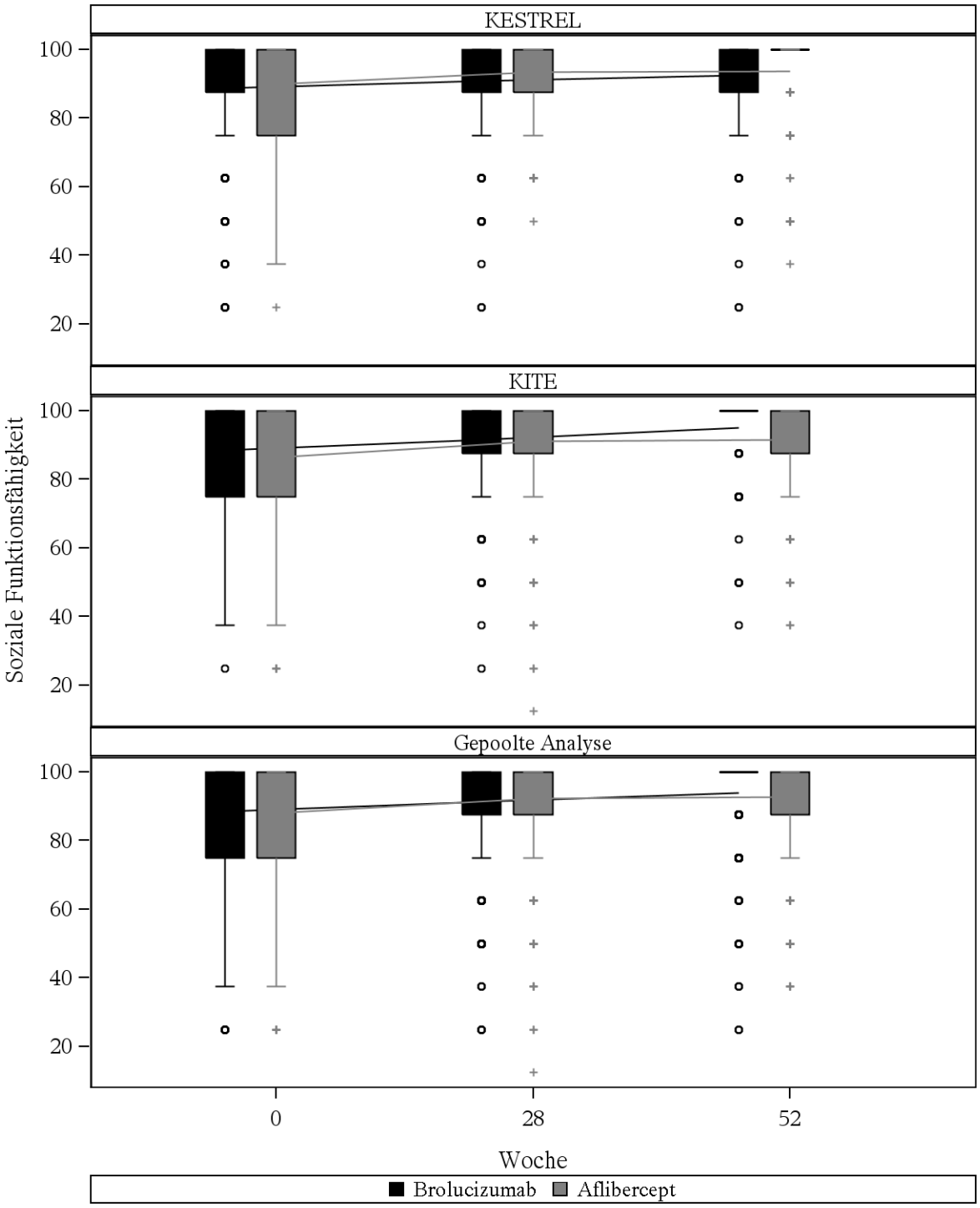


Abbildung 4-19: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala soziale Funktionsfähigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.1.2.13

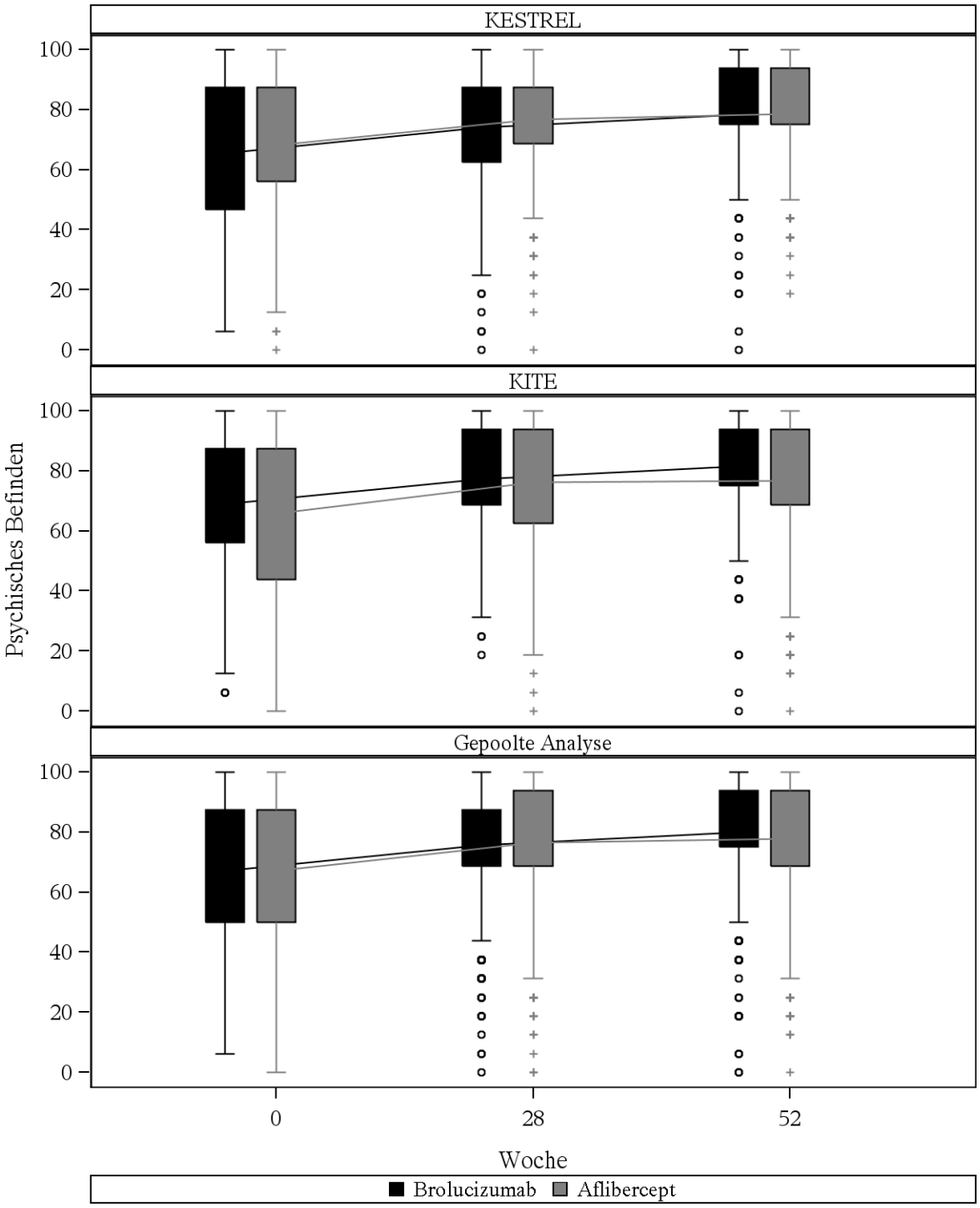


Abbildung 4-20: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala psychisches Befinden“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.1.2.8

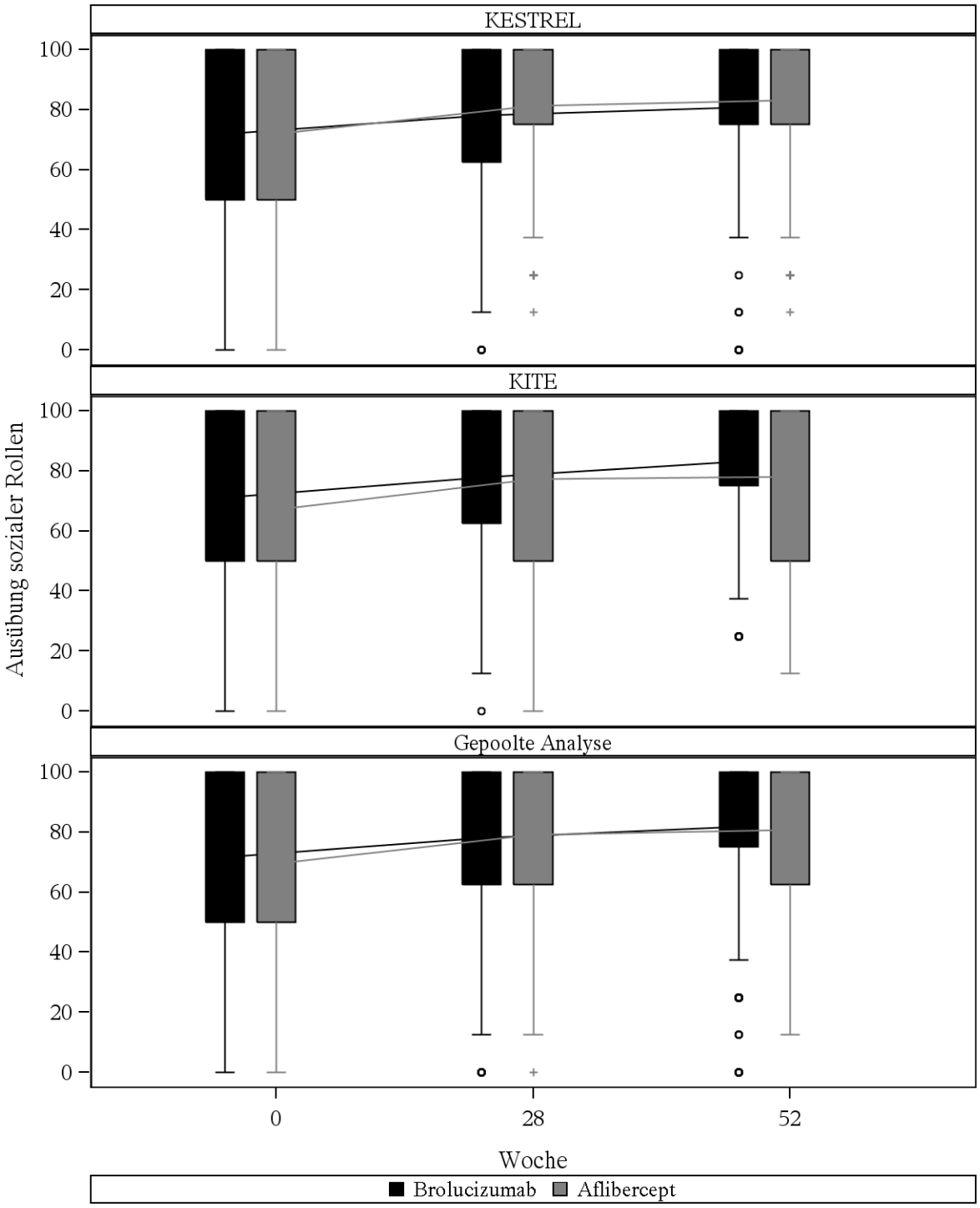


Abbildung 4-21: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala Ausübung sozialer Rollen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.1.2.12

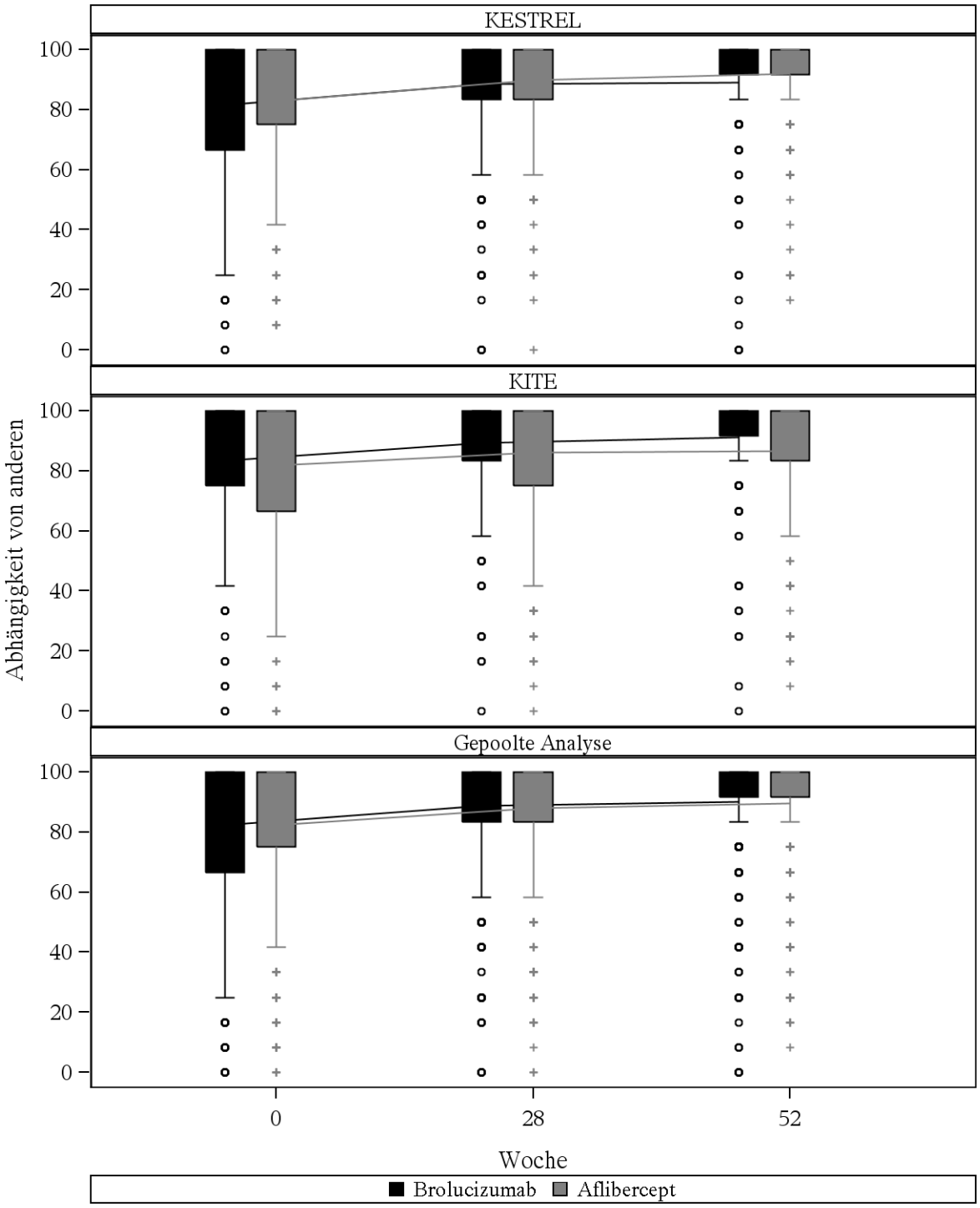


Abbildung 4-22: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala Abhängigkeit von anderen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.1.2.3

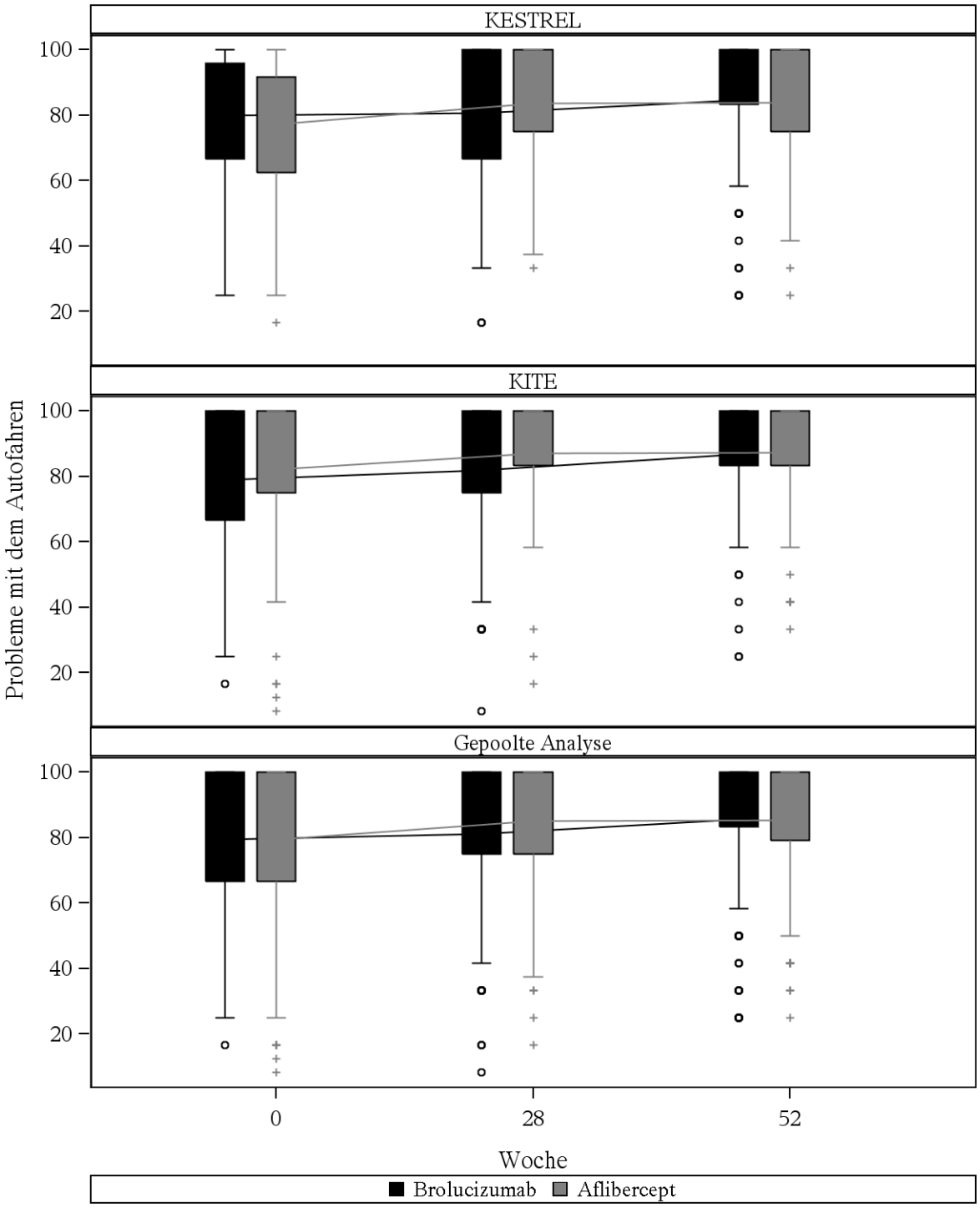


Abbildung 4-23: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala Probleme mit dem Autofahren“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.1.2.5

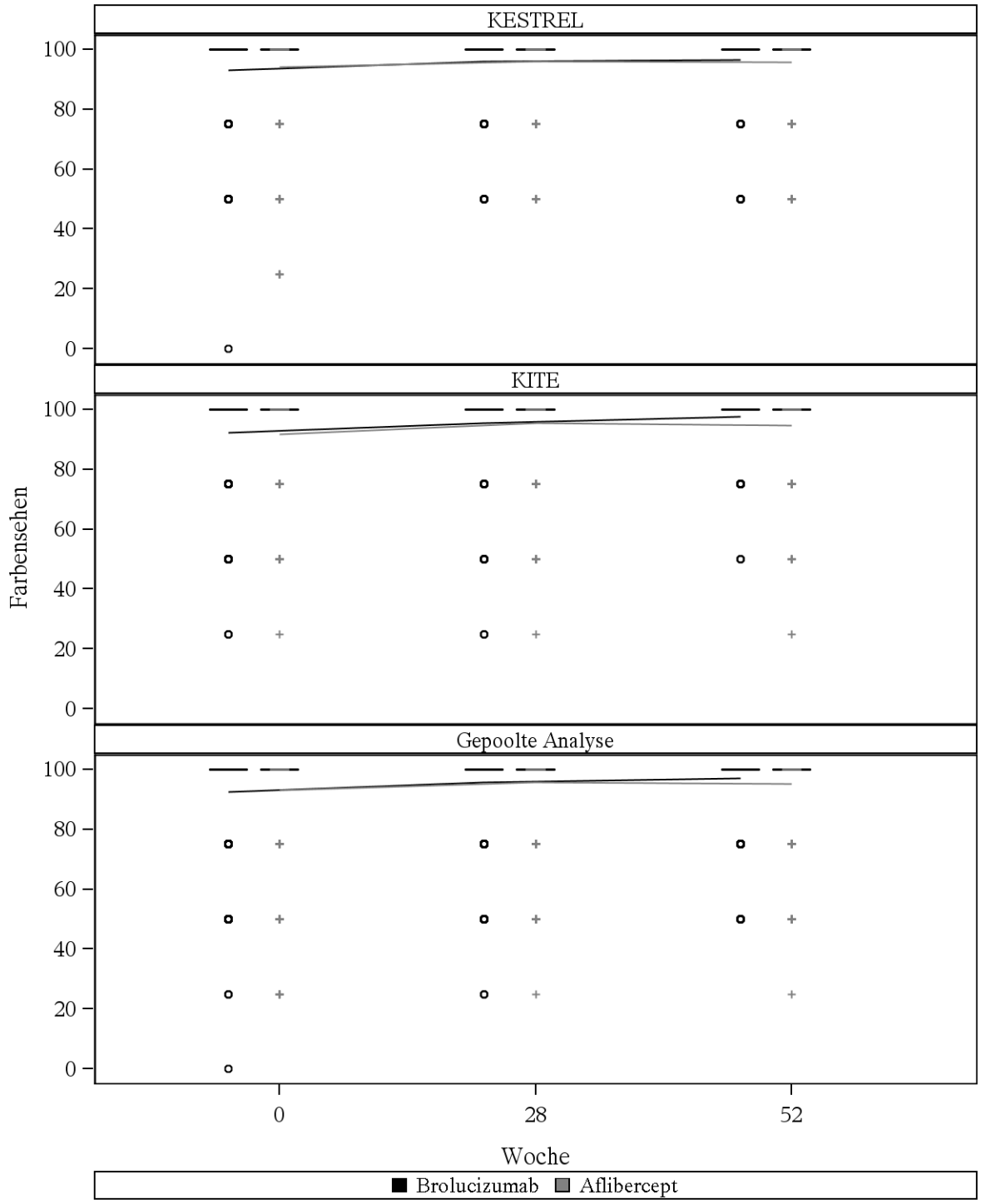


Abbildung 4-24: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala Farbensehen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.1.2.2

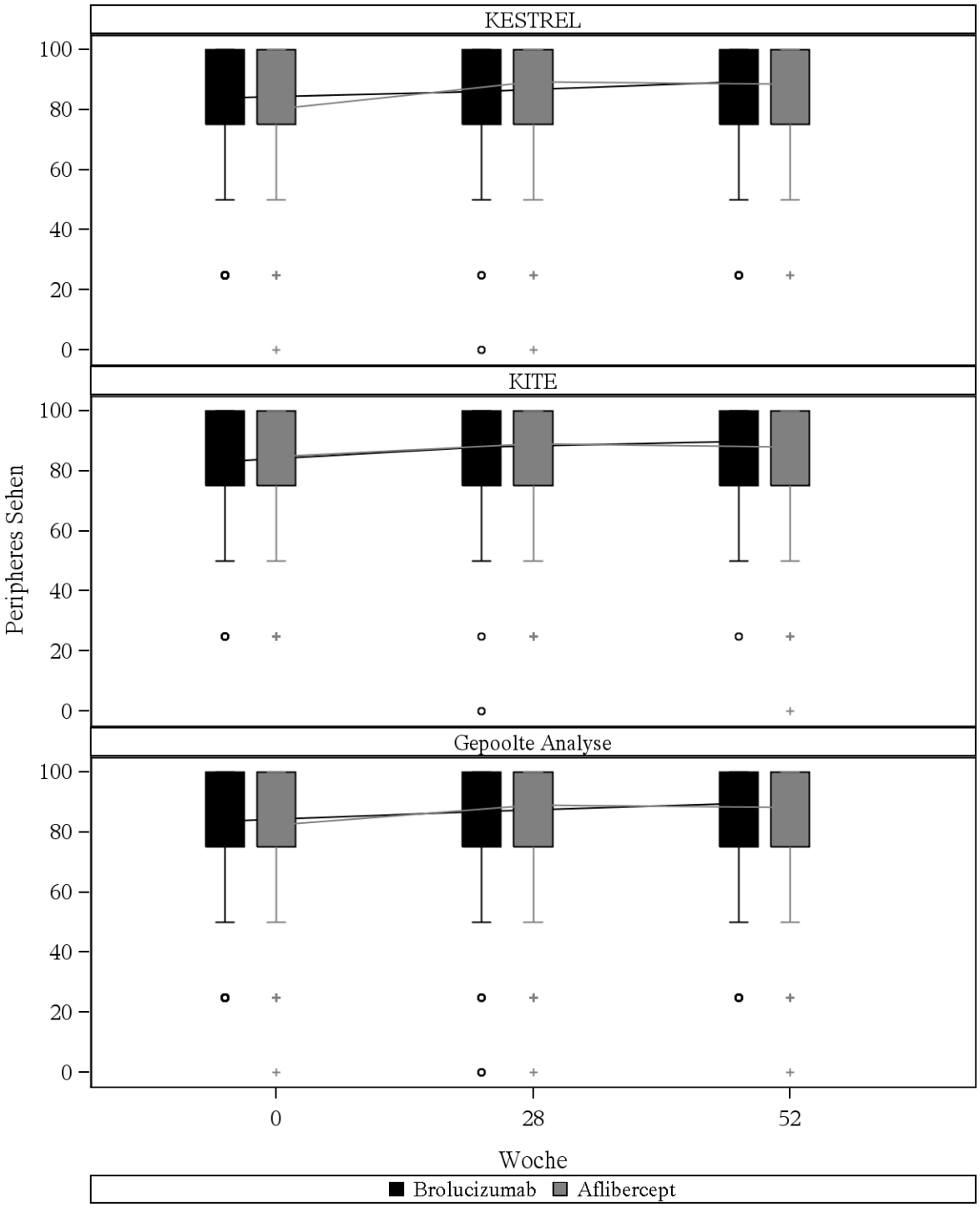


Abbildung 4-25: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala peripheres Sehen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.1.2.11

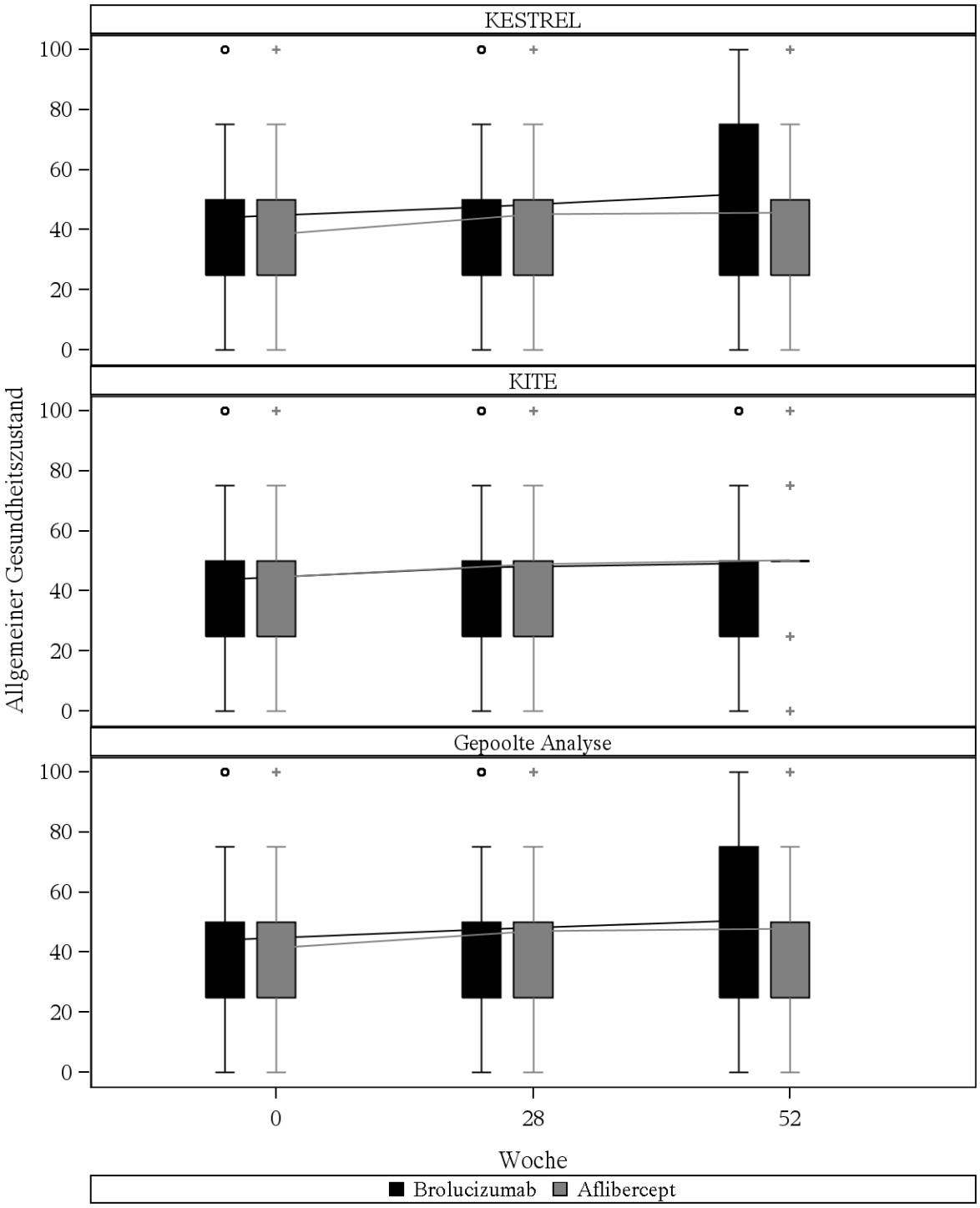


Abbildung 4-26: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala allgemeiner Gesundheitszustand“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.1.2.7

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „VFQ-25-Gesamt-Score – Verbesserung um ≥ 4 bzw. ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
VFQ - Verbesserung um ≥ 4 bzw. ≥ 15 Punkte zu Woche 52 ggü. Baseline (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte, Woche 52					
KESTREL, N''/N'/N	149 / 188 / 189	158 / 187 / 187			
Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte, n (%)	98 (52,1)	113 (60,4)	0,65 [0,41; 1,03] 0,064	0,86 [0,72; 1,03] 0,107	-0,08 [-0,18; 0,02] 0,104
KITE, N''/N'/N	144 / 178 / 179	150 / 181 / 181			
Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte, n (%)	98 (55,1)	100 (55,2)	1,03 [0,66; 1,60] 0,893	1,00 [0,83; 1,20] 0,971	-0,00 [-0,10; 0,10] 0,971
Meta-Analyse, N''/N'/N	293 / 366 / 368	308 / 368 / 368			
Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte, n (%) p_H = 0,178	196 (53,6)	213 (57,9)	0,83 [0,60; 1,13] 0,236	0,93 [0,81; 1,05] 0,238	-0,04 [-0,12; 0,03] 0,237
Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 15 Punkte, Woche 52					
KESTREL, N''/N'/N	149 / 188 / 189	158 / 187 / 187			
Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 15 Punkte, n (%)	46 (24,5)	43 (23,0)	0,93 [0,50; 1,74] 0,829	1,06 [0,74; 1,53] 0,737	0,01 [-0,07; 0,10] 0,737
KITE, N''/N'/N	144 / 178 / 179	150 / 181 / 181			
Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 15 Punkte, n (%)	37 (20,8)	33 (18,2)	1,52 [0,83; 2,78] 0,179	1,14 [0,75; 1,74] 0,542	0,03 [-0,06; 0,11] 0,541

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
VFQ - Verbesserung um ≥ 4 bzw. ≥ 15 Punkte zu Woche 52 ggü. Baseline (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse, N''/N'/N	293 / 366 / 368	308 / 368 / 368			
Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 15 Punkte, n (%) p_H = 0,231	83 (22,7)	76 (20,7)	1,25 [0,81; 1,93] 0,303	1,10 [0,83; 1,44] 0,510	0,02 [-0,04; 0,08] 0,510

FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N'': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, VFQ-25: Visual Function Questionnaire-25
Imputationsmethode: Last Observation Carried Forward (LOCF).
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Wert
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Wert + Studie + Behandlung * Studie
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 9.1

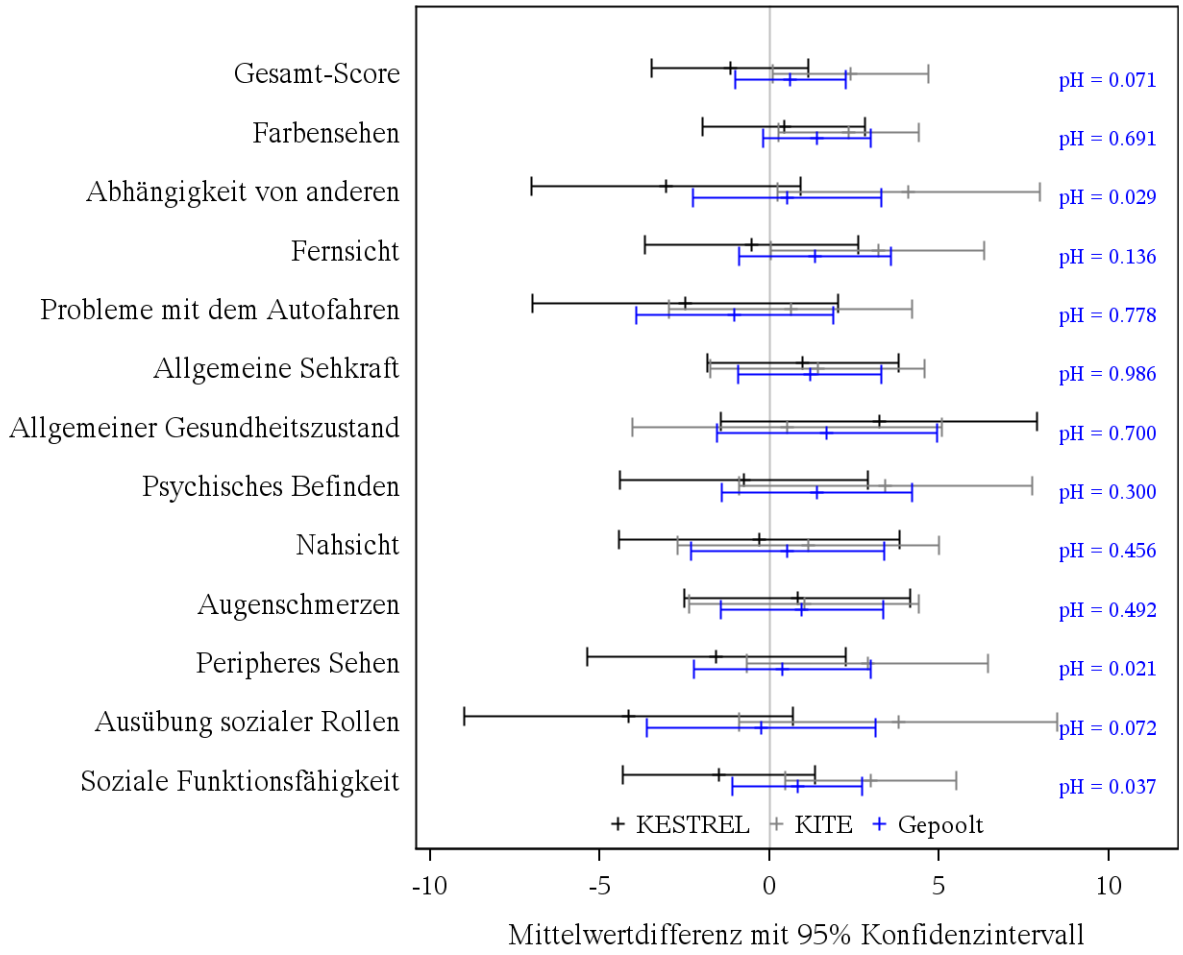
In Woche 52 hat sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des VFQ-25-Gesamt-Scores in der KESTREL-Studie im Aflibercept-Arm im Mittel um 8,34 Punkte gegenüber Baseline verbessert. Im Brolucizumab-Arm hat sie sich um 7,17 Punkte verbessert. Analog hat sich in der KITE-Studie der VFQ-25-Gesamt-Score im Aflibercept-Arm im Mittel um 6,53 Punkte verbessert und im Brolucizumab-Arm um 8,90 Punkte. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war in der KESTREL-Studie statistisch nicht signifikant. In der KITE-Studie hingegen wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brolucizumab festgestellt. Unter Brolucizumab verbesserte sich hierbei der VFQ-25 Gesamt-Score im Mittel um 2,38 Punkte mehr als unter Aflibercept (p = 0,042) (Tabelle 4-38).

In beiden Studien in jeweils beiden Behandlungsarmen haben sich alle 12 Subskalen im Mittel in Woche 52 gegenüber Baseline verbessert. In der KESTREL-Studie wurde in keiner der Subskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. In der KITE-Studie wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei den folgenden Subskalen festgestellt, alle jeweils zugunsten von Brolucizumab:

- Fernsicht (Mittelwertdifferenz: 3,19, p = 0,047)
- Soziale Funktionsfähigkeit (Mittelwertdifferenz: 2,99, p = 0,020)
- Abhängigkeit von anderen (Mittelwertdifferenz: 4,09, p = 0,039)
- Farbensehen (Mittelwertdifferenz: 2,32, p = 0,028)

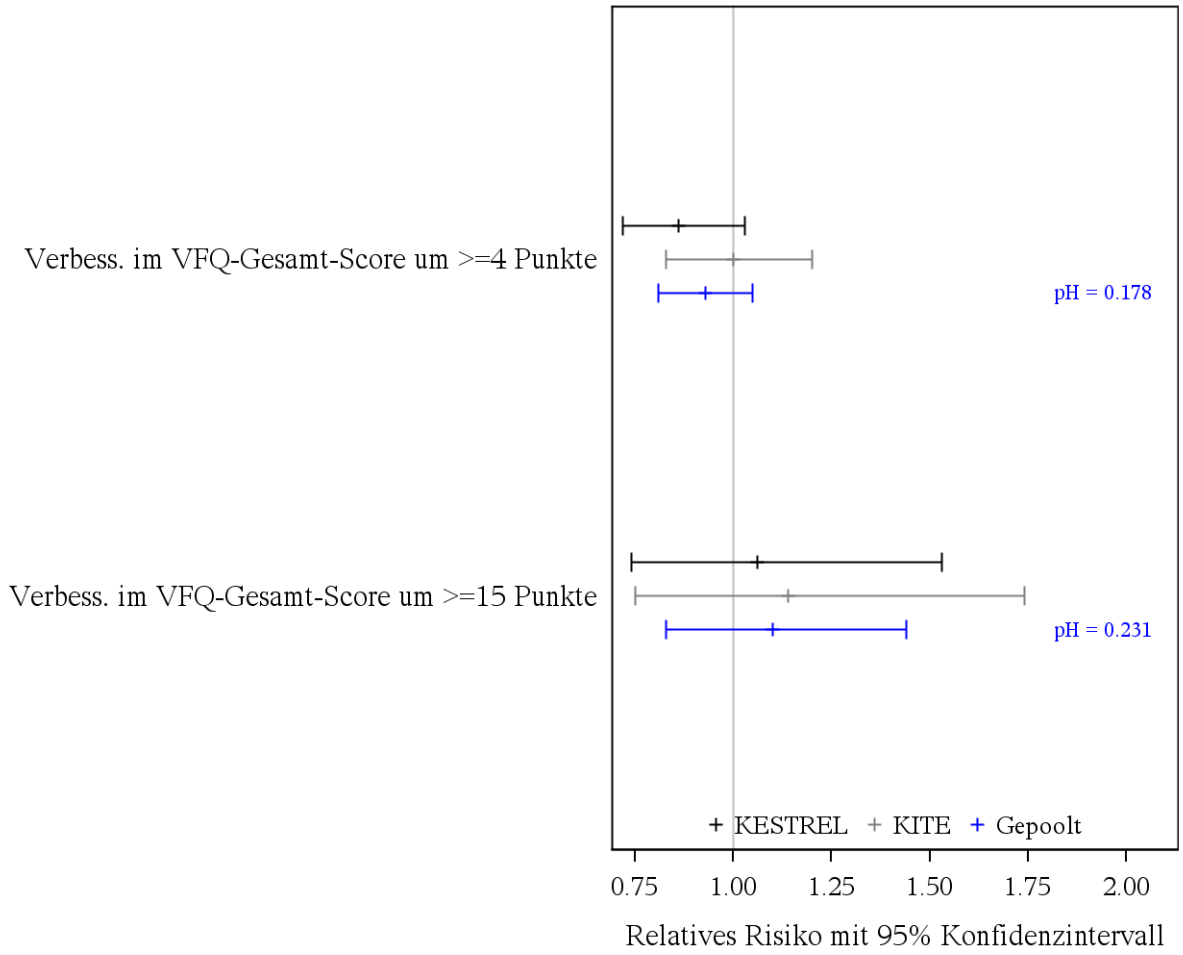
Mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Studien und beiden Behandlungsarmen haben eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte im VFQ-25 Gesamt-Score in Woche 52 gegenüber Baseline erreicht. Eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte konnten mehr als 18 % der Patienten in beiden Studien und beiden Behandlungsarmen erreichen. Bei beiden Operationalisierungen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-39).

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.



p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-27: Meta-Analyse für den Endpunkt „VFQ-25 – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.1.1



p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-28: Meta-Analyse für den Endpunkt „VFQ-25-Gesamt-Score – Verbesserung um ≥ 4 bzw. ≥ 10 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 9.1

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, sind die beiden Studien KESTREL und KITE medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt (Tabelle 4-38, Tabelle 4-39).

Zusammenfassend zeigten weder die Einzelstudien noch die Meta-Analyse für den VFQ-25-Gesamt-Score einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei der Auswertung der 12 Subskalen des VFQ-25 zeigten sich in der KITE-Studie vereinzelt statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Brolucizumab, die sich aber in der KESTREL-Studie und der Meta-Analyse nicht bestätigen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

4.3.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
KESTREL	Die Untersuchungen zu Nebenwirkungen bestanden aus dem Erfassen aller UE und aller SUE sowie von Schwangerschaften. Das Auftreten von (S)UE wurde bei jeder Visite mittels nicht-direktiver Befragung des Patienten durch den Arzt ermittelt. Zudem konnten (S)UE auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen wie Labormessungen oder weiteren Untersuchungen nach definierten Kriterien festgestellt werden. Laborparameter (hämatologisch, biochemisch und Urinanalyse) wurden regelmäßig durch ein Zentrallabor überwacht. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. Im Prüfplan waren Kriterien für klinisch abnormale Werte definiert. Die folgenden ophthalmologischen Untersuchungen wurden durchgeführt und bei Abnormalitäten wurden entsprechende (S)UE erfasst: • Spaltlampenuntersuchung: am Studienauge bei jeder Visite und vor der Verabreichung der Studienmedikation, am Nicht-Studienauge bei Screening und nach Ermessen des Arztes o Bei Zeichen einer intraokularen Entzündung sollten Untersuchungen gemäß der Standardization Uveitis Nomenclature (SUN) (39) durchgeführt werden • Prüfung des Augeninnendrucks: am Studienauge vor und nach Verabreichung der Studienmedikation, am Nicht-Studienauge bei Screening und in den Wochen 28, 52, 76 und bei Studienende • Fundus-Untersuchungen des hinteren Segments und der peripheren Retina: bei Screening und vor jeder Verabreichung der Studienmedikation o Bei Zeichen einer intraokularen Entzündung sollten Untersuchungen gemäß der National Institutes of Health (NIH) Klassifizierung (40) durchgeführt werden. Falls eine intraokulare Entzündung, retinale Vaskulitis und/oder retinaler Gefäßverschluss vermutet wurden oder auftraten, mussten gründliche ophthalmologische Untersuchungen, ein OCT, eine Fluoreszenzangiografie und Fundus-Fotografien durchgeführt werden. (S)UE wurden nach MedDRA kodiert. Bei der Erfassung von UE musste außerdem notiert werden, ob diese im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder der intravitrealen Injektion auftraten. Die unmaskierten Prüfärzte waren dafür verantwortlich, die Sicherheit der Patienten direkt nach der intravitrealen bzw. Scheininjektion zu überwachen und ggf. (S)UE zu erfassen. Alle weiteren Untersuchungen zur Sicherheit, die nicht unmittelbar nach der intravitrealen oder Scheininjektion durchgeführt wurden, wurden von maskierten Prüfärzten vorgenommen. Falls durch die COVID-19-Pandemie Visiten am Studienzentrum nicht wahrgenommen werden konnten, wurde die Überwachung der Sicherheit des Patienten solange per Telefon oder Videokonferenz durchgeführt, bis der Patient wieder am Studienzentrum erscheinen konnte. <u>Im Dossier werden die Ergebnisse zum Endpunkt UE pro Studienarm wie folgt dargestellt:</u> Inzidenzen für • UE, SUE, schwere UE bis Woche 52 • UE, die zum Studienabbruch führten nach SOC und PT bis Woche 52 (deskriptiv) • UE von besonderem Interesse nach Schweregrad bis Woche 52 (Endophthalmitis, intraokulare Entzündung, retinaler Gefäßverschluss) • UE, SUE und schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion bis Woche 52 • UE, SUE und schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT bis Woche 52

Studie	Operationalisierung
	• UE, SUE und schwere UE nach SOC und PT bis Woche 52 Die oben aufgeführten Endpunkte zu Nebenwirkungen wurden je fünfmal (mit Ausnahme der UE von besonderem Interesse: viermal) analysiert nach: Gesamtrate der UE, okulare UE gesamt, okulare UE am Studienauge, okulare UE am Nicht-Studienauge und nicht-okulare UE (nicht bei UE von besonderem Interesse). Im Dossier werden jeweils die Gesamtrate, die okularen UE am Studienauge sowie die nicht-okularen UE dargestellt. Da die okularen UE am Studienauge die relevanten okularen UE sind, werden diese im Dossier dargestellt. Die okularen UE am Nicht-Studienauge und die okularen UE gesamt werden der Vollständigkeit halber in Anhang 1 zu Modul 4 B dargestellt. Auswertungen für UE nach SOC und PT werden nur dargestellt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: • Gesamthäufigkeit pro SOC/PT beträgt ≥ 10 % in mindestens einem Behandlungsarm oder • Gesamthäufigkeit pro SOC/PT beträgt ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % in mindestens einem Behandlungsarm Auswertungen für SUE oder schwere UE nach SOC und PT werden nur dargestellt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: • Gesamthäufigkeit pro SOC/PT beträgt ≥ 5 % in mindestens einem Behandlungsarm oder • Gesamthäufigkeit pro SOC/PT beträgt ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % in mindestens einem Behandlungsarm Die Ergebnisse zu Woche 100 werden ergänzend in Anhang 2 zu Modul 4 B dargestellt.
KITE	Siehe KESTREL

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber[a]	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KESTREL	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KITE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Die Endpunkterheber waren für alle Operationalisierungen der unerwünschten Ereignisse maskiert, mit Ausnahme der UE, die direkt nach der Injektion bzw. Scheininjektion vom Behandler erfasst wurden. Sie waren dafür verantwortlich, die Sicherheit der

Patienten direkt nach der intravitrealen oder Scheininjektion zu überwachen und ggf. (S)UE zu erfassen. Alle weiteren Untersuchungen zur Sicherheit, die nicht unmittelbar nach der intravitrealen oder Scheininjektion durchgeführt wurden, wurden von maskierten Prüfärzten vorgenommen.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig bewertet.

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.

Zur besseren Übersichtlichkeit sind in der folgenden Tabelle die Operationalisierungen der UE dargestellt und mit den jeweiligen Tabellen verlinkt, in welchen die Ergebnisse dargestellt sind (Tabelle 4-42). Jeweils am Ende eines Abschnittes werden die Ergebnisse der jeweiligen Operationalisierungen zusammenfassend beschrieben.

Tabelle 4-42: Übersicht der Auswertungen zu UE

Operationalisierungen der UE	**Tabelle**
UE, SUE und schwere UE	
a. UE	UE: Tabelle 4-43 Okulare UE am Studienauge: Tabelle 4-44 Nicht-okulare UE: Tabelle 4-45
b. SUE	SUE: Tabelle 4-46 Okulare SUE am Studienauge: Tabelle 4-47 Nicht-okulare SUE: Tabelle 4-48
c. Schwere UE	Schwere UE: Tabelle 4-49 Okulare schwere UE am Studienauge: Tabelle 4-50 Nicht-okulare schwere UE: Tabelle 4-51
d. Zusammenfassung	
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	
a. UE	UE: Tabelle 4-52 Okulare UE am Studienauge: Tabelle 4-53 Nicht-okulare UE: Tabelle 4-54
b. Zusammenfassung	
UE, SUE und schwere UE nach SOC und PT	
a. UE	UE: Tabelle 4-55

Operationalisierungen der UE	**Tabelle**
	Okulare UE am Studienauge: Tabelle 4-56 Nicht-okulare UE: Tabelle 4-57
b. SUE	SUE: Tabelle 4-58 Nicht-okulare SUE: Tabelle 4-59
c. Schwere UE	Schwere UE: Tabelle 4-60 Nicht-okulare schwere UE: Tabelle 4-61
d. Zusammenfassung	
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT	
a. UE	UE: Tabelle 4-62 Okulare UE am Studienauge: Tabelle 4-63 Nicht-okulare UE: Tabelle 4-64
b. Zusammenfassung	
UE von besonderem Interesse nach Schweregrad	
a. UE	UE: Tabelle 4-65 Okulare UE am Studienauge: Tabelle 4-66
b. Zusammenfassung	
UE, SUE und schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion	
a. UE	UE: Tabelle 4-67 Okulare UE am Studienauge: Tabelle 4-68 Nicht-okulare UE: Tabelle 4-69
b. SUE	SUE: Tabelle 4-70 Okulare SUE am Studienauge: Tabelle 4-71 Nicht-okulare SUE: Tabelle 4-72
c. Schwere UE	Schwere UE: Tabelle 4-73 Okulare schwere UE am Studienauge: Tabelle 4-74 Nicht-okulare schwere UE: Tabelle 4-75
d. Zusammenfassung	
UE, SUE und schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT	
a. UE	UE: Tabelle 4-76 Okulare UE am Studienauge: Tabelle 4-77
b. Zusammenfassung	

UE, SUE und schwere UE

a. UE: gesamt, okular am Studienauge, nicht-okular

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche UE, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche UE, n (%)	155 (82,0)	148 (79,1)	1,20 [0,72; 2,00] 0,483	1,04 [0,94; 1,14] 0,483	0,03 [-0,05; 0,11] 0,482
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche UE, n (%)	136 (76,0)	146 (80,7)	0,76 [0,46; 1,25] 0,281	0,94 [0,84; 1,05] 0,282	-0,05 [-0,13; 0,04] 0,280
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche UE, n (%) p_H = 0,209	291 (79,1)	294 (79,9)	0,96 [0,67; 1,37] 0,818	0,99 [0,92; 1,07] 0,781	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,781

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, UE: Unerwünschtes Ereignis
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 12-1.1

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche okulare UE am Studienauge, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche okulare UE am Studienauge, n (%)	76 (40,2)	73 (39,0)	1,05 [0,69; 1,59] 0,816	1,03 [0,80; 1,32] 0,816	0,01 [-0,09; 0,11] 0,816
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche okulare UE am Studienauge, n (%)	53 (29,6)	52 (28,7)	1,04 [0,66; 1,64] 0,854	1,03 [0,75; 1,42] 0,854	0,01 [-0,09; 0,10] 0,854
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche okulare UE am Studienauge, n (%) p_H = 0,983	129 (35,1)	125 (34,0)	1,05 [0,77; 1,42] 0,769	1,03 [0,85; 1,26] 0,768	0,01 [-0,06; 0,08] 0,767

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, UE: Unerwünschtes Ereignis
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 12-3.1

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche nicht-okulare UE, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche nicht-okulare UE, n (%)	129 (68,3)	122 (65,2)	1,15 [0,75; 1,76] 0,535	1,05 [0,91; 1,21] 0,535	0,03 [-0,07; 0,13] 0,535
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche nicht-okulare UE, n (%)	108 (60,3)	127 (70,2)	0,65 [0,42; 1,00] 0,051	0,86 [0,74; 1,00] 0,052	-0,10 [-0,20; -0,00] 0,049 *
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche nicht-okulare UE, n (%)	237 (64,4)	249 (67,7)	0,87 [0,64; 1,18] 0,356	0,95 [0,86; 1,06] 0,350	-0,03 [-0,10; 0,04] 0,350
p_H = 0,068					

*: p <0,05, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, UE: Unerwünschtes Ereignis
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 12-5.1

b. SUE: gesamt, okular am Studienauge, nicht-okular

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche SUE, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche SUE, n (%)	37 (19,6)	43 (23,0)	0,82 [0,50; 1,34] 0,419	0,85 [0,58; 1,26] 0,419	-0,03 [-0,12; 0,05] 0,418
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche SUE, n (%)	34 (19,0)	40 (22,1)	0,83 [0,50; 1,38] 0,466	0,86 [0,57; 1,29] 0,467	-0,03 [-0,11; 0,05] 0,466
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche SUE, n (%) p_H = 0,970	71 (19,3)	83 (22,6)	0,82 [0,57; 1,17] 0,277	0,86 [0,65; 1,13] 0,277	-0,03 [-0,09; 0,03] 0,276

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 13-1.1

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse am Studienauge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse am Studienauge (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche okulare SUE am Studienauge, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche okulare SUE am Studienauge, n (%)	2 (1,1)	4 (2,1)	0,49 [0,09; 2,70] 0,413	0,49 [0,09; 2,67] 0,413	-0,01 [-0,04; 0,01] 0,403
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche okulare SUE am Studienauge, n (%)	4 (2,2)	3 (1,7)	1,36 [0,30; 6,15] 0,693	1,35 [0,31; 5,94] 0,693	0,01 [-0,02; 0,03] 0,692
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche okulare SUE am Studienauge, n (%) p_H = 0,381	6 (1,6)	7 (1,9)	0,81 [0,26; 2,53] 0,712	0,86 [0,29; 2,53] 0,781	-0,00 [-0,02; 0,02] 0,781

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 13-3.1

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche nicht-okulare SUE, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche nicht-okulare SUE, n (%)	35 (18,5)	37 (19,8)	0,92 [0,55; 1,54] 0,755	0,94 [0,62; 1,42] 0,755	-0,01 [-0,09; 0,07] 0,755
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche nicht-okulare SUE, n (%)	30 (16,8)	37 (20,4)	0,78 [0,46; 1,34] 0,370	0,82 [0,53; 1,27] 0,371	-0,04 [-0,12; 0,04] 0,369
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche nicht-okulare SUE, n (%) p_H = 0,668	65 (17,7)	74 (20,1)	0,85 [0,59; 1,23] 0,393	0,88 [0,65; 1,19] 0,397	-0,02 [-0,08; 0,03] 0,396

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 13-5.1

c. Schwere UE: gesamt, okular am Studienauge, nicht-okular

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche schwere UE, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche schwere UE, n (%)	25 (13,2)	27 (14,4)	0,90 [0,50; 1,62] 0,734	0,92 [0,55; 1,52] 0,734	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,734
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche schwere UE, n (%)	22 (12,3)	19 (10,5)	1,19 [0,62; 2,29] 0,593	1,17 [0,66; 2,09] 0,593	0,02 [-0,05; 0,08] 0,592
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche schwere UE, n (%) p_H = 0,532	47 (12,8)	46 (12,5)	1,04 [0,67; 1,60] 0,874	1,02 [0,70; 1,49] 0,916	0,00 [-0,05; 0,05] 0,916

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, UE: Unerwünschtes Ereignis
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 14-1.1

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche okulare schwere unerwünschte Ereignisse am Studienauge“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare schwere unerwünschte Ereignisse am Studienauge (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche okulare schwere UE am Studienauge, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche okulare schwere UE am Studienauge, n (%)	2 (1,1)	6 (3,2)	0,32 [0,06; 1,62] 0,169	0,33 [0,07; 1,61] 0,171	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,148
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche okulare schwere UE am Studienauge, n (%)	5 (2,8)	1 (0,6)	5,17 [0,60; 44,72] 0,135	5,06 [0,60; 42,85] 0,137	0,02 [-0,00; 0,05] 0,097
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche okulare schwere UE am Studienauge, n (%) p_H= 0,044 *	7 (1,9)	7 (1,9)	1,26 [0,33; 4,80] 0,738	1,00 [0,35; 2,82] 0,998	-0,00 [-0,02; 0,02] 0,998

*: p <0,05, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, UE: Unerwünschtes Ereignis
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 14-3.1

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare schwere unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare schwere unerwünschte Ereignisse (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche nicht-okulare schwere UE, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche nicht-okulare schwere UE, n (%)	21 (11,1)	18 (9,6)	1,17 [0,60; 2,28] 0,637	1,15 [0,64; 2,10] 0,637	0,01 [-0,05; 0,08] 0,636
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche nicht-okulare schwere UE, n (%)	17 (9,5)	17 (9,4)	1,01 [0,50; 2,05] 0,973	1,01 [0,53; 1,92] 0,973	0,00 [-0,06; 0,06] 0,973
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche nicht-okulare schwere UE, n (%) p_H = 0,765	38 (10,3)	35 (9,5)	1,09 [0,67; 1,77] 0,723	1,09 [0,70; 1,68] 0,713	0,01 [-0,04; 0,05] 0,713

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, UE: Unerwünschtes Ereignis
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 14-5.1

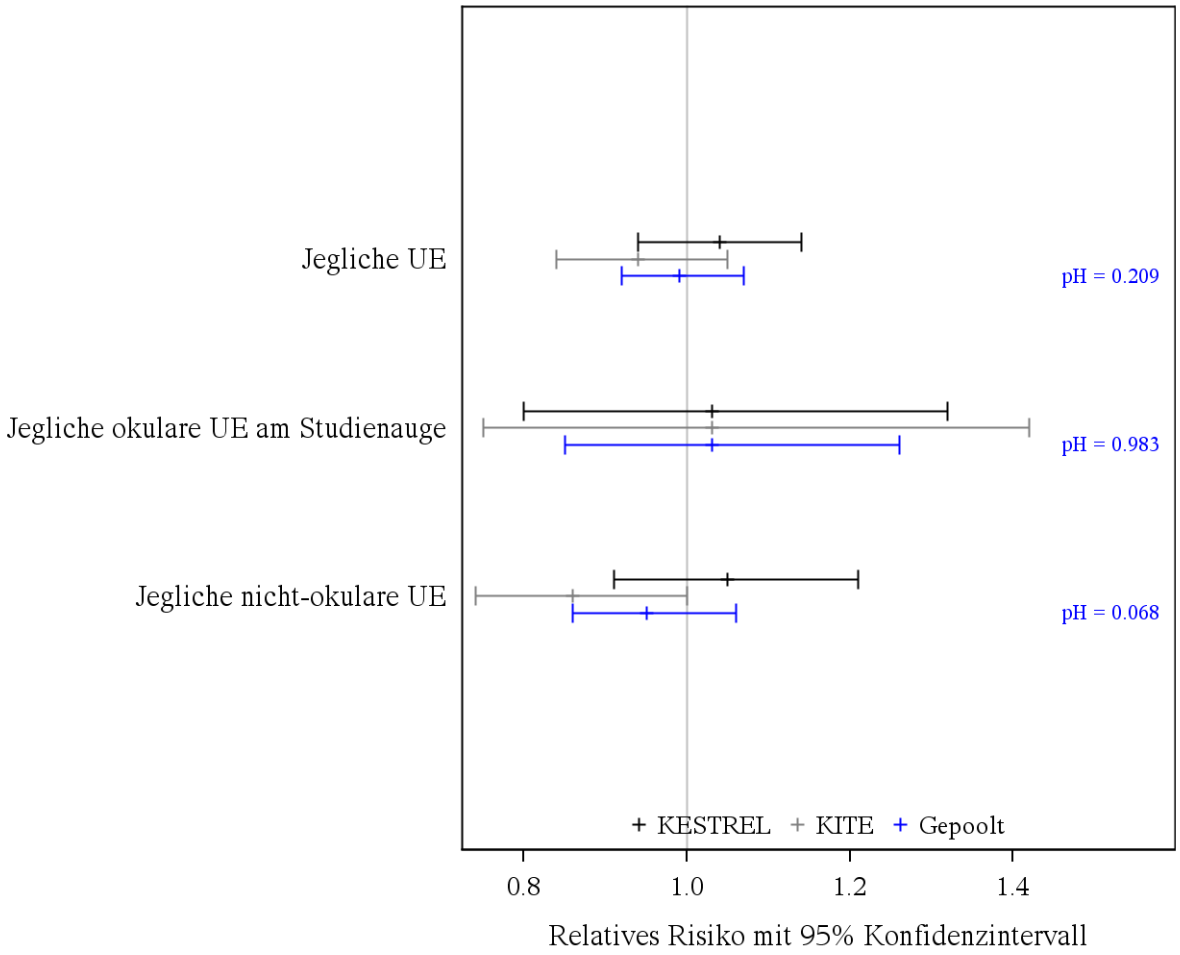
d. Zusammenfassung

In der KESTREL-Studie traten bei 82,0 % bzw. 79,1 % und in der KITE-Studie bei 76,0 % bzw. 80,7 % der Patienten im Brolucizumab- bzw. Aflibercept-Arm jegliche UE auf. Jegliche SUE bzw. schwere UE traten in beiden Studien und Behandlungsarmen bei weniger als 24 % bzw. 15 % der Patienten auf. Es wurde jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (Tabelle 4-43, Tabelle 4-46, Tabelle 4-49).

In der KESTREL-Studie traten bei 40,2 % der Patienten im Brolucizumab-Arm und bei 39,0 % der Patienten im Aflibercept-Arm der Patienten jegliche okulare UE am Studienauge auf. In der KITE-Studie traten diese UE nur bei 29,6 % bzw. 28,7 % der Patienten im Brolucizumab- bzw. Aflibercept-Arm auf. Okulare SUE und okulare schwere UE am Studienauge traten jeweils bei weniger als 4 % der Patienten in beiden Studien und Behandlungsarmen auf. Es wurde jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (Tabelle 4-44, Tabelle 4-47, Tabelle 4-50).

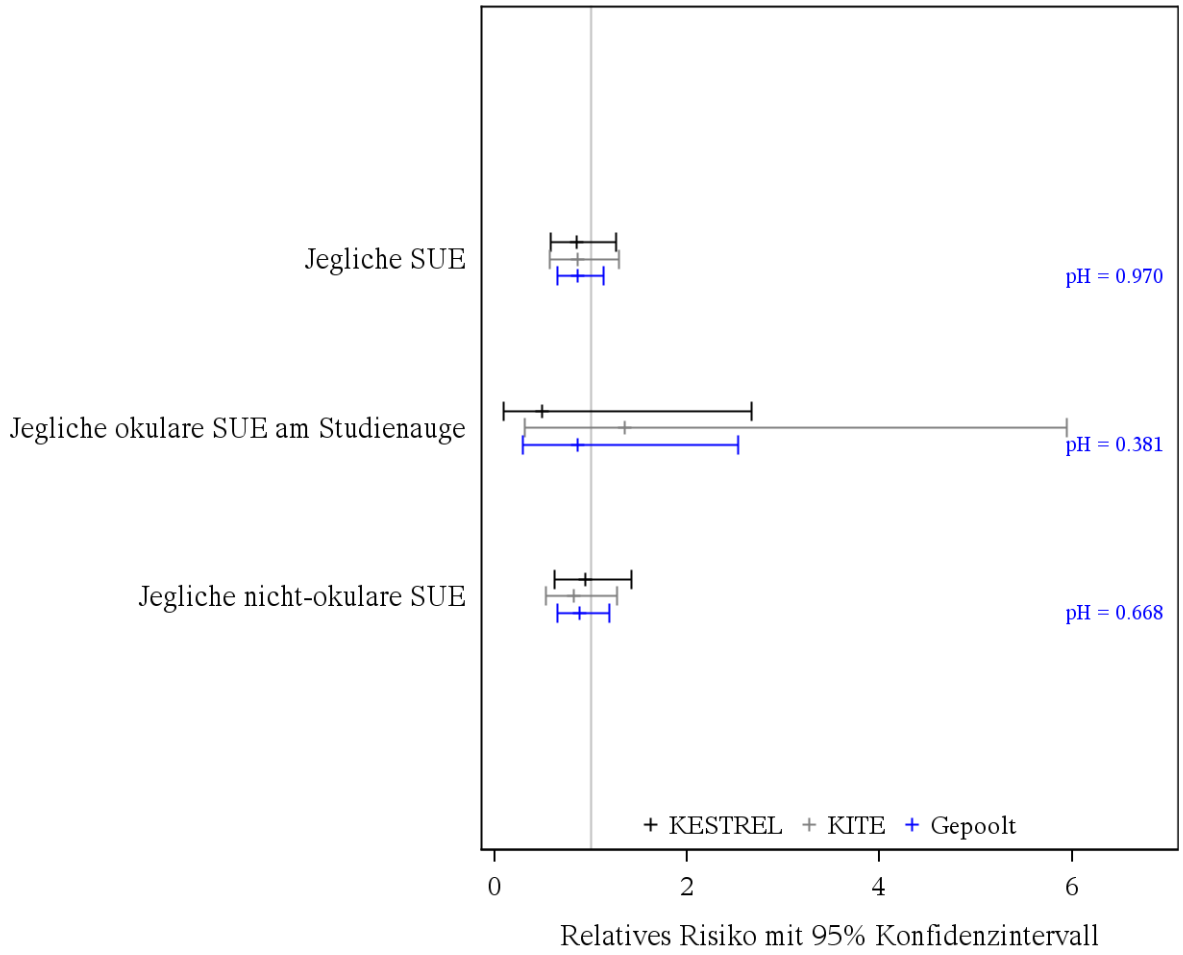
In der KESTREL-Studie traten bei 68,3 % der Patienten im Brolucizumab-Arm und 65,2 % der Patienten im Aflibercept-Arm jegliche nicht-okulare UE auf. In der KITE-Studie traten diese UE bei 60,3 % bzw. 70,2 % der Patienten im Brolucizumab- bzw. Aflibercept-Arm auf. Nicht-okulare SUE und nicht-okulare schwere UE traten bei weniger als 21 % bzw. 12 % der Patienten in beiden Studien und Behandlungsarmen auf. Es wurde jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (Tabelle 4-45, Tabelle 4-48, Tabelle 4-51).

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.



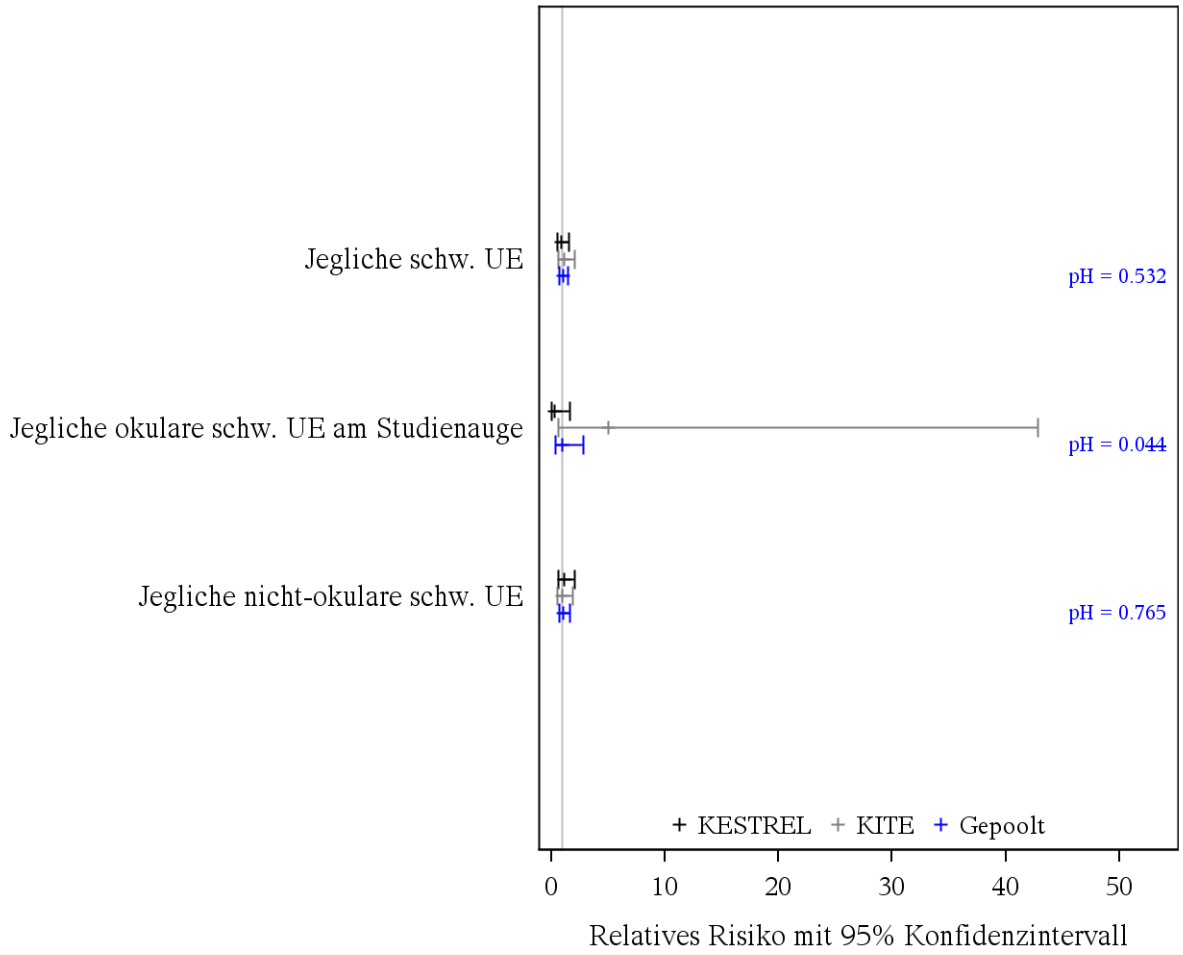
p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-29: Meta-Analyse für den Endpunkt „Jegliche UE“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 12.1



p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-30: Meta-Analyse für den Endpunkt „Jegliche SUE“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 13.1



p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-31: Meta-Analyse für den Endpunkt „Jegliche schwere UE“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 14.1

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, sind die beiden Studien KESTREL und KITE medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien in den Tabellen dargestellt (Tabelle 4-43, Tabelle 4-44, Tabelle 4-45, Tabelle 4-46, Tabelle 4-47, Tabelle 4-48, Tabelle 4-49, Tabelle 4-50, Tabelle 4-51).

Zusammenfassend zeigten weder die Einzelstudien noch die Meta-Analyse für die in diesem Abschnitt dargestellten Operationalisierungen der UE einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

a. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten: gesamt, okular am Studienauge, nicht-okular

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, n (%)	4 (2,1)	7 (3,7)	0,56 [0,16; 1,93] 0,356	0,57 [0,17; 1,90] 0,356	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,349
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, n (%)	10 (5,6)	8 (4,4)	1,28 [0,49; 3,32] 0,612	1,26 [0,51; 3,13] 0,612	0,01 [-0,03; 0,06] 0,612
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, n (%) p_H = 0,298	14 (3,8)	15 (4,1)	0,84 [0,38; 1,84] 0,657	0,94 [0,46; 1,91] 0,856	-0,00 [-0,03; 0,03] 0,856

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, UE: Unerwünschtes Ereignis
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 15-1.1

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche okulare UE am Studienauge, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche okulare UE am Studienauge, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, n (%)	3 (1,6)	2 (1,1)	1,49 [0,25; 9,03] 0,663	1,48 [0,25; 8,78] 0,663	0,01 [-0,02; 0,03] 0,661
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche okulare UE am Studienauge, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, n (%)	3 (1,7)	4 (2,2)	0,75 [0,17; 3,42] 0,715	0,76 [0,17; 3,34] 0,715	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,713
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche okulare UE am Studienauge, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, n (%)	6 (1,6)	6 (1,6)	1,07 [0,33; 3,48] 0,913	1,00 [0,33; 3,08] 0,997	0,00 [-0,02; 0,02] 0,997
p_H = 0,570					

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, UE: Unerwünschtes Ereignis
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 15-3.1

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche nicht-okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche nicht-okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, n (%)	1 (0,5)	5 (2,7)	0,19 [0,02; 1,67] 0,136	0,20 [0,02; 1,68] 0,137	-0,02 [-0,05; 0,00] 0,097
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche nicht-okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, n (%)	7 (3,9)	4 (2,2)	1,80 [0,52; 6,26] 0,355	1,77 [0,53; 5,94] 0,356	0,02 [-0,02; 0,05] 0,349
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche nicht-okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, n (%) p_H= 0,079	8 (2,2)	9 (2,4)	0,58 [0,16; 2,03] 0,392	0,89 [0,35; 2,28] 0,812	-0,00 [-0,02; 0,02] 0,812

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, UE: Unerwünschtes Ereignis
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 15-5.1

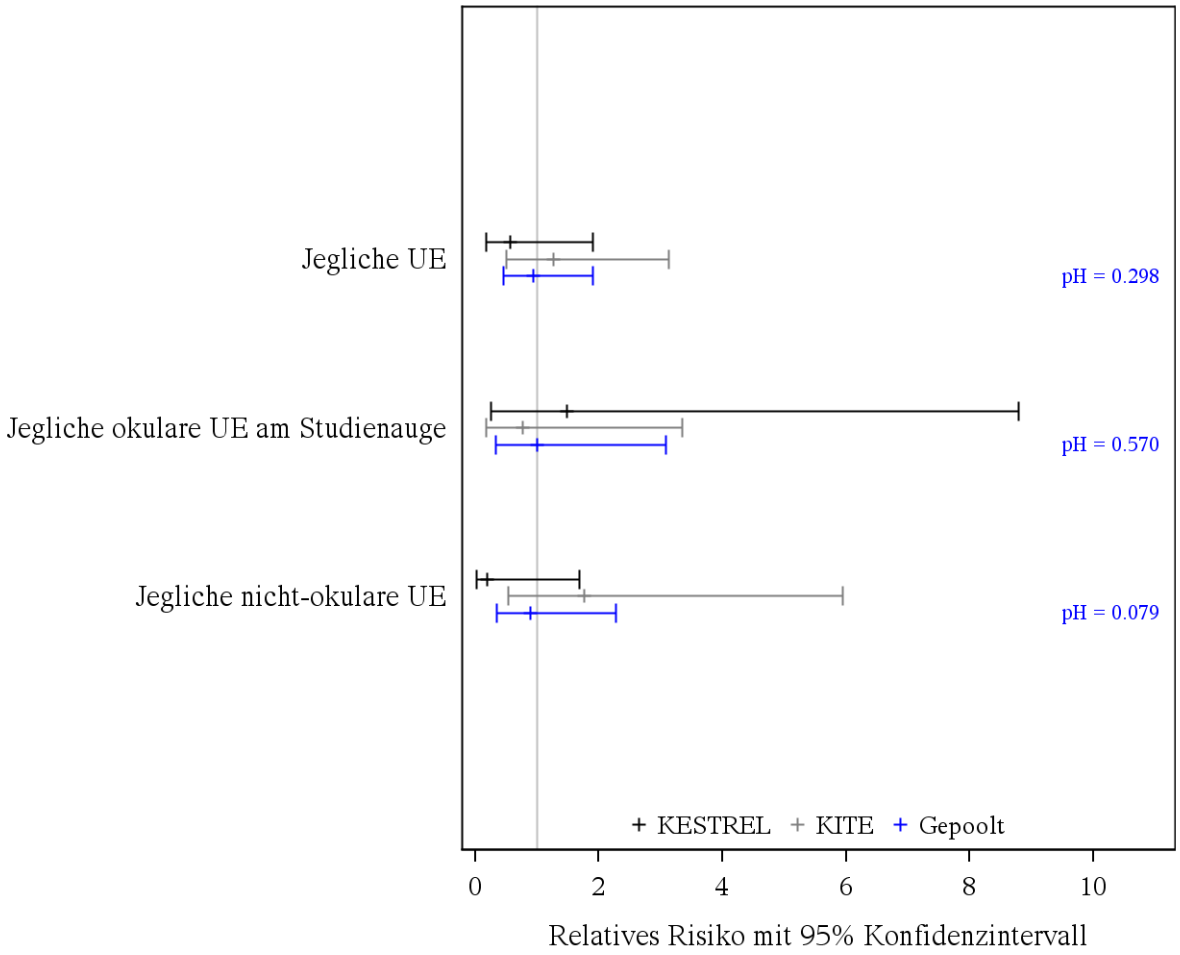
b. Zusammenfassung

In der KESTREL-Studie führten UE bei 4 (2,1 %) bzw. 7 (3,7 %) Patienten im Brolucizumab- bzw. Aflibercept-Arm zum Abbruch der Studienmedikation. In der KITE-Studie führten UE bei 10 (5,6 %) bzw. 8 (4,4 %) Patienten im Brolucizumab- bzw. Aflibercept-Arm zum Abbruch der Studienmedikation. In beiden Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (Tabelle 4-52).

In der KESTREL-Studie führten okulare UE am Studienauge bei 3 (1,6 %) bzw. 2 (1,1 %) Patienten im Brolucizumab- bzw. Aflibercept-Arm zum Abbruch der Studienmedikation. In der KITE-Studie führten 3 (1,7 %) bzw. 4 (2,2 %) okulare UE am Studienauge im Brolucizumab- bzw. Aflibercept-Arm zum Abbruch der Studienmedikation. In beiden Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (Tabelle 4-53).

In der KESTREL-Studie führten nicht-okulare UE bei 1 (0,5 %) bzw. 5 (2,7 %) Patienten im Brolucizumab- bzw. Aflibercept-Arm zum Abbruch der Studienmedikation. In der KITE-Studie führten nicht-okulare UE bei 7 (3,9 %) bzw. 4 (2,2 %) Patienten im Brolucizumab- bzw. Aflibercept-Arm zum Abbruch der Studienmedikation. In beiden Studien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (Tabelle 4-54).

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.



p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Jegliche UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 15.1

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, sind die beiden Studien KESTREL und KITE medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt (Tabelle 4-52, Tabelle 4-53, Tabelle 4-54).

Zusammenfassend zeigten weder die Einzelstudien noch die Meta-Analyse für die in diesem Abschnitt dargestellten Operationalisierungen der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

UE, SUE und schwere UE nach SOC und PT

a. UE nach SOC und PT: gesamt, okular am Studienauge, nicht-okular

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, Woche 52					
Augenerkrankungen					
KESTREL, n (%)	91 (48,1)	82 (43,9)	1,19 [0,79; 1,78] 0,403	1,10 [0,88; 1,37] 0,404	0,04 [-0,06; 0,14] 0,403
KITE, n (%)	72 (40,2)	68 (37,6)	1,12 [0,73; 1,71] 0,606	1,07 [0,83; 1,39] 0,606	0,03 [-0,07; 0,13] 0,605
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,838	163 (44,3)	150 (40,8)	1,15 [0,86; 1,55] 0,339	1,09 [0,92; 1,28] 0,337	0,03 [-0,04; 0,11] 0,336
Bindehautblutung					
KESTREL, n (%)	17 (9,0)	21 (11,2)	0,78 [0,40; 1,53] 0,473	0,80 [0,44; 1,47] 0,473	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,472
KITE, n (%)	8 (4,5)	10 (5,5)	0,80 [0,31; 2,08] 0,646	0,81 [0,33; 2,00] 0,647	-0,01 [-0,06; 0,03] 0,646
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,968	25 (6,8)	31 (8,4)	0,79 [0,44; 1,41] 0,427	0,80 [0,49; 1,33] 0,395	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,394
Diabetisches Retinaödem					
KESTREL, n (%)	10 (5,3)	11 (5,9)	0,89 [0,37; 2,16] 0,803	0,90 [0,39; 2,07] 0,803	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,803
KITE, n (%)	16 (8,9)	16 (8,8)	1,01 [0,49; 2,09] 0,974	1,01 [0,52; 1,96] 0,974	0,00 [-0,06; 0,06] 0,974

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,831	26 (7,1)	27 (7,3)	0,95 [0,54; 1,69] 0,861	0,97 [0,58; 1,62] 0,894	-0,00 [-0,04; 0,03] 0,894
Katarakt					
KESTREL, n (%)	12 (6,3)	12 (6,4)	0,99 [0,43; 2,26] 0,979	0,99 [0,46; 2,15] 0,979	-0,00 [-0,05; 0,05] 0,979
KITE, n (%)	7 (3,9)	12 (6,6)	0,57 [0,22; 1,49] 0,254	0,59 [0,24; 1,46] 0,255	-0,03 [-0,07; 0,02] 0,247
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,398	19 (5,2)	24 (6,5)	0,76 [0,40; 1,42] 0,386	0,79 [0,44; 1,42] 0,430	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,430
Trockenes Auge					
KESTREL, n (%)	5 (2,6)	4 (2,1)	1,24 [0,33; 4,70] 0,748	1,24 [0,34; 4,53] 0,749	0,01 [-0,03; 0,04] 0,748
KITE, n (%)	9 (5,0)	7 (3,9)	1,32 [0,48; 3,61] 0,594	1,30 [0,49; 3,42] 0,594	0,01 [-0,03; 0,05] 0,593
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,947	14 (3,8)	11 (3,0)	1,28 [0,55; 2,96] 0,567	1,28 [0,59; 2,77] 0,536	0,01 [-0,02; 0,03] 0,535
Mouches volantes					
KESTREL, n (%)	11 (5,8)	6 (3,2)	1,86 [0,67; 5,15] 0,230	1,81 [0,68; 4,80] 0,231	0,03 [-0,02; 0,07] 0,221
KITE, n (%)	2 (1,1)	4 (2,2)	0,50 [0,09; 2,76] 0,427	0,51 [0,09; 2,73] 0,428	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,417
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,195	13 (3,5)	10 (2,7)	0,98 [0,37; 2,62] 0,965	1,29 [0,57; 2,91] 0,532	0,01 [-0,02; 0,03] 0,532
Glaskörperablösung					
KESTREL, n (%)	11 (5,8)	5 (2,7)	2,25 [0,77; 6,60] 0,140	2,18 [0,77; 6,14] 0,142	0,03 [-0,01; 0,07] 0,129

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
KITE, n (%)	0 (0,0)	1 (0,6)	n. b.	0,34 [0,01; 8,22] 0,505	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	11 (3,0)	6 (1,6)	n. b.	1,76 [0,68; 4,53] 0,237	0,01 [-0,01; 0,03] 0,223
Glaskörperblutung					
KESTREL, n (%)	5 (2,6)	5 (2,7)	0,99 [0,28; 3,47] 0,986	0,99 [0,29; 3,36] 0,986	-0,00 [-0,03; 0,03] 0,986
KITE, n (%)	6 (3,4)	4 (2,2)	1,53 [0,43; 5,53] 0,513	1,52 [0,44; 5,28] 0,513	0,01 [-0,02; 0,05] 0,510
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,631	11 (3,0)	9 (2,4)	1,23 [0,50; 3,01] 0,655	1,22 [0,51; 2,91] 0,650	0,01 [-0,02; 0,03] 0,650
Augenschmerzen					
KESTREL, n (%)	4 (2,1)	5 (2,7)	0,79 [0,21; 2,98] 0,724	0,79 [0,22; 2,90] 0,724	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,724
KITE, n (%)	6 (3,4)	3 (1,7)	2,06 [0,51; 8,36] 0,313	2,02 [0,51; 7,96] 0,314	0,02 [-0,02; 0,05] 0,303
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,330	10 (2,7)	8 (2,2)	1,26 [0,48; 3,31] 0,638	1,25 [0,50; 3,13] 0,633	0,01 [-0,02; 0,03] 0,633
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
KESTREL, n (%)	68 (36,0)	50 (26,7)	1,54 [0,99; 2,39] 0,054	1,35 [0,99; 1,82] 0,056	0,09 [-0,00; 0,19] 0,052
KITE, n (%)	46 (25,7)	54 (29,8)	0,81 [0,51; 1,29] 0,381	0,86 [0,62; 1,20] 0,382	-0,04 [-0,13; 0,05] 0,380
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,050 *	114 (31,0)	104 (28,3)	1,13 [0,82; 1,55] 0,464	1,10 [0,88; 1,37] 0,423	0,03 [-0,04; 0,09] 0,423

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Nasopharyngitis					
KESTREL, n (%)	16 (8,5)	13 (7,0)	1,24 [0,58; 2,65] 0,583	1,22 [0,60; 2,46] 0,583	0,02 [-0,04; 0,07] 0,582
KITE, n (%)	11 (6,1)	12 (6,6)	0,92 [0,40; 2,15] 0,851	0,93 [0,42; 2,05] 0,851	-0,00 [-0,06; 0,05] 0,851
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,612	27 (7,3)	25 (6,8)	1,07 [0,61; 1,89] 0,811	1,08 [0,64; 1,82] 0,777	0,01 [-0,03; 0,04] 0,776
Harnwegsinfektion					
KESTREL, n (%)	15 (7,9)	7 (3,7)	2,22 [0,88; 5,57] 0,090	2,12 [0,88; 5,08] 0,092	0,04 [-0,01; 0,09] 0,081
KITE, n (%)	0 (0,0)	3 (1,7)	n. b.	0,14 [0,01; 2,78] 0,200	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,081
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	15 (4,1)	10 (2,7)	n. b.	1,47 [0,68; 3,16] 0,324	0,01 [-0,01; 0,04] 0,315
Bronchitis					
KESTREL, n (%)	5 (2,6)	4 (2,1)	1,24 [0,33; 4,70] 0,748	1,24 [0,34; 4,53] 0,749	0,01 [-0,03; 0,04] 0,748
KITE, n (%)	6 (3,4)	3 (1,7)	2,06 [0,51; 8,36] 0,313	2,02 [0,51; 7,96] 0,314	0,02 [-0,02; 0,05] 0,303
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,609	11 (3,0)	7 (1,9)	1,59 [0,61; 4,18] 0,346	1,57 [0,62; 4,01] 0,340	0,01 [-0,01; 0,03] 0,339
Grippe					
KESTREL, n (%)	6 (3,2)	3 (1,6)	2,01 [0,50; 8,16] 0,328	1,98 [0,50; 7,80] 0,329	0,02 [-0,02; 0,05] 0,318
KITE, n (%)	4 (2,2)	4 (2,2)	1,01 [0,25; 4,11] 0,987	1,01 [0,26; 3,98] 0,987	0,00 [-0,03; 0,03] 0,987

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,497	10 (2,7)	7 (1,9)	1,44 [0,53; 3,87] 0,474	1,43 [0,55; 3,72] 0,463	0,01 [-0,01; 0,03] 0,462
Infektion der oberen Atemwege					
KESTREL, n (%)	5 (2,6)	2 (1,1)	2,51 [0,48; 13,12] 0,274	2,47 [0,49; 12,59] 0,275	0,02 [-0,01; 0,04] 0,256
KITE, n (%)	5 (2,8)	2 (1,1)	2,57 [0,49; 13,43] 0,263	2,53 [0,50; 12,86] 0,264	0,02 [-0,01; 0,05] 0,246
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,985	10 (2,7)	4 (1,1)	2,54 [0,79; 8,18] 0,118	2,50 [0,79; 7,90] 0,106	0,02 [-0,00; 0,04] 0,105
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
KESTREL, n (%)	35 (18,5)	18 (9,6)	2,13 [1,16; 3,92] 0,015 *	1,92 [1,13; 3,27] 0,016 *	0,09 [0,02; 0,16] 0,012 *
KITE, n (%)	17 (9,5)	19 (10,5)	0,89 [0,45; 1,78] 0,752	0,90 [0,49; 1,68] 0,752	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,752
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,064	52 (14,1)	37 (10,1)	1,39 [0,88; 2,21] 0,156	1,40 [0,94; 2,09] 0,091	0,04 [-0,01; 0,09] 0,091
Gefäßerkrankungen					
KESTREL, n (%)	24 (12,7)	22 (11,8)	1,09 [0,59; 2,02] 0,782	1,08 [0,63; 1,86] 0,782	0,01 [-0,06; 0,08] 0,782
KITE, n (%)	24 (13,4)	18 (9,9)	1,40 [0,73; 2,68] 0,308	1,35 [0,76; 2,40] 0,309	0,03 [-0,03; 0,10] 0,306
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,583	48 (13,0)	40 (10,9)	1,23 [0,79; 1,93] 0,358	1,20 [0,81; 1,78] 0,365	0,02 [-0,03; 0,07] 0,364
Hypertonie					
KESTREL, n (%)	17 (9,0)	16 (8,6)	1,06 [0,52; 2,16] 0,881	1,05 [0,55; 2,02] 0,881	0,00 [-0,05; 0,06] 0,881

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
KITE, n (%)	13 (7,3)	10 (5,5)	1,34 [0,57; 3,14] 0,502	1,31 [0,59; 2,92] 0,502	0,02 [-0,03; 0,07] 0,500
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,676	30 (8,2)	26 (7,1)	1,19 [0,68; 2,06] 0,545	1,15 [0,70; 1,91] 0,583	0,01 [-0,03; 0,05] 0,582
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
KESTREL, n (%)	27 (14,3)	19 (10,2)	1,47 [0,79; 2,75] 0,224	1,41 [0,81; 2,44] 0,225	0,04 [-0,02; 0,11] 0,221
KITE, n (%)	17 (9,5)	21 (11,6)	0,80 [0,41; 1,57] 0,516	0,82 [0,45; 1,50] 0,517	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,515
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,193	44 (12,0)	40 (10,9)	1,09 [0,69; 1,73] 0,707	1,10 [0,73; 1,65] 0,646	0,01 [-0,04; 0,06] 0,646
Diarrhö					
KESTREL, n (%)	6 (3,2)	4 (2,1)	1,50 [0,42; 5,40] 0,535	1,48 [0,43; 5,17] 0,536	0,01 [-0,02; 0,04] 0,532
KITE, n (%)	3 (1,7)	6 (3,3)	0,50 [0,12; 2,02] 0,328	0,51 [0,13; 1,99] 0,329	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,318
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,254	9 (2,4)	10 (2,7)	0,87 [0,34; 2,25] 0,779	0,90 [0,37; 2,19] 0,816	-0,00 [-0,03; 0,02] 0,816
Untersuchungen					
KESTREL, n (%)	20 (10,6)	19 (10,2)	1,05 [0,54; 2,03] 0,893	1,04 [0,57; 1,89] 0,893	0,00 [-0,06; 0,07] 0,893
KITE, n (%)	19 (10,6)	24 (13,3)	0,78 [0,41; 1,47] 0,440	0,80 [0,45; 1,41] 0,440	-0,03 [-0,09; 0,04] 0,438
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,527	39 (10,6)	43 (11,7)	0,90 [0,57; 1,43] 0,669	0,91 [0,60; 1,37] 0,642	-0,01 [-0,06; 0,03] 0,642

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
KESTREL, n (%)	14 (7,4)	17 (9,1)	0,80 [0,38; 1,67] 0,554	0,81 [0,41; 1,60] 0,554	-0,02 [-0,07; 0,04] 0,553
KITE, n (%)	10 (5,6)	23 (12,7)	0,41 [0,19; 0,88] 0,023 *	0,44 [0,22; 0,90] 0,024 *	-0,07 [-0,13; -0,01] 0,018 *
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,215	24 (6,5)	40 (10,9)	0,57 [0,34; 0,98] 0,042 *	0,60 [0,37; 0,98] 0,037 *	-0,04 [-0,08; -0,00] 0,036 *
Erkrankungen des Nervensystems					
KESTREL, n (%)	17 (9,0)	19 (10,2)	0,87 [0,44; 1,74] 0,701	0,89 [0,48; 1,65] 0,701	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,701
KITE, n (%)	16 (8,9)	20 (11,0)	0,79 [0,40; 1,58] 0,505	0,81 [0,43; 1,51] 0,505	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,504
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,840	33 (9,0)	39 (10,6)	0,83 [0,51; 1,36] 0,460	0,85 [0,54; 1,31] 0,458	-0,02 [-0,06; 0,03] 0,457
Kopfschmerz					
KESTREL, n (%)	7 (3,7)	2 (1,1)	3,56 [0,73; 17,34] 0,117	3,46 [0,73; 16,45] 0,118	0,03 [-0,00; 0,06] 0,093
KITE, n (%)	6 (3,4)	5 (2,8)	1,22 [0,37; 4,07] 0,746	1,21 [0,38; 3,90] 0,746	0,01 [-0,03; 0,04] 0,745
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,292	13 (3,5)	7 (1,9)	2,11 [0,77; 5,73] 0,145	1,86 [0,75; 4,62] 0,173	0,02 [-0,01; 0,04] 0,172
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
KESTREL, n (%)	15 (7,9)	24 (12,8)	0,59 [0,30; 1,16] 0,123	0,62 [0,34; 1,14] 0,124	-0,05 [-0,11; 0,01] 0,119
KITE, n (%)	14 (7,8)	12 (6,6)	1,19 [0,54; 2,66] 0,663	1,18 [0,56; 2,48] 0,663	0,01 [-0,04; 0,07] 0,662

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,183	29 (7,9)	36 (9,8)	0,83 [0,49; 1,40] 0,487	0,80 [0,50; 1,28] 0,359	-0,02 [-0,06; 0,02] 0,359
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
KESTREL, n (%)	16 (8,5)	14 (7,5)	1,14 [0,54; 2,41] 0,726	1,13 [0,57; 2,25] 0,726	0,01 [-0,04; 0,06] 0,726
KITE, n (%)	19 (10,6)	15 (8,3)	1,31 [0,65; 2,68] 0,451	1,28 [0,67; 2,44] 0,452	0,02 [-0,04; 0,08] 0,450
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,790	35 (9,5)	29 (7,9)	1,22 [0,73; 2,05] 0,443	1,21 [0,75; 1,93] 0,431	0,02 [-0,02; 0,06] 0,430
Fieber					
KESTREL, n (%)	6 (3,2)	2 (1,1)	3,03 [0,60; 15,22] 0,178	2,97 [0,61; 14,52] 0,179	0,02 [-0,01; 0,05] 0,155
KITE, n (%)	6 (3,4)	3 (1,7)	2,06 [0,51; 8,36] 0,313	2,02 [0,51; 7,96] 0,314	0,02 [-0,02; 0,05] 0,303
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,722	12 (3,3)	5 (1,4)	2,51 [0,86; 7,32] 0,093	2,40 [0,85; 6,76] 0,086	0,02 [-0,00; 0,04] 0,085
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
KESTREL, n (%)	19 (10,1)	12 (6,4)	1,63 [0,77; 3,46] 0,203	1,57 [0,78; 3,14] 0,205	0,04 [-0,02; 0,09] 0,199
KITE, n (%)	16 (8,9)	17 (9,4)	0,95 [0,46; 1,94] 0,881	0,95 [0,50; 1,82] 0,881	-0,00 [-0,06; 0,06] 0,881
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,306	35 (9,5)	29 (7,9)	1,25 [0,74; 2,10] 0,402	1,21 [0,75; 1,93] 0,432	0,02 [-0,02; 0,06] 0,431
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
KESTREL, n (%)	22 (11,6)	18 (9,6)	1,24 [0,64; 2,39] 0,527	1,21 [0,67; 2,18] 0,527	0,02 [-0,04; 0,08] 0,526

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
KITE, n (%)	10 (5,6)	16 (8,8)	0,61 [0,27; 1,38] 0,237	0,63 [0,29; 1,35] 0,238	-0,03 [-0,09; 0,02] 0,232
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,188	32 (8,7)	34 (9,2)	0,87 [0,52; 1,48] 0,617	0,94 [0,59; 1,49] 0,790	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,789
Husten					
KESTREL, n (%)	8 (4,2)	8 (4,3)	0,99 [0,36; 2,69] 0,983	0,99 [0,38; 2,58] 0,983	-0,00 [-0,04; 0,04] 0,983
KITE, n (%)	3 (1,7)	5 (2,8)	0,60 [0,14; 2,55] 0,489	0,61 [0,15; 2,50] 0,489	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,484
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,578	11 (3,0)	13 (3,5)	0,77 [0,32; 1,85] 0,566	0,84 [0,38; 1,86] 0,672	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,671
Herzerkrankungen					
KESTREL, n (%)	12 (6,3)	14 (7,5)	0,84 [0,38; 1,86] 0,664	0,85 [0,40; 1,78] 0,664	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,664
KITE, n (%)	6 (3,4)	11 (6,1)	0,54 [0,19; 1,48] 0,229	0,55 [0,21; 1,46] 0,231	-0,03 [-0,07; 0,02] 0,221
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,499	18 (4,9)	25 (6,8)	0,67 [0,35; 1,28] 0,228	0,72 [0,40; 1,29] 0,268	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,267
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
KESTREL, n (%)	9 (4,8)	10 (5,3)	0,89 [0,35; 2,23] 0,796	0,89 [0,37; 2,14] 0,796	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,795
KITE, n (%)	5 (2,8)	11 (6,1)	0,44 [0,15; 1,31] 0,140	0,46 [0,16; 1,30] 0,142	-0,03 [-0,08; 0,01] 0,129
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,341	14 (3,8)	21 (5,7)	0,63 [0,31; 1,28] 0,203	0,67 [0,34; 1,29] 0,225	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,224

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Anämie					
KESTREL, n (%)	7 (3,7)	7 (3,7)	0,99 [0,34; 2,88] 0,984	0,99 [0,35; 2,77] 0,984	-0,00 [-0,04; 0,04] 0,984
KITE, n (%)	4 (2,2)	7 (3,9)	0,57 [0,16; 1,98] 0,374	0,58 [0,17; 1,94] 0,375	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,367
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,508	11 (3,0)	14 (3,8)	0,75 [0,33; 1,71] 0,498	0,78 [0,36; 1,71] 0,540	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,540
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
KESTREL, n (%)	13 (6,9)	7 (3,7)	1,90 [0,74; 4,87] 0,182	1,84 [0,75; 4,50] 0,183	0,03 [-0,01; 0,08] 0,174
KITE, n (%)	8 (4,5)	9 (5,0)	0,89 [0,34; 2,37] 0,822	0,90 [0,35; 2,28] 0,822	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,822
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,276	21 (5,7)	16 (4,3)	1,31 [0,67; 2,59] 0,431	1,31 [0,70; 2,48] 0,401	0,01 [-0,02; 0,05] 0,400
Psychiatrische Erkrankungen					
KESTREL, n (%)	9 (4,8)	7 (3,7)	1,29 [0,47; 3,53] 0,625	1,27 [0,48; 3,35] 0,626	0,01 [-0,03; 0,05] 0,624
KITE, n (%)	5 (2,8)	5 (2,8)	1,01 [0,29; 3,56] 0,986	1,01 [0,30; 3,43] 0,986	0,00 [-0,03; 0,03] 0,986
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,771	14 (3,8)	12 (3,3)	1,14 [0,51; 2,55] 0,744	1,16 [0,55; 2,48] 0,694	0,01 [-0,02; 0,03] 0,694
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
KESTREL, n (%)	6 (3,2)	7 (3,7)	0,84 [0,28; 2,56] 0,763	0,85 [0,29; 2,48] 0,763	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,763
KITE, n (%)	5 (2,8)	4 (2,2)	1,27 [0,34; 4,81] 0,724	1,26 [0,35; 4,63] 0,724	0,01 [-0,03; 0,04] 0,723

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,642	11 (3,0)	11 (3,0)	1,03 [0,43; 2,45] 0,945	1,00 [0,44; 2,27] 0,997	-0,00 [-0,02; 0,02] 0,997

*: p <0,05, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, PT: Preferred Term nach MedDRA, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 16-1.1

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge nach SOC und PT, Woche 52					
Augenerkrankungen					
KESTREL, n (%)	67 (35,4)	66 (35,3)	1,01 [0,66; 1,54] 0,975	1,00 [0,76; 1,32] 0,975	0,00 [-0,10; 0,10] 0,975
KITE, n (%)	45 (25,1)	47 (26,0)	0,96 [0,60; 1,54] 0,857	0,97 [0,68; 1,38] 0,857	-0,01 [-0,10; 0,08] 0,857
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,877	112 (30,4)	113 (30,7)	0,98 [0,72; 1,35] 0,912	0,99 [0,80; 1,23] 0,923	-0,00 [-0,07; 0,06] 0,923

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Bindehautblutung					
KESTREL, n (%)	14 (7,4)	18 (9,6)	0,75 [0,36; 1,56] 0,442	0,77 [0,39; 1,50] 0,443	-0,02 [-0,08; 0,03] 0,441
KITE, n (%)	7 (3,9)	6 (3,3)	1,19 [0,39; 3,60] 0,762	1,18 [0,40; 3,44] 0,762	0,01 [-0,03; 0,04] 0,762
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,500	21 (5,7)	24 (6,5)	0,94 [0,49; 1,82] 0,854	0,87 [0,50; 1,53] 0,632	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,632
Katarakt					
KESTREL, n (%)	9 (4,8)	8 (4,3)	1,12 [0,42; 2,96] 0,821	1,11 [0,44; 2,82] 0,821	0,00 [-0,04; 0,05] 0,821
KITE, n (%)	4 (2,2)	6 (3,3)	0,67 [0,18; 2,40] 0,536	0,67 [0,19; 2,35] 0,536	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,532
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,529	13 (3,5)	14 (3,8)	0,87 [0,39; 1,93] 0,729	0,93 [0,44; 1,94] 0,839	-0,00 [-0,03; 0,02] 0,839
Trockenes Auge					
KESTREL, n (%)	5 (2,6)	3 (1,6)	1,67 [0,39; 7,08] 0,489	1,65 [0,40; 6,80] 0,489	0,01 [-0,02; 0,04] 0,483
KITE, n (%)	7 (3,9)	7 (3,9)	1,01 [0,35; 2,95] 0,983	1,01 [0,36; 2,82] 0,983	0,00 [-0,04; 0,04] 0,983
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,586	12 (3,3)	10 (2,7)	1,30 [0,53; 3,22] 0,564	1,20 [0,53; 2,75] 0,660	0,01 [-0,02; 0,03] 0,659
Mouches volantes					
KESTREL, n (%)	10 (5,3)	4 (2,1)	2,56 [0,79; 8,30] 0,118	2,47 [0,79; 7,75] 0,120	0,03 [-0,01; 0,07] 0,105
KITE, n (%)	2 (1,1)	3 (1,7)	0,67 [0,11; 4,06] 0,664	0,67 [0,11; 3,99] 0,664	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,661

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,223	12 (3,3)	7 (1,9)	1,33 [0,46; 3,86] 0,604	1,71 [0,68; 4,29] 0,249	0,01 [-0,01; 0,04] 0,248
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
KESTREL, n (%)	6 (3,2)	3 (1,6)	2,01 [0,50; 8,16] 0,328	1,98 [0,50; 7,80] 0,329	0,02 [-0,02; 0,05] 0,318
KITE, n (%)	9 (5,0)	4 (2,2)	2,34 [0,71; 7,75] 0,163	2,28 [0,71; 7,25] 0,165	0,03 [-0,01; 0,07] 0,152
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,871	15 (4,1)	7 (1,9)	2,17 [0,86; 5,46] 0,101	2,15 [0,89; 5,20] 0,083	0,02 [-0,00; 0,05] 0,082

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, PT: Preferred Term nach MedDRA, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 16-3.1

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, Woche 52					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
KESTREL, n (%)	61 (32,3)	45 (24,1)	1,50 [0,96; 2,37] 0,078	1,34 [0,97; 1,86] 0,079	0,08 [-0,01; 0,17] 0,075
KITE, n (%)	40 (22,3)	50 (27,6)	0,75 [0,47; 1,22] 0,248	0,81 [0,56; 1,16] 0,249	-0,05 [-0,14; 0,04] 0,246
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,040 *	101 (27,4)	95 (25,8)	1,07 [0,77; 1,49] 0,678	1,06 [0,84; 1,35] 0,621	0,02 [-0,05; 0,08] 0,621
Nasopharyngitis					
KESTREL, n (%)	16 (8,5)	13 (7,0)	1,24 [0,58; 2,65] 0,583	1,22 [0,60; 2,46] 0,583	0,02 [-0,04; 0,07] 0,582
KITE, n (%)	11 (6,1)	12 (6,6)	0,92 [0,40; 2,15] 0,851	0,93 [0,42; 2,05] 0,851	-0,00 [-0,06; 0,05] 0,851
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,612	27 (7,3)	25 (6,8)	1,07 [0,61; 1,89] 0,811	1,08 [0,64; 1,82] 0,777	0,01 [-0,03; 0,04] 0,776
Harnwegsinfektion					
KESTREL, n (%)	15 (7,9)	7 (3,7)	2,22 [0,88; 5,57] 0,090	2,12 [0,88; 5,08] 0,092	0,04 [-0,01; 0,09] 0,081
KITE, n (%)	0 (0,0)	3 (1,7)	n. b.	0,14 [0,01; 2,78] 0,200	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,081
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	15 (4,1)	10 (2,7)	n. b.	1,47 [0,68; 3,16] 0,324	0,01 [-0,01; 0,04] 0,315

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Bronchitis					
KESTREL, n (%)	5 (2,6)	4 (2,1)	1,24 [0,33; 4,70] 0,748	1,24 [0,34; 4,53] 0,749	0,01 [-0,03; 0,04] 0,748
KITE, n (%)	6 (3,4)	3 (1,7)	2,06 [0,51; 8,36] 0,313	2,02 [0,51; 7,96] 0,314	0,02 [-0,02; 0,05] 0,303
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,609	11 (3,0)	7 (1,9)	1,59 [0,61; 4,18] 0,346	1,57 [0,62; 4,01] 0,340	0,01 [-0,01; 0,03] 0,339
Grippe					
KESTREL, n (%)	6 (3,2)	3 (1,6)	2,01 [0,50; 8,16] 0,328	1,98 [0,50; 7,80] 0,329	0,02 [-0,02; 0,05] 0,318
KITE, n (%)	4 (2,2)	4 (2,2)	1,01 [0,25; 4,11] 0,987	1,01 [0,26; 3,98] 0,987	0,00 [-0,03; 0,03] 0,987
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,497	10 (2,7)	7 (1,9)	1,44 [0,53; 3,87] 0,474	1,43 [0,55; 3,72] 0,463	0,01 [-0,01; 0,03] 0,462
Infektion der oberen Atemwege					
KESTREL, n (%)	5 (2,6)	2 (1,1)	2,51 [0,48; 13,12] 0,274	2,47 [0,49; 12,59] 0,275	0,02 [-0,01; 0,04] 0,256
KITE, n (%)	5 (2,8)	2 (1,1)	2,57 [0,49; 13,43] 0,263	2,53 [0,50; 12,86] 0,264	0,02 [-0,01; 0,05] 0,246
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,985	10 (2,7)	4 (1,1)	2,54 [0,79; 8,18] 0,118	2,50 [0,79; 7,90] 0,106	0,02 [-0,00; 0,04] 0,105
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
KESTREL, n (%)	35 (18,5)	18 (9,6)	2,13 [1,16; 3,92] 0,015 *	1,92 [1,13; 3,27] 0,016 *	0,09 [0,02; 0,16] 0,012 *
KITE, n (%)	17 (9,5)	19 (10,5)	0,89 [0,45; 1,78] 0,752	0,90 [0,49; 1,68] 0,752	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,752

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,064	52 (14,1)	37 (10,1)	1,39 [0,88; 2,21] 0,156	1,40 [0,94; 2,09] 0,091	0,04 [-0,01; 0,09] 0,091
Gefäßerkrankungen					
KESTREL, n (%)	24 (12,7)	22 (11,8)	1,09 [0,59; 2,02] 0,782	1,08 [0,63; 1,86] 0,782	0,01 [-0,06; 0,08] 0,782
KITE, n (%)	24 (13,4)	18 (9,9)	1,40 [0,73; 2,68] 0,308	1,35 [0,76; 2,40] 0,309	0,03 [-0,03; 0,10] 0,306
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,583	48 (13,0)	40 (10,9)	1,23 [0,79; 1,93] 0,358	1,20 [0,81; 1,78] 0,365	0,02 [-0,03; 0,07] 0,364
Hypertonie					
KESTREL, n (%)	17 (9,0)	16 (8,6)	1,06 [0,52; 2,16] 0,881	1,05 [0,55; 2,02] 0,881	0,00 [-0,05; 0,06] 0,881
KITE, n (%)	13 (7,3)	10 (5,5)	1,34 [0,57; 3,14] 0,502	1,31 [0,59; 2,92] 0,502	0,02 [-0,03; 0,07] 0,500
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,676	30 (8,2)	26 (7,1)	1,19 [0,68; 2,06] 0,545	1,15 [0,70; 1,91] 0,583	0,01 [-0,03; 0,05] 0,582
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
KESTREL, n (%)	27 (14,3)	19 (10,2)	1,47 [0,79; 2,75] 0,224	1,41 [0,81; 2,44] 0,225	0,04 [-0,02; 0,11] 0,221
KITE, n (%)	17 (9,5)	21 (11,6)	0,80 [0,41; 1,57] 0,516	0,82 [0,45; 1,50] 0,517	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,515
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,193	44 (12,0)	40 (10,9)	1,09 [0,69; 1,73] 0,707	1,10 [0,73; 1,65] 0,646	0,01 [-0,04; 0,06] 0,646
Diarrhö					
KESTREL, n (%)	6 (3,2)	4 (2,1)	1,50 [0,42; 5,40] 0,535	1,48 [0,43; 5,17] 0,536	0,01 [-0,02; 0,04] 0,532

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
KITE, n (%)	3 (1,7)	6 (3,3)	0,50 [0,12; 2,02] 0,328	0,51 [0,13; 1,99] 0,329	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,318
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,254	9 (2,4)	10 (2,7)	0,87 [0,34; 2,25] 0,779	0,90 [0,37; 2,19] 0,816	-0,00 [-0,03; 0,02] 0,816
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
KESTREL, n (%)	14 (7,4)	17 (9,1)	0,80 [0,38; 1,67] 0,554	0,81 [0,41; 1,60] 0,554	-0,02 [-0,07; 0,04] 0,553
KITE, n (%)	10 (5,6)	23 (12,7)	0,41 [0,19; 0,88] 0,023 *	0,44 [0,22; 0,90] 0,024 *	-0,07 [-0,13; -0,01] 0,018 *
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,215	24 (6,5)	40 (10,9)	0,57 [0,34; 0,98] 0,042 *	0,60 [0,37; 0,98] 0,037 *	-0,04 [-0,08; -0,00] 0,036 *
Untersuchungen					
KESTREL, n (%)	15 (7,9)	17 (9,1)	0,86 [0,42; 1,78] 0,689	0,87 [0,45; 1,70] 0,689	-0,01 [-0,07; 0,04] 0,688
KITE, n (%)	18 (10,1)	21 (11,6)	0,85 [0,44; 1,66] 0,637	0,87 [0,48; 1,57] 0,637	-0,02 [-0,08; 0,05] 0,637
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,981	33 (9,0)	38 (10,3)	0,86 [0,52; 1,40] 0,540	0,87 [0,56; 1,35] 0,537	-0,01 [-0,06; 0,03] 0,536
Erkrankungen des Nervensystems					
KESTREL, n (%)	17 (9,0)	18 (9,6)	0,93 [0,46; 1,86] 0,833	0,93 [0,50; 1,76] 0,833	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,833
KITE, n (%)	16 (8,9)	19 (10,5)	0,84 [0,42; 1,68] 0,618	0,85 [0,45; 1,60] 0,618	-0,02 [-0,08; 0,05] 0,617
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,838	33 (9,0)	37 (10,1)	0,88 [0,54; 1,45] 0,619	0,89 [0,57; 1,39] 0,616	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,616

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Kopfschmerz					
KESTREL, n (%)	7 (3,7)	2 (1,1)	3,56 [0,73; 17,34] 0,117	3,46 [0,73; 16,45] 0,118	0,03 [-0,00; 0,06] 0,093
KITE, n (%)	6 (3,4)	5 (2,8)	1,22 [0,37; 4,07] 0,746	1,21 [0,38; 3,90] 0,746	0,01 [-0,03; 0,04] 0,745
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,292	13 (3,5)	7 (1,9)	2,11 [0,77; 5,73] 0,145	1,86 [0,75; 4,62] 0,173	0,02 [-0,01; 0,04] 0,172
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
KESTREL, n (%)	16 (8,5)	13 (7,0)	1,24 [0,58; 2,65] 0,583	1,22 [0,60; 2,46] 0,583	0,02 [-0,04; 0,07] 0,582
KITE, n (%)	19 (10,6)	15 (8,3)	1,31 [0,65; 2,68] 0,451	1,28 [0,67; 2,44] 0,452	0,02 [-0,04; 0,08] 0,450
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,910	35 (9,5)	28 (7,6)	1,27 [0,76; 2,15] 0,362	1,25 [0,78; 2,01] 0,354	0,02 [-0,02; 0,06] 0,354
Fieber					
KESTREL, n (%)	6 (3,2)	2 (1,1)	3,03 [0,60; 15,22] 0,178	2,97 [0,61; 14,52] 0,179	0,02 [-0,01; 0,05] 0,155
KITE, n (%)	6 (3,4)	3 (1,7)	2,06 [0,51; 8,36] 0,313	2,02 [0,51; 7,96] 0,314	0,02 [-0,02; 0,05] 0,303
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,722	12 (3,3)	5 (1,4)	2,51 [0,86; 7,32] 0,093	2,40 [0,85; 6,76] 0,086	0,02 [-0,00; 0,04] 0,085
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
KESTREL, n (%)	19 (10,1)	12 (6,4)	1,63 [0,77; 3,46] 0,203	1,57 [0,78; 3,14] 0,205	0,04 [-0,02; 0,09] 0,199
KITE, n (%)	16 (8,9)	17 (9,4)	0,95 [0,46; 1,94] 0,881	0,95 [0,50; 1,82] 0,881	-0,00 [-0,06; 0,06] 0,881

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,306	35 (9,5)	29 (7,9)	1,25 [0,74; 2,10] 0,402	1,21 [0,75; 1,93] 0,432	0,02 [-0,02; 0,06] 0,431
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
KESTREL, n (%)	22 (11,6)	18 (9,6)	1,24 [0,64; 2,39] 0,527	1,21 [0,67; 2,18] 0,527	0,02 [-0,04; 0,08] 0,526
KITE, n (%)	10 (5,6)	16 (8,8)	0,61 [0,27; 1,38] 0,237	0,63 [0,29; 1,35] 0,238	-0,03 [-0,09; 0,02] 0,232
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,188	32 (8,7)	34 (9,2)	0,87 [0,52; 1,48] 0,617	0,94 [0,59; 1,49] 0,790	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,789
Husten					
KESTREL, n (%)	8 (4,2)	8 (4,3)	0,99 [0,36; 2,69] 0,983	0,99 [0,38; 2,58] 0,983	-0,00 [-0,04; 0,04] 0,983
KITE, n (%)	3 (1,7)	5 (2,8)	0,60 [0,14; 2,55] 0,489	0,61 [0,15; 2,50] 0,489	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,484
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,578	11 (3,0)	13 (3,5)	0,77 [0,32; 1,85] 0,566	0,84 [0,38; 1,86] 0,672	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,671
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
KESTREL, n (%)	14 (7,4)	19 (10,2)	0,71 [0,34; 1,46] 0,347	0,73 [0,38; 1,41] 0,348	-0,03 [-0,08; 0,03] 0,345
KITE, n (%)	14 (7,8)	9 (5,0)	1,62 [0,68; 3,85] 0,273	1,57 [0,70; 3,54] 0,274	0,03 [-0,02; 0,08] 0,269
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,149	28 (7,6)	28 (7,6)	1,06 [0,61; 1,86] 0,833	1,00 [0,60; 1,65] 0,995	-0,00 [-0,04; 0,04] 0,995
Herzerkrankungen					
KESTREL, n (%)	12 (6,3)	14 (7,5)	0,84 [0,38; 1,86] 0,664	0,85 [0,40; 1,78] 0,664	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,664

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
KITE, n (%)	6 (3,4)	11 (6,1)	0,54 [0,19; 1,48] 0,229	0,55 [0,21; 1,46] 0,231	-0,03 [-0,07; 0,02] 0,221
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,499	18 (4,9)	25 (6,8)	0,67 [0,35; 1,28] 0,228	0,72 [0,40; 1,29] 0,268	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,267
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
KESTREL, n (%)	9 (4,8)	10 (5,3)	0,89 [0,35; 2,23] 0,796	0,89 [0,37; 2,14] 0,796	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,795
KITE, n (%)	5 (2,8)	11 (6,1)	0,44 [0,15; 1,31] 0,140	0,46 [0,16; 1,30] 0,142	-0,03 [-0,08; 0,01] 0,129
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,341	14 (3,8)	21 (5,7)	0,63 [0,31; 1,28] 0,203	0,67 [0,34; 1,29] 0,225	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,224
Anämie					
KESTREL, n (%)	7 (3,7)	7 (3,7)	0,99 [0,34; 2,88] 0,984	0,99 [0,35; 2,77] 0,984	-0,00 [-0,04; 0,04] 0,984
KITE, n (%)	4 (2,2)	7 (3,9)	0,57 [0,16; 1,98] 0,374	0,58 [0,17; 1,94] 0,375	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,367
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,508	11 (3,0)	14 (3,8)	0,75 [0,33; 1,71] 0,498	0,78 [0,36; 1,71] 0,540	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,540
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
KESTREL, n (%)	13 (6,9)	7 (3,7)	1,90 [0,74; 4,87] 0,182	1,84 [0,75; 4,50] 0,183	0,03 [-0,01; 0,08] 0,174
KITE, n (%)	8 (4,5)	9 (5,0)	0,89 [0,34; 2,37] 0,822	0,90 [0,35; 2,28] 0,822	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,822
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,276	21 (5,7)	16 (4,3)	1,31 [0,67; 2,59] 0,431	1,31 [0,70; 2,48] 0,401	0,01 [-0,02; 0,05] 0,400

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Psychiatrische Erkrankungen					
KESTREL, n (%)	9 (4,8)	7 (3,7)	1,29 [0,47; 3,53] 0,625	1,27 [0,48; 3,35] 0,626	0,01 [-0,03; 0,05] 0,624
KITE, n (%)	5 (2,8)	5 (2,8)	1,01 [0,29; 3,56] 0,986	1,01 [0,30; 3,43] 0,986	0,00 [-0,03; 0,03] 0,986
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,771	14 (3,8)	12 (3,3)	1,14 [0,51; 2,55] 0,744	1,16 [0,55; 2,48] 0,694	0,01 [-0,02; 0,03] 0,694
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
KESTREL, n (%)	5 (2,6)	7 (3,7)	0,70 [0,22; 2,24] 0,547	0,71 [0,23; 2,19] 0,547	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,545
KITE, n (%)	5 (2,8)	4 (2,2)	1,27 [0,34; 4,81] 0,724	1,26 [0,35; 4,63] 0,724	0,01 [-0,03; 0,04] 0,723
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,507	10 (2,7)	11 (3,0)	0,94 [0,39; 2,27] 0,885	0,91 [0,39; 2,11] 0,823	-0,00 [-0,03; 0,02] 0,822

*: p <0,05, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, PT: Preferred Term nach MedDRA, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 16-5.1

b. SUE nach SOC und PT: gesamt, okular am Studienauge, nicht-okular

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, Woche 52					
Herzerkrankungen					
KESTREL, n (%)	9 (4,8)	8 (4,3)	1,12 [0,42; 2,96] 0,821	1,11 [0,44; 2,82] 0,821	0,00 [-0,04; 0,05] 0,821
KITE, n (%)	3 (1,7)	10 (5,5)	0,29 [0,08; 1,08] 0,065	0,30 [0,08; 1,08] 0,066	-0,04 [-0,08; -0,00] 0,048 *
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,106	12 (3,3)	18 (4,9)	0,58 [0,26; 1,30] 0,186	0,67 [0,32; 1,36] 0,262	-0,02 [-0,04; 0,01] 0,262
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
KESTREL, n (%)	7 (3,7)	6 (3,2)	1,16 [0,38; 3,52] 0,793	1,15 [0,40; 3,37] 0,793	0,00 [-0,03; 0,04] 0,793
KITE, n (%)	6 (3,4)	9 (5,0)	0,66 [0,23; 1,90] 0,445	0,67 [0,25; 1,85] 0,445	-0,02 [-0,06; 0,03] 0,441
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,473	13 (3,5)	15 (4,1)	0,88 [0,41; 1,90] 0,748	0,87 [0,42; 1,80] 0,702	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,702
Erkrankungen des Nervensystems					
KESTREL, n (%)	2 (1,1)	8 (4,3)	0,24 [0,05; 1,14] 0,073	0,25 [0,05; 1,15] 0,075	-0,03 [-0,06; 0,00] 0,052
KITE, n (%)	5 (2,8)	5 (2,8)	1,01 [0,29; 3,56] 0,986	1,01 [0,30; 3,43] 0,986	0,00 [-0,03; 0,03] 0,986
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,159	7 (1,9)	13 (3,5)	0,48 [0,18; 1,33] 0,159	0,54 [0,22; 1,34] 0,174	-0,02 [-0,04; 0,01] 0,174

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Gefäßerkrankungen					
KESTREL, n (%)	7 (3,7)	4 (2,1)	1,76 [0,51; 6,11] 0,374	1,73 [0,52; 5,82] 0,375	0,02 [-0,02; 0,05] 0,367
KITE, n (%)	4 (2,2)	2 (1,1)	2,05 [0,37; 11,31] 0,412	2,02 [0,38; 10,90] 0,413	0,01 [-0,02; 0,04] 0,403
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,889	11 (3,0)	6 (1,6)	1,89 [0,66; 5,42] 0,234	1,83 [0,68; 4,89] 0,222	0,01 [-0,01; 0,04] 0,221
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
KESTREL, n (%)	4 (2,1)	6 (3,2)	0,65 [0,18; 2,35] 0,514	0,66 [0,19; 2,30] 0,514	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,511
KITE, n (%)	2 (1,1)	4 (2,2)	0,50 [0,09; 2,76] 0,427	0,51 [0,09; 2,73] 0,428	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,417
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,807	6 (1,6)	10 (2,7)	0,57 [0,20; 1,66] 0,304	0,60 [0,22; 1,63] 0,310	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,309

*: p <0,05, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, PT: Preferred Term nach MedDRA, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 17-1.1

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, Woche 52					
Herzerkrankungen					
KESTREL, n (%)	9 (4,8)	8 (4,3)	1,12 [0,42; 2,96] 0,821	1,11 [0,44; 2,82] 0,821	0,00 [-0,04; 0,05] 0,821
KITE, n (%)	3 (1,7)	10 (5,5)	0,29 [0,08; 1,08] 0,065	0,30 [0,08; 1,08] 0,066	-0,04 [-0,08; -0,00] 0,048 *
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,106	12 (3,3)	18 (4,9)	0,58 [0,26; 1,30] 0,186	0,67 [0,32; 1,36] 0,262	-0,02 [-0,04; 0,01] 0,262
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
KESTREL, n (%)	7 (3,7)	5 (2,7)	1,40 [0,44; 4,49] 0,572	1,39 [0,45; 4,29] 0,572	0,01 [-0,03; 0,05] 0,570
KITE, n (%)	5 (2,8)	8 (4,4)	0,62 [0,20; 1,94] 0,412	0,63 [0,21; 1,89] 0,413	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,407
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,328	12 (3,3)	13 (3,5)	0,94 [0,42; 2,12] 0,882	0,92 [0,43; 2,00] 0,840	-0,00 [-0,03; 0,02] 0,840
Erkrankungen des Nervensystems					
KESTREL, n (%)	2 (1,1)	8 (4,3)	0,24 [0,05; 1,14] 0,073	0,25 [0,05; 1,15] 0,075	-0,03 [-0,06; 0,00] 0,052
KITE, n (%)	5 (2,8)	5 (2,8)	1,01 [0,29; 3,56] 0,986	1,01 [0,30; 3,43] 0,986	0,00 [-0,03; 0,03] 0,986
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,159	7 (1,9)	13 (3,5)	0,48 [0,18; 1,33] 0,159	0,54 [0,22; 1,34] 0,174	-0,02 [-0,04; 0,01] 0,174

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Gefäßerkrankungen					
KESTREL, n (%)	7 (3,7)	4 (2,1)	1,76 [0,51; 6,11] 0,374	1,73 [0,52; 5,82] 0,375	0,02 [-0,02; 0,05] 0,367
KITE, n (%)	4 (2,2)	2 (1,1)	2,05 [0,37; 11,31] 0,412	2,02 [0,38; 10,90] 0,413	0,01 [-0,02; 0,04] 0,403
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,889	11 (3,0)	6 (1,6)	1,89 [0,66; 5,42] 0,234	1,83 [0,68; 4,89] 0,222	0,01 [-0,01; 0,04] 0,221
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
KESTREL, n (%)	4 (2,1)	6 (3,2)	0,65 [0,18; 2,35] 0,514	0,66 [0,19; 2,30] 0,514	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,511
KITE, n (%)	2 (1,1)	4 (2,2)	0,50 [0,09; 2,76] 0,427	0,51 [0,09; 2,73] 0,428	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,417
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,807	6 (1,6)	10 (2,7)	0,57 [0,20; 1,66] 0,304	0,60 [0,22; 1,63] 0,310	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,309

*: p <0,05, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, PT: Preferred Term nach MedDRA, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 17-5.1

c. Schwere UE nach SOC und PT: gesamt, okular am Studienauge, nicht-okular

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, Woche 52					
Augenerkrankungen					
KESTREL, n (%)	4 (2,1)	10 (5,3)	0,38 [0,12; 1,24] 0,110	0,40 [0,13; 1,24] 0,112	-0,03 [-0,07; 0,01] 0,098
KITE, n (%)	4 (2,2)	2 (1,1)	2,05 [0,37; 11,31] 0,412	2,02 [0,38; 10,90] 0,413	0,01 [-0,02; 0,04] 0,403
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,114	8 (2,2)	12 (3,3)	0,87 [0,31; 2,44] 0,791	0,66 [0,28; 1,60] 0,359	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,360
Herzerkrankungen					
KESTREL, n (%)	8 (4,2)	4 (2,1)	2,02 [0,60; 6,83] 0,257	1,98 [0,61; 6,46] 0,258	0,02 [-0,01; 0,06] 0,247
KITE, n (%)	3 (1,7)	3 (1,7)	1,01 [0,20; 5,08] 0,989	1,01 [0,21; 4,94] 0,989	0,00 [-0,03; 0,03] 0,989
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,502	11 (3,0)	7 (1,9)	1,44 [0,53; 3,94] 0,477	1,57 [0,61; 4,00] 0,344	0,01 [-0,01; 0,03] 0,343

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, PT: Preferred Term nach MedDRA, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 18-1.1

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche nicht-okulare schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, Woche 52					
Herzerkrankungen					
KESTREL, n (%)	8 (4,2)	4 (2,1)	2,02 [0,60; 6,83] 0,257	1,98 [0,61; 6,46] 0,258	0,02 [-0,01; 0,06] 0,247
KITE, n (%)	3 (1,7)	3 (1,7)	1,01 [0,20; 5,08] 0,989	1,01 [0,21; 4,94] 0,989	0,00 [-0,03; 0,03] 0,989
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,502	11 (3,0)	7 (1,9)	1,44 [0,53; 3,94] 0,477	1,57 [0,61; 4,00] 0,344	0,01 [-0,01; 0,03] 0,343

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, PT: Preferred Term nach MedDRA, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 18-5.1

d. Zusammenfassung

Bei den Auswertungen der UE nach SOC und PT (gesamt, okular am Studienauge und nicht-okular) ergaben sich bei keinem PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-55, Tabelle 4-56, Tabelle 4-57).

Bei den folgenden zwei SOC (gesamte und nicht-okulare UE) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-55, Tabelle 4-57):

- Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
    - KITE-Studie: statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brolucizumab (RR = 0,44, p-Wert = 0,024)
    - KESTREL-Studie: kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
    - KESTREL-Studie: statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Aflibercept (RR = 1,92, p-Wert = 0,016)
    - KITE-Studie: kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

Bei den Auswertungen der SUE und schweren UE nach SOC und PT (gesamt, okular am Studienauge und nicht-okular) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-58, Tabelle 4-59, Tabelle 4-60, Tabelle 4-61).

Bei den okularen SUE am Studienauge und okularen schweren UE am Studienauge nach SOC und PT waren die Häufigkeiten der Ereignisse zu gering, sodass keine Ergebnisse dargestellt wurden (vgl. Anforderungen Tabelle 4-40).

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.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, sind die beiden Studien KESTREL und KITE medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien in den Tabellen dargestellt (Tabelle 4-55, Tabelle 4-56, Tabelle 4-57, Tabelle 4-58, Tabelle 4-59, Tabelle 4-60, Tabelle 4-61).

In der Meta-Analyse wurde bei einem UE nach SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Brolucizumab festgestellt:

- Jegliche UE und nicht-okulare UE nach SOC: „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (Tabelle 4-55, Tabelle 4-57):
    - statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brolucizumab (RR = 0,60, p-Wert = 0,037)

Unter Brolucizumab war somit das relative Risiko für ein UE der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ statistisch signifikant verringert. Bei allen anderen Ergebnissen der Meta-Analyse zu den UE nach SOC und PT konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT

a. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT: gesamt, okular am Studienauge, nicht-okular

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	KESTREL		KITE	
Jegliche unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT (SAF)	Brolucizumab N = 189	Aflibercept N = 187	Brolucizumab N = 179	Aflibercept N = 181
N'	189	187	179	181
Augenerkrankungen, n (%)	3 (1,6)	1 (0,5)	3 (1,7)	3 (1,7)
Uveitis, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,6)
Diabetisches Retinaödem, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenentzündung, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Iritis, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aneurysma der Retina, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Verschluss einer Netzhautarterie, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)	2 (1,1)
Adenokarzinom, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Karzinom der Bronchien, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

	KESTREL		KITE	
Jegliche unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT (SAF)	Brolucizumab N = 189	Aflibercept N = 187	Brolucizumab N = 179	Aflibercept N = 181
Kolonkarzinom, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Pankreaskarzinom, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Waldenström Makroglobulinämie, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Herzerkrankungen, n (%)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,6)	0 (0,0)
akuter Myokardinfarkt, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
koronare Herzerkrankung, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,6)
Endophthalmitis, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
COVID-19, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (1,1)	1 (0,6)
Bickerstaff-Enzephalitis, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Kleinhirnblutung, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Schlaganfall im Kleinhirn, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Ischämischer Schlaganfall, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Chronische Nierenerkrankung, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Nierenversagen, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Anaphylaktische Reaktion, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Subdurales Hämatom, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Diabetes mellitus ungenügend eingestellt, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

	KESTREL		KITE	
Jegliche unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT (SAF)	Brolucizumab N = 189	Aflibercept N = 187	Brolucizumab N = 179	Aflibercept N = 181
Verwirrtheitszustand, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, PT: Preferred Term nach MedDRA, SAF: Safety Set, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 19.1

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	KESTREL		KITE	
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT (SAF)	Brolucizumab N = 189	Aflibercept N = 187	Brolucizumab N = 179	Aflibercept N = 181
N'	189	187	179	181
Augenerkrankungen, n (%)	3 (1,6)	1 (0,5)	3 (1,7)	3 (1,7)
Uveitis, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,6)
Diabetisches Retinaödem, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenentzündung, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Iritis, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aneurysma der Retina, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Verschluss einer Netzhautarterie, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Endophthalmitis, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, PT: Preferred Term nach MedDRA, SAF: Safety Set, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 19.3

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	KESTREL		KITE	
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT (SAF)	Brolucizumab N = 189	Aflibercept N = 187	Brolucizumab N = 179	Aflibercept N = 181
N'	189	187	179	181
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)	2 (1,1)
Adenokarzinom, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Karzinom der Bronchien, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Kolonkarzinom, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Pankreaskarzinom, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Waldenström Makroglobulinämie, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Herzerkrankungen, n (%)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,6)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Koronare Herzerkrankung, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (1,1)	1 (0,6)
Bickerstaff-Enzephalitis, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Kleinhirnblutung, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Schlaganfall im Kleinhirn, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Ischämischer Schlaganfall, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Chronische Nierenerkrankung, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Nierenversagen, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Anaphylaktische Reaktion, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
COVID-19, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)

	KESTREL		KITE	
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT (SAF)	Brolucizumab N = 189	Aflibercept N = 187	Brolucizumab N = 179	Aflibercept N = 181
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Subdurales Hämatom, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Diabetes mellitus ungenügend eingestellt, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verwirrtheitszustand, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, PT: Preferred Term nach MedDRA, SAF: Safety Set, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 19.5

b. Zusammenfassung

Insgesamt brachen 4 (2,1%) Patienten aus dem Brolucizumab- und 6 (3,2 %) Patienten aus dem Aflibercept-Arm in der KESTREL-Studie die Studienmedikation aufgrund von UE ab. In der KITE-Studie brachen jeweils 7 (3,9 %) Patienten aus beiden Studienarmen die Studienmedikation aufgrund von UE ab (Tabelle 4-17).

Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Studienmedikation fielen in beiden Studien unter die SOC „Augenerkrankungen“. In der KESTREL-Studie brachen 3 Patienten aus dem Brolucizumab-Arm und 1 Patient aus dem Aflibercept-Arm die Studienmedikation aufgrund von Augenerkrankungen ab. In der KITE-Studie brachen aus beiden Studienarmen jeweils 3 Patienten die Studienmedikation aufgrund von Augenerkrankungen ab. Bei den zur SOC „Augenerkrankungen“ zugehörigen PT wurden dabei in der KESTREL-Studie im Brolucizumab-Arm „Uveitis“, „diabetisches Retinaödem“ und „Augenentzündung“ jeweils einmal als Grund angegeben. Im Aflibercept-Arm wurde „Iritis“ einmal als Grund angegeben. In der KITE-Studie wurde im Brolucizumab-Arm zweimal „Uveitis“ und einmal „Verschluss einer Netzhautarterie“ als Grund auf PT-Ebene angegeben. Im Aflibercept-Arm wurde „Uveitis“, „Aneurysma der Retina“ und „Verschluss einer Netzhautarterie“ jeweils einmal als Grund angegeben.

Bei allen weiteren Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE auf SOC und PT-Ebene wurden pro Behandlungsarm und Studie jeweils weniger als drei Ereignisse berichtet. Alle Gründe für die Abbrüche der Studienmedikation auf SOC und PT-Ebene sind detailliert in Tabelle 4-62, Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64 aufgelistet.

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.

Laut den Vorgaben des G-BA müssen die Abbruchgründe auf SOC- und PT-Ebene nur deskriptiv dargestellt werden. Es wurde daher keine Meta-Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

UE von besonderem Interesse nach Schweregrad

a. UE von besonderem Interesse nach Schweregrad: gesamt, okular am Studienauge

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Schweregrad (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Schweregrad, Woche 52					
Endophthalmitis					
KESTREL, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	n. b.	0,33 [0,01; 8,05] 0,496	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316
KITE, n (%)	1 (0,6)	1 (0,6)	1,01 [0,06; 16,29] 0,994	1,01 [0,06; 16,04] 0,994	0,00 [-0,02; 0,02] 0,994
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	1 (0,3)	2 (0,5)	n. b.	0,60 [0,08; 4,51] 0,617	-0,00 [-0,01; 0,01] 0,565
Endophthalmitis schwer					
KESTREL, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	n. b.	0,33 [0,01; 8,05] 0,496	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316
KITE, n (%)	1 (0,6)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,97] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	1 (0,3)	1 (0,3)	n. b.	1,00 [0,14; 7,04] 1,000	0,00 [-0,01; 0,01] 1,000
Endophthalmitis schwerwiegend					
KESTREL, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	n. b.	0,33 [0,01; 8,05] 0,496	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316
KITE, n (%)	1 (0,6)	1 (0,6)	1,01 [0,06; 16,29] 0,994	1,01 [0,06; 16,04] 0,994	0,00 [-0,02; 0,02] 0,994

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Schweregrad (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	1 (0,3)	2 (0,5)	n. b.	0,60 [0,08; 4,51] 0,617	-0,00 [-0,01; 0,01] 0,565
Intraokulare Entzündung					
KESTREL, n (%)	7 (3,7)	1 (0,5)	7,15 [0,87; 58,72] 0,067	6,93 [0,86; 55,74] 0,069	0,03 [0,00; 0,06] 0,032 *
KITE, n (%)	4 (2,2)	3 (1,7)	1,36 [0,30; 6,15] 0,693	1,35 [0,31; 5,94] 0,693	0,01 [-0,02; 0,03] 0,692
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,209	11 (3,0)	4 (1,1)	3,17 [0,86; 11,67] 0,083	2,75 [0,88; 8,60] 0,068	0,02 [-0,00; 0,04] 0,067
Intraokulare Entzündung schwer					
KESTREL, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
KITE, n (%)	2 (1,1)	0 (0,0)	n. b.	5,06 [0,24; 104,57] 0,294	0,01 [-0,00; 0,03] 0,155
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	2 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	5,06 [0,24; 104,57] 0,243	0,01 [-0,00; 0,01] 0,155
Intraokulare Entzündung schwerwiegend					
KESTREL, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
KITE, n (%)	1 (0,6)	1 (0,6)	1,01 [0,06; 16,29] 0,994	1,01 [0,06; 16,04] 0,994	0,00 [-0,02; 0,02] 0,994
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	1 (0,3)	1 (0,3)	n. b.	1,01 [0,06; 16,04] 0,994	0,00 [-0,01; 0,01] 0,994
Retinaler Gefäßverschluss					
KESTREL, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	2,97 [0,12; 72,41] 0,504	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
KITE, n (%)	1 (0,6)	3 (1,7)	0,33 [0,03; 3,24] 0,343	0,34 [0,04; 3,21] 0,344	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,318

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Schweregrad (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	2 (0,5)	3 (0,8)	n. b.	0,72 [0,14; 3,63] 0,686	-0,00 [-0,01; 0,01] 0,659
Retinaler Gefäßverschluss schwer					
KESTREL, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
KITE, n (%)	1 (0,6)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,97] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	1 (0,3)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,97] 0,474	0,00 [-0,00; 0,01] 0,315
Retinaler Gefäßverschluss schwerwiegend					
KESTREL, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
KITE, n (%)	1 (0,6)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,97] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	1 (0,3)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,97] 0,474	0,00 [-0,00; 0,01] 0,315

*: p <0,05, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 20-1.1

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse am Studienauge nach Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse am Studienauge nach Schweregrad (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse am Studienauge nach Schweregrad, Woche 52					
Endophthalmitis					
KESTREL, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	n. b.	0,33 [0,01; 8,05] 0,496	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316
KITE, n (%)	1 (0,6)	1 (0,6)	1,01 [0,06; 16,29] 0,994	1,01 [0,06; 16,04] 0,994	0,00 [-0,02; 0,02] 0,994
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	1 (0,3)	2 (0,5)	n. b.	0,60 [0,08; 4,51] 0,617	-0,00 [-0,01; 0,01] 0,565
Endophthalmitis schwer					
KESTREL, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	n. b.	0,33 [0,01; 8,05] 0,496	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316
KITE, n (%)	1 (0,6)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,97] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	1 (0,3)	1 (0,3)	n. b.	1,00 [0,14; 7,04] 1,000	0,00 [-0,01; 0,01] 1,000
Endophthalmitis schwerwiegend					
KESTREL, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	n. b.	0,33 [0,01; 8,05] 0,496	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,316
KITE, n (%)	1 (0,6)	1 (0,6)	1,01 [0,06; 16,29] 0,994	1,01 [0,06; 16,04] 0,994	0,00 [-0,02; 0,02] 0,994

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse am Studienauge nach Schweregrad (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	1 (0,3)	2 (0,5)	n. b.	0,60 [0,08; 4,51] 0,617	-0,00 [-0,01; 0,01] 0,565
Intraokulare Entzündung					
KESTREL, n (%)	7 (3,7)	1 (0,5)	7,15 [0,87; 58,72] 0,067	6,93 [0,86; 55,74] 0,069	0,03 [0,00; 0,06] 0,032 *
KITE, n (%)	3 (1,7)	3 (1,7)	1,01 [0,20; 5,08] 0,989	1,01 [0,21; 4,94] 0,989	0,00 [-0,03; 0,03] 0,989
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,148	10 (2,7)	4 (1,1)	2,74 [0,72; 10,41] 0,138	2,50 [0,79; 7,94] 0,106	0,02 [-0,00; 0,04] 0,105
Intraokulare Entzündung schwer					
KESTREL, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
KITE, n (%)	2 (1,1)	0 (0,0)	n. b.	5,06 [0,24; 104,57] 0,294	0,01 [-0,00; 0,03] 0,155
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	2 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	5,06 [0,24; 104,57] 0,243	0,01 [-0,00; 0,01] 0,155
Intraokulare Entzündung schwerwiegend					
KESTREL, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
KITE, n (%)	1 (0,6)	1 (0,6)	1,01 [0,06; 16,29] 0,994	1,01 [0,06; 16,04] 0,994	0,00 [-0,02; 0,02] 0,994
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	1 (0,3)	1 (0,3)	n. b.	1,01 [0,06; 16,04] 0,994	0,00 [-0,01; 0,01] 0,994
Retinaler Gefäßverschluss					
KESTREL, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	2,97 [0,12; 72,41] 0,504	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
KITE, n (%)	1 (0,6)	1 (0,6)	1,01 [0,06; 16,29] 0,994	1,01 [0,06; 16,04] 0,994	0,00 [-0,02; 0,02] 0,994

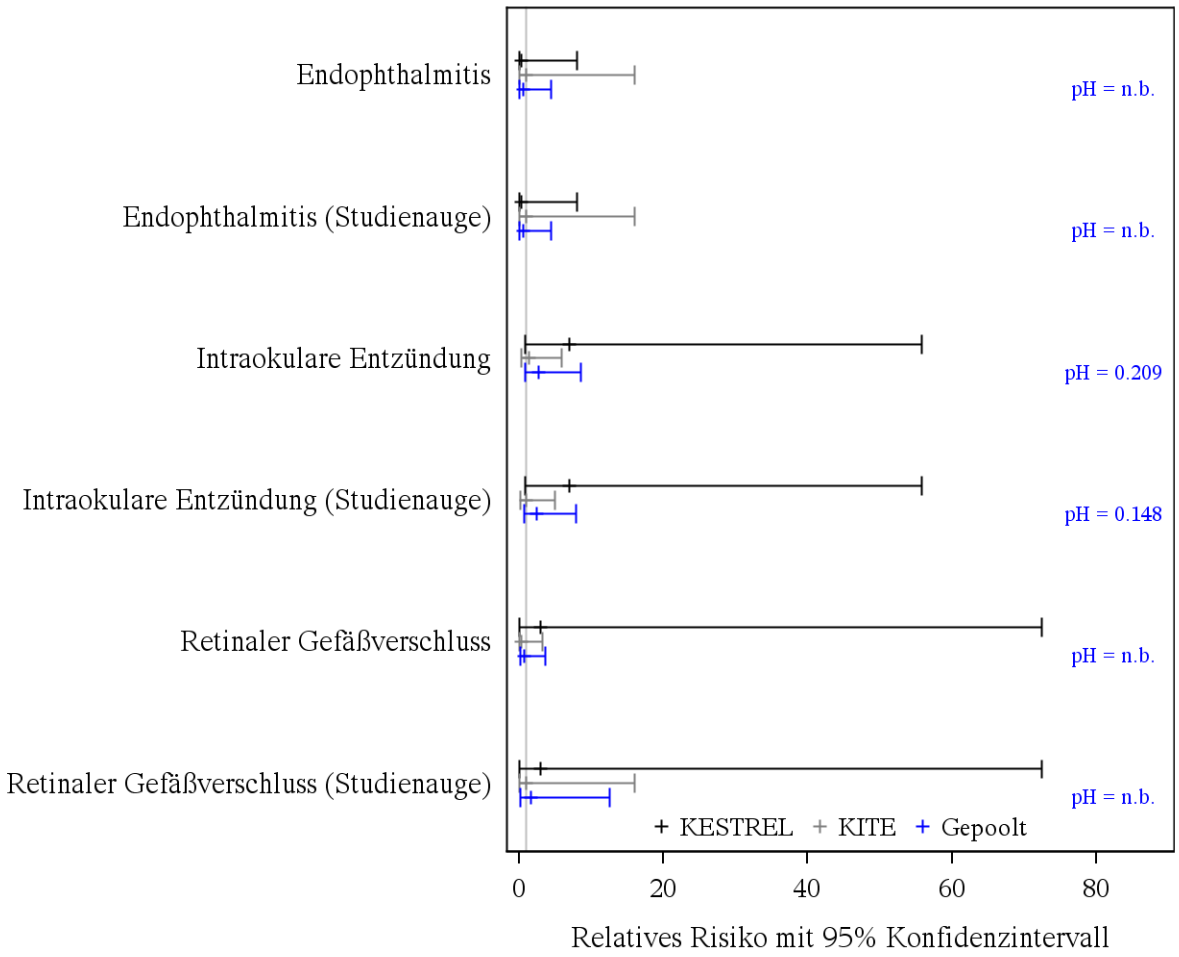
	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse am Studienauge nach Schweregrad (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	2 (0,5)	1 (0,3)	n. b.	1,67 [0,22; 12,61] 0,616	0,00 [-0,01; 0,01] 0,560
Retinaler Gefäßverschluss schwer					
KESTREL, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
KITE, n (%)	1 (0,6)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,97] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	1 (0,3)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,97] 0,474	0,00 [-0,00; 0,01] 0,315
Retinaler Gefäßverschluss schwerwiegend					
KESTREL, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
KITE, n (%)	1 (0,6)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,97] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Meta-Analyse, n (%) p_H = n. b.	1 (0,3)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,97] 0,474	0,00 [-0,00; 0,01] 0,315

*: p <0,05, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 20-3.1

b. Zusammenfassung

Sowohl in der KESTREL- als auch in der KITE-Studie traten in beiden Behandlungsarmen jeweils bei weniger als 4 % der Patienten UE bzw. okulare UE am Studienauge von besonderem Interesse auf (gesamt, schwer und schwerwiegend). Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (Tabelle 4-65 und Tabelle 4-66).

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.



p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-33: Meta-Analyse für den Endpunkt „Jegliche UE von besonderem Interesse“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 20.1

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, sind die beiden Studien KESTREL und KITE medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt (Tabelle 4-65, Tabelle 4-66).

Zusammenfassend zeigten weder die Einzelstudien noch die Meta-Analyse für die in diesem Abschnitt dargestellten Operationalisierungen der UE von besonderem Interesse einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

UE, SUE und schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion

a. UE: gesamt, okular am Studienauge, nicht-okular

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, n (%)	25 (13,2)	32 (17,1)	0,74 [0,42; 1,30] 0,295	0,77 [0,48; 1,25] 0,296	-0,04 [-0,11; 0,03] 0,293
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, n (%)	21 (11,7)	14 (7,7)	1,59 [0,78; 3,23] 0,204	1,52 [0,80; 2,89] 0,205	0,04 [-0,02; 0,10] 0,200
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, n (%) p_H = 0,099	46 (12,5)	46 (12,5)	1,07 [0,68; 1,69] 0,758	1,00 [0,68; 1,46] 0,990	-0,00 [-0,05; 0,05] 0,990

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, UE: Unerwünschtes Ereignis, VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 21-1.1

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche okulare UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche okulare UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge, n (%)	24 (12,7)	32 (17,1)	0,70 [0,40; 1,25] 0,231	0,74 [0,46; 1,21] 0,232	-0,04 [-0,12; 0,03] 0,229
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche okulare UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge, n (%)	20 (11,2)	14 (7,7)	1,50 [0,73; 3,07] 0,267	1,44 [0,75; 2,77] 0,268	0,03 [-0,03; 0,09] 0,264
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche okulare UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge, n (%) p_H = 0,106	44 (12,0)	46 (12,5)	1,02 [0,65; 1,61] 0,931	0,95 [0,65; 1,40] 0,812	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,812

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, UE: Unerwünschtes Ereignis, VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 21-3.1

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, n (%)	1 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	2,97 [0,12; 72,41] 0,504	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, n (%)	1 (0,6)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,97] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche nicht-okulare unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion , n (%)	2 (0,5)	0 (0,0)	n. b.	3,00 [0,31; 28,71] 0,317	0,01 [-0,00; 0,01] 0,156
p_H = n. b.					

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 21-5.1

b. SUE: gesamt, okular am Studienauge, nicht-okular

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche SUE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche SUE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, n (%)	0 (0,0)	3 (1,6)	n. b.	0,14 [0,01; 2,72] 0,195	-0,02 [-0,03; 0,00] 0,081
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche SUE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche SUE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, n (%)	0 (0,0)	3 (0,8)	n. b.	0,14 [0,01; 2,72] 0,129	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,081
p_H = n. b.					

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 22-1.1

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse am Studienauge im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche okulare SUE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche okulare SUE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge, n (%)	0 (0,0)	3 (1,6)	n. b.	0,14 [0,01; 2,72] 0,195	-0,02 [-0,03; 0,00] 0,081
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche okulare SUE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche okulare SUE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge, n (%)	0 (0,0)	3 (0,8)	n. b.	0,14 [0,01; 2,72] 0,129	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,081
p_H = n. b.					

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 22-3.1

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche nicht-okulare SUE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche nicht-okulare SUE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche nicht-okulare SUE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche nicht-okulare SUE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
p_H = n. b.					

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 22-5.1

c. Schwere UE: gesamt, okular am Studienauge, nicht-okular

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, n (%)	0 (0,0)	3 (1,6)	n. b.	0,14 [0,01; 2,72] 0,195	-0,02 [-0,03; 0,00] 0,081
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, n (%)	1 (0,6)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,97] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, n (%)	1 (0,3)	3 (0,8)	n. b.	0,50 [0,09; 2,70] 0,410	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,315
p_H = n. b.					

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, UE: Unerwünschtes Ereignis, VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 23-1.1

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare schwere unerwünschte Ereignisse am Studienauge im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare schwere unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche okulare schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche okulare schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge, n (%)	0 (0,0)	3 (1,6)	n. b.	0,14 [0,01; 2,72] 0,195	-0,02 [-0,03; 0,00] 0,081
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche okulare schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge, n (%)	1 (0,6)	0 (0,0)	n. b.	3,03 [0,12; 73,97] 0,496	0,01 [-0,01; 0,02] 0,316
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche okulare schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge, n (%)	1 (0,3)	3 (0,8)	n. b.	0,50 [0,09; 2,70] 0,410	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,315
p_H = n. b.					

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, UE: Unerwünschtes Ereignis, VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 23-3.1

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare schwere unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche nicht-okulare schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, Woche 52					
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
Jegliche nicht-okulare schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Jegliche nicht-okulare schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche nicht-okulare schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion, n (%) p_H = n. b.	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, UE: Unerwünschtes Ereignis, VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 23-5.1

d. Zusammenfassung

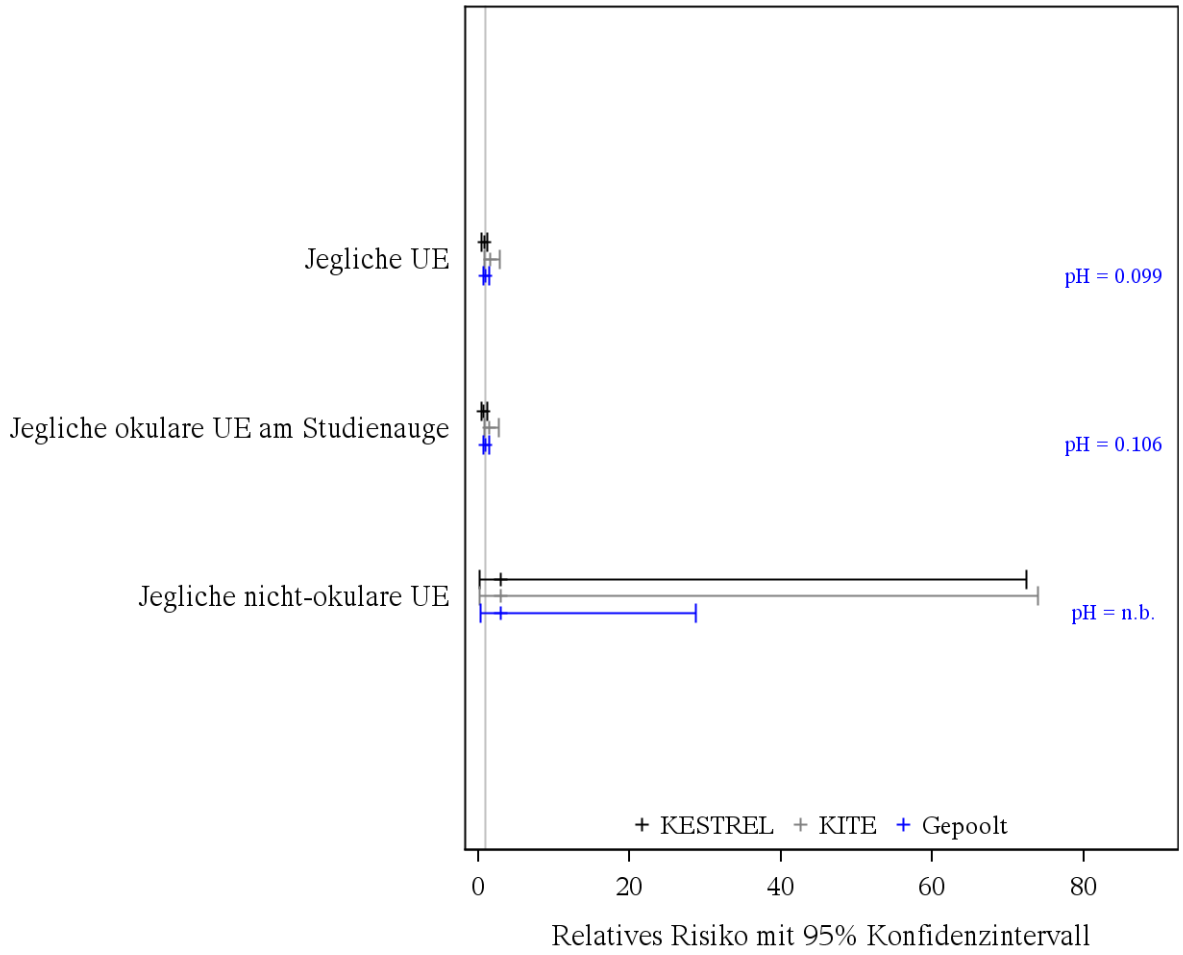
In der KESTREL-Studie traten bei 13,2 % bzw. 17,1 % und in der KITE-Studie bei 11,7 % bzw. 7,7 % der Patienten im Brolucizumab- bzw. Aflibercept-Arm jegliche UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion auf. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (Tabelle 4-67).

In der KESTREL-Studie traten bei 12,7 % bzw. 17,1 % und in der KITE-Studie bei 11,2 % bzw. 7,7 % der Patienten im Brolucizumab- bzw. Aflibercept-Arm jegliche okulare UE am Studienauge im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion auf. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (Tabelle 4-68).

Jegliche nicht-okulare UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion traten bei weniger als 1 % der Patienten pro Behandlungsarm und beiden Studien auf. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (Tabelle 4-69).

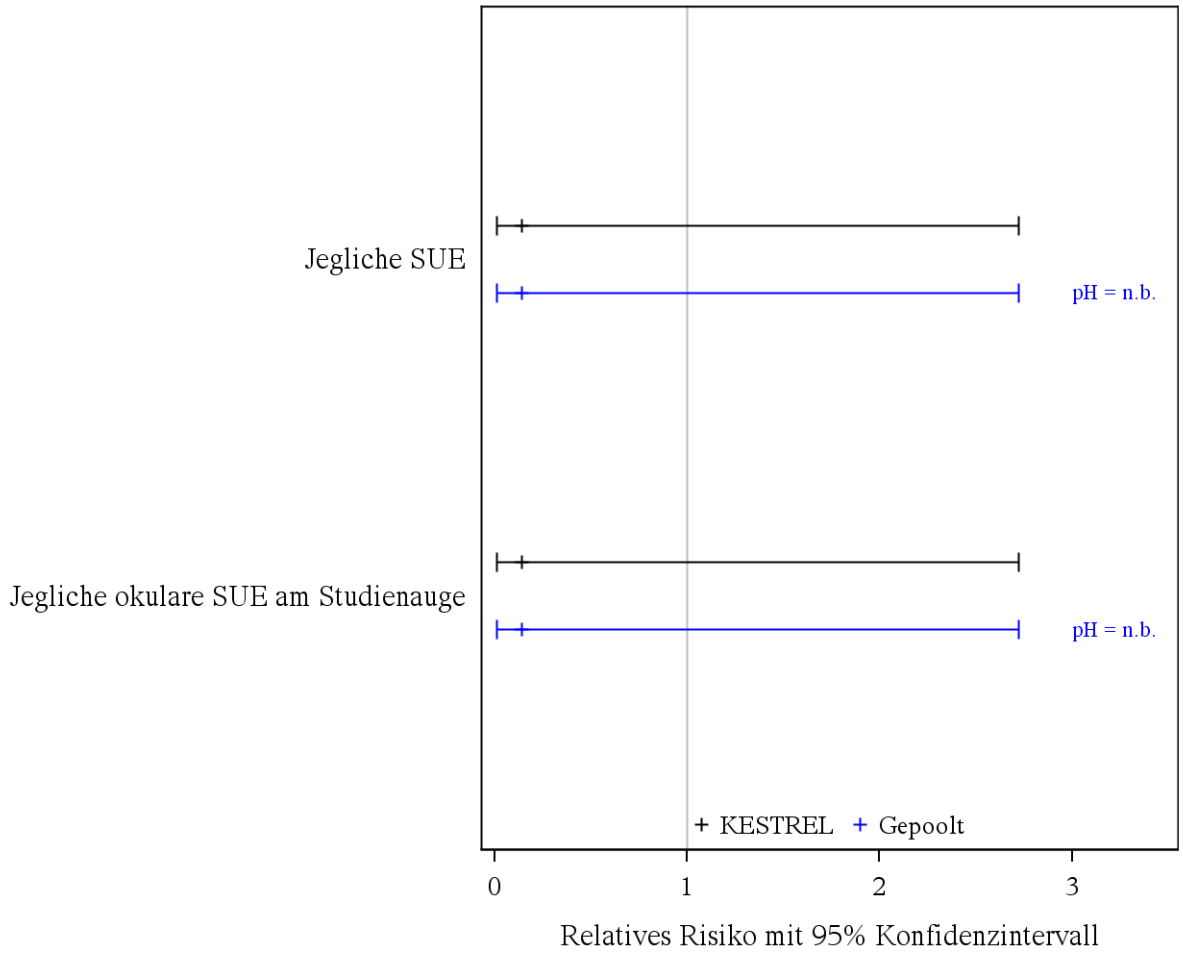
Jegliche SUE oder schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion (gesamt, okular am Studienauge und nicht-okular) traten bei weniger als 2 % der Patienten pro Behandlungsarm und beiden Studien auf. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (Tabelle 4-70, Tabelle 4-71, Tabelle 4-72, Tabelle 4-73, Tabelle 4-74, Tabelle 4-75).

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.



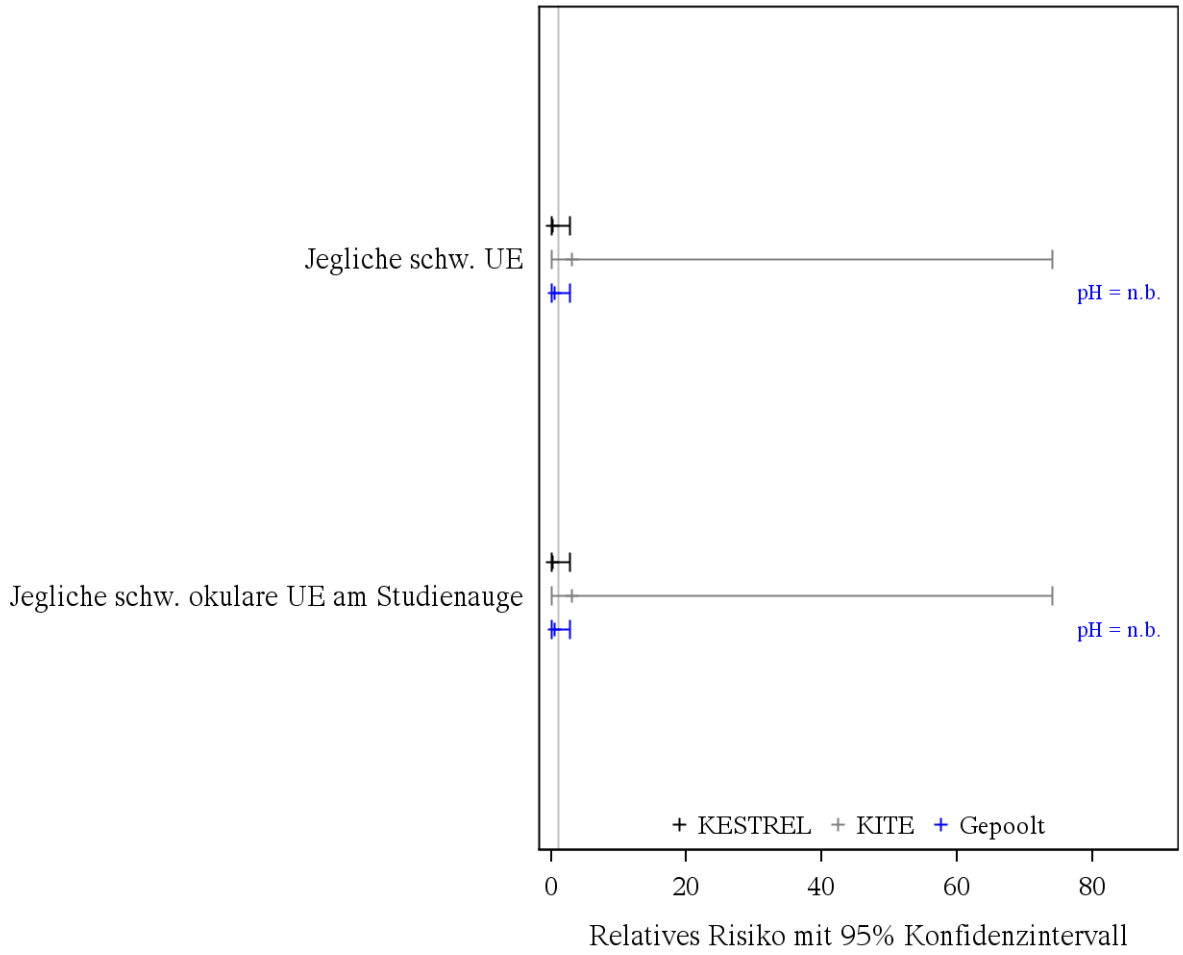
p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt „Jegliche UE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 21.1



p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-35: Meta-Analyse für den Endpunkt „Jegliche SUE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 22.1



p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-36: Meta-Analyse für den Endpunkt „Jegliche schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 23.1

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, sind die beiden Studien KESTREL und KITE medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt (Tabelle 4-67, Tabelle 4-68, Tabelle 4-69, Tabelle 4-70, Tabelle 4-71, Tabelle 4-72, Tabelle 4-73, Tabelle 4-74, Tabelle 4-75).

Zusammenfassend zeigten weder die Einzelstudien noch die Meta-Analyse für die in diesem Abschnitt dargestellten Operationalisierungen der UE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

UE, SUE und schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT

a. UE: gesamt, okular am Studienauge

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT, Woche 52					
Augenerkrankungen					
KESTREL, n (%)	20 (10,6)	29 (15,5)	0,64 [0,35; 1,19] 0,158	0,68 [0,40; 1,16] 0,160	-0,05 [-0,12; 0,02] 0,155
KITE, n (%)	19 (10,6)	13 (7,2)	1,53 [0,73; 3,21] 0,255	1,48 [0,75; 2,90] 0,256	0,03 [-0,02; 0,09] 0,252
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,076	39 (10,6)	42 (11,4)	0,99 [0,61; 1,59] 0,954	0,93 [0,61; 1,40] 0,716	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,717
Bindehautblutung					
KESTREL, n (%)	10 (5,3)	16 (8,6)	0,60 [0,26; 1,35] 0,216	0,62 [0,29; 1,33] 0,217	-0,03 [-0,08; 0,02] 0,212
KITE, n (%)	7 (3,9)	4 (2,2)	1,80 [0,52; 6,26] 0,355	1,77 [0,53; 5,94] 0,356	0,02 [-0,02; 0,05] 0,349

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,147	17 (4,6)	20 (5,4)	1,03 [0,49; 2,15] 0,947	0,85 [0,45; 1,59] 0,603	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,603

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, PT: Preferred Term nach MedDRA, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 24-1.1

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
KESTREL, N'/N	189 / 189	187 / 187			
KITE, N'/N	179 / 179	181 / 181			
Meta-Analyse, N'/N	368 / 368	368 / 368			
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge nach SOC und PT, Woche 52					
Augenerkrankungen					
KESTREL, n (%)	20 (10,6)	29 (15,5)	0,64 [0,35; 1,19] 0,158	0,68 [0,40; 1,16] 0,160	-0,05 [-0,12; 0,02] 0,155
KITE, n (%)	19 (10,6)	13 (7,2)	1,53 [0,73; 3,21] 0,255	1,48 [0,75; 2,90] 0,256	0,03 [-0,02; 0,09] 0,252
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,076	39 (10,6)	42 (11,4)	0,99 [0,61; 1,59] 0,954	0,93 [0,61; 1,40] 0,716	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,717
Bindehautblutung					
KESTREL, n (%)	10 (5,3)	16 (8,6)	0,60 [0,26; 1,35] 0,216	0,62 [0,29; 1,33] 0,217	-0,03 [-0,08; 0,02] 0,212
KITE, n (%)	7 (3,9)	4 (2,2)	1,80 [0,52; 6,26] 0,355	1,77 [0,53; 5,94] 0,356	0,02 [-0,02; 0,05] 0,349
Meta-Analyse, n (%) p_H = 0,147	17 (4,6)	20 (5,4)	1,03 [0,49; 2,15] 0,947	0,85 [0,45; 1,59] 0,603	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,603

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion am Studienauge nach SOC und PT (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**

KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, PT: Preferred Term nach MedDRA, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 24-3.1

b. Zusammenfassung

Bei den Auswertungen der jeglichen UE sowie okularen UE am Studienauge im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-76 und Tabelle 4-77).

Bei den folgenden Operationalisierungen waren die Häufigkeiten der Ereignisse zu gering, sodass keine Ergebnisse dargestellt wurden (vgl. Anforderungen Tabelle 4-40):

- SUE und schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT
- Okulare SUE und schwere UE am Studienauge im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT
- Nicht-okulare UE, SUE und schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT

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.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, sind die beiden Studien KESTREL und KITE medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt (Tabelle 4-76 und Tabelle 4-77).

Zusammenfassend zeigten weder die Einzelstudien noch die Meta-Analyse für die in diesem Abschnitt dargestellten Operationalisierungen der UE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

4.3.1.3.5 Foveadicke (CSFT) – RCT

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunktes „Foveadicke (CSFT)“

Studie	Operationalisierung
KESTREL	Die Foveadicke (CSFT) wurde durch Messungen mit Hilfe der optischen Kohärenztomografie (OCT) erfasst. Am Studienauge wurden die Messungen bei jeder Studienvisite durchgeführt und am Nicht-Studienauge zu Baseline, in Woche 52 und bei Studienende oder Verlassen der Studie. Die OCT-Messungen wurden durch geschultes Personal an den jeweiligen Studienzentren vor der Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Das verwendete OCT-Gerät sollte für jeden Patienten für die Dauer der Studie dasselbe bleiben. Das Personal, welches die Messungen durchführte, bewertete anhand der OCT-Aufnahmen den Status der Krankheitsaktivität. Zusätzlich wurden die OCT-Aufnahmen durch ein „central reading center“ (CRC) überprüft, um eine standardisierte Bewertung zu gewährleisten. Die CSFT (Foveadicke) ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt nach den Vorgaben des G-BA und wird daher ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten dargestellt. Im Dossier werden die Ergebnisse zum Endpunkt Foveadicke (CSFT) pro Studienarm wie folgt dargestellt: • Veränderung der Foveadicke (CSFT) zu Woche 52 gegenüber Baseline Die Ergebnisse zu Woche 100 werden ergänzend im Anhang 2 zu Modul 4 B dargestellt.
KITE	Siehe KESTREL

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 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Foveadicke (CSFT)“ 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
KESTREL	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KITE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Foveadicke (CSFT)“ als niedrig bewertet. Die Rücklaufquoten liegen bei allen Erhebungszeitpunkten in beiden Studien und Behandlungsarmen bei über 79 %. Der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt in beiden Studien unter acht Prozentpunkten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Foveadicke (CSFT)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-80: Rücklaufquoten für den Endpunkt „Foveadicke (CSFT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		
Foveadicke (CSFT) (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Gesamt**
KESTREL: Foveadicke (CSFT)			
N	189	187	376
Baseline: Rücklaufquote, n (%)	189 (100,0)	187 (100,0)	376 (100,0)
Woche 4: Rücklaufquote, n (%)	186 (98,4)	184 (98,4)	370 (98,4)
Woche 6: Rücklaufquote, n (%)	186 (98,4)	180 (96,3)	366 (97,3)
Woche 8: Rücklaufquote, n (%)	185 (97,9)	182 (97,3)	367 (97,6)
Woche 12: Rücklaufquote, n (%)	187 (98,9)	181 (96,8)	368 (97,9)
Woche 16: Rücklaufquote, n (%)	182 (96,3)	180 (96,3)	362 (96,3)
Woche 18: Rücklaufquote, n (%)	181 (95,8)	173 (92,5)	354 (94,1)
Woche 20: Rücklaufquote, n (%)	179 (94,7)	178 (95,2)	357 (94,9)
Woche 24: Rücklaufquote, n (%)	177 (93,7)	177 (94,7)	354 (94,1)
Woche 28: Rücklaufquote, n (%)	176 (93,1)	171 (91,4)	347 (92,3)
Woche 32: Rücklaufquote, n (%)	162 (85,7)	162 (86,6)	324 (86,2)
Woche 36: Rücklaufquote, n (%)	167 (88,4)	165 (88,2)	332 (88,3)
Woche 40: Rücklaufquote, n (%)	164 (86,8)	163 (87,2)	327 (87,0)
Woche 44: Rücklaufquote, n (%)	158 (83,6)	162 (86,6)	320 (85,1)
Woche 48: Rücklaufquote, n (%)	155 (82,0)	160 (85,6)	315 (83,8)
Woche 52: Rücklaufquote, n (%)	154 (81,5)	160 (85,6)	314 (83,5)

	Behandlungsgruppen		
Foveadicke (CSFT) (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Gesamt**
KITE: Foveadicke (CSFT)			
N	179	181	360
Baseline: Rücklaufquote, n (%)	179 (100,0)	180 (99,4)	359 (99,7)
Woche 4: Rücklaufquote, n (%)	173 (96,6)	180 (99,4)	353 (98,1)
Woche 6: Rücklaufquote, n (%)	174 (97,2)	177 (97,8)	351 (97,5)
Woche 8: Rücklaufquote, n (%)	173 (96,6)	175 (96,7)	348 (96,7)
Woche 12: Rücklaufquote, n (%)	176 (98,3)	175 (96,7)	351 (97,5)
Woche 16: Rücklaufquote, n (%)	172 (96,1)	171 (94,5)	343 (95,3)
Woche 18: Rücklaufquote, n (%)	172 (96,1)	170 (93,9)	342 (95,0)
Woche 20: Rücklaufquote, n (%)	170 (95,0)	167 (92,3)	337 (93,6)
Woche 24: Rücklaufquote, n (%)	171 (95,5)	170 (93,9)	341 (94,7)
Woche 28: Rücklaufquote, n (%)	170 (95,0)	171 (94,5)	341 (94,7)
Woche 32: Rücklaufquote, n (%)	167 (93,3)	168 (92,8)	335 (93,1)
Woche 36: Rücklaufquote, n (%)	162 (90,5)	163 (90,1)	325 (90,3)
Woche 40: Rücklaufquote, n (%)	149 (83,2)	156 (86,2)	305 (84,7)
Woche 44: Rücklaufquote, n (%)	143 (79,9)	156 (86,2)	299 (83,1)
Woche 48: Rücklaufquote, n (%)	148 (82,7)	151 (83,4)	299 (83,1)
Woche 52: Rücklaufquote, n (%)	147 (82,1)	152 (84,0)	299 (83,1)
Meta-Analyse: Foveadicke (CSFT)			
N	368	368	736
Baseline: Rücklaufquote, n (%)	368 (100,0)	367 (99,7)	735 (99,9)
Woche 4: Rücklaufquote, n (%)	359 (97,6)	364 (98,9)	723 (98,2)
Woche 6: Rücklaufquote, n (%)	360 (97,8)	357 (97,0)	717 (97,4)
Woche 8: Rücklaufquote, n (%)	358 (97,3)	357 (97,0)	715 (97,1)
Woche 12: Rücklaufquote, n (%)	363 (98,6)	356 (96,7)	719 (97,7)
Woche 16: Rücklaufquote, n (%)	354 (96,2)	351 (95,4)	705 (95,8)
Woche 18: Rücklaufquote, n (%)	353 (95,9)	343 (93,2)	696 (94,6)
Woche 20: Rücklaufquote, n (%)	349 (94,8)	345 (93,8)	694 (94,3)
Woche 24: Rücklaufquote, n (%)	348 (94,6)	347 (94,3)	695 (94,4)
Woche 28: Rücklaufquote, n (%)	346 (94,0)	342 (92,9)	688 (93,5)
Woche 32: Rücklaufquote, n (%)	329 (89,4)	330 (89,7)	659 (89,5)
Woche 36: Rücklaufquote, n (%)	329 (89,4)	328 (89,1)	657 (89,3)
Woche 40: Rücklaufquote, n (%)	313 (85,1)	319 (86,7)	632 (85,9)

	Behandlungsgruppen		
Foveadicke (CSFT) (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Gesamt**
Woche 44: Rücklaufquote, n (%)	301 (81,8)	318 (86,4)	619 (84,1)
Woche 48: Rücklaufquote, n (%)	303 (82,3)	311 (84,5)	614 (83,4)
Woche 52: Rücklaufquote, n (%)	301 (81,8)	312 (84,8)	613 (83,3)

CSFT: Foveadicke (Central Subfield Thickness), FAS: Full Analysis Set, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit verfügbaren Daten für den Gesamtscore, N: Anzahl der Patienten gesamt
Die Rücklaufquote ist der Anteil an Patienten mit verfügbaren Daten für den Gesamtscore bei der jeweiligen Visite bezogen auf die gesamte Studienpopulation.
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 10.0

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „CSFT – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
Foveadicke (CSFT) (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
KESTREL: Foveadicke (CSFT) - Studienauge				
N'/N	189 / 189	187 / 187		
Baseline: Mittelwert (SD)	453,06 (123,42)	475,60 (135,84)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	292,54 (77,20)	309,03 (77,06)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-164,83 (6,41)	-162,69 (6,42)	-2,15 [-20,01; 15,72]	0,814
KITE: Foveadicke (CSFT) - Studienauge				
N'/N	179 / 179	180 / 181		
Baseline: Mittelwert (SD)	481,13 (132,46)	484,35 (134,58)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	279,35 (56,00)	309,87 (84,47)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-202,38 (6,98)	-167,05 (6,94)	-35,33 [-54,69; -15,97]	<0,001 *

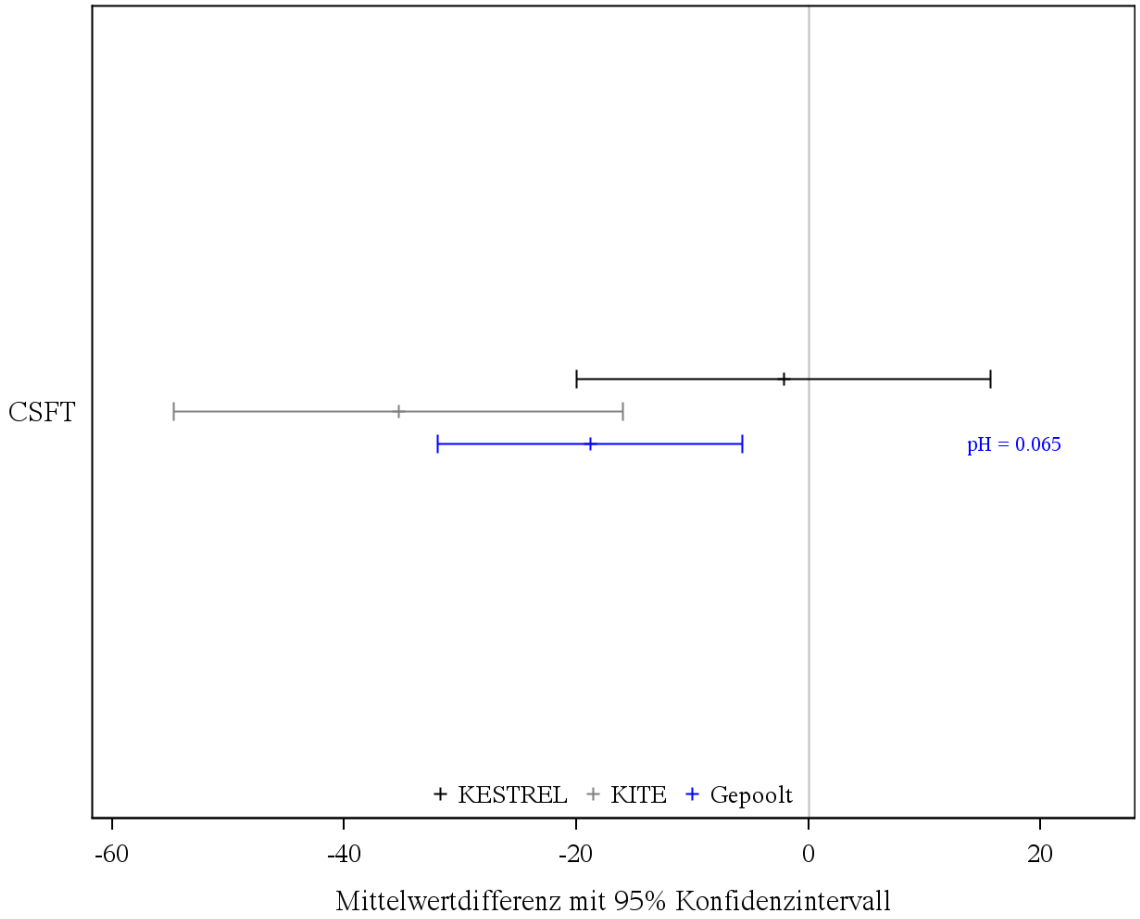
	Behandlungsgruppen		Vergleich	
Foveadicke (CSFT) (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
Meta-Analyse: Foveadicke (CSFT) - Studienauge $p_H = 0,065$				
N'/N	368 / 368	367 / 368		
Baseline: Mittelwert (SD)	466,72 (128,50)	479,89 (135,11)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	286,10 (67,89)	309,43 (80,61)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	-183,80 (4,74)	-164,97 (4,73)	-18,83 [-31,97; -5,69]	0,005 *

*: p <0,05, CSFT: Foveadicke (Central Subfield Thickness), FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error)
Imputationsmethode: Keine.
Adjustierte mittlere Veränderung und Mittelwertdifferenz aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix:
KESTREL und KITE: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Alterskategorie + Baseline Kategorie
Meta-Analyse: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Alterskategorie + Baseline Kategorie + Studie + Behandlung * Studie
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 10.1

In der KESTREL-Studie hat die Foveadicke (CSFT) bei Patienten im Brolucizumab-Arm um durchschnittlich 165 µm in Woche 52 gegenüber Baseline abgenommen. Im Aflibercept-Arm lag dieser Wert bei 163 µm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-81).

In der KITE-Studie hat die Foveadicke (CSFT) bei Patienten im Brolucizumab-Arm um durchschnittlich 202 µm in Woche 52 gegenüber Baseline abgenommen. Im Aflibercept-Arm lag der Wert bei 167 µm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Brolucizumab. Unter Brolucizumab hat die Foveadicke (CSFT) der Patienten im Mittel um 35 µm mehr abgenommen als unter Aflibercept (Tabelle 4-81).

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.



p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-37: Meta-Analyse für den Endpunkt „Foveadicke (CSFT) – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 10.1

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, sind die beiden Studien KESTREL und KITE medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt (Tabelle 4-81).

In der Meta-Analyse hat die Foveadicke der Patienten aus dem Brolucizumab-Arm um durchschnittlich 184 µm in Woche 52 gegenüber Baseline abgenommen. Im Aflibercept-Arm lag der Wert bei 165 µm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Brolucizumab. Unter Brolucizumab hat die Foveadicke um durchschnittlich 19 µm mehr abgenommen als unter Aflibercept.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

4.3.1.3.6 Subretinale/intraretinale Flüssigkeit (SRF/IRF) – RCT

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunktes „SRF/IRF“

Studie	Operationalisierung
KESTREL	Die SRF und IRF wurde durch Messungen mit Hilfe der optischen Kohärenztomografie (OCT) erfasst. Am Studienauge wurden die Messungen bei jeder Studienvisite durchgeführt und am Nicht-Studienauge bei Baseline, in Woche 52 und bei Studienende oder Verlassen der Studie. Die OCT-Messungen wurden durch geschulte Techniker oder anderes geschultes Studienpersonal in den jeweiligen Studienzentren vor der Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Das verwendete OCT-Gerät sollte für jeden Patienten für die Dauer der Studie dasselbe bleiben. Das Personal, welches die Messungen durchführte, bewertete anhand der OCT-Aufnahmen den Status der Krankheitsaktivität. Zusätzlich wurden die OCT-Aufnahmen durch ein „central reading center“ (CRC) überprüft, um eine standardisierte Bewertung zu gewährleisten. Die SRF und IRF sind per se keine patientenrelevanten Endpunkte nach den Vorgaben des G-BA und werden daher ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten dargestellt. Im Dossier werden die Ergebnisse zum Endpunkt SRF/IRF pro Studienarm wie folgt dargestellt: • Anteil der Patienten mit SRF zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit IRF zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit IRF und/oder SRF zu Woche 52 Die Ergebnisse zu Woche 100 werden ergänzend im Anhang 2 zu Modul 4 B dargestellt
KITE	Siehe KESTREL

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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SRF/IRF“ 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
KESTREL	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KITE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Da die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorliegen, wird auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „SRF/IRF“ als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „SRF/IRF“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „SRF/IRF zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Vorhandensein von SRF und/oder IRF im Studienauge (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Vorhandensein von SRF im Studienauge, Woche 52					
KESTREL, N''/N'/N	154 / 189 / 189	161 / 187 / 187			
Vorhandensein von SRF im Studienauge zu Woche 52, n (%)	4 (2,1)	4 (2,1)	0,98 [0,24; 4,08] 0,982	0,99 [0,25; 3,90] 0,988	-0,00 [-0,03; 0,03] 0,988
KITE, N''/N'/N	147 / 179 / 179	152 / 181 / 181			
Vorhandensein von SRF im Studienauge zu Woche 52, n (%)	3 (1,7)	6 (3,3)	0,58 [0,14; 2,44] 0,460	0,51 [0,13; 1,99] 0,329	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,318

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Vorhandensein von SRF und/oder IRF im Studienauge (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse, N''/N'/N	301 / 368 / 368	313 / 368 / 368			
Vorhandensein von SRF im Studienauge zu Woche 52, n (%) p_H = 0,600	7 (1,9)	10 (2,7)	0,75 [0,28; 2,07] 0,584	0,70 [0,27; 1,82] 0,463	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,462
Vorhandensein von IRF im Studienauge, Woche 52					
KESTREL, N''/N'/N	154 / 189 / 189	161 / 187 / 187			
Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52, n (%)	114 (60,3)	137 (73,3)	0,54 [0,35; 0,84] 0,006 *	0,82 [0,71; 0,95] 0,008 *	-0,13 [-0,22; -0,04] 0,007 *
KITE, N''/N'/N	147 / 179 / 179	152 / 181 / 181			
Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52, n (%)	96 (53,6)	132 (72,9)	0,43 [0,27; 0,67] <0,001 *	0,74 [0,63; 0,87] <0,001 *	-0,19 [-0,29; -0,10] <0,001 *
Meta-Analyse, N''/N'/N	301 / 368 / 368	313 / 368 / 368			
Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52, n (%) p_H = 0,503	210 (57,1)	269 (73,1)	0,48 [0,35; 0,65] <0,001 *	0,78 [0,70; 0,87] <0,001 *	-0,16 [-0,23; -0,09] <0,001 *
Vorhandensein von SRF und/oder IRF im Studienauge, Woche 52					
KESTREL, N''/N'/N	189 / 189 / 189	187 / 187 / 187			
Vorhandensein von SRF und/oder IRF im Studienauge zu Woche 52, n (%)	114 (60,3)	137 (73,3)	0,54 [0,35; 0,84] 0,006 *	0,82 [0,71; 0,95] 0,008 *	-0,13 [-0,22; -0,04] 0,007 *
KITE, N''/N'/N	179 / 179 / 179	181 / 181 / 181			
Vorhandensein von SRF und/oder IRF im Studienauge zu Woche 52, n (%)	97 (54,2)	132 (72,9)	0,45 [0,29; 0,70] <0,001 *	0,74 [0,63; 0,87] <0,001 *	-0,19 [-0,28; -0,09] <0,001 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Vorhandensein von SRF und/oder IRF im Studienauge (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse, N''/N'/N	368 / 368 / 368	368 / 368 / 368			
Vorhandensein von SRF und/oder IRF im Studienauge zu Woche 52, n (%) p_H = 0,574	211 (57,3)	269 (73,1)	0,49 [0,36; 0,67] <0,001 *	0,78 [0,70; 0,87] <0,001 *	-0,16 [-0,23; -0,09] <0,001 *

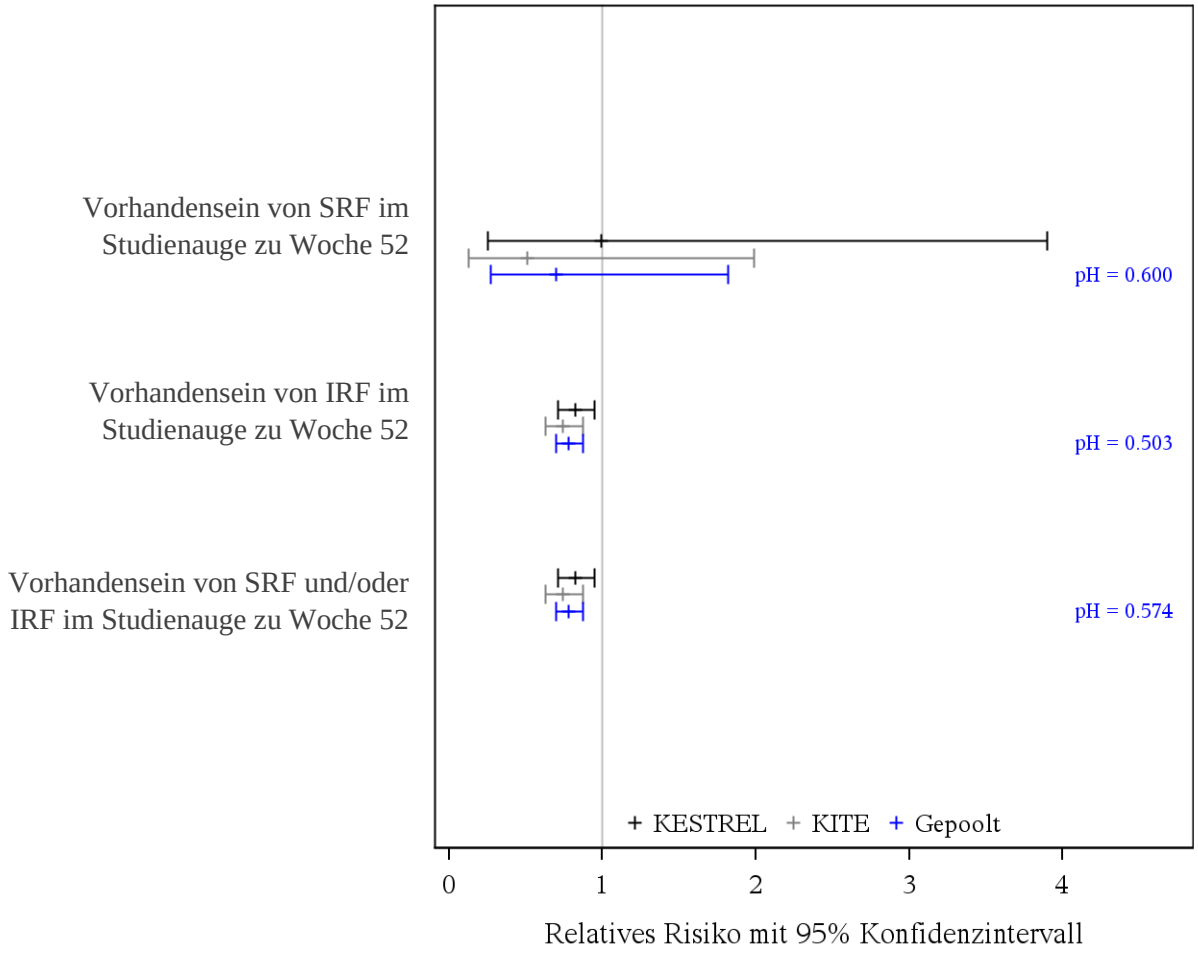
*: p <0,05, FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N'': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio
Imputationsmethode: Last Observation Carried Forward (LOCF).
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie + Studie + Behandlung * Studie
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 11.1

Sowohl in der KESTREL- als auch in der KITE-Studie war in beiden Behandlungsarmen bei weniger als 4 % der Patienten in Woche 52 noch SRF im Studienauge vorhanden. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (Tabelle 4-84).

In der KESTREL-Studie war bei 60,3 % der Patienten aus dem Brolucizumab-Arm in Woche 52 noch IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge vorhanden. Im Aflibercept-Arm war bei 73,3 % der Patienten noch IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge vorhanden. Der Unterschied war statistisch signifikant. Das relative Risiko, in Woche 52 noch IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge aufzuweisen, war unter Brolucizumab statistisch signifikant geringer als unter Aflibercept (RR = 0,82, p-Wert = 0,008) (Tabelle 4-84).

In der KITE-Studie war bei 53,6 % der Patienten aus dem Brolucizumab-Arm in Woche 52 noch IRF bzw. bei 54,2 % der Patienten IRF und/oder SRF im Studienauge vorhanden. Im Aflibercept-Arm war bei 72,9 % der Patienten noch IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge vorhanden. Der Unterschied war statistisch signifikant. Das relative Risiko, in Woche 52 noch IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge aufzuweisen, war unter Brolucizumab statistisch signifikant geringer als unter Aflibercept (RR = 0,74, p-Wert <0,001) (Tabelle 4-84).

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.



p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse.

Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den Endpunkt „SRF/IRF zu Woche 52“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 11.1

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, sind die beiden Studien KESTREL und KITE medizinisch und methodisch für eine Meta-Analyse geeignet. Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind zusammen mit den Ergebnissen der Einzelstudien dargestellt (Tabelle 4-84).

Die Ergebnisse der Meta-Analyse bestätigen die Ergebnisse der Einzelstudien. Beim Vorhandensein von SRF im Studienauge in Woche 52 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Wohingegen beim Vorhandensein von IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge in Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brolucizumab festgestellt wurde. Das relative Risiko, in Woche 52 noch IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge aufzuweisen, war unter Brolucizumab statistisch signifikant geringer als unter Aflibercept (RR = 0,78, p-Wert < 0,001).

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es liegen keine Gründe vor, die die Übertragbarkeit einschränken.

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.

4.3.1.3.7 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 Meta-Analysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher 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**.

[16] unbesetzt

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 4-85: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt KESTREL und KITE	**Alter**	**Geschlecht**	**Diabetes-Typ**	**Baseline-HbA1c**	**Baseline-BCVA**	**Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose**	**Art des DMÖ**	**Baseline-CSFT**	**Baseline-SRF**	**Exposition ggü. COVID-19**	**Region**	**Baseline-Status der IRF[b]**	**Japanische Abstammung[a]**
Gesamtmortalität	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	n. d.	n. d.
BCVA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	n. d.	n. d.
VFQ-25	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	n. d.	n. d.
Unerwünschte Ereignisse	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	n. d.	n. d.
Foveadicke (CSFT)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	n. d.	n. d.
SRF/IRF	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	n. d.	n. d.

BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), VFQ-25: Visual Function Questionnaire-25, CSFT: Central Subfield Thickness, SRF: subretinale Flüssigkeit, IRF: intraretinale Flüssigkeit, DMÖ: diabetisches Makulaödem, HbA1c: Hämoglobin A1c, ggü: gegenüber, COVID-19: Coronavirus Erkrankung-19

●: A priori geplante Subgruppenanalyse, ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse, n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

a: Die Subgruppe „*Japanische Abstammung*“ war nur in der KESTREL-Studie aufgrund von Vorgaben der japanischen Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA) präspezifiziert, welche im Kontext der deutschen Nutzenbewertung aus Sicht der Novartis Pharma GmbH keine Relevanz haben. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse werden daher nicht in diesem Dossier dargestellt.

b: Die Subgruppenanalyse nach Baseline-Status der IRF wurde nicht durchgeführt, da die Gruppengröße zu Baseline weniger als zehn Patienten betrug.

In dieser Tabelle sind alle Subgruppenanalysen als „a priori geplant“ markiert, welche im statistischen Analyseplan präspezifiziert waren. Zusätzlich wurden diese Subgruppenanalysen für alle Endpunkte als präspezifiziert angenommen

Tabelle 4-86: Größe der Subgruppen

	KESTREL			KITE		
Subgruppen (FAS)	**Brolucizumab N = 189**	**Aflibercept N = 187**	**Gesamt N = 376**	**Brolucizumab N = 179**	**Aflibercept N = 181**	**Gesamt N = 360**
Alter, n (%)						
< 65 Jahre	104 (55,0)	93 (49,7)	197 (52,4)	100 (55,9)	102 (56,4)	202 (56,1)
≥ 65 Jahre	85 (45,0)	94 (50,3)	179 (47,6)	79 (44,1)	79 (43,6)	158 (43,9)
Geschlecht, n (%)						
Männlich	110 (58,2)	126 (67,4)	236 (62,8)	120 (67,0)	115 (63,5)	235 (65,3)
Weiblich	79 (41,8)	61 (32,6)	140 (37,2)	59 (33,0)	66 (36,5)	125 (34,7)
Baseline-BCVA, n (%)						
≤ 65 ETDRS-Buchstaben	74 (39,2)	64 (34,2)	138 (36,7)	65 (36,3)	91 (50,3)	156 (43,3)
> 65 ETDRS-Buchstaben	115 (60,8)	123 (65,8)	238 (63,3)	114 (63,7)	90 (49,7)	204 (56,7)
Region, n (%)						
Region Amerika	90 (47,6)	83 (44,4)	173 (46,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Region Südostasien und östliche Mittelmeerregion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	26 (14,5)	21 (11,6)	47 (13,1)
Europäische Region	69 (36,5)	75 (40,1)	144 (38,3)	135 (75,4)	132 (72,9)	267 (74,2)
Westpazifische Region	30 (15,9)	29 (15,5)	59 (15,7)	18 (10,1)	28 (15,5)	46 (12,8)
Diabetes-Typ, n (%)						
Typ 1	12 (6,3)	6 (3,2)	18 (4,8)	19 (10,6)	7 (3,9)	26 (7,2)
Typ 2	177 (93,7)	181 (96,8)	358 (95,2)	160 (89,4)	174 (96,1)	334 (92,8)
Baseline-HbA1c, n (%)						
< 7,5 %	76 (40,2)	107 (57,2)	183 (48,7)	82 (45,8)	96 (53,0)	178 (49,4)
≥ 7,5 %	112 (59,3)	80 (42,8)	192 (51,1)	97 (54,2)	85 (47,0)	182 (50,6)
Fehlender Wert	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose, n (%)						
≤ 3 Monate	120 (63,5)	110 (58,8)	230 (61,2)	85 (47,5)	92 (50,8)	177 (49,2)
> 3 bis < 12 Monate	30 (15,9)	39 (20,9)	69 (18,4)	51 (28,5)	49 (27,1)	100 (27,8)
≥ 12 Monate	39 (20,6)	38 (20,3)	77 (20,5)	43 (24,0)	40 (22,1)	83 (23,1)

	KESTREL			KITE		
Subgruppen (FAS)	**Brolucizumab N = 189**	**Aflibercept N = 187**	**Gesamt N = 376**	**Brolucizumab N = 179**	**Aflibercept N = 181**	**Gesamt N = 360**
Art des DMÖ, n (%)						
Fokal	59 (31,2)	48 (25,7)	107 (28,5)	63 (35,2)	66 (36,5)	129 (35,8)
Diffus	127 (67,2)	134 (71,7)	261 (69,4)	115 (64,2)	109 (60,2)	224 (62,2)
Fehlender Wert	3 (1,6)	5 (2,7)	8 (2,1)	1 (0,6)	6 (3,3)	7 (1,9)
Baseline-CSFT – Studienauge, n (%)						
< 450 µm	107 (56,6)	96 (51,3)	203 (54,0)	85 (47,5)	82 (45,3)	167 (46,4)
≥ 450 bis < 650 µm	70 (37,0)	71 (38,0)	141 (37,5)	74 (41,3)	79 (43,6)	153 (42,5)
≥ 650 µm	12 (6,3)	20 (10,7)	32 (8,5)	20 (11,2)	19 (10,5)	39 (10,8)
Fehlender Wert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
Baseline-IRF, n (%)						
vorhanden	189 (100,0)	184 (98,4)	373 (99,2)	176 (98,3)	179 (98,9)	355 (98,6)
nicht vorhanden	0 (0,0)	3 (1,6)	3 (0,8)	3 (1,7)	2 (1,1)	5 (1,4)
Baseline-SRF, n (%)						
vorhanden	62 (32,8)	61 (32,6)	123 (32,7)	56 (31,3)	67 (37,0)	123 (34,2)
nicht vorhanden	127 (67,2)	126 (67,4)	253 (67,3)	123 (68,7)	114 (63,0)	237 (65,8)
Exposition gegenüber COVID-19, n (%)						
Nicht exponiert	71 (37,6)	75 (40,1)	146 (38,8)	85 (47,5)	90 (49,7)	175 (48,6)
Exponiert	118 (62,4)	112 (59,9)	230 (61,2)	94 (52,5)	91 (50,3)	185 (51,4)

FAS: Full Analysis Set, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit jeweiligem Baselinewert, N: Anzahl der Patienten gesamt, BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), CSFT: Foveadicke (Central Subfield Thickness), COVID-19: Corona virus disease 19, SRF: subretinale Flüssigkeit, IRF: intraretinale Flüssigkeit, DMÖ: diabetisches Makulaödem, HbA1c: Hämoglobin A1c
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 1.5

Stellen Sie anschließend in In den zwei folgenden Tabellen (Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88) sind nur diejenigen Operationalisierungen von Endpunkten dargestellt, für welche mindestens eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden musste (laut den Anforderungen aus Abschnitt 4.3.1.3.7 und 4.2.5.5).

Tabelle 4-87 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.

In den zwei folgenden Tabellen (Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88) sind nur diejenigen Operationalisierungen von Endpunkten dargestellt, für welche mindestens eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden musste (laut den Anforderungen aus Abschnitt 4.3.1.3.7 und 4.2.5.5).

Tabelle 4-87: P-Werte der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Meta-Analyse bei einem p-Wert des Heterogenitätstest (p_H) ≥ 0,05 in der Hauptanalyse

Endpunkte (Meta-Analyse)	Subgruppen										
	Alter	**Baseline-BCVA**	**Baseline-CSFT**	**Exposition gegenüber COVID-19**	**Diabetes-Typ**	**Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose**	**Geschlecht**	**Baseline-HbA1c**	**Region**	**Baseline-SRF**	**Art des DMÖ**
	Interaktionstest: p-Werte[a] (Meta-Analyse)										
Gesamtmortalität											
Tod aufgrund jeglicher Ursache	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. b.	n. d.	n. d.	n. b.	n. d.	n. d.	n. d.
BCVA											
Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben	0,060	0,317	0,222	0,139	0,807	0,149	0,655	0,763	0,083	0,722	0,563
Verschlechterung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. b.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,842	n. d.
Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben	**0,040**	0,349	**0,049**	0,069	0,592	0,131	0,886	0,623	0,745	0,687	0,206
Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	0,063	0,282	**0,035**	0,053	0,653	0,154	0,774	0,484	0,525	0,561	0,051
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben	0,781	0,271	0,386	0,569	0,458	0,249	0,079	**0,009**	0,298	0,998	0,466

Endpunkte (Meta-Analyse)	Subgruppen										
	Alter	Baseline-BCVA	Baseline-CSFT	Exposition gegenüber COVID-19	Diabetes-Typ	Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose	Geschlecht	Baseline-HbA1c	Region	Baseline-SRF	Art des DMÖ
	Interaktionstest: p-Werte[a] (Meta-Analyse)										
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	0,458	0,465	0,999	0,296	0,991	0,583	0,241	0,815	0,607	0,793	0,770
VFQ-25											
Gesamt-Score - Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	0,784	0,560	0,280	0,396	0,460	0,979	0,747	0,212	0,699	0,390	0,514
Subskala: Farbensehen - Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	0,623	0,431	0,232	0,241	0,901	0,554	0,920	0,390	0,139	0,546	0,975
Subskala: Fernsicht - Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	0,848	0,290	0,663	0,896	0,101	0,655	0,689	**0,039**	0,807	0,284	0,326
Subskala: Probleme mit dem Autofahren - Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	0,808	0,392	0,852	0,619	0,217	0,603	0,314	0,101	0,582	0,244	0,314
Subskala: Allgemeiner Gesundheitszustand - Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	0,851	0,316	0,993	0,115	0,756	0,617	0,204	0,658	0,212	0,700	0,515
Subskala: Allgemeine Sehkraft - Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	0,917	0,974	0,077	0,121	0,250	0,951	0,182	0,562	0,665	0,323	0,808
Subskala: Psychisches Befinden - Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	0,593	0,794	0,320	0,722	0,662	0,809	0,986	0,949	0,097	0,611	0,208
Subskala: Nahsicht - Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	0,711	0,865	0,731	0,504	0,176	0,358	0,722	0,214	0,672	0,998	0,536
Subskala: Augenschmerzen - Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	0,789	0,221	0,470	0,963	0,566	0,227	0,815	**0,045**	0,657	0,521	0,760

Endpunkte (Meta-Analyse)	Subgruppen										
	Alter	**Baseline-BCVA**	**Baseline-CSFT**	**Exposition gegenüber COVID-19**	**Diabetes-Typ**	**Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose**	**Geschlecht**	**Baseline-HbA1c**	**Region**	**Baseline-SRF**	**Art des DMÖ**
	Interaktionstest: p-Werte[a] (Meta-Analyse)										
Subskala: Ausübung sozialer Rollen - Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	0,691	0,825	0,962	0,053	0,416	0,454	0,500	0,650	0,868	0,295	0,992
Verbesserung im Gesamt-Score um ≥ 15 Punkte	0,954	0,694	0,535	0,564	0,435	0,575	0,063	0,982	0,104	0,967	0,608
Verbesserung im Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte	0,962	0,056	0,573	0,780	**0,040**	0,449	0,480	0,256	0,283	0,681	0,499
Foveadicke (CSFT)											
Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	0,977	0,945	0,645	0,779	0,198	0,671	0,263	0,423	0,341	0,078	0,550
SRF/IRF											
Vorhandensein von IRF im Studienauge	0,893	0,699	0,294	0,341	0,680	**0,035**	0,189	0,453	0,205	0,120	0,167
Vorhandensein von SRF im Studienauge	0,724	0,585	n. d.	0,394	n. b.	n. d.	n. d.	0,176	n. d.	0,870	0,397
Vorhandensein von SRF und/oder IRF im Studienauge	0,746	0,649	0,317	0,413	0,646	0,055	0,155	0,541	0,220	0,085	0,155
Unerwünschte Ereignisse											
UE	0,305	0,134	0,086	0,693	n. b.	0,551	0,816	0,758	0,290	0,427	0,955
SUE	0,680	0,457	0,981	**0,018**	0,530	0,728	0,812	0,054	0,228	0,687	0,753
Schwere UE	0,807	**0,013**	0,525	0,100	0,057	0,276	0,248	0,911	n. b.	0,455	0,128
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	0,936	0,156	0,981	0,918	n. b.	0,218	0,100	0,707	n. b.	0,210	0,458
UE im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion	0,325	0,741	0,986	0,312	0,958	0,254	0,571	0,262	0,789	0,970	0,066
UE von besonderem Interesse: Intraokulare Entzündung	n. b.	0,350	n. d.	0,536	n. b.	n. b.	0,622	0,442	n. d.	0,496	0,812
UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,510	0,389	0,355	0,194	0,736	0,153	0,142	0,853	0,371	0,708	0,887

Endpunkte (Meta-Analyse)	Subgruppen										
	Alter	**Baseline-BCVA**	**Baseline-CSFT**	**Exposition gegenüber COVID-19**	**Diabetes-Typ**	**Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose**	**Geschlecht**	**Baseline-HbA1c**	**Region**	**Baseline-SRF**	**Art des DMÖ**
	Interaktionstest: p-Werte[a] (Meta-Analyse)										
Nicht-okulare UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,510	0,389	0,355	0,194	0,736	0,153	0,142	0,853	0,371	0,708	0,887
Nicht-okulare UE	0,359	0,426	0,239	0,500	0,377	0,603	0,557	0,761	0,255	0,706	0,307
Nicht-okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	0,469	n. d.	n. d.	0,753	n. b.	n. d.	0,094	n. d.	n. b.	n. d.	0,305
Nicht-okulare SUE	0,549	0,364	0,930	**0,031**	0,516	0,715	0,827	0,419	0,142	0,700	0,860
Nicht-okulare schwere UE	0,525	0,092	0,771	**0,036**	0,053	0,738	0,375	0,692	n. b.	0,427	0,169
Okulare UE am Studienauge	0,660	0,431	0,294	0,823	0,352	**0,035**	0,356	0,223	0,959	0,948	0,379
Okulare UE am Studienauge, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. b.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. b.	n. d.
Okulare UE am Studienauge im möglichen Zusammenhang mit der intravitrealen Anti-VEGF-Injektion	0,417	0,697	0,981	0,326	0,909	0,317	0,802	0,264	0,651	0,893	0,092
Okulare UE von besonderem Interesse am Studienauge: Intraokulare Entzündung	n. b.	0,399	n. d.	n. d.	n. b.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,540	0,514
Okulare SUE am Studienauge	0,554	0,965	n. d.	n. d.	n. b.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

n. b.: nicht berechenbar, n. d.: nicht durchgeführt aufgrund zu kleiner Gruppengröße, UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SOC :Systemorganklasse nach MedDRA, PT: Preferred Term nach MedDRA, VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), CSFT: Foveadicke (Central Subfield Thickness), COVID-19: Coronavirus Erkrankung-19, DMÖ: diabetisches Makulaödem, HbA1c: Hämoglobin A1c, SRF: subretinale Flüssigkeit, IRF: intraretinale Flüssigkeit, VFQ: Visual Function Questionnaire
a: statistisch signifikante p-Werte der Interaktionstests sind hervorgehoben ($p < 0,05$). Im Folgenden werden nur die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanten Interaktionstests in Modul 4 dargestellt. Die gesamten Ergebnisse zu allen Subgruppenanalysen befinden sich im Anhang 1 zu Modul 4 B.
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B

Tabelle 4-88: P-Werte der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Einzelstudien bei einem p-Wert des Heterogenitätstest (p_H) < 0,05 in der Hauptanalyse

Endpunkte (KESTREL/KITE)	Studie	Subgruppen										
		Alter	Baseline-BCVA	Baseline-CSFT	Exposition gegenüber COVID-19	Diabetes-Typ	Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose	Geschlecht	Baseline-HbA1c	Region	Baseline-SRF	Art des DMÖ
		Interaktionstest: p-Werte[a] (Einzelstudien)										
BCVA												
Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	KESTREL	**0,022**	0,065	**0,031**	0,100	0,157	0,785	0,897	0,896	0,640	0,880	0,282
	KITE	0,331	0,378	0,185	0,360	0,531	0,117	0,427	0,224	0,328	0,658	0,713
Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	KESTREL	0,070	**0,048**	0,133	**0,017**	0,552	0,452	0,578	0,754	0,673	0,854	0,436
	KITE	0,523	0,713	0,299	0,723	0,597	0,077	0,818	0,385	0,075	0,625	0,943
VFQ-25												
Subskala: Abhängigkeit von anderen - Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	KESTREL	0,828	0,925	0,081	0,608	0,126	0,753	0,746	0,419	0,471	0,063	0,708
	KITE	0,140	0,877	0,758	0,467	0,531	0,634	0,163	0,191	0,588	0,558	0,226
Subskala: Peripheres Sehen - Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	KESTREL	0,640	0,085	0,328	0,256	0,968	0,636	0,810	**0,002**	0,577	0,108	0,902
	KITE	0,752	0,080	0,251	0,145	**0,023**	0,087	0,655	0,110	0,964	0,254	0,734
Subskala: Soziale Funktionsfähigkeit - Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	KESTREL	0,263	0,477	0,943	0,447	0,552	0,423	0,324	0,126	0,454	0,673	0,885
	KITE	0,661	0,095	0,205	0,999	0,407	0,564	0,891	0,758	0,912	0,863	0,698
Unerwünschte Ereignisse												
Okulare schwere UE am Studienauge	KESTREL	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. b.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
	KITE	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. b.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

n. b.: nicht berechenbar, n. d.: nicht durchgeführt aufgrund zu kleiner Gruppengröße, UE: Unerwünschtes Ereignis, SOC :Systemorganklasse nach MedDRA, PT: Preferred Term nach MedDRA, VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), CSFT: Foveadicke (Central Subfield Thickness), COVID-19: Coronavirus Erkrankung-19, DMÖ: diabetisches Makulaödem, HbA1c: Hämoglobin A1c, SRF: subretinale Flüssigkeit, IRF: intraretinale Flüssigkeit, VFQ: Visual Function Questionnaire

a: statistisch signifikante p-Werte der Interaktionstests sind hervorgehoben (p < 0,05). Im Folgenden werden nur die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanten Interaktionstests in Modul 4 dargestellt. Die gesamten Ergebnisse zu allen Subgruppenanalysen befinden sich im Anhang 1 zu Modul 4 B.

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B

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.

Die Ergebnisse werden nur für diejenigen Subgruppenanalysen in diesem Abschnitt dargestellt, bei denen der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab. Die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen sind dem Anhang 1 zu Modul 4B zu entnehmen.

Aus der Vielzahl der Kombinationen aus Subgruppen und Endpunkten ergaben sich multiple statistische Tests. Trotz der Multiplizität wurden alle statistischen Tests ohne Adjustierung des Signifikanzniveaus durchgeführt.

In den Tabellen mit den Ergebnissen zu den Subgruppenanalysen sind jeweils die Ergebnisse aus allen drei Analysen dargestellt:

- Subgruppenanalyse der KESTREL-Studie
- Subgruppenanalyse der KITE-Studie
- Subgruppenanalyse der Meta-Analyse

Die nicht relevanten Ergebnisse in den Tabellen sind jeweils ausgegraut und die relevanten Ergebnisse in schwarz dargestellt.

Die Subgruppenanalysen erfolgten analog zu den Auswertungen der Hauptanalyse. Wurde in der Hauptanalyse die Meta-Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, werden nun die Subgruppenanalysen der Meta-Analyse betrachtet. Wurden in der Hauptanalyse die Einzelstudien zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, werden nun die Subgrup-

penanalysen der Einzelstudien betrachtet. Wurden in der Hauptanalyse sowohl die Einzelstudien als auch die Meta-Analyse betrachtet (aufgrund von nicht berechenbaren Heterogenitätstests), werden nun die Subgruppenanalysen der Einzelstudien und der Meta-Analyse betrachtet.

Die Subgruppenanalyse aus der Meta-Analyse ist für einen Endpunkt relevant, wenn die beiden folgenden Kriterien zutreffen:

- p-Wert des Heterogenitätstests der Hauptanalyse (p_H) für den Endpunkt ist ≥ 0,05 und
- p-Wert des Interaktionstests der Subgruppenanalyse in der Meta-Analyse ist < 0,05.

Die Subgruppenanalyse aus den Einzelstudien ist für einen Endpunkt relevant, wenn die beiden folgenden Kriterien zutreffen:

- p-Wert des Heterogenitätstests der Hauptanalyse (p_H) für den Endpunkt ist < 0,05 und
- mindestens ein p-Wert der Interaktionstests der Subgruppenanalysen aus der Analyse der Einzelstudien ist < 0,05.

Die Subgruppenanalyse sowohl aus den Einzelstudien als auch aus der Meta-Analyse ist für einen Endpunkt relevant, wenn die beiden folgenden Kriterien zutreffen:

- p-Wert des Heterogenitätstests der Hauptanalyse (p_H) für den Endpunkt ist nicht berechenbar und
- mindestens ein p-Wert der Interaktionstests aus der Subgruppenanalyse der Einzelstudien oder der Meta-Analyse ist < 0,05.

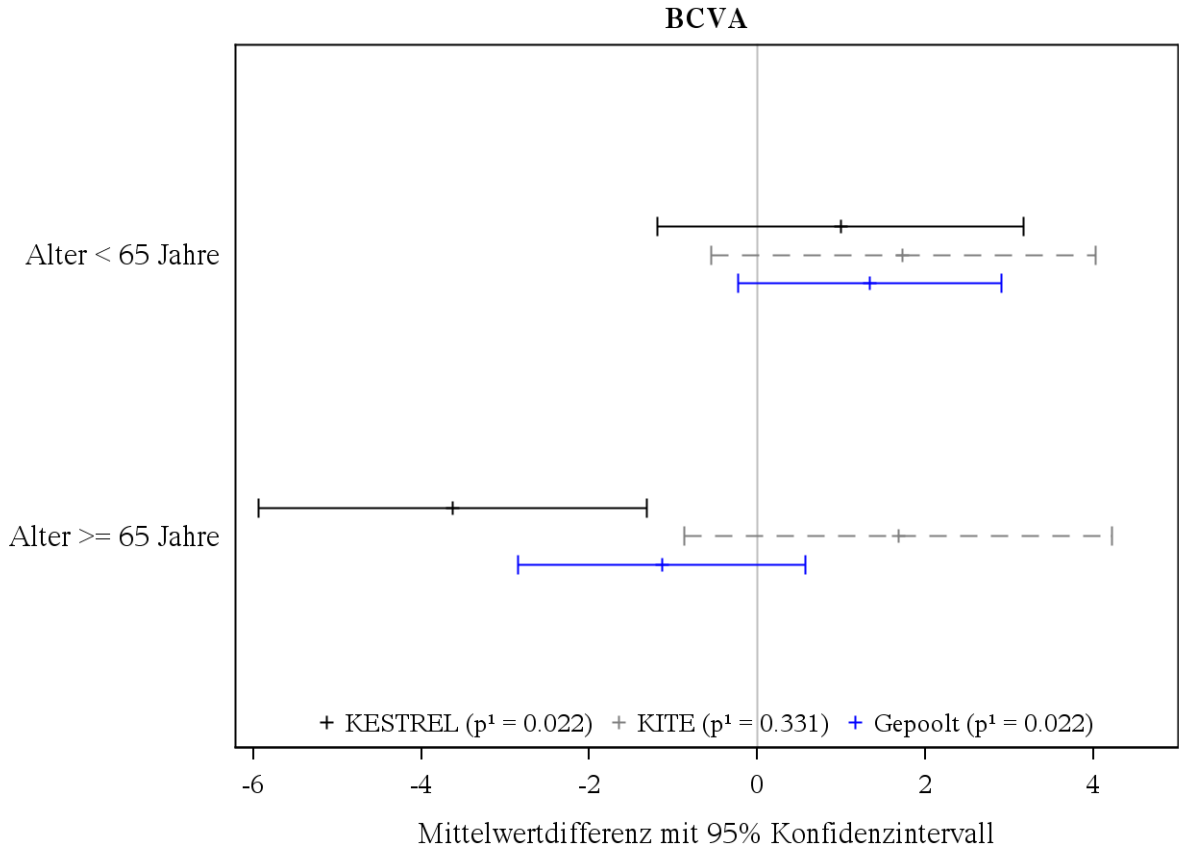
4.3.1.3.7.1 Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) – RCT

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „BCVA – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Alter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA nach Alter (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
Bestkorrigierte Sehschärfe – Studienauge				
Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: p_H = 0,014 *				
KESTREL: Bestkorrigierte Sehschärfe – Studienauge				
Interaktionstest	p = 0,022 *			
< 65 Jahre				
N'/N	104 / 104	93 / 93		
Baseline: Mittelwert (SD)	65,48 (10,41)	65,83 (12,85)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	79,22 (9,95)	77,35 (11,91)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	12,21 (0,77)	11,22 (0,80)	0,99 [-1,19; 3,17]	0,371
≥ 65 Jahre				
N'/N	85 / 85	94 / 94		
Baseline: Mittelwert (SD)	67,99 (8,53)	64,52 (11,94)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	75,12 (9,24)	74,53 (9,41)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,42 (0,85)	10,04 (0,81)	-3,63 [-5,94; -1,32]	0,002 *
KITE: Bestkorrigierte Sehschärfe – Studienauge				
Interaktionstest	p = 0,331			
< 65 Jahre				
N'/N	100 / 100	102 / 102		
Baseline: Mittelwert (SD)	67,07 (10,11)	64,42 (10,50)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	79,66 (10,51)	75,56 (11,68)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	12,53 (0,83)	10,80 (0,81)	1,73 [-0,55; 4,02]	0,137
≥ 65 Jahre				
N'/N	79 / 79	79 / 79		
Baseline: Mittelwert (SD)	64,66 (11,47)	62,78 (13,10)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	75,09 (10,74)	71,54 (11,93)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,60 (0,91)	7,93 (0,92)	1,68 [-0,87; 4,22]	0,196

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA nach Alter (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
Meta-Analyse: Bestkorrigierte Sehschärfe – Studienauge				
Interaktionstest	p = 0,022 *			
< 65 Jahre				
N'/N	204 / 204	195 / 195		
Baseline: Mittelwert (SD)	66,26 (10,27)	65,09 (11,67)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	79,43 (10,19)	76,45 (11,80)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	12,35 (0,56)	11,01 (0,57)	1,34 [-0,23; 2,90]	0,095
≥ 65 Jahre				
N'/N	164 / 164	173 / 173		
Baseline: Mittelwert (SD)	66,38 (10,16)	63,73 (12,48)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	75,10 (9,98)	73,14 (10,72)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	7,93 (0,62)	9,07 (0,61)	-1,14 [-2,85; 0,57]	0,190

*: p <0,05, BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error)
Imputationsmethode: Keine.
Adjustierte mittlere Veränderung und Mittelwertdifferenz aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix:
KESTREL und KITE: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline Kategorie + Alter + Behandlung * Alter + Visite * Alter + Behandlung * Alter * Visite.
Meta-Analyse: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline Kategorie + Studie + Behandlung * Studie + Alter + Behandlung * Alter + Visite * Alter + Behandlung * Alter * Visite.
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 3.2



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.014$

Abbildung 4-39: Forest-Plot für den Endpunkt „BCVA – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Alter“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 3.2

Der Interaktionstest für den Endpunkt „BCVA – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus der KESTREL-Studie ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Aflibercept im Vergleich zu Brolucizumab bei Patienten ≥ 65 Jahre. Bei Patienten < 65 Jahre wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Der Interaktionstest aus der KITE-Studie ergab hingegen keinen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Der Interaktionstest aus der Meta-Analyse wurde nicht berücksichtigt, da der p-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse < 0,05 ist.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Alter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA - Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 ggü. Baseline nach Alter (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert[b]**
Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: p_H = 0,347				
KESTREL: Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
Interaktionstest	p = 0,040 *			
< 65 Jahre				
KESTREL, N'/N	104 / 104	93 / 93		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	91 (87,5)	78 (83,9)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	8,1 [6,1; 12,1]	12,1 [9,1; 16,1]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	5,58 [0,00; 13,92]	15,29 [7,61; 22,97]	1,07 [0,79; 1,45] 0,670	0,202
≥ 65 Jahre				
KESTREL, N'/N	85 / 85	94 / 94		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	49 (57,6)	68 (72,3)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	31,1 [20,3; n. b.]	18,1 [8,1; 28,0]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a] [95 %-KI]	39,74 [28,87; 50,61]	20,09 [8,29; 31,89]	0,65 [0,45; 0,93] 0,020 *	0,020 *
KITE: Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
Interaktionstest	p = 0,439			
< 65 Jahre				
KITE, N'/N	100 / 100	102 / 102		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	82 (82,0)	85 (83,3)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	8,1 [6,6; 12,4]	11,1 [8,1; 12,4]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	14,83 [7,52; 22,15]	14,15 [7,19; 21,12]	1,09 [0,80; 1,48] 0,576	0,960

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA - Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 ggü. Baseline nach Alter (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert[b]**
≥ 65 Jahre				
KITE, N'/N	79 / 79	79 / 79		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	57 (72,2)	60 (75,9)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	18,1 [9,1; 28,1]	13,3 [8,6; 19,1]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	25,30 [15,02; 35,58]	22,12 [12,69; 31,55]	0,91 [0,63; 1,30] 0,592	0,363
Meta-Analyse: Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
Interaktionstest	p = 0,040 *			
< 65 Jahre				
Meta-Analyse, N'/N	204 / 204	195 / 195		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	173 (84,8)	163 (83,6)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	8,1 [6,7; 12,0]	12,1 [9,1; 12,6]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	6,47 [0,00; 15,76]	14,34 [9,01; 19,67]	1,09 [0,88; 1,35] 0,415	0,348
≥ 65 Jahre				
Meta-Analyse, N'/N	164 / 164	173 / 173		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	106 (64,6)	128 (74,0)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	24,9 [17,1; 32,1]	16,1 [11,9; 20,0]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	32,75 [25,15; 40,34]	20,02 [11,41; 28,63]	0,77 [0,59; 0,99] 0,046 *	0,022 *

*: p <0,05, BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse
a: Kaplan-Meier Schätzer für Patienten ohne Ereignis.
b: p-Wert erhalten aus Log-Rank Test (in der Meta-Analyse stratifiziert nach Studie).
Hazard Ratio erhalten aus Cox-Proportional-Hazards-Modell:
KESTREL und KITE: log(hazard ratio) = Behandlung + Baseline Kategorie + Alter + Behandlung * Alter.
Meta-Analyse: log(hazard ratio) = Behandlung + Baseline Kategorie + Studie + Behandlung * Studie + Alter + Behandlung * Alter.
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 6.2

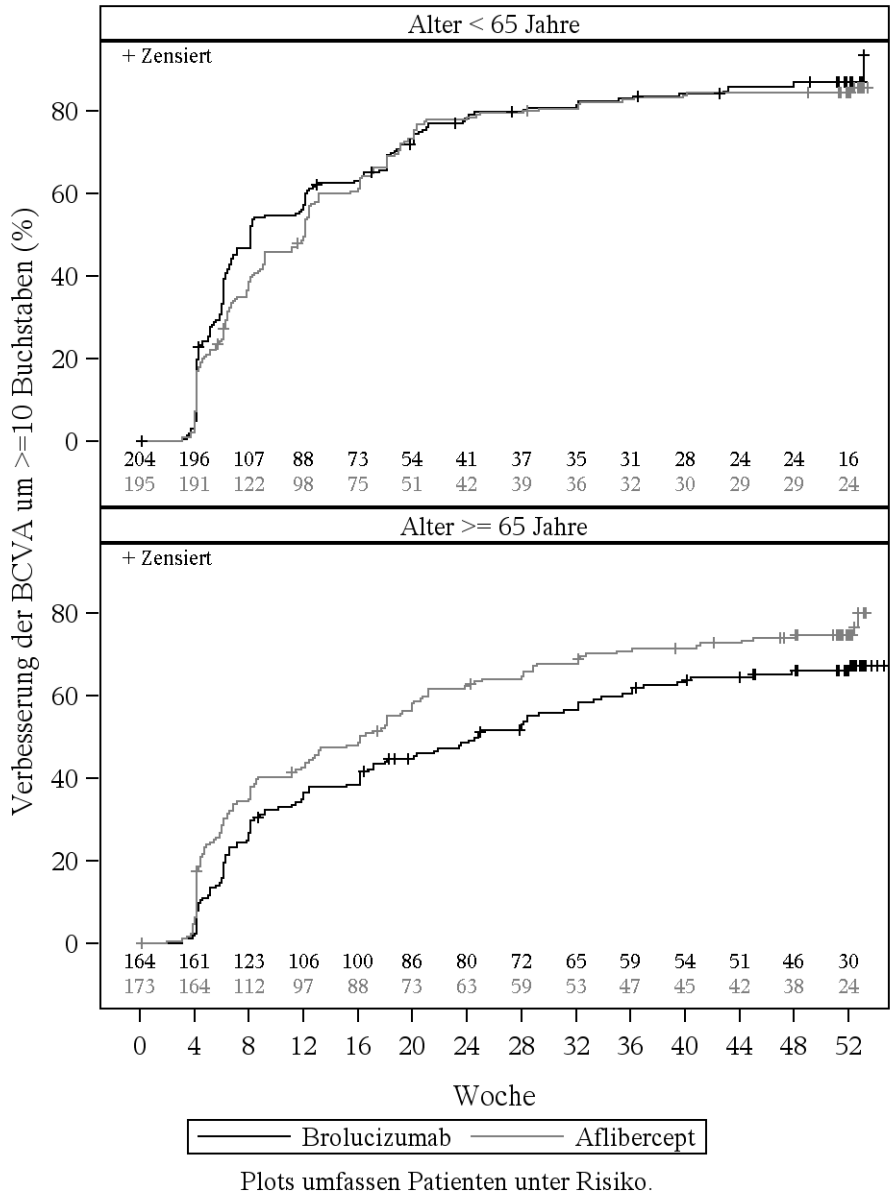
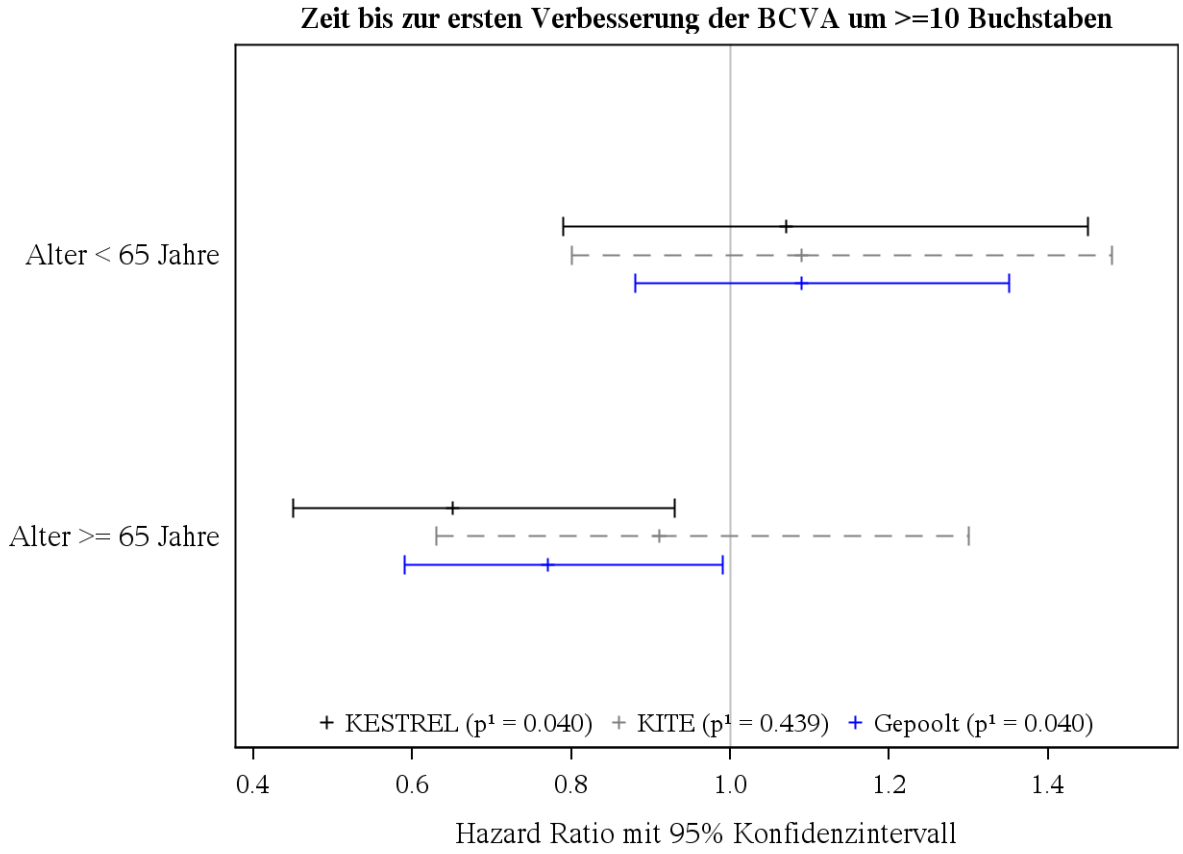


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Alter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 6.2.2.1.3



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.347$

Abbildung 4-41: Forest-Plot für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Alter“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 6.2.1.1

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Aflibercept im Vergleich zu Brolucizumab bei Patienten ≥ 65 Jahre. Bei Patienten < 65 Jahre wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden nicht berücksichtigt, da der p-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse ≥ 0,05 ist.

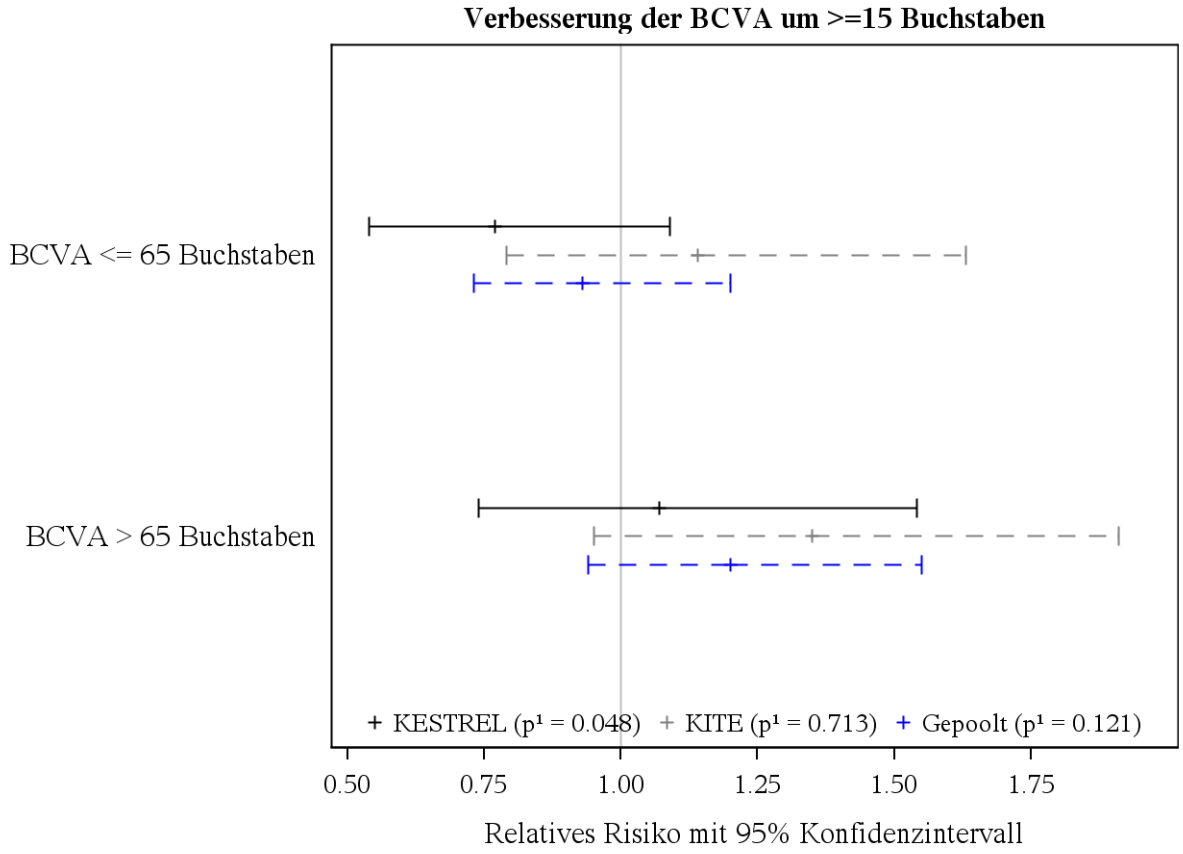
Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 gegenüber Baseline Baseline-BCVA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
BCVA - Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 ggü. Basel-eine nach Baseline-BCVA (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, Woche 52					
Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: p_H = 0,043 *					
KESTREL: Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, Woche 52					
Interaktionstest	p = 0,048 *				
≤ 65 ETDRS-Buchstaben					
N''/N'/N	56 / 74 / 74	56 / 64 / 64			
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%)	31 (41,9)	35 (54,7)	0,46 [0,23; 0,94] 0,034 *	0,77 [0,54; 1,09] 0,134	-0,13 [-0,29; 0,04] 0,131
> 65 ETDRS-Buchstaben					
N''/N'/N	98 / 115 / 115	105 / 123 / 123			
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%)	39 (33,9)	39 (31,7)	1,16 [0,66; 2,02] 0,605	1,07 [0,74; 1,54] 0,717	0,02 [-0,10; 0,14] 0,717
KITE: Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, Woche 52					
Interaktionstest	p = 0,713				
≤ 65 ETDRS-Buchstaben					
N''/N'/N	52 / 65 / 65	75 / 91 / 91			
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%)	30 (46,2)	37 (40,7)	1,37 [0,71; 2,64] 0,346	1,14 [0,79; 1,63] 0,492	0,05 [-0,10; 0,21] 0,495
> 65 ETDRS-Buchstaben					
N''/N'/N	95 / 114 / 114	76 / 90 / 90			
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%)	53 (46,5)	31 (34,4)	1,61 [0,91; 2,88] 0,104	1,35 [0,95; 1,91] 0,090	0,12 [-0,01; 0,25] 0,079

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
BCVA - Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 ggü. Basel-eine nach Baseline-BCVA (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse: Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, Woche 52					
Interaktionstest	p = 0,121				
≤ 65 ETDRS-Buchstaben					
N''/N'/N	108 / 139 / 139	131 / 155 / 155			
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%)	61 (43,9)	72 (46,5)	0,85 [0,53; 1,37] 0,504	0,93 [0,73; 1,20] 0,586	-0,03 [-0,15; 0,08] 0,586
> 65 ETDRS-Buchstaben					
N''/N'/N	193 / 229 / 229	181 / 213 / 213			
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%)	92 (40,2)	70 (32,9)	1,39 [0,93; 2,08] 0,105	1,20 [0,94; 1,55] 0,144	0,07 [-0,02; 0,16] 0,142

*: p <0,05, BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N'': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio
Imputationsmethode: Last Observation Carried Forward (LOCF).
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Alterskategorie + BCVA-Kategorie + Behandlung * BCVA-Kategorie.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Alterskategorie + Studie + Behandlung * Studie + BCVA-Kategorie + Behandlung * BCVA-Kategorie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 4.4



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.043$

Abbildung 4-42: Forest-Plot für den Endpunkt „BCVA –Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach Baseline-BCVA“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 4.4.1

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben“ aus der KESTREL-Studie ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Baseline-BCVA. Sowohl bei Patienten mit ≤ 65 ETDRS-Buchstaben als auch mit > 65 ETDRS-Buchstaben wurde kein statistisch signifikanter Unterschied im relativen Risiko zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Der Interaktionstest aus der KITE-Studie ergab keinen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Baseline-BCVA. Der Interaktionstest aus der Meta-Analyse wird nicht berücksichtigt, da der p-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse < 0,05 ist.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

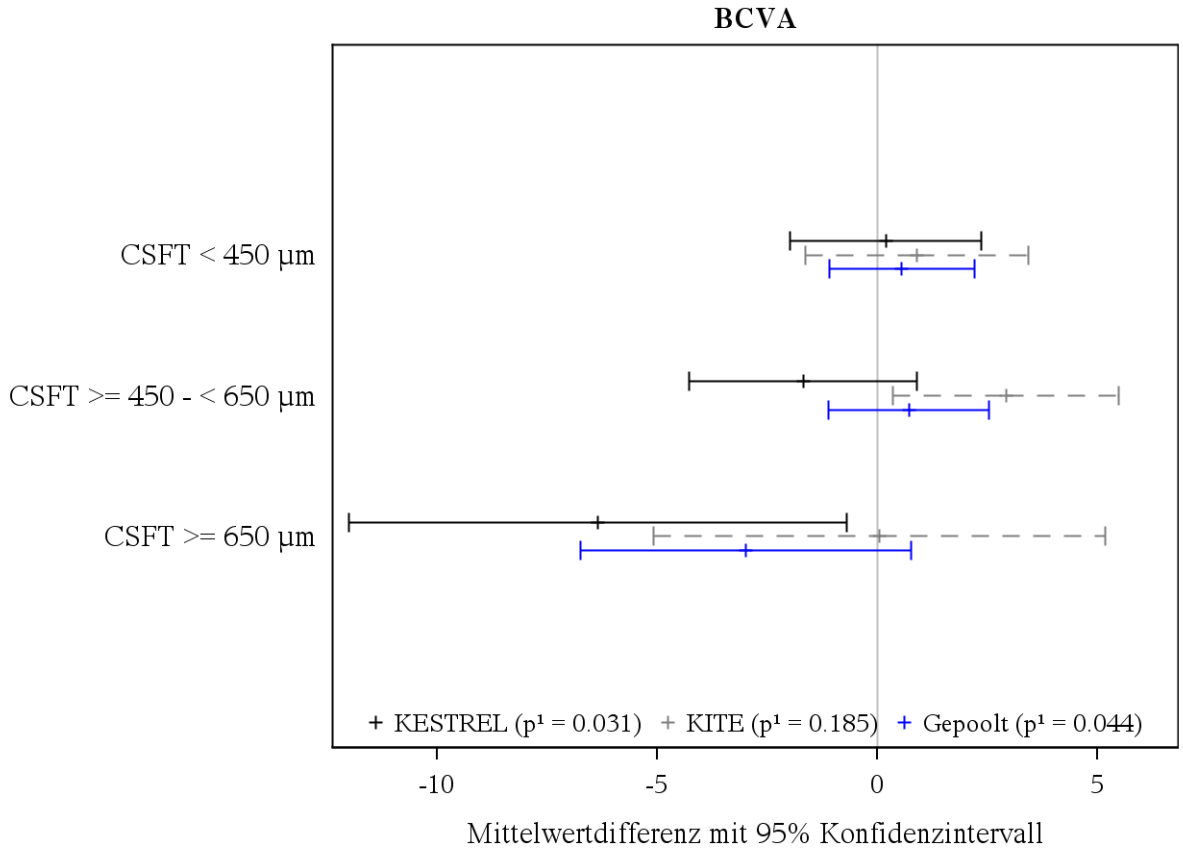
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „BCVA – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Baseline-CSFT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA nach Baseline-CSFT (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
Bestkorrigierte Sehschärfe – Studienauge				
Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: p_H = 0,014 *				
KESTREL: Bestkorrigierte Sehschärfe – Studienauge				
Interaktionstest	p = 0,031 *			
< 450 µm				
N'/N	107 / 107	96 / 96		
Baseline: Mittelwert (SD)	68,29 (9,01)	68,98 (8,92)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	79,69 (8,41)	78,57 (7,96)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,10 (0,76)	9,91 (0,80)	0,19 [-1,98; 2,36]	0,861
≥ 450 bis < 650 µm				
N'/N	70 / 70	71 / 71		
Baseline: Mittelwert (SD)	66,24 (8,92)	63,61 (11,87)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	75,55 (10,33)	74,49 (11,26)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,81 (0,94)	10,49 (0,92)	-1,68 [-4,27; 0,90]	0,201
≥ 650 µm				
N'/N	12 / 12	20 / 20		
Baseline: Mittelwert (SD)	53,75 (10,38)	52,45 (18,19)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	67,33 (11,36)	68,71 (16,55)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,70 (2,31)	15,04 (1,75)	-6,35 [-12,01; -0,69]	0,028 *
KITE: Bestkorrigierte Sehschärfe – Studienauge				
Interaktionstest	p = 0,185			
< 450 µm				
N'/N	85 / 85	82 / 82		
Baseline: Mittelwert (SD)	69,41 (7,91)	67,15 (10,95)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	78,97 (9,17)	76,68 (8,37)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,51 (0,90)	8,61 (0,92)	0,89 [-1,63; 3,42]	0,487

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA nach Baseline-CSFT (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
≥ 450 bis < 650 µm				
N'/N	74 / 74	79 / 79		
Baseline: Mittelwert (SD)	64,96 (11,09)	62,27 (11,27)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	78,00 (9,92)	72,51 (13,91)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	12,92 (0,94)	10,01 (0,90)	2,92 [0,35; 5,48]	0,026 *
≥ 650 µm				
N'/N	20 / 20	19 / 19		
Baseline: Mittelwert (SD)	55,40 (12,74)	54,21 (10,59)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	69,88 (16,80)	67,50 (11,89)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	12,02 (1,83)	11,98 (1,88)	0,04 [-5,09; 5,17]	0,988
Meta-Analyse: Bestkorrigierte Sehschärfe – Studienauge				
Interaktionstest	p = 0,044 *			
< 450 µm				
N'/N	192 / 192	178 / 178		
Baseline: Mittelwert (SD)	68,79 (8,54)	68,13 (9,92)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	79,38 (8,72)	77,75 (8,16)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,86 (0,59)	9,30 (0,61)	0,55 [-1,10; 2,20]	0,511
≥ 450 – < 650 µm				
N'/N	144 / 144	150 / 150		
Baseline: Mittelwert (SD)	65,58 (10,08)	62,90 (11,54)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	76,85 (10,15)	73,42 (12,75)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,93 (0,66)	10,22 (0,65)	0,71 [-1,11; 2,53]	0,443

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA nach Baseline-CSFT (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
≥ 650 µm				
N'/N	32 / 32	39 / 39		
Baseline: Mittelwert (SD)	54,78 (11,76)	53,31 (14,81)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	68,96 (14,87)	68,12 (14,27)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,55 (1,43)	13,54 (1,29)	-2,99 [-6,74; 0,76]	0,118

*: p <0,05, BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), CSFT: Foveadicke (Central Subfield Thickness), FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error)
Imputationsmethode: Keine.
Adjustierte mittlere Veränderung und Mittelwertdifferenz aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix:
KESTREL und KITE: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Alterskategorie + Baseline Kategorie + Baseline-CSFT + Behandlung * Baseline-CSFT + Visite * Baseline-CSFT + Behandlung * Baseline-CSFT * Visite.
Meta-Analyse: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Alterskategorie + Baseline Kategorie + Studie + Behandlung * Studie + Baseline-CSFT + Behandlung * Baseline-CSFT + Visite * Baseline-CSFT + Behandlung * Baseline-CSFT * Visite.
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 3.10



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.014$

Abbildung 4-43: Forest-Plot für den Endpunkt „BCVA – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Baseline-CSFT“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 3.10

Der Interaktionstest für den Endpunkt „BCVA – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus der KESTREL-Studie ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Foveadicke an Baseline (Baseline-CSFT). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Aflibercept im Vergleich zu Brolucizumab bei Patienten mit einer CSFT ≥ 650 µm an Baseline. Bei Patienten mit einer CSFT < 450 µm oder ≥ 450 bis < 650 µm an Baseline wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Der Interaktionstest aus der KITE-Studie ergab hingegen keinen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Foveadicke an Baseline (Baseline-CSFT). Der Interaktionstest aus der Meta-Analyse wurde nicht berücksichtigt, da der p-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse < 0,05 ist.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-CSFT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach CSFT-Status (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert[b]**
Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben in Woche 52				
Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: p_H = 0,347				
KESTREL: Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
Interaktionstest	p = 0,227			
< 450 µm				
KESTREL, N'/N	107 / 107	96 / 96		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	78 (72,9)	71 (74,0)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	12,1 [8,1; 18,1]	16,1 [11,9; 19,7]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	24,73 [16,15; 33,32]	22,22 [12,95; 31,50]	0,97 [0,70; 1,34] 0,859	0,822
≥ 450 bis < 650 µm				
KESTREL, N'/N	70 / 70	71 / 71		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	51 (72,9)	56 (78,9)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	20,1 [12,4; 28,0]	16,1 [8,1; 20,9]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	19,89 [6,10; 33,67]	16,84 [4,84; 28,83]	0,85 [0,58; 1,24] 0,396	0,441

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach CSFT-Status (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert[b]**
≥ 650 µm				
KESTREL, N'/N	12 / 12	20 / 20		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	11 (91,7)	19 (95,0)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	11,6 [4,6; 21,0]	6,2 [4,1; 12,1]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	8,33 [0,00; 23,97]	5,00 [0,00; 14,55]	0,47 [0,22; 1,01] 0,053	0,282
KITE: Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
Interaktionstest	p = 0,031 *			
< 450 µm				
KITE, N'/N	85 / 85	82 / 82		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	57 (67,1)	62 (75,6)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	19,1 [12,0; 28,4]	16,0 [11,1; 19,1]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	30,26 [20,16; 40,36]	20,56 [11,39; 29,74]	0,80 [0,56; 1,15] 0,221	0,181
≥ 450 bis < 650 µm				
KITE, N'/N	74 / 74	79 / 79		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	65 (87,8)	66 (83,5)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	8,1 [6,6; 12,0]	12,1 [8,4; 16,1]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	8,28 [0,99; 15,57]	16,08 [7,90; 24,27]	1,44 [1,01; 2,05] 0,044 *	0,293
≥ 650 µm				
KITE, N'/N	20 / 20	19 / 19		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	17 (85,0)	16 (84,2)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	8,1 [5,3; 18,1]	6,1 [4,1; 9,1]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	15,00 [0,00; 30,65]	13,16 [0,00; 29,41]	0,66 [0,33; 1,31] 0,232	0,362

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach CSFT-Status (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert[b]**
Meta-Analyse: Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
Interaktionstest	p = 0,049 *			
< 450 µm				
Meta-Analyse, N'/N	192 / 192	178 / 178		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	135 (70,3)	133 (74,7)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	16,1 [12,0; 19,1]	16,1 [12,1; 19,0]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	27,16 [20,61; 33,71]	20,45 [13,36; 27,53]	0,90 [0,71; 1,14] 0,374	0,471
≥ 450 bis < 650 µm				
Meta-Analyse, N'/N	144 / 144	150 / 150		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	116 (80,6)	122 (81,3)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	12,1 [8,4; 18,1]	12,4 [9,1; 16,1]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	13,99 [5,93; 22,04]	16,37 [9,03; 23,71]	1,14 [0,88; 1,47] 0,330	0,799
≥ 650 µm				
Meta-Analyse, N'/N	32 / 32	39 / 39		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	28 (87,5)	35 (89,7)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	8,1 [5,6; 16,1]	6,1 [4,1; 8,0]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	12,50 [1,04; 23,96]	8,46 [0,00; 17,52]	0,57 [0,35; 0,94] 0,028 *	0,161

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach CSFT-Status (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert[b]**
Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben in Woche 52				
Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: $p_H = 0,696$				
KESTREL: Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
Interaktionstest	p = 0,022 *			
< 450 µm				
KESTREL, N'/N	107 / 107	96 / 96		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	70 (65,4)	52 (54,2)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	20,4 [16,0; 33,3]	36,3 [21,0; n. b.]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	31,82 [22,58; 41,06]	22,48 [0,00; 54,04]	1,33 [0,93; 1,91] 0,123	0,121
≥ 450 bis < 650 µm				
KESTREL, N'/N	70 / 70	71 / 71		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	36 (51,4)	39 (54,9)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	40,1 [31,1; n. b.]	43,1 [20,0; n. b.]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	39,99 [22,50; 57,47]	39,65 [24,99; 54,30]	0,87 [0,55; 1,37] 0,551	0,567
≥ 650 µm				
KESTREL, N'/N	12 / 12	20 / 20		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	8 (66,7)	17 (85,0)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	30,6 [20,4; n. b.]	16,6 [6,1; 20,1]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	30,00 [2,63; 57,37]	13,33 [0,00; 29,16]	0,39 [0,17; 0,90] 0,027 *	0,074

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach CSFT-Status (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert[b]**
KITE: Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
Interaktionstest	p = 0,095			
< 450 µm				
KITE, N'/N	85 / 85	82 / 82		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	48 (56,5)	48 (58,5)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	32,1 [23,6; n. b.]	24,0 [18,9; 39,9]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	33,43 [16,39; 50,47]	38,70 [27,81; 49,58]	0,91 [0,61; 1,35] 0,633	0,684
≥ 450 bis < 650 µm				
KITE, N'/N	74 / 74	79 / 79		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	57 (77,0)	54 (68,4)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	17,1 [11,9; 24,7]	19,9 [17,1; 32,1]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	14,89 [1,33; 28,46]	28,03 [15,74; 40,32]	1,44 [0,99; 2,11] 0,058	0,104
≥ 650 µm				
KITE, N'/N	20 / 20	19 / 19		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	14 (70,0)	14 (73,7)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	20,0 [8,1; n. b.]	8,1 [5,7; 28,6]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	30,00 [9,92; 50,08]	23,68 [3,80; 43,57]	0,66 [0,31; 1,38] 0,269	0,257

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach CSFT-Status (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert[b]**
Meta-Analyse: Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
Interaktionstest	p = 0,035 *			
< 450 µm				
Meta-Analyse, N'/N	192 / 192	178 / 178		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	118 (61,5)	100 (56,2)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	25,1 [19,0; 36,1]	28,3 [20,6; 48,1]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	32,95 [24,04; 41,86]	21,06 [0,00; 50,49]	1,14 [0,87; 1,48] 0,346	0,375
≥ 450 bis < 650 µm				
Meta-Analyse, N'/N	144 / 144	150 / 150		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	93 (64,6)	93 (62,0)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	27,3 [20,1; 36,1]	24,4 [18,4; 47,6]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	27,07 [15,76; 38,38]	33,41 [23,88; 42,94]	1,18 [0,88; 1,57] 0,268	0,378
≥ 650 µm				
Meta-Analyse, N'/N	32 / 32	39 / 39		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	22 (68,8)	31 (79,5)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	28,6 [18,1; 44,1]	13,1 [6,1; 19,3]		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	30,13 [13,95; 46,32]	18,46 [5,89; 31,04]	0,54 [0,31; 0,93] 0,025 *	0,039 *

*: p <0,05, BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), CSFT: Foveadicke (Central Subfield Thickness), FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, n. b.: nicht berechenbar, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse

a: Kaplan-Meier Schätzer für Patienten ohne Ereignis.
b: p-Wert erhalten aus Log-Rank Test (in der Meta-Analyse stratifiziert nach Studie).
Hazard Ratio, erhalten aus Cox-Proportional-Hazards-Modell:
KESTREL und KITE: log(hazard ratio) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie + CSFT-Status + Behandlung * CSFT-Status.
Meta-Analyse: log(hazard ratio) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie + Studie + Behandlung * Studie + CSFT-Status + Behandlung * CSFT-Status.
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 6.10

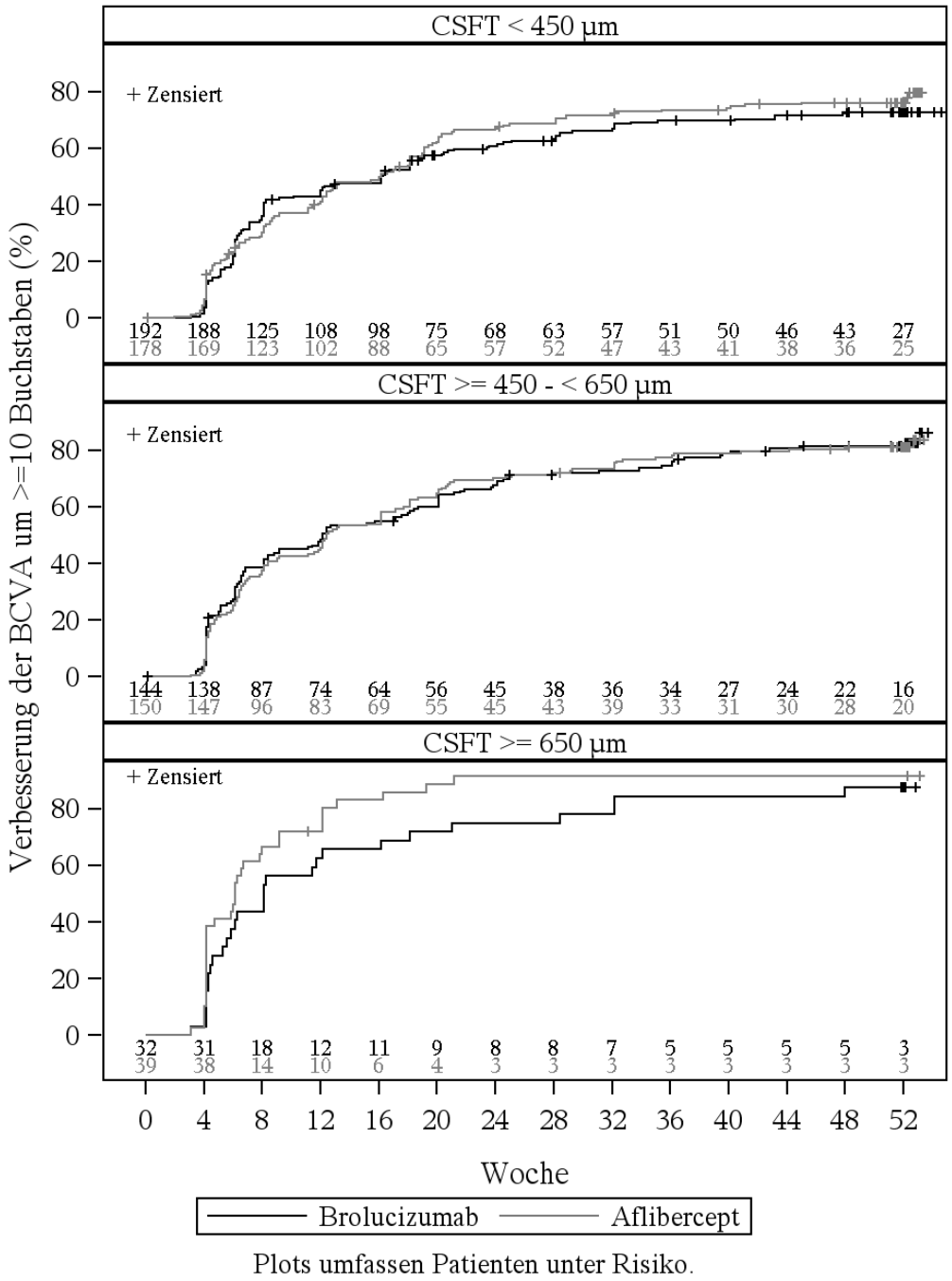
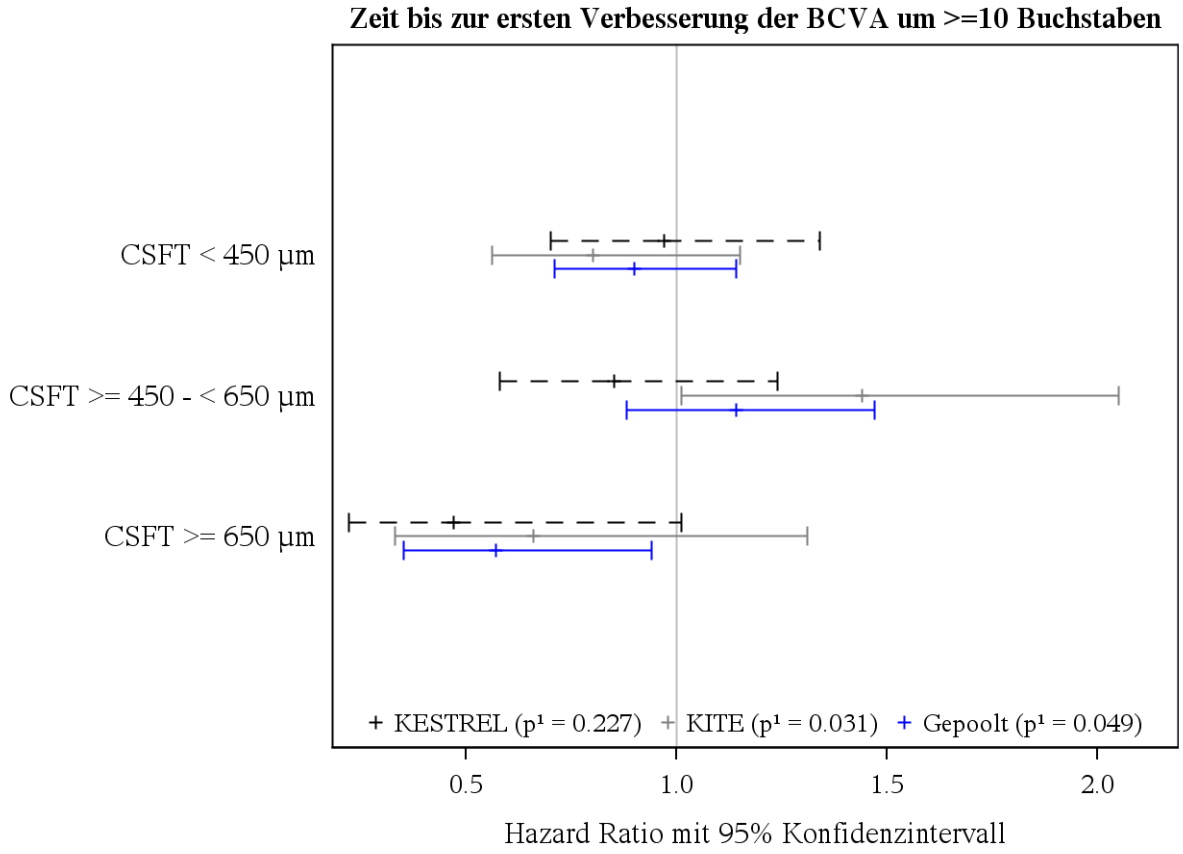


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-CSFT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 6.10.2.1.3



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.347$

Abbildung 4-45: Forest-Plot für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-CSFT“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 6.10.1.1

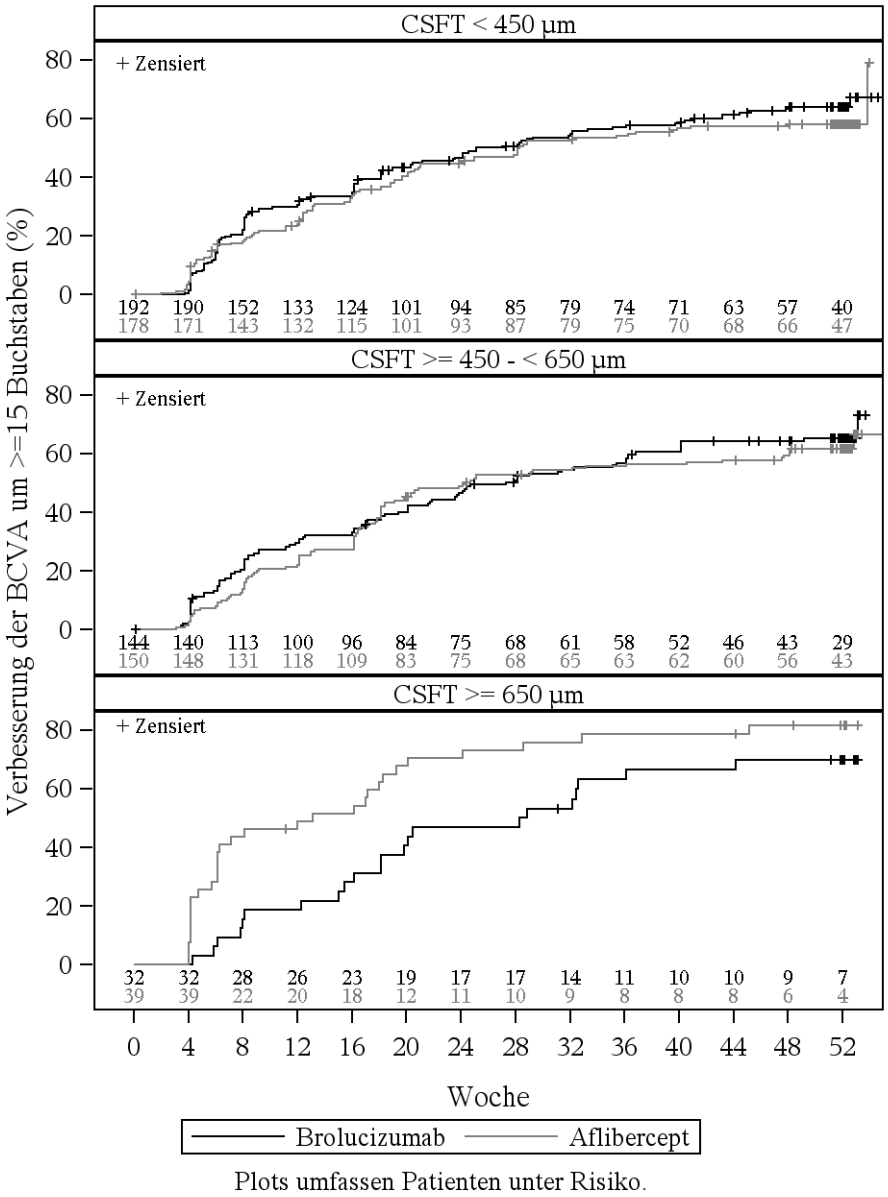
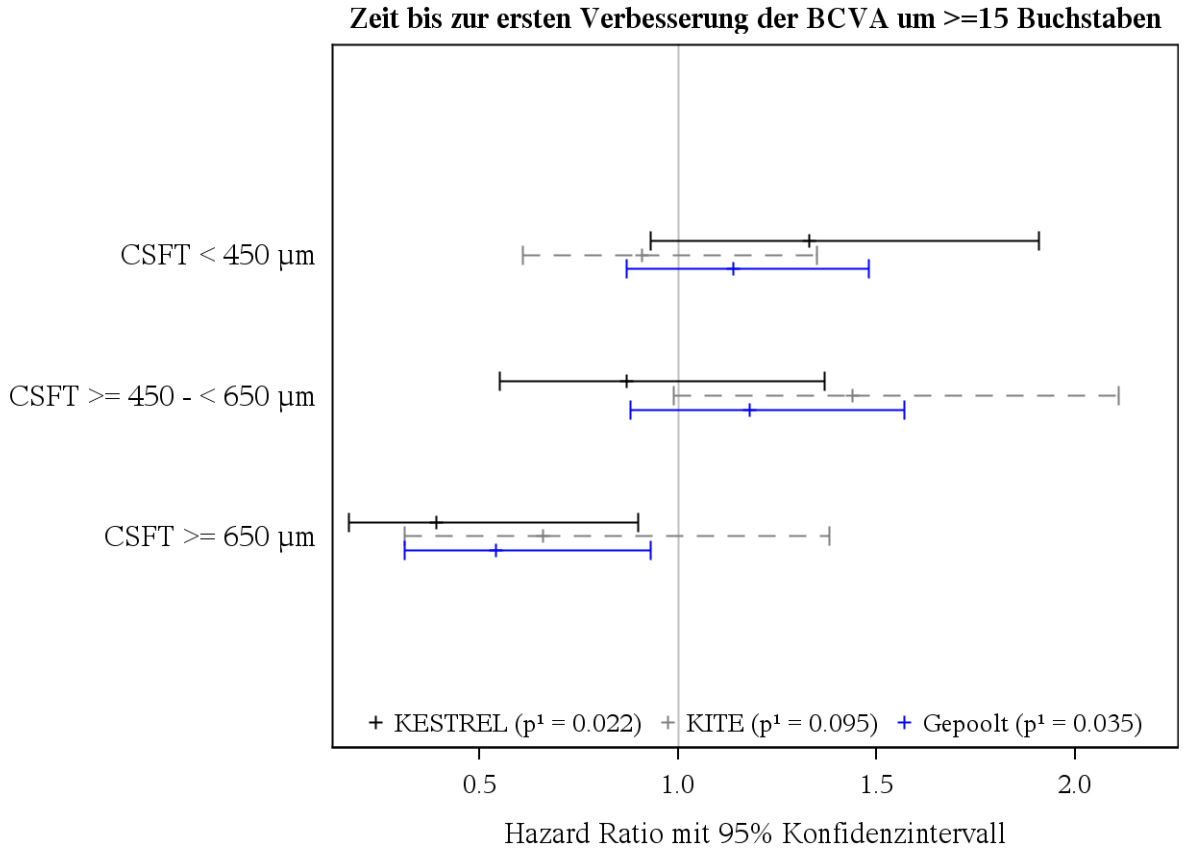


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-CSFT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 6.10.2.2.3



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.696$

Abbildung 4-47: Forest-Plot für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-CSFT“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 6.10.1.2

Der Interaktionstest für die Endpunkte „Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Foveadicke an Baseline (Baseline-CSFT). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Aflibercept im Vergleich zu Brolucizumab bei Patienten mit einer CSFT ≥ 650 µm an Baseline. Bei Patienten mit einer CSFT < 450 µm oder ≥ 450 bis < 650 µm an Baseline wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden nicht berücksichtigt, da der p-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse ≥ 0,05 ist.

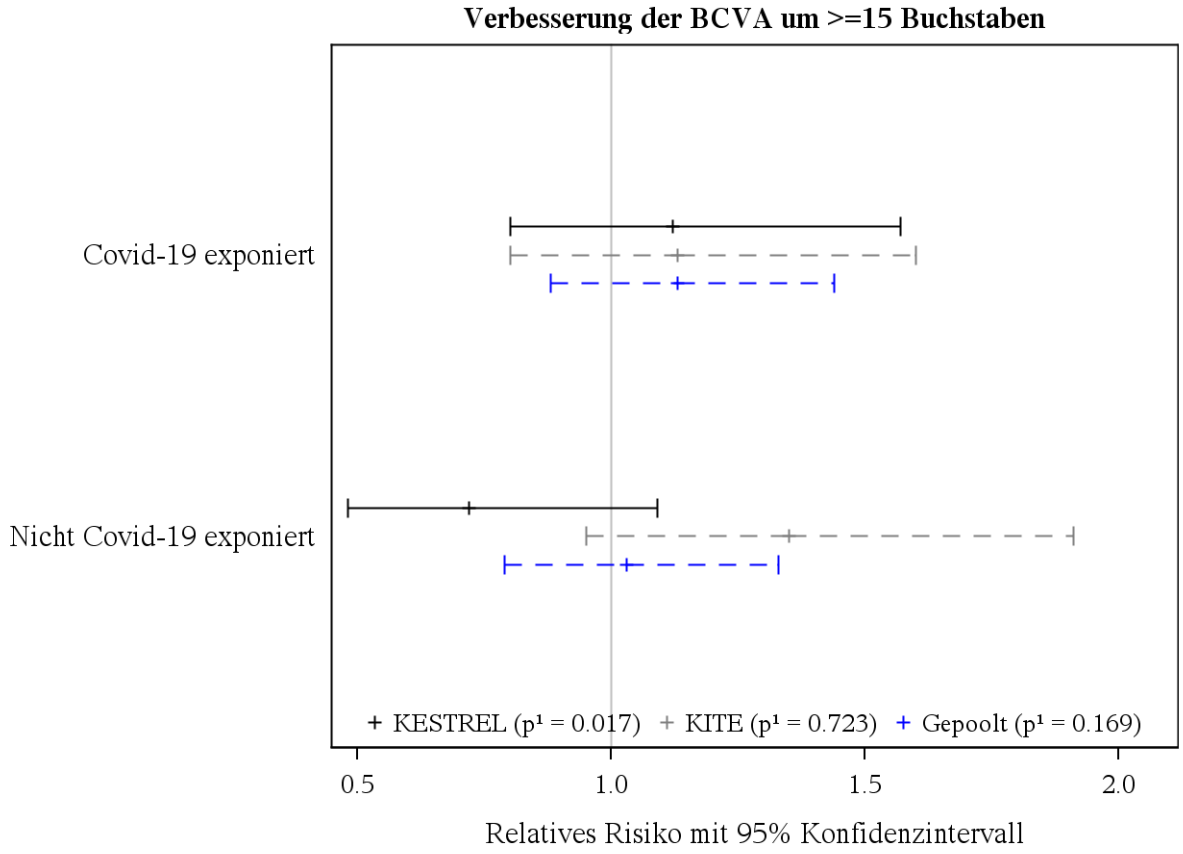
Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Exposition gegenüber COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		**Vergleich**		
BCVA - Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 ggü. Baseline nach Exposition gegenüber COVID-19 (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, Woche 52 Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: p_H = 0,043 *					
KESTREL: Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, Woche 52					
Interaktionstest	p = 0,017 *				
Nicht exponiert					
N''/N'/N	58 / 71 / 71	62 / 75 / 75			
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%)	24 (33,8)	35 (46,7)	0,41 [0,20; 0,84] 0,015 *	0,72 [0,48; 1,09] 0,119	-0,13 [-0,29; 0,03] 0,110
Exponiert					
N''/N'/N	96 / 118 / 118	99 / 112 / 112			
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%)	46 (39,0)	39 (34,8)	1,24 [0,71; 2,17] 0,442	1,12 [0,80; 1,57] 0,514	0,04 [-0,08; 0,17] 0,513
KITE: Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, Woche 52					
Interaktionstest	p = 0,723				
Nicht exponiert					
N''/N'/N	71 / 85 / 85	76 / 90 / 90			
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%)	42 (49,4)	33 (36,7)	1,63 [0,88; 3,02] 0,120	1,35 [0,95; 1,91] 0,091	0,13 [-0,02; 0,27] 0,086
Exponiert					
N''/N'/N	76 / 94 / 94	75 / 91 / 91			
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%)	41 (43,6)	35 (38,5)	1,40 [0,76; 2,55] 0,278	1,13 [0,80; 1,60] 0,477	0,05 [-0,09; 0,19] 0,475

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
BCVA - Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 ggü. Baseline nach Exposition gegenüber COVID-19 (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse: Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, Woche 52					
Interaktionstest	p = 0,169				
Nicht exponiert					
N''/N'/N	129 / 156 / 156	138 / 165 / 165			
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%)	66 (42,3)	68 (41,2)	0,89 [0,56; 1,41] 0,622	1,03 [0,79; 1,33] 0,843	0,01 [-0,10; 0,12] 0,843
Exponiert					
N''/N'/N	172 / 212 / 212	174 / 203 / 203			
Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, n (%)	87 (41,0)	74 (36,5)	1,38 [0,91; 2,07] 0,127	1,13 [0,88; 1,44] 0,337	0,05 [-0,05; 0,14] 0,335

*: p <0,05, BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N'': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio
Imputationsmethode: Last Observation Carried Forward (LOCF).
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie + Exposition + Behandlung * Exposition.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie + Studie + Behandlung * Studie + Exposition + Behandlung * Exposition.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 4.12



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.043$

Abbildung 4-48: Forest-Plot für den Endpunkt „BCVA –Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Exposition gegenüber COVID-19“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 4.12.2

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Verbesserung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben“ aus der KESTREL-Studie ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Exposition gegenüber COVID-19. Sowohl bei COVID-19-exponierten als auch bei nicht-exponierten Patienten wurde im relativen Risiko kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Der Interaktionstest aus der KITE-Studie ergab keinen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Exposition gegenüber COVID-19. Der Interaktionstest aus der Meta-Analyse wird nicht berücksichtigt, da der p-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse < 0,05 ist.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-HbA1c (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert[b]**
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: p_H = 0,453				
KESTREL: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
Interaktionstest	p = 0,024 *			
< 7,5 %				
KESTREL, N'/N	76 / 76	107 / 107		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	1 (1,3)	6 (5,6)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	n. b.	n. b.		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	98,65 [96,02; 100,00]	83,32 [61,21; 100,00]	0,22 [0,03; 1,86] 0,165	0,113
≥ 7,5 %				
KESTREL, N'/N	112 / 112	80 / 80		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	11 (9,8)	2 (2,5)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	n. b.	n. b.		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	89,62 [83,80; 95,44]	97,03 [92,93; 100,00]	4,51 [1,00; 20,47] 0,051	0,043 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-HbA1c (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert[b]**
KITE: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
Interaktionstest	p = 0,158			
< 7,5 %				
KITE, N'/N	82 / 82	96 / 96		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	2 (2,4)	6 (6,3)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	n. b.	n. b.		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	97,42 [93,88; 100,00]	93,03 [87,53; 98,53]	0,38 [0,08; 1,90] 0,239	0,233
≥ 7,5 %				
KITE, N'/N	97 / 97	85 / 85		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	8 (8,2)	4 (4,7)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	n. b.	n. b.		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	91,35 [85,61; 97,09]	86,67 [68,39; 100,00]	1,62 [0,48; 5,42] 0,437	0,329
Meta-Analyse: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52				
Interaktionstest	p = 0,009 *			
< 7,5 %				
Meta-Analyse, N'/N	158 / 158	203 / 203		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	3 (1,9)	12 (5,9)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	n. b.	n. b.		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	98,02 [95,80; 100,00]	89,65 [80,48; 98,82]	0,32 [0,09; 1,12] 0,075	0,051

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
BCVA – Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-HbA1c (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**p-Wert[b]**
≥ 7,5 %				
Meta-Analyse, N'/N	209 / 209	165 / 165		
Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	19 (9,1)	6 (3,6)		
Median (Wochen), [95 %-KI]	n. b.	n. b.		
Anteil der Patienten ohne Ereignis in %[a], [95 %-KI]	90,46 [86,36; 94,55]	92,05 [82,82; 100,00]	2,55 [1,01; 6,43] 0,047 *	0,033 *

*: p <0,05, BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), FAS: Full Analysis Set, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, n. b.: Nicht berechenbar, n: Anzahl der Patienten, N: Anzahl der Patienten gesamt, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse
a: Kaplan-Meier Schätzer für Patienten ohne Ereignis.
b: p-Wert erhalten aus Log-Rank Test (in der Meta-Analyse stratifiziert nach Studie).
Hazard Ratio, erhalten aus Cox-Proportional-Hazards-Modell:
KESTREL und KITE: log(hazard ratio) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie + HbA1c + Behandlung * HbA1c.
Meta-Analyse: log(hazard ratio) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie + Studie + Behandlung * Studie + HbA1c + Behandlung * HbA1c.
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 7.7

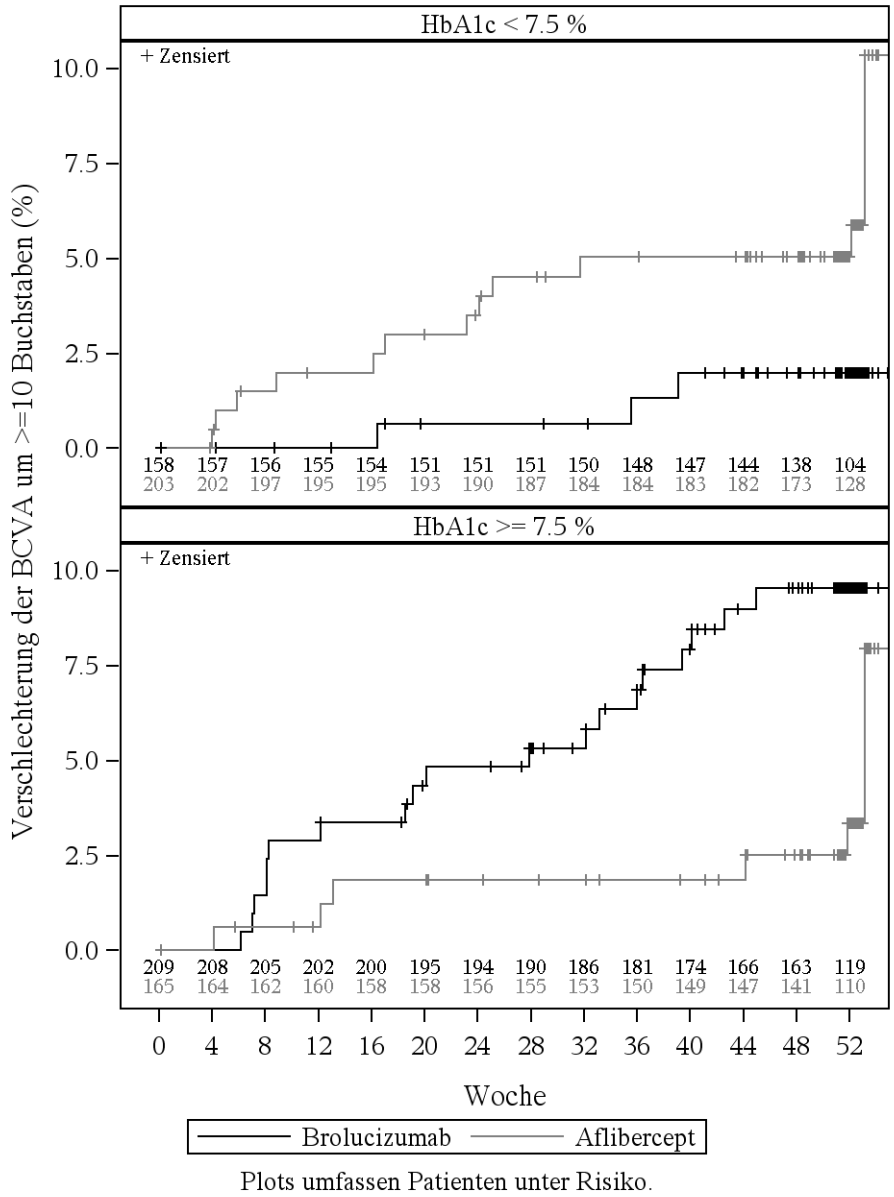
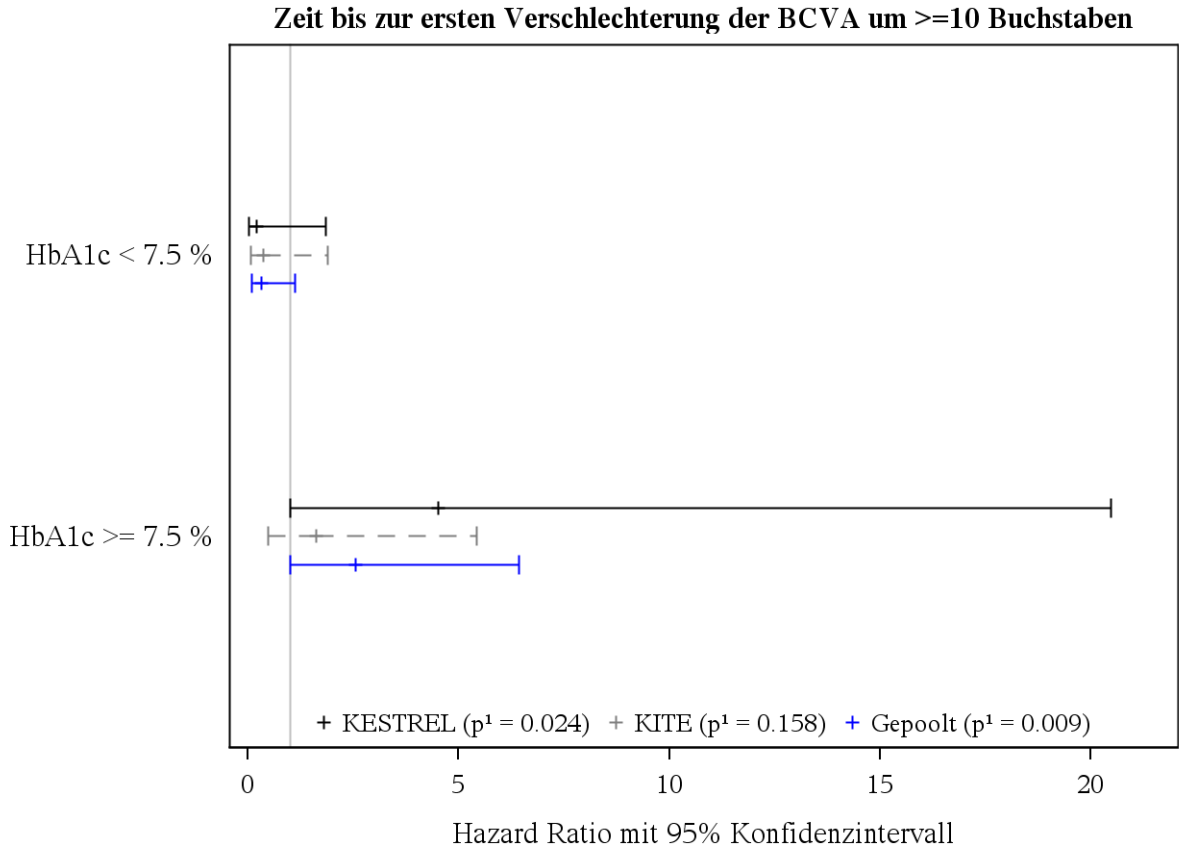


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 7.7.2.1.3



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.453$

Abbildung 4-50: Forest-Plot für den Endpunkt „BCVA – Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52 nach Baseline-HbA1c“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 7.7.1.1

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den HbA1c-Wert an Baseline. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Aflibercept im Vergleich zu Brolucizumab bei Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7,5 % an Baseline. Bei Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,5 % an Baseline wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden nicht berücksichtigt, da der p-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse ≥ 0,05 ist.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.7.2 Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25) – RCT

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „VFQ-25: Subskala Peripheres Sehen – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Diabetes-Typ“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ-25 nach Diabetes-Typ (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
Peripheres Sehen				
Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: p_H = 0,021 *				
KESTREL: Peripheres Sehen				
Interaktionstest	p = 0,968			
Typ 1				
N'/N	12 / 12	6 / 6		
Baseline: Mittelwert (SD)	89,58 (12,87)	87,50 (20,92)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	87,50 (18,90)	91,67 (20,41)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,47 (5,35)	6,80 (7,85)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	2,86 (5,96)	7,68 (6,96)	-4,82 [-22,83; 13,20]	0,599
Typ 2				
N'/N	175 / 177	180 / 181		
Baseline: Mittelwert (SD)	83,57 (22,22)	79,86 (23,35)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	89,36 (19,65)	88,41 (17,74)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	2,71 (1,39)	7,85 (1,38)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,95 (1,43)	7,34 (1,38)	-1,39 [-5,31; 2,53]	0,486
KITE: Peripheres Sehen				
Interaktionstest	p = 0,023 *			
Typ 1				
N'/N	19 / 19	7 / 7		
Baseline: Mittelwert (SD)	93,42 (14,05)	78,57 (22,49)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	90,28 (15,19)	96,43 (9,45)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,10 (3,58)	11,80 (5,83)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	0,61 (3,68)	15,37 (5,86)	-14,76 [-28,38; -1,15]	0,034 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ-25 nach Diabetes-Typ (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
Typ 2				
N'/N	159 / 160	173 / 174		
Baseline: Mittelwert (SD)	81,92 (20,46)	84,97 (21,35)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	89,68 (17,40)	87,32 (19,69)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,86 (1,27)	4,28 (1,22)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	7,33 (1,37)	3,03 (1,29)	4,30 [0,60; 8,00]	0,023 *
Meta-Analyse: Peripheres Sehen				
Interaktionstest	p = 0,137			
Typ 1				
N'/N	31 / 31	13 / 13		
Baseline: Mittelwert (SD)	91,94 (13,52)	82,69 (21,37)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	89,42 (16,08)	94,23 (14,98)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,13 (3,07)	9,50 (4,79)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	1,24 (3,22)	11,52 (4,55)	-10,27 [-21,22; 0,67]	0,066
Typ 2				
N'/N	334 / 337	353 / 355		
Baseline: Mittelwert (SD)	82,78 (21,38)	82,37 (22,51)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	89,51 (18,59)	87,88 (18,69)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,64 (0,95)	6,21 (0,92)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,49 (0,99)	5,39 (0,95)	1,10 [-1,60; 3,80]	0,425

*: p <0,05, FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error)
Imputationsmethode: Keine.
Adjustierte mittlere Veränderung und Mittelwertdifferenz aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix:
KESTREL und KITE: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Alterskategorie + Baseline Wert + Diabetes-Typ + Behandlung * Diabetes-Typ + Visite * Diabetes-Typ + Behandlung * Diabetes-Typ * Visite.
Meta-Analyse: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Alterskategorie + Baseline Wert + Studie + Behandlung * Studie + Diabetes-Typ + Behandlung * Diabetes-Typ + Visite * Diabetes-Typ + Behandlung * Diabetes-Typ * Visite.
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 8.6

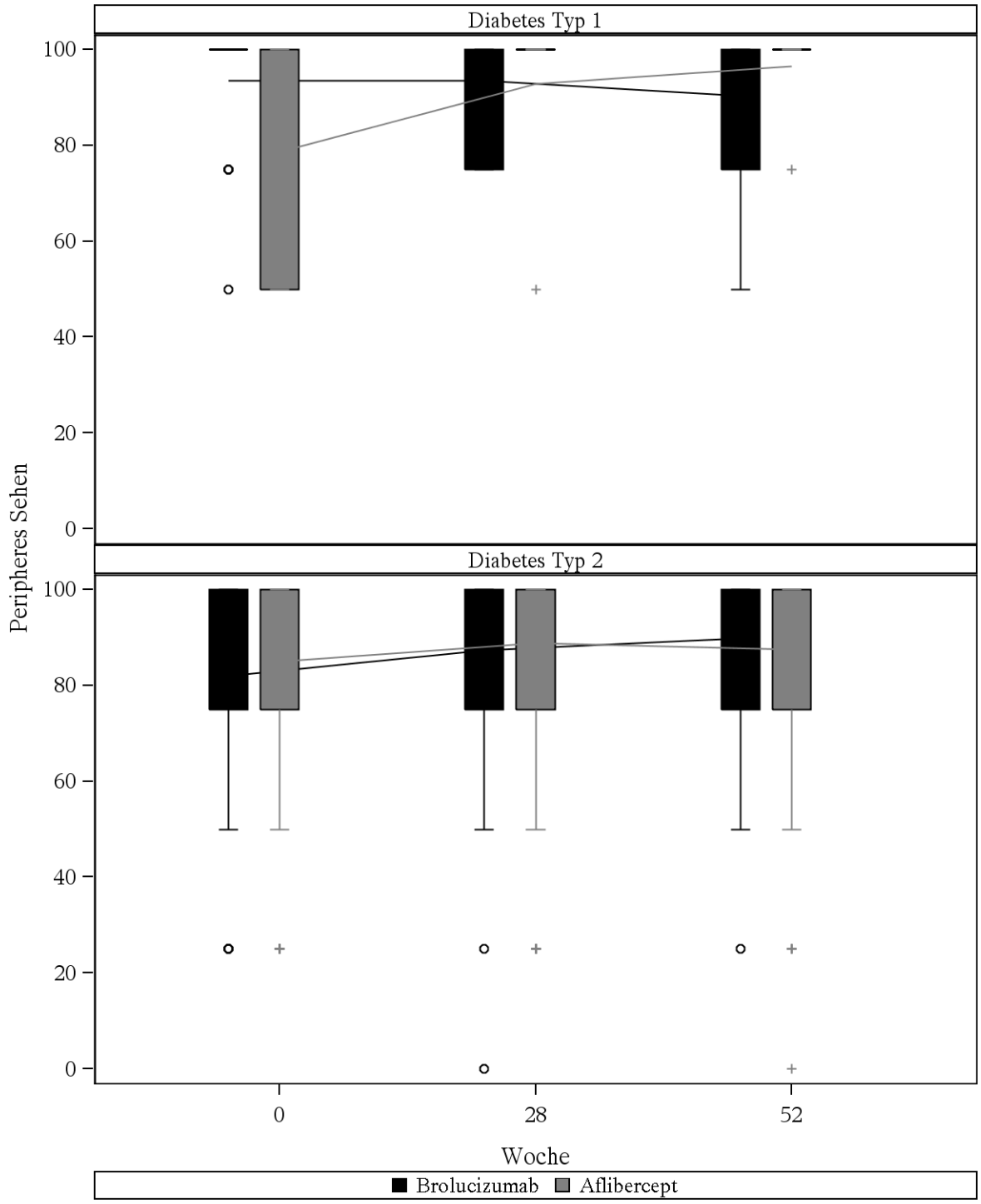
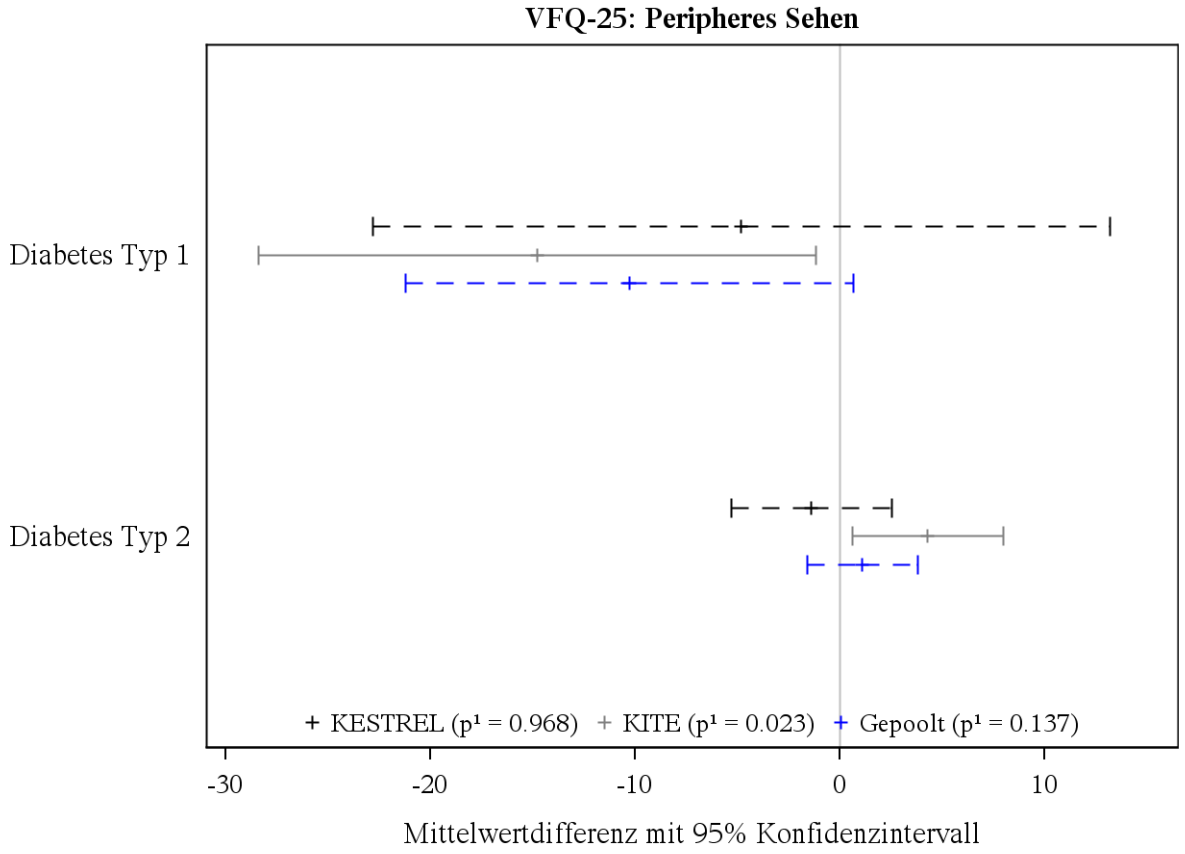


Abbildung 4-51: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25-Subskala peripheres Sehen nach Diabetes-Typ“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KITE, Boxplot)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.6.2.2.2



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.021$

Abbildung 4-52: Forest-Plot für den Endpunkt „VFQ-25: Subskala Peripheres Sehen – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Diabetes-Typ“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.6.1.2

Der Interaktionstest für den Endpunkt „VFQ-25: Subskala Peripheres Sehen - Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus der KITE-Studie ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Diabetes-Typ. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Aflibercept im Vergleich zu Brolucizumab bei Patienten mit einem Typ-1-Diabetes. Bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil für Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept.

Der Interaktionstest aus der KESTREL-Studie ergab keinen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Diabetes-Typ. Der Interaktionstest aus der Meta-Analyse wird nicht berücksichtigt, da der p-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse < 0,05 ist.

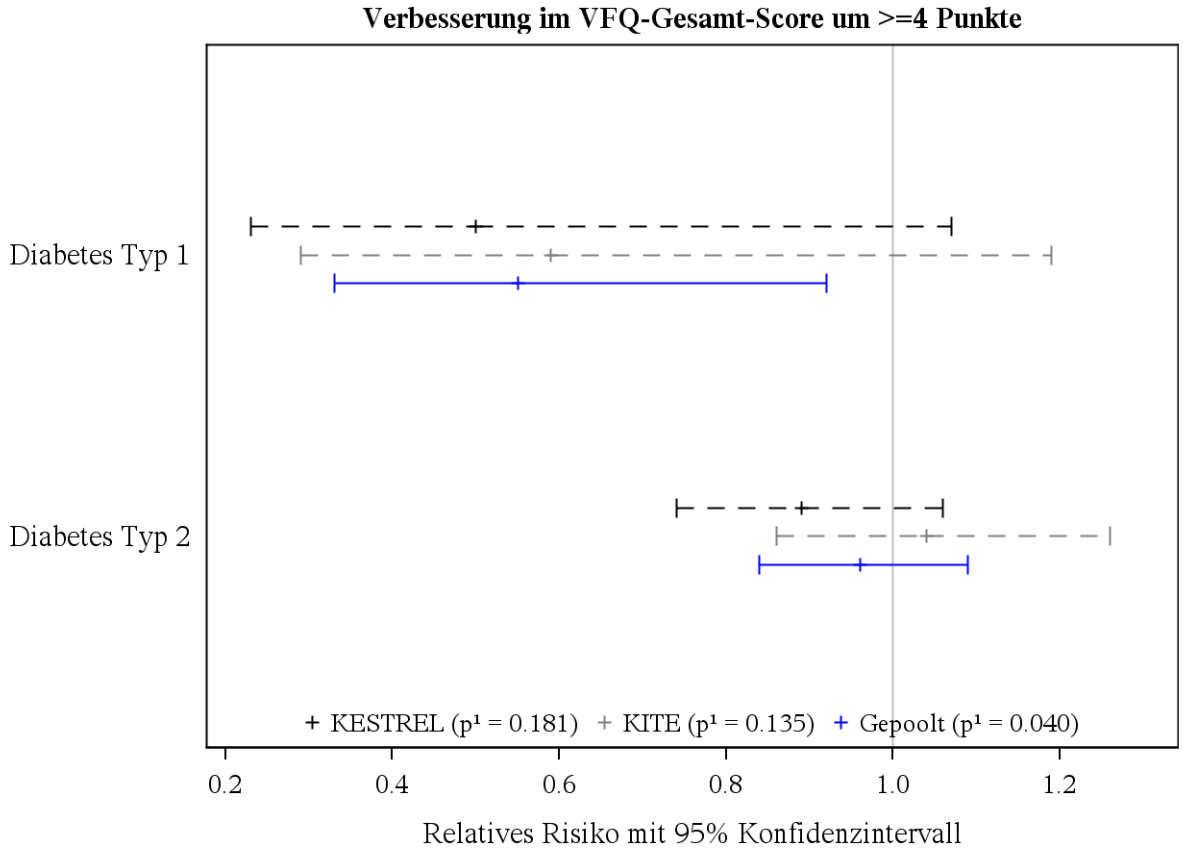
Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline nach Diabetes-Typ“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
VFQ-25 - Verbesserung um ≥ 4 Punkte nach Diabetes-Typ (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte, Woche 52					
Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: p_H = 0,178					
KESTREL: Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte, Woche 52					
Interaktionstest	p = 0,181				
Typ 1					
N''/N'/N	8 / 12 / 12	6 / 6 / 6			
Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte, n (%)	5 (41,7)	5 (83,3)	0,12 [0,01; 1,50] 0,101	0,50 [0,23; 1,07] 0,074	-0,42 [-0,82; -0,01] 0,046 *
Typ 2					
N''/N'/N	141 / 176 / 177	152 / 181 / 181			
Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte, n (%)	93 (52,8)	108 (59,7)	0,70 [0,44; 1,11] 0,131	0,89 [0,74; 1,06] 0,195	-0,07 [-0,17; 0,03] 0,193
KITE: Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte, Woche 52					
Interaktionstest	p = 0,135				
Typ 1					
N''/N'/N	18 / 19 / 19	7 / 7 / 7			
Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte, n (%)	8 (42,1)	5 (71,4)	0,25 [0,04; 1,72] 0,158	0,59 [0,29; 1,19] 0,142	-0,29 [-0,69; 0,11] 0,152
Typ 2					
N''/N'/N	126 / 159 / 160	143 / 174 / 174			
Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte, n (%)	90 (56,6)	95 (54,6)	1,13 [0,71; 1,79] 0,600	1,04 [0,86; 1,26] 0,713	0,02 [-0,09; 0,13] 0,713

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
VFQ-25 - Verbesserung um ≥ 4 Punkte nach Diabetes-Typ (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse: Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte, Woche 52					
Interaktionstest	p = 0,040 *				
Typ 1					
N''/N'/N	26 / 31 / 31	13 / 13 / 13			
Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte, n (%)	13 (41,9)	10 (76,9)	0,17 [0,04; 0,80] 0,025 *	0,55 [0,33; 0,92] 0,040 *	-0,35 [-0,64; -0,06] 0,019 *
Typ 2					
N''/N'/N	267 / 335 / 337	295 / 355 / 355			
Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte, n (%)	183 (54,6)	203 (57,2)	0,90 [0,65; 1,24] 0,515	0,96 [0,84; 1,09] 0,498	-0,03 [-0,10; 0,05] 0,497

*: p <0,05, FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N'': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, VFQ-25: Visual Function Questionnaire-25
Imputationsmethode: Last Observation Carried Forward (LOCF).
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Wert + Diabetes-Typ + Behandlung * Diabetes-Typ.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Wert + Studie + Behandlung * Studie + Diabetes-Typ + Behandlung * Diabetes-Typ.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 9.6



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.178$

Abbildung 4-53: Forest-Plot für den Endpunkt „Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Diabetes-Typ“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 9.6.1

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Verbesserung im VFQ-25-Gesamt-Score um ≥ 4 Punkte“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den Diabetes-Typ. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Aflibercept im Vergleich zu Brolucizumab bei Patienten mit einem Typ-1-Diabetes. Bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden nicht berücksichtigt, da der p-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse ≥ 0,05 ist.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für die Endpunkte „VFQ-25: Subskalen Augenschmerzen, Fernsicht, Peripheres Sehen – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Baseline-HbA1c“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ nach Baseline-HbA1c (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
Augenschmerzen				
Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: p_H = 0,492				
KESTREL: Augenschmerzen				
Interaktionstest	p = 0,004 *			
< 7,5 %				
N'/N	76 / 76	107 / 107		
Baseline: Mittelwert (SD)	84,54 (20,30)	82,36 (20,67)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	91,47 (13,25)	86,42 (16,65)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,50 (2,04)	2,15 (1,73)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,00 (1,86)	3,56 (1,54)	4,44 [-0,31; 9,19]	0,067
≥ 7,5 %				
N'/N	111 / 112	80 / 80		
Baseline: Mittelwert (SD)	83,00 (19,35)	81,88 (20,37)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	86,48 (17,28)	87,12 (15,62)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	0,29 (1,69)	7,19 (2,02)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,21 (1,59)	5,33 (1,83)	-2,13 [-6,90; 2,65]	0,382
KITE: Augenschmerzen				
Interaktionstest	p = 0,783			
< 7,5 %				
N'/N	81 / 82	96 / 96		
Baseline: Mittelwert (SD)	84,88 (16,97)	82,03 (23,56)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	88,09 (17,02)	88,45 (17,19)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,25 (1,76)	3,97 (1,61)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,93 (1,85)	5,23 (1,67)	-1,30 [-6,19; 3,59]	0,602

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ nach Baseline-HbA1c (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
≥ 7,5 %				
N'/N	97 / 97	85 / 85		
Baseline: Mittelwert (SD)	83,76 (18,85)	82,94 (16,69)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	89,38 (16,29)	86,09 (18,49)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,35 (1,59)	4,07 (1,71)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,94 (1,65)	2,71 (1,76)	3,23 [-1,52; 7,98]	0,182
Meta-Analyse: Augenschmerzen				
Interaktionstest	p = 0,045 *			
< 7,5 %				
N'/N	157 / 158	203 / 203		
Baseline: Mittelwert (SD)	84,71 (18,59)	82,20 (22,03)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	89,76 (15,30)	87,35 (16,88)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,42 (1,35)	2,99 (1,19)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,98 (1,32)	4,31 (1,14)	1,66 [-1,76; 5,09]	0,340
≥ 7,5 %				
N'/N	208 / 209	165 / 165		
Baseline: Mittelwert (SD)	83,35 (19,08)	82,42 (18,51)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	87,88 (16,82)	86,58 (17,12)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	1,74 (1,17)	5,51 (1,32)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,54 (1,15)	4,00 (1,28)	0,54 [-2,84; 3,93]	0,752

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ nach Baseline-HbA1c (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
Fernsicht				
Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: p_H = 0,136				
KESTREL: Fernsicht				
Interaktionstest	p = 0,003 *			
< 7,5 %				
N'/N	76 / 76	107 / 107		
Baseline: Mittelwert (SD)	75,27 (25,40)	75,08 (20,42)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	85,98 (15,83)	83,38 (18,18)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,55 (1,87)	6,76 (1,58)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,50 (1,76)	7,67 (1,46)	2,83 [-1,66; 7,31]	0,216
≥ 7,5 %				
N'/N	111 / 112	80 / 80		
Baseline: Mittelwert (SD)	75,60 (22,65)	75,73 (22,19)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	84,98 (18,24)	87,50 (15,13)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,28 (1,55)	11,89 (1,84)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,11 (1,49)	12,28 (1,73)	-4,18 [-8,67; 0,32]	0,069
KITE: Fernsicht				
Interaktionstest	p = 0,933			
< 7,5 %				
N'/N	81 / 82	96 / 96		
Baseline: Mittelwert (SD)	75,57 (21,30)	74,91 (22,87)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	87,17 (16,22)	84,70 (18,58)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,74 (1,78)	4,71 (1,63)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	11,29 (1,71)	9,51 (1,54)	1,78 [-2,75; 6,31]	0,440

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ nach Baseline-HbA1c (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
≥ 7,5 %				
N'/N	97 / 97	85 / 85		
Baseline: Mittelwert (SD)	78,01 (21,65)	77,65 (21,98)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	88,54 (18,52)	84,04 (18,99)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,97 (1,61)	6,38 (1,74)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	11,46 (1,53)	6,76 (1,64)	4,70 [0,29; 9,11]	0,037 *
Meta-Analyse: Fernsicht				
Interaktionstest	p = 0,039 *			
< 7,5 %				
N'/N	157 / 158	203 / 203		
Baseline: Mittelwert (SD)	75,42 (23,30)	75,00 (21,56)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	86,58 (15,97)	83,99 (18,32)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,61 (1,30)	5,74 (1,15)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	10,90 (1,24)	8,44 (1,07)	2,46 [-0,74; 5,67]	0,132
≥ 7,5 %				
N'/N	208 / 209	165 / 165		
Baseline: Mittelwert (SD)	76,72 (22,17)	76,72 (22,04)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	86,70 (18,41)	85,69 (17,28)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,68 (1,13)	9,06 (1,28)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,75 (1,08)	9,48 (1,20)	0,27 [-2,89; 3,44]	0,866

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ nach Baseline-HbA1c (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
Peripheres Sehen				
Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: p_H = 0,021 *				
KESTREL: Peripheres Sehen				
Interaktionstest	p = 0,002 *			
< 7,5 %				
N'/N	76 / 76	106 / 107		
Baseline: Mittelwert (SD)	84,54 (21,20)	79,25 (23,52)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	92,46 (14,64)	85,48 (19,62)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,92 (2,11)	6,15 (1,79)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	9,36 (2,10)	4,34 (1,73)	5,02 [-0,34; 10,37]	0,066
≥ 7,5 %				
N'/N	111 / 112	80 / 80		
Baseline: Mittelwert (SD)	83,56 (22,23)	81,25 (23,02)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	86,92 (22,27)	92,97 (13,71)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	2,04 (1,75)	10,06 (2,08)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,19 (1,79)	11,66 (2,08)	-8,47 [-13,88; -3,07]	0,002 *
KITE: Peripheres Sehen				
Interaktionstest	p = 0,110			
< 7,5 %				
N'/N	81 / 82	96 / 96		
Baseline: Mittelwert (SD)	81,17 (19,58)	85,68 (20,11)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	90,63 (15,75)	86,71 (20,35)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	6,56 (1,78)	3,97 (1,63)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,05 (1,93)	2,72 (1,74)	5,33 [0,22; 10,44]	0,041 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich	
VFQ nach Baseline-HbA1c (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
≥ 7,5 %				
N'/N	97 / 97	84 / 85		
Baseline: Mittelwert (SD)	84,79 (20,59)	83,63 (22,79)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	89,06 (18,16)	88,93 (18,37)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	3,31 (1,61)	5,32 (1,75)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,22 (1,73)	4,60 (1,85)	0,62 [-4,35; 5,60]	0,806
Meta-Analyse: Peripheres Sehen				
Interaktionstest	p = 0,001 *			
< 7,5 %				
N'/N	157 / 158	202 / 203		
Baseline: Mittelwert (SD)	82,80 (20,38)	82,30 (22,15)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	91,54 (15,18)	86,05 (19,91)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	5,10 (1,38)	5,26 (1,22)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	8,55 (1,43)	3,71 (1,24)	4,85 [1,13; 8,56]	0,011 *
≥ 7,5 %				
N'/N	208 / 209	164 / 165		
Baseline: Mittelwert (SD)	84,13 (21,44)	82,47 (22,87)		
Woche 52: Mittelwert (SD)	87,95 (20,36)	90,86 (16,38)		
Woche 28: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	2,63 (1,20)	7,67 (1,36)		
Woche 52: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)	4,10 (1,25)	8,12 (1,40)	-4,02 [-7,71; -0,33]	0,033 *

*: p <0,05, FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error)
Imputationsmethode: Keine.
Adjustierte mittlere Veränderung und Mittelwertdifferenz aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix:
KESTREL und KITE: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Alterskategorie + Baseline Wert + HbA1c + Behandlung * Baseline-HbA1c + Visite * Baseline-HbA1c + Behandlung * Baseline-HbA1c * Visite.
Meta-Analyse: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Alterskategorie + Baseline Wert + Studie + Behandlung * Studie + Baseline-HbA1c + Behandlung * Baseline-HbA1c + Visite * Baseline-HbA1c + Behandlung * Baseline-HbA1c * Visite.
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 8.7

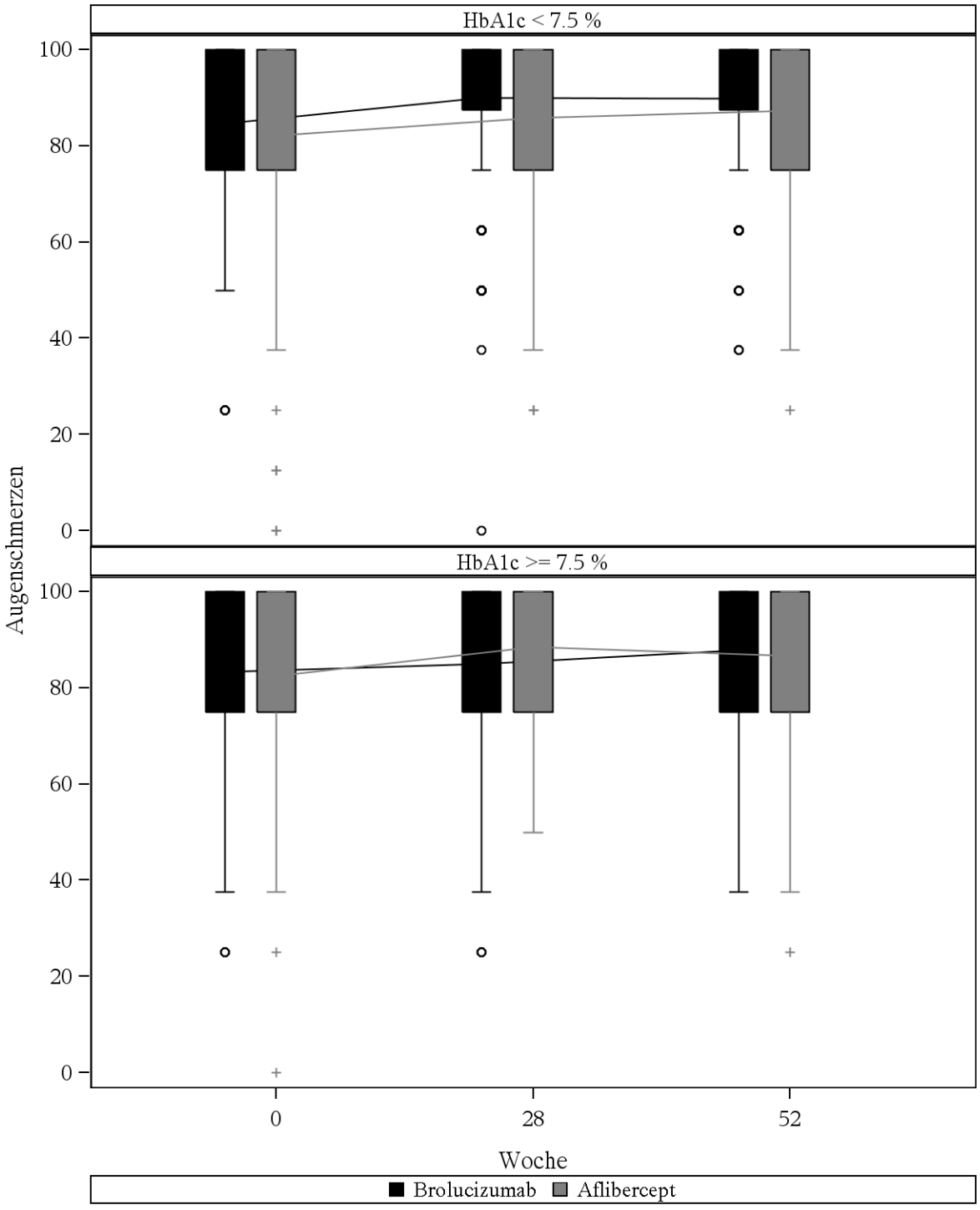


Abbildung 4-54: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25 Subskala Augenschmerzen nach Baseline-HbA1c – Meta-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.7.2.3.3

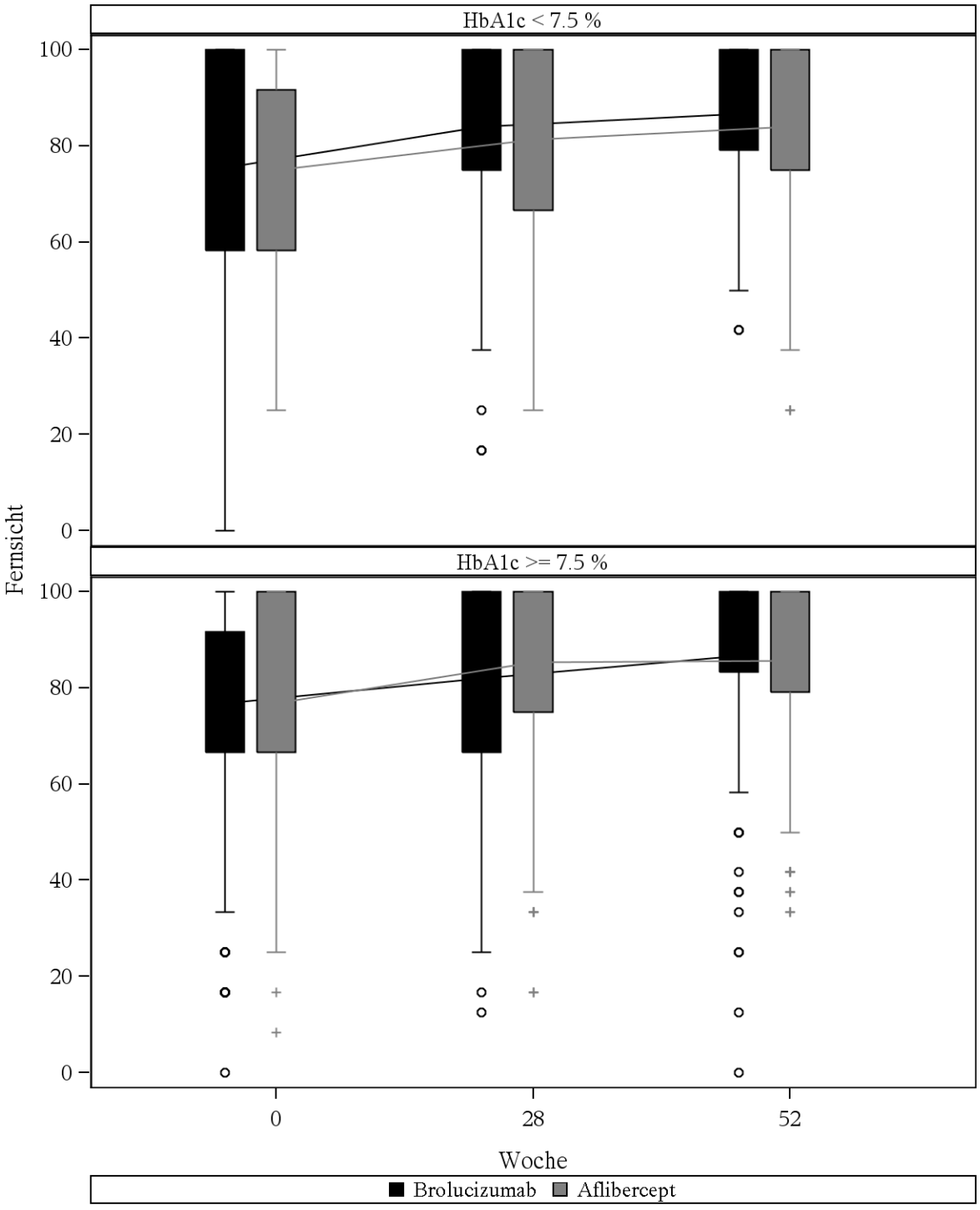


Abbildung 4-55: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25 Subskala Fernsicht nach Baseline-HbA1c – Meta-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.7.2.2.3

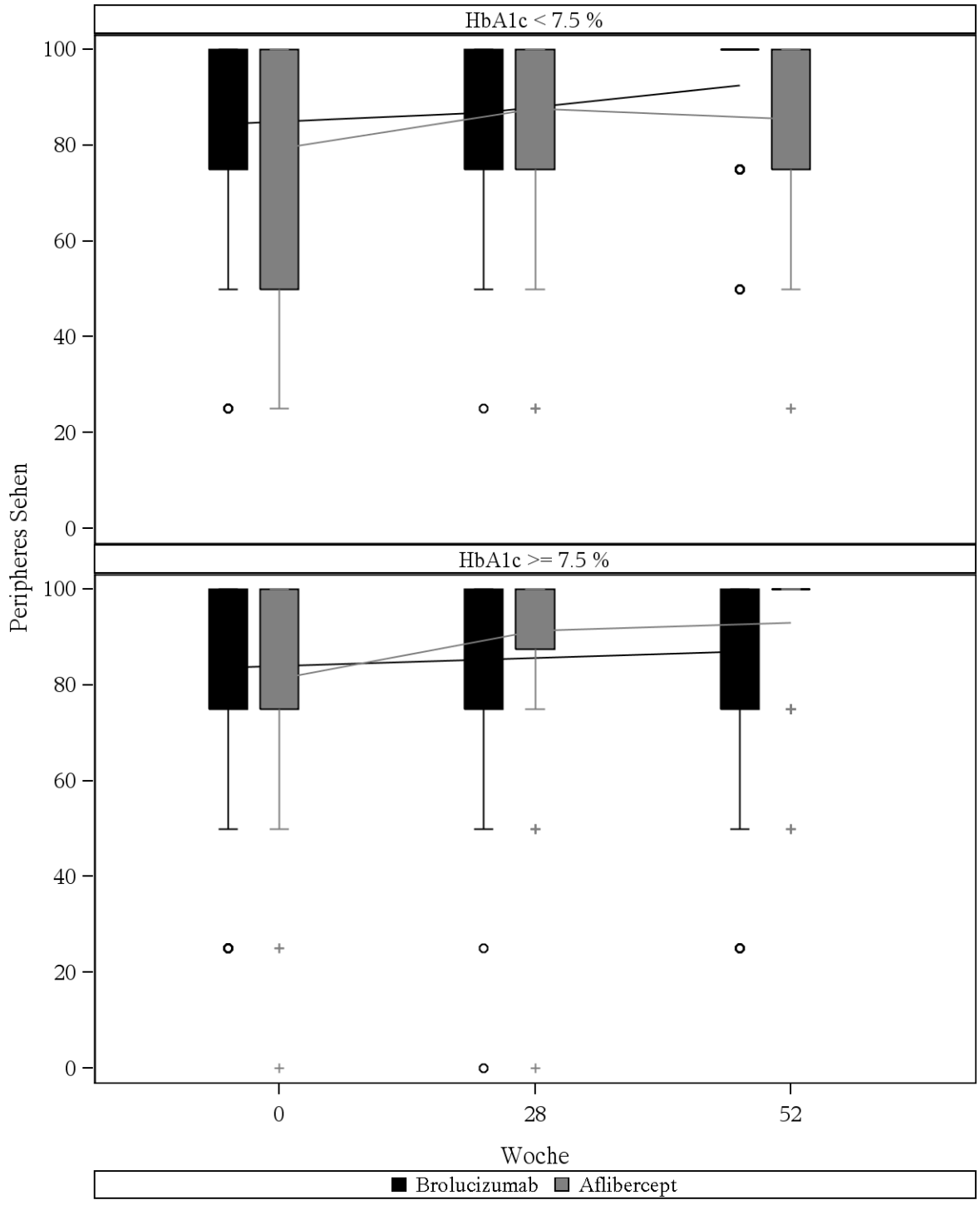
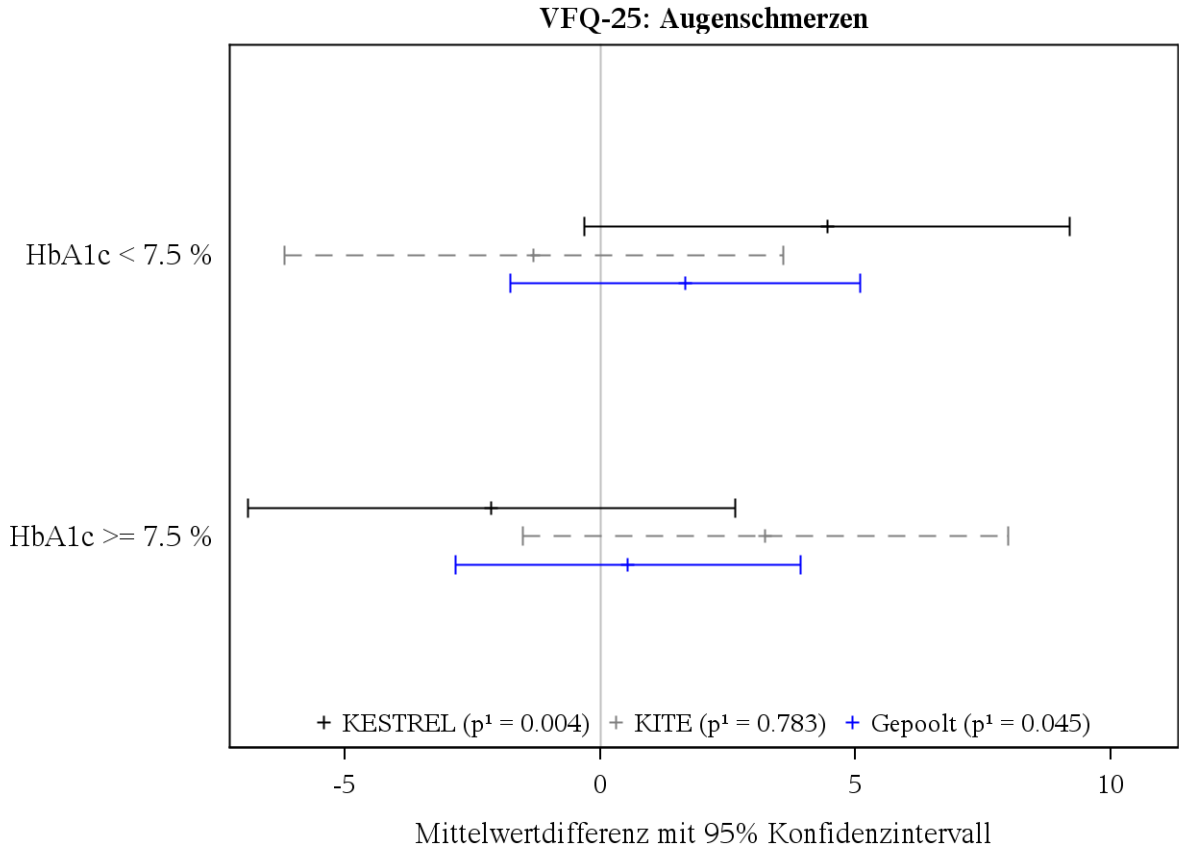
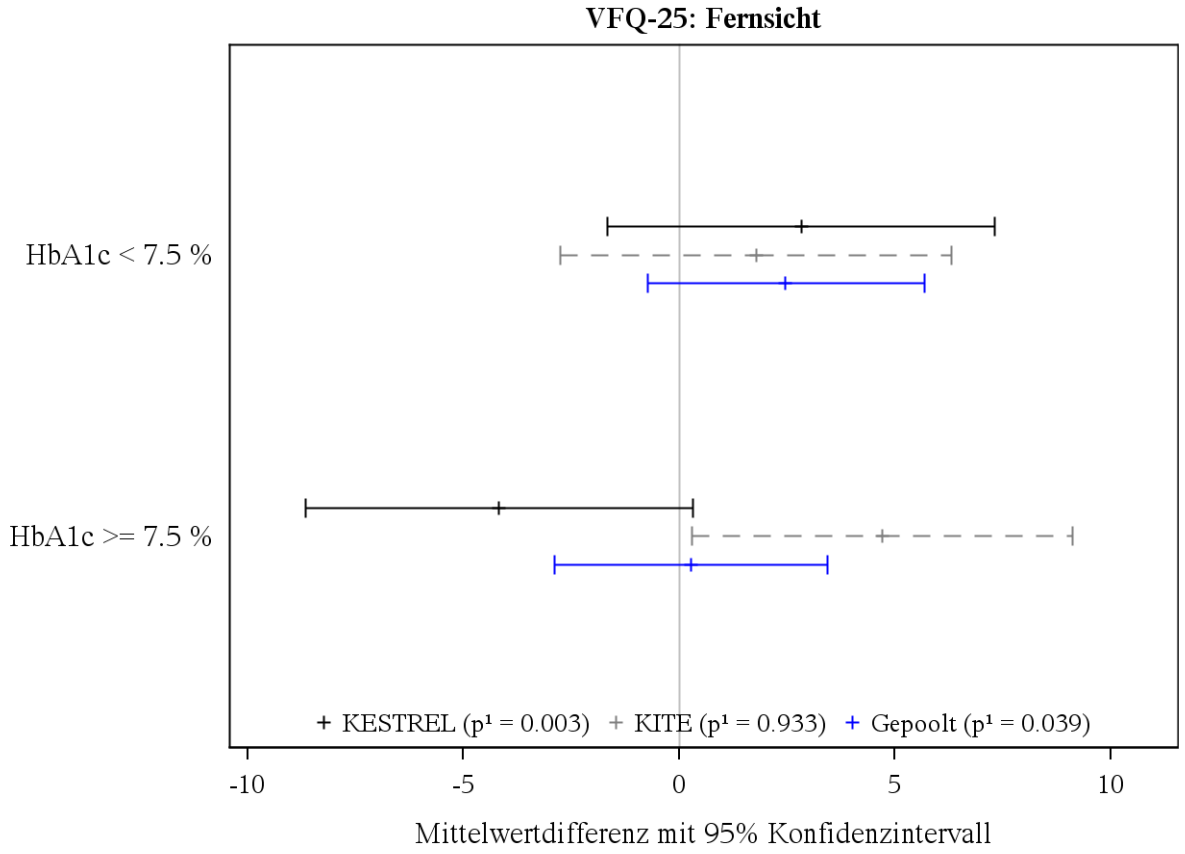


Abbildung 4-56: Zeitverlauf für den Endpunkt „VFQ-25 Subskala peripheres Sehen nach Baseline-HbA1c – KESTREL“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Boxplot)
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.7.2.4.1



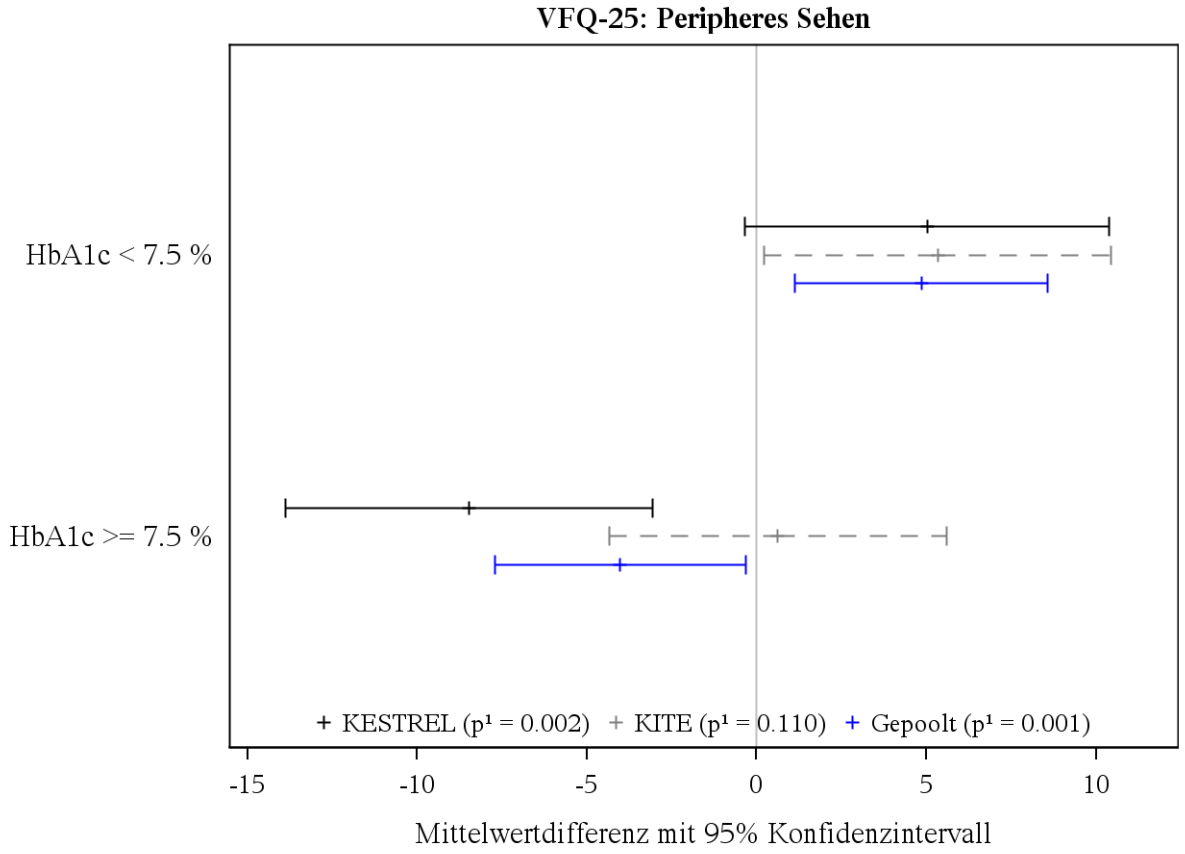
p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.492$

Abbildung 4-57: Forest-Plot für den Endpunkt „VFQ-25: Subskala Augenschmerzen – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Baseline-HbA1c“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.7.1.3



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.136$

Abbildung 4-58: Forest-Plot für den Endpunkt „VFQ-25: Subskala Fernsicht – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Baseline-HbA1c“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.7.1.2



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.021$

Abbildung 4-59: Forest-Plot für den Endpunkt „VFQ-25: Subskala Peripheres Sehen – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline nach Baseline-HbA1c“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 8.7.1.4

Der Interaktionstest für die Endpunkte „VFQ-25: Subskalen Augenschmerzen und Fernsicht – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den HbA1c-Wert an Baseline. Sowohl bei Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,5 % als auch bei Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7,5 % wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden nicht berücksichtigt, da der p-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse ≥ 0,05 ist.

Der Interaktionstest für den Endpunkt „VFQ-25: Subskala peripheres Sehen – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline“ aus der KESTREL-Studie ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den HbA1c-Wert an Baseline. Es zeigte

sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Aflibercept im Vergleich zu Brolucizumab bei Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7,5 %. Bei Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,5 % wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Der Interaktionstest aus der KITE-Studie ergab hingegen keinen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch den HbA1c-Wert an Baseline. Der Interaktionstest aus der Meta-Analyse wurde nicht berücksichtigt, da der p-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse < 0,05 ist.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

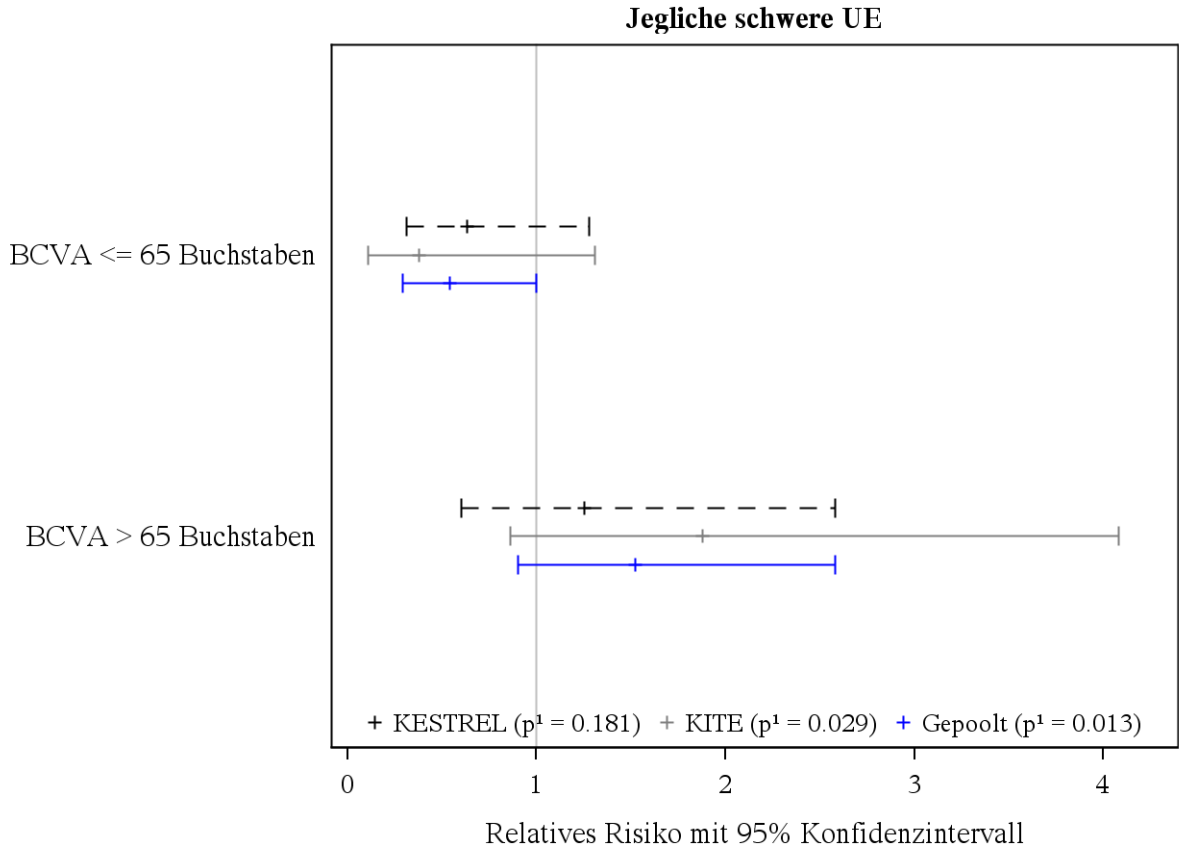
4.3.1.3.7.3 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse nach Baseline-BCVA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse nach Baseline-BCVA (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche schwere UE, Woche 52					
Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: p_H = 0,532					
KESTREL					
Interaktionstest	p = 0,181				
≤ 65 ETDRS-Buchstaben					
N'/N	74 / 74	64 / 64			
Jegliche schwere UE, n (%)	11 (14,9)	15 (23,4)	0,57 [0,24; 1,35] 0,202	0,63 [0,31; 1,28] 0,204	-0,09 [-0,22; 0,05] 0,202
> 65 ETDRS-Buchstaben					
N'/N	115 / 115	123 / 123			
Jegliche schwere UE, n (%)	14 (12,2)	12 (9,8)	1,28 [0,57; 2,90] 0,551	1,25 [0,60; 2,58] 0,551	0,02 [-0,06; 0,10] 0,551
KITE					
Interaktionstest	p = 0,029 *				
≤ 65 ETDRS-Buchstaben					
N'/N	65 / 65	91 / 91			
Jegliche schwere UE, n (%)	3 (4,6)	11 (12,1)	0,35 [0,09; 1,32] 0,121	0,38 [0,11; 1,31] 0,127	-0,07 [-0,16; 0,01] 0,082
> 65 ETDRS-Buchstaben					
N'/N	114 / 114	90 / 90			
Jegliche schwere UE, n (%)	19 (16,7)	8 (8,9)	2,05 [0,85; 4,93] 0,109	1,88 [0,86; 4,08] 0,113	0,08 [-0,01; 0,17] 0,091

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse nach Baseline-BCVA (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse					
Interaktionstest	p = 0,013 *				
≤ 65 ETDRS-Buchstaben					
N'/N	139 / 139	155 / 155			
Jegliche schwere UE, n (%)	14 (10,1)	26 (16,8)	0,54 [0,27; 1,08] 0,082	0,54 [0,29; 1,00] 0,046 *	-0,08 [-0,16; -0,00] 0,041 *
> 65 ETDRS-Buchstaben					
N'/N	229 / 229	213 / 213			
Jegliche schwere UE, n (%)	33 (14,4)	20 (9,4)	1,72 [0,94; 3,13] 0,076	1,52 [0,90; 2,58] 0,116	0,05 [-0,01; 0,11] 0,111

*: p <0,05, BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, UE: Unerwünschtes Ereignis
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + BCVA-Kategorie + Behandlung * BCVA-Kategorie.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie + BCVA-Kategorie + Behandlung * BCVA-Kategorie.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 14-1.4



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.532$

Abbildung 4-60: Forest-Plot für den Endpunkt „Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse nach Baseline-BCVA“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 14.4.1

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Baseline-BCVA. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept bei Patienten mit einer BCVA ≤ 65 ETDRS-Buchstaben an Baseline. Bei Patienten mit einer BCVA > 65 ETDRS-Buchstaben an Baseline wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden nicht berücksichtigt, da der p-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse ≥ 0,05 ist.

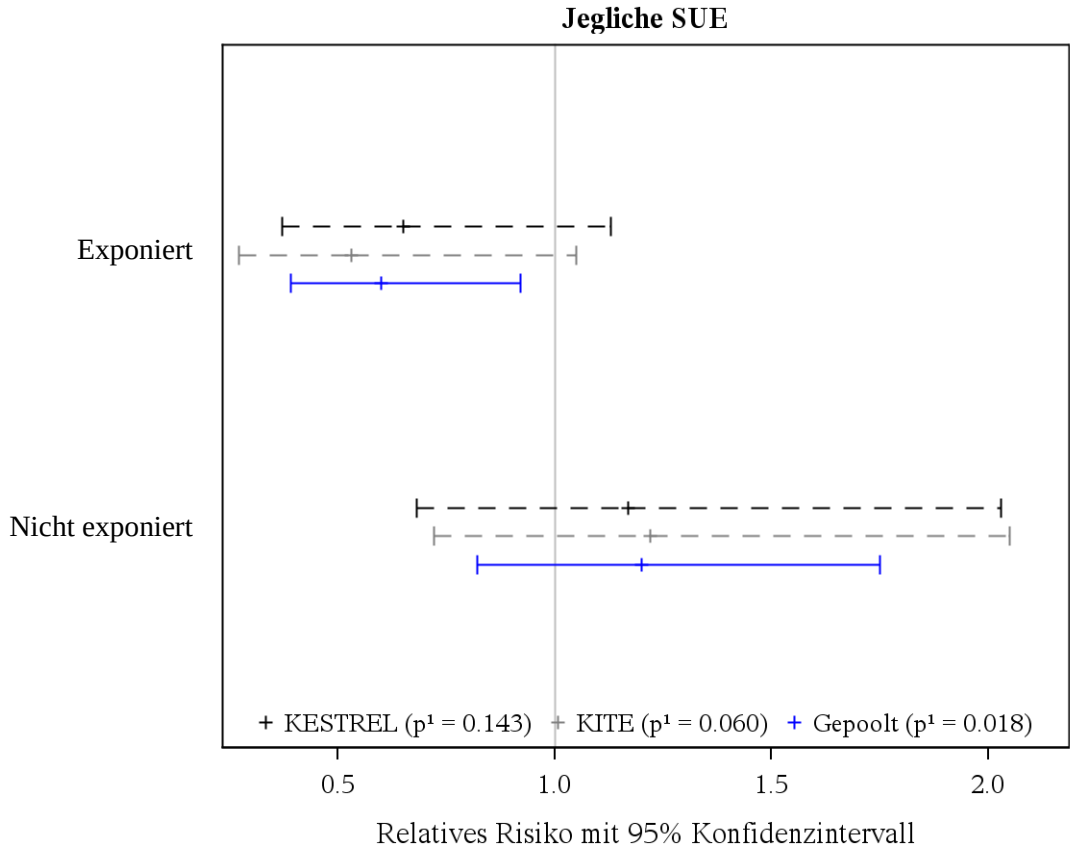
Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Exposition gegenüber COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Exposition gegenüber COVID-19 (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche SUE, Woche 52					
Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: $p_H = 0,970$					
KESTREL					
Interaktionstest	p = 0,143				
Nicht exponiert					
N'/N	71 / 71	75 / 75			
Jegliche SUE, n (%)	20 (28,2)	18 (24,0)	1,24 [0,59; 2,60] 0,566	1,17 [0,68; 2,03] 0,567	0,04 [-0,10; 0,18] 0,566
Exponiert					
N'/N	118 / 118	112 / 112			
Jegliche SUE, n (%)	17 (14,4)	25 (22,3)	0,59 [0,30; 1,16] 0,123	0,65 [0,37; 1,13] 0,125	-0,08 [-0,18; 0,02] 0,120
KITE					
Interaktionstest	p = 0,060				
Nicht exponiert					
N'/N	85 / 85	90 / 90			
Jegliche SUE, n (%)	23 (27,1)	20 (22,2)	1,30 [0,65; 2,59] 0,458	1,22 [0,72; 2,05] 0,459	0,05 [-0,08; 0,18] 0,458
Exponiert					
N'/N	94 / 94	91 / 91			
Jegliche SUE, n (%)	11 (11,7)	20 (22,0)	0,47 [0,21; 1,05] 0,065	0,53 [0,27; 1,05] 0,068	-0,10 [-0,21; 0,00] 0,060

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Exposition gegenüber COVID-19 (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse					
Interaktionstest	p = 0,018 *				
Nicht exponiert					
N'/N	156 / 156	165 / 165			
Jegliche SUE, n (%)	43 (27,6)	38 (23,0)	1,28 [0,77; 2,12] 0,345	1,20 [0,82; 1,75] 0,351	0,05 [-0,05; 0,14] 0,350
Exponiert					
N'/N	212 / 212	203 / 203			
Jegliche SUE, n (%)	28 (13,2)	45 (22,2)	0,53 [0,32; 0,89] 0,017 *	0,60 [0,39; 0,92] 0,017 *	-0,09 [-0,16; -0,02] 0,016 *

*: p <0,05, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Exposition + Behandlung * Exposition.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie + Exposition + Behandlung * Exposition.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 13-1.12



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.970$

Abbildung 4-61: Forest-Plot für den Endpunkt „Jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Exposition gegenüber COVID-19“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 13.12.1

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Exposition gegenüber COVID-19. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept bei COVID-19-exponierten Patienten. Bei nicht-exponierten Patienten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden nicht berücksichtigt, da der p-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse ≥ 0,05 ist.

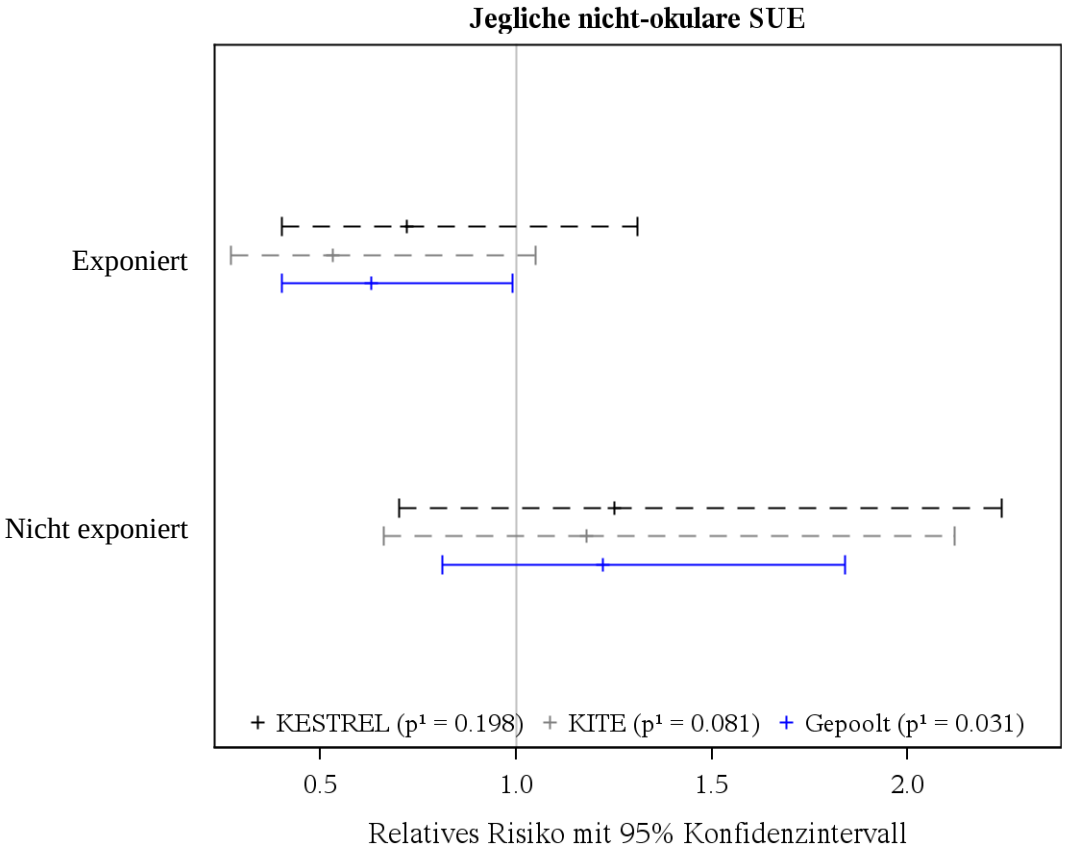
Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Exposition gegenüber COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Exposition (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche nicht-okulare SUE, Woche 52					
Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: $p_H = 0,668$					
KESTREL					
Interaktionstest	p = 0,198				
Nicht exponiert					
N'/N	71 / 71	75 / 75			
Jegliche nicht-okulare SUE, n (%)	19 (26,8)	16 (21,3)	1,35 [0,63; 2,89] 0,443	1,25 [0,70; 2,24] 0,444	0,05 [-0,08; 0,19] 0,443
Exponiert					
N'/N	118 / 118	112 / 112			
Jegliche nicht-okulare SUE, n (%)	16 (13,6)	21 (18,8)	0,68 [0,33; 1,38] 0,286	0,72 [0,40; 1,31] 0,287	-0,05 [-0,15; 0,04] 0,285
KITE					
Interaktionstest	p = 0,081				
Nicht exponiert					
N'/N	85 / 85	90 / 90			
Jegliche nicht-okulare SUE, n (%)	19 (22,4)	17 (18,9)	1,24 [0,59; 2,58] 0,571	1,18 [0,66; 2,12] 0,572	0,03 [-0,09; 0,15] 0,571
Exponiert					
N'/N	94 / 94	91 / 91			
Jegliche nicht-okulare SUE, n (%)	11 (11,7)	20 (22,0)	0,47 [0,21; 1,05] 0,065	0,53 [0,27; 1,05] 0,068	-0,10 [-0,21; 0,00] 0,060

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Exposition (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse					
Interaktionstest	p = 0,031 *				
Nicht exponiert					
N'/N	156 / 156	165 / 165			
Jegliche nicht-okulare SUE, n (%)	38 (24,4)	33 (20,0)	1,30 [0,77; 2,21] 0,328	1,22 [0,81; 1,84] 0,348	0,04 [-0,05; 0,13] 0,347
Exponiert					
N'/N	212 / 212	203 / 203			
Jegliche nicht-okulare SUE, n (%)	27 (12,7)	41 (20,2)	0,57 [0,33; 0,97] 0,037 *	0,63 [0,40; 0,99] 0,041 *	-0,07 [-0,15; -0,00] 0,040 *

*: p <0,05, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Exposition + Behandlung * Exposition.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie + Exposition + Behandlung * Exposition.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 13-5.12



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.668$

Abbildung 4-62: Forest-Plot für den Endpunkt „Jegliche nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Exposition gegenüber COVID-19“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 13.12.2

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Exposition gegenüber COVID-19. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept bei COVID-19-exponierten Patienten. Bei nicht-exponierten Patienten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden nicht berücksichtigt, da der p-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse ≥ 0,05 ist.

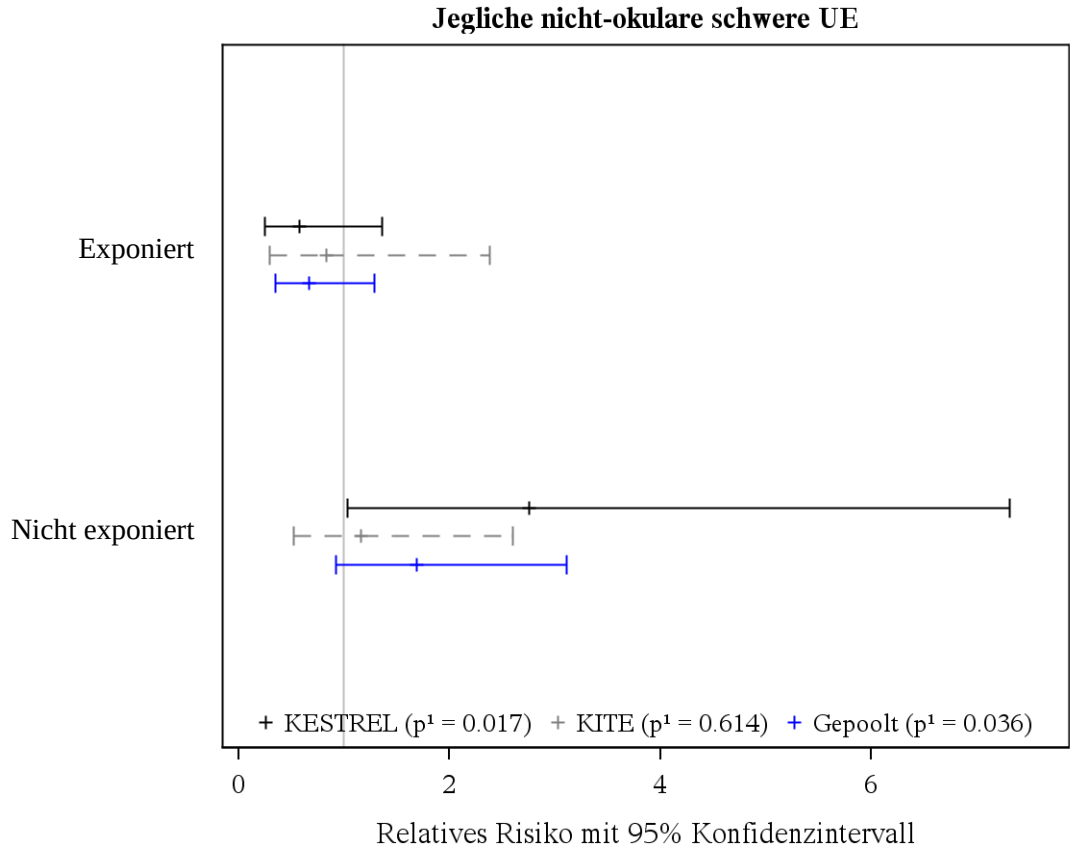
Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht-okulare schwere unerwünschte Ereignisse nach Exposition gegenüber COVID-19“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare schwere unerwünschte Ereignisse nach Exposition (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche nicht-okulare schwere UE, Woche 52					
Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: p_H = 0,765					
KESTREL					
Interaktionstest	p = 0,017 *				
Nicht exponiert					
N'/N	71 / 71	75 / 75			
Jegliche nicht-okulare schwere UE, n (%)	13 (18,3)	5 (6,7)	3,14 [1,06; 9,32] 0,039 *	2,75 [1,03; 7,31] 0,043 *	0,12 [0,01; 0,22] 0,032 *
Exponiert					
N'/N	118 / 118	112 / 112			
Jegliche nicht-okulare schwere UE, n (%)	8 (6,8)	13 (11,6)	0,55 [0,22; 1,39] 0,209	0,58 [0,25; 1,36] 0,211	-0,05 [-0,12; 0,03] 0,205
KITE					
Interaktionstest	p = 0,614				
Nicht exponiert					
N'/N	85 / 85	90 / 90			
Jegliche nicht-okulare schwere UE, n (%)	11 (12,9)	10 (11,1)	1,19 [0,48; 2,96] 0,710	1,16 [0,52; 2,60] 0,710	0,02 [-0,08; 0,11] 0,710
Exponiert					
N'/N	94 / 94	91 / 91			
Jegliche nicht-okulare schwere UE, n (%)	6 (6,4)	7 (7,7)	0,82 [0,26; 2,53] 0,728	0,83 [0,29; 2,38] 0,728	-0,01 [-0,09; 0,06] 0,728

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche nicht-okulare schwere unerwünschte Ereignisse nach Exposition (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Meta-Analyse					
Interaktionstest	p = 0,036 *				
Nicht exponiert					
N'/N	156 / 156	165 / 165			
Jegliche nicht-okulare schwere UE, n (%)	24 (15,4)	15 (9,1)	1,83 [0,92; 3,64] 0,084	1,69 [0,92; 3,11] 0,085	0,06 [-0,01; 0,13] 0,086
Exponiert					
N'/N	212 / 212	203 / 203			
Jegliche nicht-okulare schwere UE, n (%)	14 (6,6)	20 (9,9)	0,63 [0,31; 1,30] 0,213	0,67 [0,35; 1,29] 0,227	-0,03 [-0,09; 0,02] 0,227

*: p <0,05, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, UE: Unerwünschtes Ereignis
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Exposition + Behandlung * Exposition.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie + Exposition + Behandlung * Exposition.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 14-5.12



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.765$

Abbildung 4-63: Forest-Plot für den Endpunkt „Jegliche nicht-okulare schwere unerwünschte Ereignisse nach Exposition gegenüber COVID-19“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 14.12.1

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Nicht-okulare schwere unerwünschte Ereignisse“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Exposition gegenüber COVID-19. Sowohl bei COVID-19 exponierten als auch bei nicht exponierten Patienten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden nicht berücksichtigt, da der p-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse ≥ 0,05 ist.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

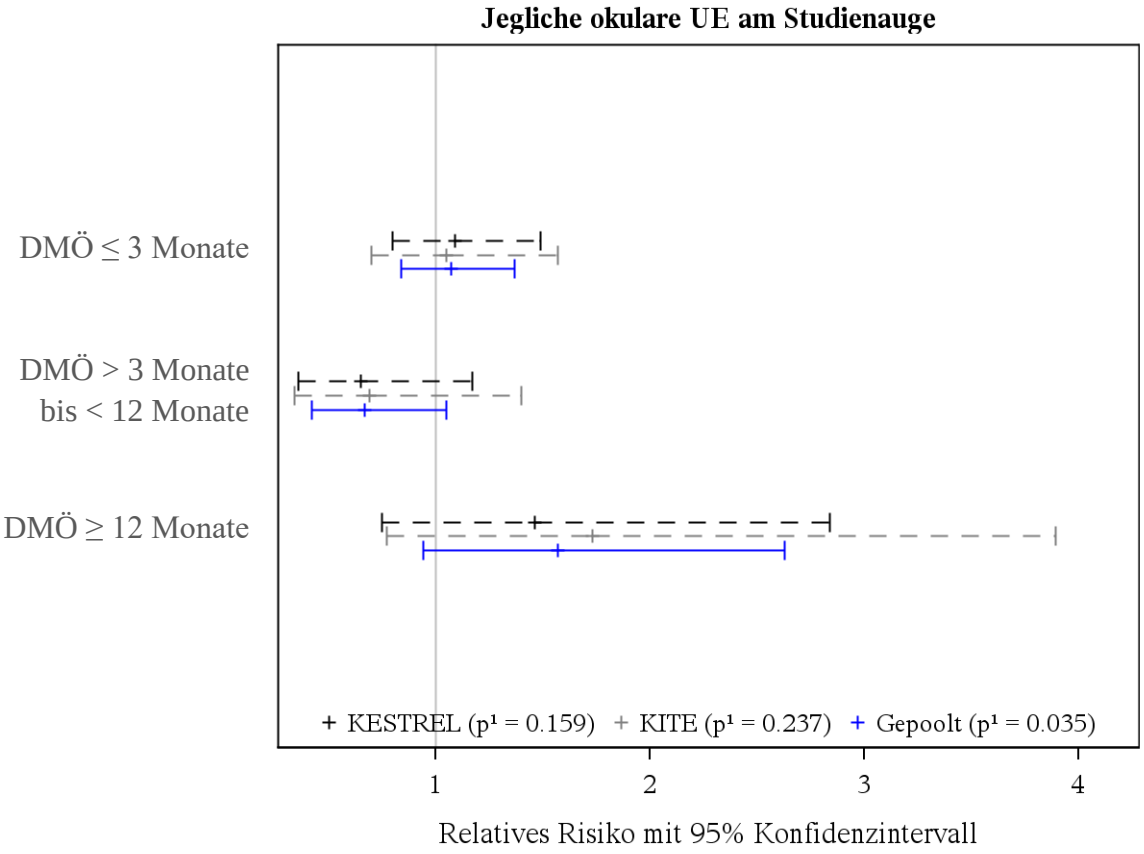
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge nach Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge nach Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Jegliche okulare UE am Studienauge, Woche 52 Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: p_H = 0,983					
KESTREL					
Interaktionstest	p = 0,159				
≤ 3 Monate					
N'/N	120 / 120	110 / 110			
Jegliche okulare UE am Studienauge, n (%)	51 (42,5)	43 (39,1)	1,15 [0,68; 1,95] 0,599	1,09 [0,80; 1,49] 0,600	0,03 [-0,09; 0,16] 0,599
> 3 bis < 12 Monate					
N'/N	30 / 30	39 / 39			
Jegliche okulare UE am Studienauge, n (%)	10 (33,3)	20 (51,3)	0,48 [0,18; 1,27] 0,139	0,65 [0,36; 1,17] 0,153	-0,18 [-0,41; 0,05] 0,127
≥ 12 Monate					
N'/N	39 / 39	38 / 38			
Jegliche okulare UE am Studienauge, n (%)	15 (38,5)	10 (26,3)	1,75 [0,66; 4,61] 0,257	1,46 [0,75; 2,84] 0,263	0,12 [-0,09; 0,33] 0,251
KITE					
Interaktionstest	p = 0,237				
≤ 3 Monate					
N'/N	85 / 85	92 / 92			
Jegliche okulare UE am Studienauge, n (%)	30 (35,3)	31 (33,7)	1,07 [0,58; 2,00] 0,823	1,05 [0,70; 1,57] 0,823	0,02 [-0,12; 0,16] 0,823

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge nach Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
> 3 bis < 12 Monate					
N'/N	51 / 51	49 / 49			
Jegliche okulare UE am Studienauge, n (%)	10 (19,6)	14 (28,6)	0,61 [0,24; 1,54] 0,296	0,69 [0,34; 1,40] 0,299	-0,09 [-0,26; 0,08] 0,293
≥ 12 Monate					
N'/N	43 / 43	40 / 40			
Jegliche okulare UE am Studienauge, n (%)	13 (30,2)	7 (17,5)	2,04 [0,72; 5,80] 0,180	1,73 [0,77; 3,89] 0,187	0,13 [-0,05; 0,31] 0,168
Meta-Analyse					
Interaktionstest	p = 0,035 *				
≤ 3 Monate					
N'/N	205 / 205	202 / 202			
Jegliche okulare UE am Studienauge, n (%)	81 (39,5)	74 (36,6)	1,12 [0,75; 1,68] 0,589	1,07 [0,84; 1,37] 0,586	0,03 [-0,07; 0,12] 0,585
> 3 bis < 12 Monate					
N'/N	81 / 81	88 / 88			
Jegliche okulare UE am Studienauge, n (%)	20 (24,7)	34 (38,6)	0,53 [0,27; 1,04] 0,063	0,67 [0,42; 1,05] 0,075	-0,13 [-0,26; 0,01] 0,071

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge nach Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose (SAF)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
≥ 12 Monate					
N'/N	82 / 82	78 / 78			
Jegliche okulare UE am Studienauge, n (%)	28 (34,1)	17 (21,8)	1,88 [0,93; 3,83] 0,080	1,57 [0,94; 2,63] 0,081	0,12 [-0,01; 0,26] 0,075

*: p <0,05, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio, SAF: Safety Set, UE: Unerwünschtes Ereignis
Imputationsmethode: Keine.
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Dauer des DMÖ + Behandlung * Dauer des DMÖ.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Studie + Behandlung * Studie + Dauer des DMÖ + Behandlung * Dauer des DMÖ.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 12-3.8



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.983$

Abbildung 4-64: Forest-Plot für den Endpunkt „Jegliche okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge nach Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 12.8.1

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse am Studienauge“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den drei Subgruppen Dauer des DMÖ seit der Diagnose „≤ 3 Monate“, „> 3 bis < 12 Monate“ und „≥ 12 Monate“ festgestellt.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden nicht berücksichtigt, da der p-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse ≥ 0,05 ist.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

4.3.1.3.7.4 Subretinale/intraretinale Flüssigkeit (SRF/IRF) – RCT

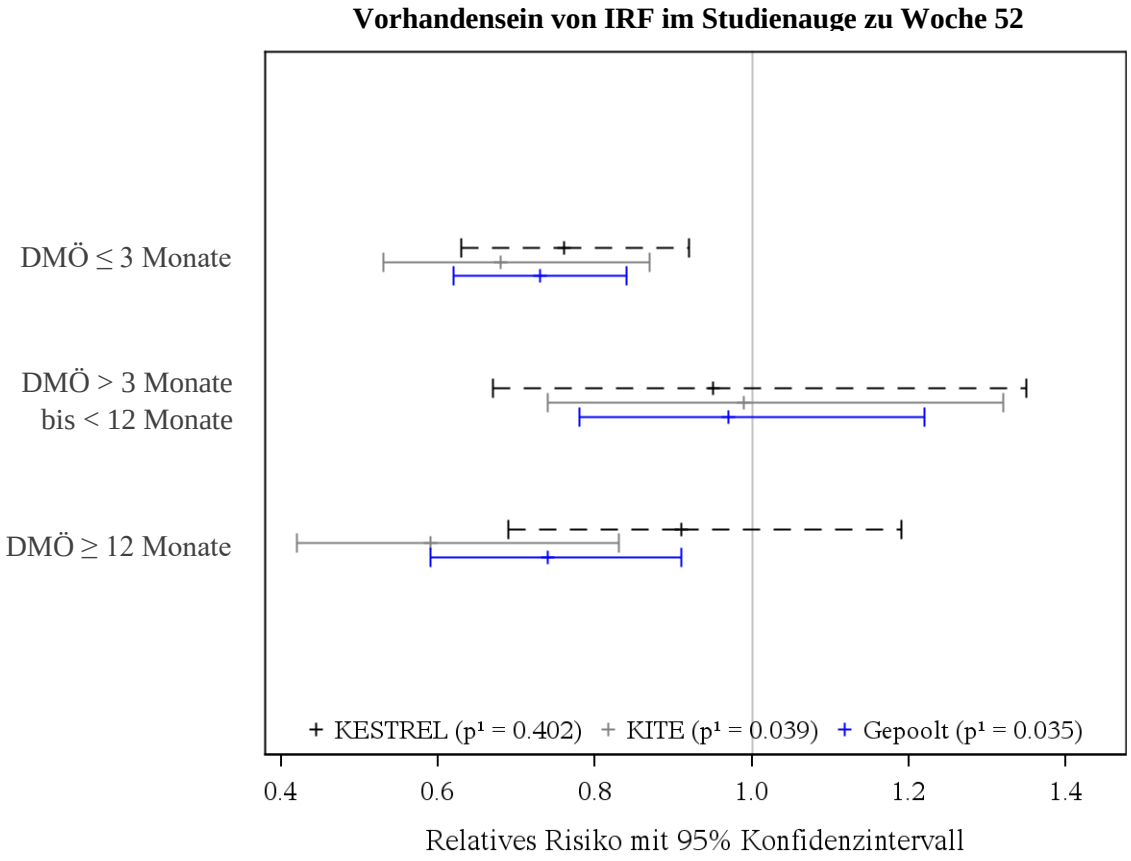
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52 nach Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52 nach Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Vorhandensein von IRF im Studienauge, Woche 52					
Heterogenitätstest in der Hauptanalyse: p_H = 0,503					
KESTREL: Vorhandensein von IRF im Studienauge, Woche 52					
Interaktionstest	p = 0,402				
≤ 3 Monate					
N''/N'/N	103 / 120 / 120	96 / 110 / 110			
Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52, n (%)	68 (56,7)	82 (74,5)	0,42 [0,24; 0,75] 0,003 *	0,76 [0,63; 0,92] 0,005 *	-0,18 [-0,30; -0,06] 0,004 *
> 3 bis < 12 Monate					
N''/N'/N	24 / 30 / 30	31 / 39 / 39			
Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52, n (%)	19 (63,3)	26 (66,7)	0,86 [0,32; 2,34] 0,769	0,95 [0,67; 1,35] 0,775	-0,03 [-0,26; 0,19] 0,774
≥ 12 Monate					
N''/N'/N	27 / 39 / 39	34 / 38 / 38			
Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52, n (%)	27 (69,2)	29 (76,3)	0,70 [0,25; 1,93] 0,490	0,91 [0,69; 1,19] 0,486	-0,07 [-0,27; 0,13] 0,483
KITE: Vorhandensein von IRF im Studienauge, Woche 52					
Interaktionstest	p = 0,039 *				
≤ 3 Monate					
N''/N'/N	68 / 85 / 85	76 / 92 / 92			
Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52, n (%)	42 (49,4)	67 (72,8)	0,33 [0,18; 0,63] <0,001 *	0,68 [0,53; 0,87] 0,002 *	-0,23 [-0,37; -0,09] 0,001 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52 nach Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
> 3 bis < 12 Monate					
N''/N'/N	44 / 51 / 51	42 / 49 / 49			
Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52, n (%)	33 (64,7)	32 (65,3)	1,04 [0,45; 2,38] 0,934	0,99 [0,74; 1,32] 0,950	-0,01 [-0,19; 0,18] 0,950
≥ 12 Monate					
N''/N'/N	35 / 43 / 43	34 / 40 / 40			
Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52, n (%)	21 (48,8)	33 (82,5)	0,22 [0,08; 0,62] 0,004 *	0,59 [0,42; 0,83] 0,002 *	-0,34 [-0,53; -0,15] <0,001 *
Meta-Analyse: Vorhandensein von IRF im Studienauge, Woche 52					
Interaktionstest	p = 0,035 *				
≤ 3 Monate					
N''/N'/N	171 / 205 / 205	172 / 202 / 202			
Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52, n (%)	110 (53,7)	149 (73,8)	0,37 [0,24; 0,57] <0,001 *	0,73 [0,62; 0,84] <0,001 *	-0,20 [-0,29; -0,11] <0,001 *
> 3 bis < 12 Monate					
N''/N'/N	68 / 81 / 81	73 / 88 / 88			
Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52, n (%)	52 (64,2)	58 (65,9)	1,00 [0,53; 1,90] 0,997	0,97 [0,78; 1,22] 0,818	-0,02 [-0,16; 0,13] 0,817
≥ 12 Monate					
N''/N'/N	62 / 82 / 82	68 / 78 / 78			
Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52, n (%)	48 (58,5)	62 (79,5)	0,39 [0,19; 0,79] 0,009 *	0,74 [0,59; 0,91] 0,005 *	-0,21 [-0,35; -0,07] 0,004 *

	Behandlungsgruppen		Vergleich		
Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52 nach Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose (FAS)	**Brolucizumab**	**Aflibercept**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**

*: p <0,05, FAS: Full Analysis Set, KI: Konfidenzintervall, n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis, N'': Anzahl der Patienten mit verfügbarem Response-Wert, N': Anzahl der Patienten in der Analyse, N: Anzahl der Patienten gesamt, OR: Odds Ratio, p_H: p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Meta-Analyse, RD: Risikodifferenz (risk difference), RR: Risk Ratio
Imputationsmethode: Last Observation Carried Forward (LOCF).
Analysemethode für KESTREL und KITE:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie + Dauer des DMÖ + Behandlung * Dauer des DMÖ.
RR und RD wurden direkt berechnet (mit Wald-KI und p-Wert).
Analysemethode für die Meta-Analyse:
OR (mit Wald-KI und p-Wert) aus logistischem Regressionsmodell: logit(Proportion) = Behandlung + Alterskategorie + Baseline Kategorie + Studie + Behandlung * Studie + Dauer des DMÖ + Behandlung * Dauer des DMÖ.
RR (mit KI) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie), p-Wert für RR erhalten aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test (stratifiziert nach Studie).
RD (mit KI und p-Wert) berechnet über Mantel-Haenszel-Schätzer (stratifiziert nach Studie).
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Tabelle 11.8



p¹ = p-Wert des Interaktionstests von Subgruppe*Behandlung
Gestrichelte Linie: p¹ >= 0.05
p-Wert des Heterogenitätstests basierend auf Studie*Behandlung in der Hauptanalyse: $p_H = 0.503$

Abbildung 4-65: Forest-Plot für den Endpunkt „Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52 nach Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose“ aus RCT; Brolucizumab versus Aflibercept
Quelle: Anhang 1 zu Modul 4 B, Abbildung 11.8.1

Der Interaktionstest für den Endpunkt „Vorhandensein von IRF im Studienauge zu Woche 52“ aus der Meta-Analyse ergab einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch die Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept in den beiden Subgruppen „Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose ≤ 3 Monate und ≥ 12 Monate“. In der Subgruppe „Dauer des DMÖ seit der ersten Diagnose > 3 bis < 12 Monate“ wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Die Interaktionstests aus der Analyse der Einzelstudien wurden nicht berücksichtigt, da der p-Wert des Heterogenitätstests in der Hauptanalyse ≥ 0,05 ist.

Es liegt weder eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts über die Operationalisierungen dieses Endpunkts hinweg vor, noch ist dies endpunktübergreifend der Fall. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird daher nicht ausgegangen.

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).

Studie KESTREL (CRTH258B2301):

- Studienbericht Woche-52-Analyse (9)
- Studienbericht Woche-100-Analyse (33)
- Studienregistereinträge (27-29)
- Publikation (34)

Studie KITE (CRTH258B2302):

- Studienbericht Woche-52-Analyse (10)
- Studienbericht Woche-100-Analyse (35)
- Studienregistereinträge (30-32)
- Publikation (34)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-106: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichstherapie 1>	<Vergleichstherapie 2>	<Vergleichstherapie 3>
Nicht zutreffend.					

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 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 4-109: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen 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 4.3.1.3.7.***

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.

4.3.2.2.2 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 4-110: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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 4.3.1.3.7.***

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 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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 4.3.1.3.7.***

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 die Bewertung des Zusatznutzens im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept wurden die beiden randomisierten, kontrollierten Studien KESTREL und KITE eingeschlossen (Evidenzstufe 1b) sowie eine Meta-Analyse der beiden Studien durchgeführt (Evidenzstufe 1a). Sowohl die KESTREL- als auch die KITE-Studie entsprechen hinsichtlich der Patientenpopulation (Zielpopulation: Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)), der Studiendauer (100 Wochen mit primärer Analyse an Woche 52) und Art der Intervention (Brolucizumab) und Vergleichstherapie (Aflibercept) sowie der erhobenen Endpunkte den Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Zusatznutzens im relevanten Anwendungsgebiet.

Für die dem Dossier zugrundeliegende Patientenpopulation (= Zielpopulation) wurden relevante Patientencharakteristika zu Studienbeginn dargestellt. Außerdem wurden die Ergebnisse zu den Endpunkten Mortalität (Todesfälle), Morbidität (BCVA), gesundheitsbezogener Lebensqualität (VFQ-25) und Nebenwirkungen (UE) berichtet. Die gewählten Endpunkte und deren Operationalisierungen sind, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich erläutert, patientenrelevant. Neben diesen patientenrelevanten Endpunkten wurden ergänzende Endpunkte im Dossier dargestellt (CSFT, SRF, IRF), welche nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen werden.

Das Verzerrungspotenzial war in beiden Studien sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte patientenrelevant und valide.

Somit liefert die Meta-Analyse der Studien KESTREL und KITE eine hohe Aussagekraft und ist damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Brolucizumab geeignet. Aufgrund der hohen Ergebnissicherheit können die Ergebnisse aus dieser Meta-Analyse (Evidenzstufe 1a) als **Beleg** für einen Zusatznutzen bewertet werden.

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.

Der medizinische Nutzen von Brolucizumab (Beovu®) zur Behandlung von Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Der medizinische Zusatznutzen für die Zielpopulation wurde im direkten Vergleich zur vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept anhand der Meta-Analyse der beiden RCT KESTREL und KITE bewertet. Die beiden Studien sind RCT mit nahezu identischem Studienprotokoll und aus medizinischer und methodischer Sicht daher für eine Meta-Analyse geeignet. Zudem sind die beiden Studien aufgrund der Population, Studiengröße, Studiendauer, Art der Intervention und Vergleichstherapie sowie der Wahl der Endpunkte relevant für die Bewertung des Zusatznutzens. Das Verzerrungspotenzial ist studienspezifisch und auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität somit hoch. Damit liefern die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Einzelstudien sowie der Meta-Analyse eine hohe Aussagekraft und sind für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Brolucizumab im hier relevanten Anwendungsgebiet geeignet.

Die doppelblinde Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte über 96 Wochen und die gesamte Studiendauer einschließlich Nachbeobachtung betrug 100 Wochen. Aflibercept wurde ab Woche 52 nicht entsprechend der Fachinformation mit flexibilisierten bzw. individualisierten Behandlungsintervallen verabreicht. Aus diesem Grund werden zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens die Ergebnisse bis zum Zeitpunkt der primären Analyse in Woche 52 in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Die Ergebnisse bis Woche 100 werden ergänzend im Anhang 2 zu Modul 4 B gezeigt und werden nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Ergebnisse zur Mortalität

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept bezüglich der Mortalität.

Ergebnisse zur Morbidität

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept bezüglich der Morbidität.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept zeigen sich in den folgenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT:

- SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege
    - Meta-Analyse: Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brolucizumab in dieser SOC, sowohl in der Gesamtrate der UE als auch bei den nicht-okularen UE. Unter Brolucizumab traten statistisch signifikant weniger unerwünschte Ereignisse in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auf als unter Aflibercept (RR: 0,60, p-Wert = 0,037).

Tabelle 4-116: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (gesamt und nicht-okular): Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	Meta-Analyse der KESTREL und KITE	RR = 0,60 [0,37; 0,98]	0,037

Ergebnisse zu ergänzend dargestellten Endpunkten

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept zeigen sich bei den Endpunkten „Vorhandensein von IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge“ in Woche 52 sowie bei der Veränderung der Foveadicke (CSFT) gegenüber Baseline:

- Vorhandensein von IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge:
    - Meta-Analyse: Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brolucizumab. Das Risiko, in Woche 52 noch IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge aufzuweisen, war unter Brolucizumab statistisch signifikant geringer als unter Aflibercept (RR = 0,78, p-Wert <0,001)
- Foveadicke (CSFT) – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline:
    - Meta-Analyse: Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brolucizumab. Unter Brolucizumab hat die Foveadicke durchschnittlich stärker abgenommen als unter Aflibercept (MW-Differenz = -18,83 µm, p-Wert = 0,005)

Beim Vorhandensein von SRF im Studienauge in Woche 52 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept.

Tabelle 4-117: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergänzend dargestellte Endpunkte

Endpunkt/Operationalisierung	Studie	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Vorhandensein von IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge	Meta-Analyse der KESTREL und KITE	RR = 0,78 [0,70; 0,87]	< 0,001
Foveadicke (CSFT) – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	Meta-Analyse der KESTREL und KITE	MW-Differenz = -18,83 [-31,97; -5,69]	0,005

Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests insgesamt keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Anhaltspunkte für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts. Bei der Interpretation ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse ($p < 0,05$) durch nicht adjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen

Eine Übersicht über den abgeleiteten Zusatznutzen von Brolucizumab für Patienten der Zielpopulation ist in Tabelle 4-118 dargestellt.

Tabelle 4-118: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte zu Woche 52

Endpunkt	Zusatznutzen Brolucizumab vs. Aflibercept
Mortalität	**=**
• Todesfälle gesamt	=
Morbidität	**=**
• BCVA – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	=
• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der BCVA zu Woche 52 gegenüber Baseline um ≥ 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben	=
• Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der BCVA zu Woche 52 gegenüber Baseline um ≥ 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben	=
• Zeit bis zur ersten Verbesserung der BCVA um ≥ 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52	=
• Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 bzw. 15 ETDRS-Buchstaben zu Woche 52	=
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	**=**
• VFQ-25-Gesamtscore – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	=
• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VFQ-25-Gesamtscores zu Woche 52 gegenüber Baseline um ≥ 4 bzw. 15 Punkte	=
Nebenwirkungen	**+**
• UE, SUE und schwere UE, Woche 52: gesamt, okular am Studienauge und nicht-okular	=
• UE, SUE und schwere UE, die zum Studienabbruch führten, Woche 52: gesamt, okular am Studienauge und nicht-okular	=
• UE von besonderem Interesse nach Schweregrad, Woche 52: gesamt und okular am Studienauge	=
• UE, SUE und schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion, Woche 52: gesamt, okular am Studienauge und nicht-okular	=
• UE, SUE und schwere UE im möglichen Zusammenhang mit der Anti-VEGF-Injektion nach SOC und PT, Woche 52: gesamt, okular am Studienauge und nicht-okular	=
• UE, SUE und schwere UE nach SOC und PT, Woche 52:	+
○ SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (gesamt und nicht okular)	+

Endpunkt	Zusatznutzen Brolucizumab vs. Aflibercept
○ Okular am Studienauge	=
Ergänzend dargestellte Endpunkte[a]	**(+)[a]**
• Foveadicke (CSFT) – Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	(+)[a]
• Vorhandensein von IRF bzw. IRF und/oder SRF im Studienauge zu Woche 52	(+)[a]
• Vorhandensein von SRF im Studienauge zu Woche 52	(=)[a]

BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity), ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, VFQ-25: Visual Function Questionnaire-25, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, SOC: Systemorganklasse nach MedDRA, PT: Preferred Term nach MedDRA, VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

a: Diese Endpunkte sind per se keine patientenrelevanten Endpunkte nach den Vorgaben des G-BA und werden daher ergänzend dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

\+ statistisch signifikanter Vorteil von Brolucizumab

= kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

Für Brolucizumab ergibt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse ein Beleg für einen geringen patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aflibercept in der Zielpopulation Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems:

- Hinsichtlich der Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept.
- Hinsichtlich der Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept.
- Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brolucizumab und Aflibercept.
- Bei den Nebenwirkungen zeigt sich in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Brolucizumab in der Meta-Analyse. In allen anderen Auswertungen zu UE und Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE zeigen sich keine Unterschiede zwischen Brolucizumab und Aflibercept. Insgesamt betrachtet ergibt sich somit ein Beleg für einen geringeren Schaden.
- Die Subgruppenanalysen ergeben keinen konsistenten Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts.

Ein geringer Zusatznutzen liegt gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Ziffer 3 der Verfahrensordnung des G-BA vor, wenn „ [...] eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens [...] erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.“ (2).

Unter Brolucizumab wurde eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen im Vergleich zu Aflibercept in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ erreicht. Unter Brolucizumab traten statistisch signifikant weniger dieser unerwünschten Ereignisse auf als unter Aflibercept.

Auf Basis des beobachteten statistisch signifikanten Vorteils in dem Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich daher ein ***Beleg für einen geringen patientenrelevanten Zusatznutzen*** von Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Zielpopulation im relevanten Anwendungsgebiet.

Die Aussagesicherheit ist aufgrund der beiden Studien der Evidenzstufe 1b sowie deren Meta-Analyse der Evidenzstufe 1a, die der Bewertung zugrunde liegen, als Beleg einzustufen.

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 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Zielpopulation: Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	Beleg für einen geringen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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 2005[18], Molenberghs 2010[19]). 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 2006[20]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[21]) 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.

[18] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[19] 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.
[20] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[21] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-345. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand 9. Dezember 2021. 2021.
3. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Beovu® Injektionslösung in einer Fertigspritze. Beovu® Injektionslösung. Stand: März 2022. 2022.
4. Bayer AG. Fachinformation Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Juli 2021. 2021.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022.
6. Bailey IL, Lovie JE. New design principles for visual acuity letter charts. Am J Optom Physiol Opt. 1976;53(11):740-5.
7. Ferris FL, 3rd, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. Am J Ophthalmol. 1982;94(1):91-6.
8. Ferris FL, Bailey I. Standardizing the Measurement of Visual Acuity for Clinical Research Studies: Guidelines from the Eye Care Technology Forum. Ophthalmology. 1996;103(1):181-2.
9. Novartis. Clinical Study Report (Week 52 analysis): A two-year, three-arm, randomized, double masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in adult patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KESTREL). 2021.
10. Novartis. Clinical Study Report (Week 52 analysis): A two-year, two-arm, randomized, double masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in adult patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KITE). 2021.
11. Lovie-Kitchin JE. Validity and reliability of visual acuity measurements. Ophthalmic and Physiological Optics. 1988;8(4):363-70.
12. Beck RW, Maguire MG, Bressler NM, Glassman AR, Lindblad AS, Ferris FL. Visual acuity as an outcome measure in clinical trials of retinal diseases. Ophthalmology. 2007;114(10):1804-9.
13. Told R, Baratsits M, Garhöfer G, Schmetterer L. ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)-Visus. Der Ophthalmologe. 2013;110(10):960-5.
14. Rosser DA, Cousens SN, Murdoch IE, Fitzke FW, Laidlaw DA. How sensitive to clinical change are ETDRS logMAR visual acuity measurements? Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44(8):3278-81.
15. Beck RW, Moke PS, Turpin AH, Ferris FL, SanGiovanni JP, Johnson CA, et al. A computerized method of visual acuity testing: Adaptation of the early treatment of diabetic retinopathy study testing protocol. American Journal of Ophthalmology. 2003;135(2):194-205.

16. Blackhurst DW, Maguire MG. Reproducibility of refraction and visual acuity measurement under a standard protocol. The Macular Photocoagulation Study Group. Retina. 1989;9(3):163-9.
17. European Medicines Agency (EMA). EU Regulatory Workshop – Ophthalmology – Summary and Report. 2012 [zuletzt aktualisiert am 31.08.2012; Zugriff am 03.09.2021].
18. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. Ophthalmology. 2016;123(11):2376-85.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept (neues Anwendungsgebiet). 2015.
20. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol. 2001;119(7):1050-8.
21. Submacular Surgery Trials Research Group. Evaluation of Minimum Clinically Meaningful Changes in Scores on the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) SST Report Number 19. Ophthalmic Epidemiology. 2007;14(4):205-15.
22. Suñer IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(8):3629-35.
23. Suñer IJ, Bressler NM, Varma R, Dolan CM, Ward J, Turpcu A. Responsiveness of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 to Visual Acuity Gains in Patients with Diabetic Macular Edema: Evidence From the RIDE and RISE Trials. Retina (Philadelphia, Pa). 2017;37(6):1126-33.
24. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft e. V. (RG), Berufsverband der Augenarzte Deutschlands e. V. (BVA). [Statement of the German Ophthalmological Society, the Retinological Society and the Professional Association of Ophthalmologists in Germany on treatment of diabetic macular edema : Situation August 2019]. Ophthalmologe. 2020;117(3):218-47.
25. Bender R, Friede T, Koch A, Kuss O, Schlattmann P, Schwarzer G, et al. Methods for evidence synthesis in the case of very few studies. Res Synth Methods. 2018;9(3):382-92.
26. World Health Organization. Monitoring Health for the Sustainable Development Goals. Annex C: WHO Regional Groupings. 2016: S. 121.
27. ClinicalTrials.gov. Study of Efficacy and Safety of Brolucizumab vs. Aflibercept in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema (KESTREL). 2021 [zuletzt aktualisiert am 02.11.2021; Zugriff am 17.02.2022]. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481634.
28. EU Clinical Trials Register. A Two-Year, Three-Arm, Randomized, Double Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Adult Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (KESTREL). 2022 [Zugriff am 17.02.2022]. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004742-23.
29. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Study of Efficacy and Safety of Brolucizumab vs. Aflibercept in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema KESTREL. 2021 [zuletzt aktualisiert am 08.11.2021; Zugriff am 17.02.2022]. Abrufbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03481634.

30. ClinicalTrials.gov. A Study of the Efficacy and Safety of Brolucizumab vs. Aflibercept in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema (KITE). 2022 [zuletzt aktualisiert am 02.03.2022; Zugriff am 17.02.2022]. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481660?term=brolucizumab&type=Intr&cond=diabetic+macular+edema&draw=2&rank=2.
31. EU Clinical Trials Register. A Two-Year, Two-Arm, Randomized, Double Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Adult Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (KITE). 2022 [Zugriff am 17.02.2022]. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003960-11.
32. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. A Two-Year, Two-Arm, Randomized, Double-Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Adult Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema - KITE. 2021 [zuletzt aktualisiert am 24.11.2021; Zugriff am 17.02.2022]. Abrufbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/09/015622.
33. Novartis. Clinical Study Report (Week 100 analysis): A two-year, three-arm, randomized, double masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in adult patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KESTREL). 2022.
34. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E, et al. KESTREL and KITE: 52-week results from two Phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2022.
35. Novartis. Clinical Study Report (Week 100 analysis): A two-year, two-arm, randomized, double masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in adult patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KITE). 2022.
36. World Health Organization. Pandemie der Coronavirus-Krankheit (COVID-19). 2021 [Zugriff am 03.12.2021]. Abrufbar unter: https://www.euro.who.int/de/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov.
37. Wecker T, Ehlken C, Bühler A, Lange C, Agostini H, Böhringer D, et al. Five-year visual acuity outcomes and injection patterns in patients with pro-re-nata treatments for AMD, DME, RVO and myopic CNV. British Journal of Ophthalmology. 2017;101(3):353.
38. Ziemssen F, Wachtlin J, Kuehlewein L, Gamulescu M-A, Bertelmann T, Feucht N, et al. Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. Diabetes Therapy. 2018;9(6):2271-89.
39. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol. 2005;140(3):509-16.
40. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. Ophthalmology. 1985;92(4):467-71.

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[22]] – 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

[22] 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

Suche nach RTH258/Brolucizumab in MEDLINE

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE® 1946 to Present
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17.02.2022
Zeitsegment	1946 to February 16, 2022
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	brolucizumab.mp.	158
2	(rth258 or rth-258).mp.	3
3	(esba1008 or esba-1008).mp.	4
4	or/1-3	160
5	exp macular edema/	8129
6	(diabet* or CME or CSME or CMO or CSMO or dmo or dme).mp	783746
7	exp diabetes mellitus/	469238
8	or/5-7	789389
9	randomized controlled trial.pt.	558809
10	randomized.mp.	944365
11	placebo.mp.	233052
12	or/9-11	1011092
13	4 and 8 and 12	7
14	remove duplicates from 13	7

Suche nach RTH258/Brolucizumab in EMBASE

Datenbankname	EMBASE®
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17.02.2022
Zeitsegment	1974 to 2022 February 16
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	brolucizumab.mp.	294

2	(rth258 or rth-258).mp.	29
3	(esba1008 or esba-1008).mp.	15
4	exp brolucizumab/	287
5	1531589-13-5.rn.	239
6	or/1-5	300
7	(diabet* or CME or CSME or CMO or CSMO or dmo or dme).mp.	1302057
8	exp retina macula edema/	17972
9	exp diabetes mellitus	1077604
10	or/7-9	1315087
11	random*.tw.	1756251
12	placebo*.mp.	489269
13	double-blind*.tw.	227589
14	or/11-13	2022085
15	6 and 10 and 14	12
16	remove duplicates from 15	12

Suche nach RTH258/Brolucizumab in COCHRANE Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.02.2022	
Zeitsegment	1991 – January 2022	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	brolucizumab.mp.	66
2	(rth258 or rth-258).mp.	19
3	(esba1008 or esba-1008).mp.	16
4	or/1-3	79
5	exp macular edema/	1220
6	(diabet* or CME or CSME or CMO or CSMO or dmo or dme).mp.	108808
7	exp diabetes mellitus/	34217
8	or/5-7	109394
9	4 and 8	24
10	remove duplicates from 9	24

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

Suche nach RTH258/Brolucizumab in ClinicalTrials.gov

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	17.02.2022
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	(esba-1008 OR esba1008 OR brolucizumab OR rth258 OR rth-258) AND (diabetes OR diabetic OR CME OR CSME OR CMO OR CSMO OR dmo OR dme)
Treffer	17

Suche nach RTH258/Brolucizumab in EU Clinical Trials Register

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	17.02.2022
Eingabeoberfläche	Suchzeile
Suchstrategie	(esba-1008 OR esba1008 OR brolucizumab OR rth258 OR rth-258) AND (diabetes OR diabetic OR CME OR CSME OR CMO OR CSMO OR dmo OR dme)
Treffer	8

Suche nach RTH258/Brolucizumab in International Clinical Trials Registry Platform

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	Recherche am 17.02.2022
Eingabeoberfläche	Suchzeile
Suchstrategie	(esba-1008 OR esba1008 OR brolucizumab OR rth258 OR rth-258) AND (diabetes OR diabetic OR CME OR CSME OR CMO OR CSMO OR dmo OR dme)
Treffer	30 Treffer für **10 Studien**

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
2	Brown, D, Wolf, S, Garwag, J, et al. Brolucizumab for the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: Fifty-two-week results from the KITE and KESTREL studies. Clin Experiment Ophthalmol. 2021;49:832.	Keine Volltextpublikation
8	Brown, DM, Wolf, S, Garweg, J, et al. Brolucizumab for the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: 52-week results from the KITE and KESTREL studies Invest Ophthalmol Vis Sci. 2021;62:.	Keine Volltextpublikation
16	Garweg, JG. Eine randomisierte multizentrische Phase-III-Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Brolucizumab versus Aflibercept bei Patienten mit Sehminderung infolge eines diabetischem MakulaA[P]dems (KITE) Klin Monbl Augenheilkd. 2020;2020.:.	Narrativer Review
17	Garweg, JG. A Randomized, Double-Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (KITE). Eine randomisierte multizentrische Phase-III-Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Brolucizumab versus Aflibercept bei Patienten mit Sehminderung infolge eines diabetischem Makulaodems (KITE). Klin Monbl Augenheilkd. 2020;237:450.	Narrativer Review

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 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.	Studie	Ausschlussgrund
1	Efficacy and Safety of Brolucizumab vs Aflibercept in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03917472	Intervention nicht entsprechend der aktuellen Fachinformation
2	Efficacy and Safety of Brolucizumab vs. Aflibercept in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04079231	Beendigung der Studie ohne Einschluss von Patienten
5	Study of Efficacy and Safety of Brolucizumab Versus Panretinal Photocoagulation Laser in Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04278417	Andere Population
6	To Compare Brolucizumab to Aflibercept in Chinese Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058067	Laufende Studie
7	Clinical Study of the Safety and Efficacy of BAT5906 Injection. 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04772105	Intervention nicht entsprechend der aktuellen Fachinformation
8	Study of Safety and Efficacy of Brolucizumab 6 mg Dosed Every 4 Weeks Compared to Aflibercept 2 mg Dosed Every 4 Weeks in Patients With Retinal Fluid Despite Frequent Anti-VEGF Injections. 2018. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03710564	Andere Population
9	Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept - Study 2. 2015. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02434328	Andere Population
10	Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept - Study 1. 2014. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02307682	Andere Population
11	Efficacy and Safety Study of ESBA1008 Versus EYLEA®. 2013. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01796964	Andere Population
12	Study of Safety and Efficacy of Brolucizumab 6 mg Drug Product Intended for Commercialization in Patients With nAMD. 2017. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03386474	Andere Population
13	Efficacy and Safety of Brolucizumab 6mg in a Treat and Extend Regimen in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD) With Prior Anti-VEGF Exposure (PEREGRINE). 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04697953	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
15	A comperative BouBle Masked, Two-Arm, Randomized, MUlticenter, Phase IIb Study analyZing the Efficacy and Safety of BroluciZumab versus Aflibercept in Paients with Visual ImpaiRment due to Diabetic.... 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001031-31	Beendigung der Studie ohne Einschluss von Patienten
16	A 12-Month, 2-Arm, Randomized, Double-Masked, Multicenter Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab every 4 weeks versus Aflibercept every 4 weeks in Adult Patients with Vis.... 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001004-37	Intervention nicht entsprechend der aktuellen Fachinformation
18	A one-year, single-arm, open-label, multicenter study assessing the effect of brolucizumab on disease control in adult patients with suboptimal anatomically controlled neovascular age-related macul.... 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004145-33	Andere Population
19	A 64-week, two-arm, randomized, double-masked, multi-center, phase IIIb study assessing the efficacy and safety of brolucizumab 6 mg compared to aflibercept 2 mg in a treat-to-control regimen in pa.... 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000716-28	Andere Population
20	A 52-week, two arm, randomized, open-label, multicenter study assessing the efficacy and safety of two different brolucizumab 6 mg dosing regimens for patients with suboptimal anatomically controll.... 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004767-53	Andere Population
21	BEOVU Versus Eylea in the Treatment of Diabetic Macular Edema. 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04955171	Intervention nicht entsprechend der aktuellen Fachinformation
23	Study of efficacy and safety of brolucizumab versus panretinal photocoagulation laser in patients with proliferative diabetic retinopathy. 2020. Abrufbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=40840	Andere Population
24	Study of Efficacy and Safety of Brolucizumab Versus Panretinal Photocoagulation Laser in Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04278417	Andere Population
25	To Compare Brolucizumab to Aflibercept in Chinese Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058067	Laufende Studie
26	Efficacy and Safety of Brolucizumab vs. Aflibercept in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04079231	Beendigung der Studie ohne Einschluss von Patienten
27	Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema. 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001031-31	Beendigung der Studie ohne Einschluss von Patienten
28	Efficacy and Safety of Brolucizumab vs Aflibercept in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03917472	Intervention nicht entsprechend der aktuellen Fachinformation

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
31	One year, single arm, open label, multicenter, phase IV study using multimodal imaging to guide disease activity assessment through innovative early predictive anatomical biomarkers of fluid resolu.... 2021. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002452-20	Andere Population
32	BEOVU Versus Eylea in the Treatment of Diabetic Macular Edema. 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04955171	Intervention nicht entsprechend der aktuellen Fachinformation
33	Real-world Evaluation of Brolucizumab for the Treatment of Neovascular (Wet) Age-related Macular Degeneration (AMD) (Komodo Health). 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111743	Andere Population
34	Evaluation of Number of Patient Eyes That Remained on or Switched to Anti-VEGF Treatment After Initiation of Broluciumab. 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05037396	Andere Population
35	Real-world Evaluation of Brolucizumab for the Treatment of Neovascular (Wet) Age-related Macular Degeneration (AMD) (IRIS Study). 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05082415	Andere Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-121 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 4-121 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-120: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CRTH258B2301 (KESTREL)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Diese Studie wurde konzipiert zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brolucizumab zur Behandlung von Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ). Primäres Ziel der Studie war der Nachweis, dass Brolucizumab Aflibercept bezogen auf die visuellen Outcomes nach dem ersten Behandlungsjahr nicht unterlegen ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Diese Studie war eine zweijährige, randomisierte, doppelt-maskierte, multizentrische, dreiarmige, aktiv-kontrollierte Studie. Die Studie bestand aus einer bis zu 14-tägigen Screeningphase, einer 96-wöchigen Behandlungsphase, gefolgt von einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase. Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zu einem der drei Behandlungsarme randomisiert: (a) 3 mg Brolucizumab: Aufbauphase 5 Injektionen alle 6 Wochen [q6w]; Erhaltungsphase: Injektion alle 12 Wochen [q12w] bzw. alle 8 Wochen [q8w] (b) 6 mg Brolucizumab: Aufbauphase 5 Injektionen alle 6 Wochen [q6w]; Erhaltungsphase: Injektion alle 12 Wochen [q12w] bzw. alle 8 Wochen [q8w] (c) 2 mg Aflibercept: Aufbauphase 5 Injektionen alle 4 Wochen [q4w]; Erhaltungsphase: Injektion alle 8 Wochen [q8w]
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nach der Genehmigung des Studienprotokolls durch Ethikkommission (EK) und Bundesoberbehörde (BOB) gab es drei Protokoll-Amendments (Protokoll-Amendment 1 vom 23-Mai-2018; Protokoll-Amendment 2 vom 11-Feb-2020; Protokoll-Amendment 3 vom 12-Jun-2020) Der Hauptgrund des ersten Amendments war die Anpassung der Patienteninformation und Einwilligungserklärungen an die Anforderungen der europäischen Datenschutzgesetze. Ferner wurde das Einschlusskriterium Nr. 5 des Prüfprotokolls adaptiert; die retinale Foveadicke bei Screening wurde von ≥ 340 µm im SD-OCT (original Protokoll) auf ≥ 320 µm gesetzt. 320 µm entsprechen dem höchsten Cut-Off Wert für das DMÖ der meisten SD-OCT Geräte. Zudem gab es Korrekturen am Visitenplan, den Anforderungen zur Schwangerschaftsverhütung (Dauer der Verhütung von 40 Tage [original Protokoll] auf 3 Monate; somit konsistent mit zugelassenem EU-Label). Der Hauptgrund des zweiten Amendments war es die Bewertung des primären Ziels zu ermöglichen und gleichzeitig ausreichend Zeit zum Einschluss japanischer Patienten zur Verfügung zu stellen. Das Protokoll wurde dahingehend geändert, dass die primäre Analyse durchgeführt wird, wenn die ursprünglich avisierte Anzahl von 534 randomisierten Patienten die Woche 52 Visite erreicht oder die Studie vor der Woche 52 abgebrochen haben. Die Gesamtzahl an randomisierten Patienten würde aufgrund des fortwährenden Einschlusses in Japan ansteigen. Um dem Rechnung zu tragen, wurde festgehalten, dass eine zweite Datenbanksperrung erfolgt, nachdem alle Patienten die Woche 52-Visite abgeschlossen, oder vor der Woche 52

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die Studie beendet haben. Eine zusätzliche Analyse wird dann durchgeführt, um die Konsistenz der Daten zwischen japanischen und nicht-japanischen Patienten zu bewerten. Der Hauptgrund des dritten Amendments war die Konkretisierung und Anleitung zu Sicherheitsuntersuchungen, bedingt durch die dringenden Sicherheitsmaßnahmen, die sich aus den Post-Marketing Berichten von Brolucizumab (Beovu®) bei der Behandlung von nAMD ergaben. Zusätzlich beinhaltete das Amendment noch Modifikationen, die aufgrund der COVID-19-Pandemie erforderlich waren.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Es sollten ungefähr 534 Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit entweder kontrolliertem Typ-1 oder Typ-2 Diabetes Mellitus und visuellen Beeinträchtigungen in Folge eines diabetischen Makulaödems randomisiert werden. Einschlusskriterien: Generell: (1) Unterzeichnete Einwilligungserklärung vor jeglicher Studienaktivität, (2) Patienten ≥ 18 Jahre bei Baseline, (3) Patienten mit Diabetes Mellitus Typ-1 oder Typ-2 und einem HbA1c von ≤ 10% bei Screening, (4) Stabile Medikation zum Diabetes-Management innerhalb der letzten drei Monate vor Randomisierung und zu erwarten während der Studienlaufzeit Das Studienauge betreffend: (5) Visuelle Beeinträchtigung durch diabetisches Makulaödem (DMÖ) mit (a) Bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) zwischen 78 und 23 Buchstaben (jeweils inklusive) unter Verwendung der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Sehtafeln bei einem Abstand von 4 Metern (entspricht etwa einem Snellen Äquivalent von 20/32 bis 20/320), bei Screening und Baseline, (b) DMÖ unter Beteiligung des Zentrums der Makula, mit einer retinalen Schichtdicke (gemessen vom RPE zum ILM, jeweils inklusive) von ≥ 320 im SD-OCT bei Screening. Sofern beide Augen geeignet waren, wurde das Auge mit dem schlechteren Visus als Studienauge ausgewählt. Sollten jedoch medizinische oder lokale ethische Gründe dem entgegenstehen, konnte der Prüfer auch das Auge mit dem besseren Visus auswählen. Ausschlusskriterien: Generell: (1) aktive proliferative diabetische Retinopathie im Studienauge nach Ansicht des Prüfers, (2) Begleiterkrankungen oder okulare Erkrankungen im Studienauge bei Screening oder Baseline, die nach Ansicht des Prüfers eine Response auf die Studienbehandlung verhindern oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen, den Visus beeinträchtigen oder eine medizinische oder chirurgische Intervention während der ersten 12-Monatsphase der Studie erfordern können (wie z. B. Katarakt, Glaskörperblutungen, retinale Gefäßverschlüsse, retinale Ablösungen, Makulaloch oder choroidale Neovaskularisation jeglicher Ursache), (3) jegliche aktive intraokulare oder periokulare Infektion oder aktive intraokulare Entzündung (wie z.B. infektiöse Konjunktivitis, Keratitis, Skleritis,

		Endophthalmitis, infektiöse Blepharitis, Uveitis) im Studienauge bei Screening oder Baseline, (4) strukturelle Schäden der Fovea im Studienauge bei Screening die wahrscheinlich eine Verbesserung des Visus nach Abklingen des Makulaödems ausschließen, inklusive Atrophie des retinalen Pigmentepithels (RPE), subretinaler Fibrose, Lasernarbe(n), Fovea betreffende epiretinale Membranen oder organisierte harte Exudatplaques, (5) unkontrolliertes Glaukom im Studienauge, definiert über intraokularen Druck von > 25 mmHg unter Therapie oder nach Einschätzung des Prüfers bei Screening oder Baseline, (6) Neovaskularisation der Iris im Studienauge bei Screening oder Baseline, (7) Hinweise auf vitreomakulare Traktion im Studienauge bei Screening oder Baseline, die nach Ansicht des Prüfers den Visus beeinträchtigt. (8) Amblyopie, Amaurose oder Augenerkrankungen mit einer Sehschärfe von < 20/200 (35 Buchstaben) im Nicht-Studienauge bei Screening oder Baseline (9) Vorgeschichte einer idiopathischen oder autoimmunen Uveitis im Studienauge. Die Behandlungen des Auges betreffend: (10) Vorherige Behandlung mit einer Anti-VEGF-Behandlung oder Prüfmedikation im Studienauge, (11) Verwendung von intravitrealen Implantaten mit Dexamethason (Ozurdex®) oder Fluocinolon Acetonid (Iluvien®) im Studienauge zu jeglichem Zeitpunkt. Die vorherige Verwendung anderer intraokularer oder periokularer Kortikosteroide im Studienauge stellt keinen Ausschlussgrund dar, sofern eine mindestens sechsmonatige Auswaschphase vor Baseline durchgeführt wurde, (12) Laser-Photokoagulation (fokal/Grid oder panretinal) im Studienauge innerhalb der letzten drei Monate vor Baseline, (13) Intraokulare chirurgische Eingriffe inklusive Yttrium Aluminium Garnet (YAG) Laser im Studienauge innerhalb der letzten drei Monate vor Baseline, (14) Vorgeschichte von vitreoretinalen chirurgischen Eingriffen im Studienauge, (15) Aphakie mit Fehlen der posterioren Kapsel im Studienauge. Systemische Erkrankungen und Behandlungen betreffend: (16) Schlaganfall oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate vor Baseline, (17) Nierenversagen, das eine Dialyse oder Nierentransplantation erfordert, (18) Unkontrollierter Blutdruck, definiert als systolischer Wert von ≥160 mmHg oder diastolischer Wert von ≥100 mmHg bei Screening oder Baseline, (19) Systemische Anti-VEGF-Therapie innerhalb von drei Monaten vor Baseline, (20) Systemische Behandlungen, von denen bekannt ist, dass sie toxisch auf Linse, Retina oder den optischen Nerv wirken (z.B. Deferoxamin, Chloroquin/Hydroxychloroquin, Tamoxifen, Phenothiazine und Ethambutol) innerhalb von sechs Monaten vor Baseline (21) Vorgeschichte einer Hypersensitivität hinsichtlich einer der Studienbehandlungen oder seiner Inhaltsstoffe oder hinsichtlich Wirkstoffen ähnlicher chemischer Klassen oder eine klinisch relevante Sensitivität gegenüber Fluoreszein-Farbstoffen gemäß der Einschätzung des Prüfers,

		(22) Vorgeschichte von Malignitäten jeglichen Organsystems (außer lokal begrenzte Basalzellkarzinome der Haut oder in-situ Gebärmutterhalskrebs) behandelt oder unbehandelt innerhalb der letzten fünf Jahre und unabhängig davon ob es Hinweise auf lokale Rezidive oder Metastasen gibt, (23) Vorgeschichte eines medizinischen Zustands (Erkrankung, metabolische Dysfunktion mit Ausnahme von Diabetes Typ I oder II, Befunde körperlicher Untersuchung oder klinischer Laboruntersuchungen), die nach Ansicht des Prüfers der Durchführung der geplanten Studienvisiten, der Beendigung der Studie oder der sicheren Verabreichung der Studienmedikation entgegenstehen. (24) Verwendung systemischer Prüfmedikation innerhalb von fünf Halbwertszeiten vor Baseline oder innerhalb von 30 Tagen bzw. bis die erwartete pharmakodynamische Wirkung auf den Baseline-Wert zurückgegangen ist, je nachdem was länger ist (Beobachtungsstudien mit nur verschreibungsfreien Vitaminpräparaten, Nahrungsergänzungsmitteln oder Diätetika sind nicht auszuschließen) Weitere Gründe: (25) Schwangere oder stillende Frauen, wobei Schwangerschaft definiert wird als Zustand einer Frau nach Empfängnis und bis zum Abschluss der Schwangerschaft, bestätigt durch einen positiven hCG-Schwangerschaftstest, (26) Gebärfähige Frauen, definiert als alle Frauen, die physiologisch schwanger werden können, außer sie benutzen hochwirksame Methoden der Schwangerschaftsverhütung während der Studienlaufzeit. Zu den hochwirksamen Methoden der Schwangerschaftsverhütung zählen: (a) Totale Abstinenz (sofern dies dem bevorzugten und gewöhnlichen Lebensstil des Patienten entspricht). Periodische Abstinenz (z.B. Kalendermethode, Ovulation, symptothermale- und postovulations-Methoden) und Coitus interruptus sind keine akzeptablen Methoden der Schwangerschaftsverhütung. (b) Weibliche Sterilisation (beidseitige Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie) oder Tubenligation mindestens sechs Wochen vor Baseline. Im Falle einer Oophorektomie alleine, nur sofern der Reproduktionsstatus der Frau durch eine anschließende Hormonspiegel-Untersuchung bestätigt wurde, (c) Männliche Sterilisation (mindestens sechs Monate vor Baseline). Für Frauen, die an der Studie teilnehmen, sollte der vasektomierte männliche Partner, der einzige Partner des Patienten sein, (d) Verwendung oraler (Östrogen oder Progesteron), injizierbarer oder implantierbarer hormoneller Methoden zur Schwangerschaftsverhütung oder die Verwendung von Intrauterinpessaren (IUD) oder intrauteriner Systeme (IUS) oder anderer Formen der hormonellen Schwangerschaftsverhütung mit ähnlicher Wirksamkeit (Fehlerrate <1%), wie beispielsweise hormonelle Vaginalringe oder transdermale hormonelle Schwangerschaftsverhütung. Im Falle der Verwendung oraler Methoden zur Schwangerschaftsverhütung, sollten Frauen die gleiche Pille seit mindestens drei Monaten vor Verabreichung der Studienmedikation einnehmen. Sofern lokale Bestimmungen von den oben aufgeführten Verhütungsmethoden abweichen, gelten die lokalen Bestimmungen. Diese werden in den Patienteninformationen aufgeführt. Frauen werden als post-menopausal und nicht gebärfähig betrachtet, nach zwölf Monaten natürlicher (spontaner) Amenorrhö, verbunden mit einem entsprechenden klinischen Profil (z.B. entsprechendes Alter, Vorgeschichte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vasomotorischer Symptome) oder wenn sie eine chirurgische bilaterale Oophorektomie (mit oder ohne Hysterektomie) oder vollständige Hysterektomie oder Tubenligation innerhalb der letzten sechs Wochen hatten. Im Falle einer Oophorektomie alleine, wird eine Frau nur als nicht-gebärfähig betrachtet, sofern der Reproduktionsstatus der Frau durch eine anschließende Hormonspiegel-Untersuchung bestätigt wurde.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multi-zentrische Studie mit 119 Studienzentren in 13 Ländern (Argentinien (5), Australien (9), Österreich (3), Kanada (4), Kolumbien (3), Israel (8), Italien (6), Japan (18), Niederlande (3), Portugal (7), Spanien (7), Vereinigtes Königreich (UK) (5), Vereinigte Staaten von Amerika (USA) (41)).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die geplante Studienbehandlung umfasste die intravitreale Verabreichung von (a) 3 mg Brolucizumab als 0,05 ml flüssiger Formulierung oder (b) 6 mg Brolucizumab als 0,05 ml flüssiger Formulierung oder (c) 2 mg Aflibercept in 0,05 ml flüssiger Formulierung. Die Behandlung unterteilte sich in eine Aufbau- und eine Erhaltungsphase. Aufbauphase: (a) 3 mg Brolucizumab: Insgesamt fünf intravitreale Injektionen im Abstand von 6 Wochen (Baseline, Woche 6, 12, 18 und 24). Um die Maskierung aufrecht zu erhalten, erhalten Patienten Scheininjektionen in den Wochen 4, 8 und 16. (b) 6 mg Brolucizumab: Insgesamt fünf intravitreale Injektionen im Abstand von 6 Wochen (Baseline, Woche 6, 12, 18 und 24). Um die Maskierung aufrecht zu erhalten, erhalten Patienten Scheininjektionen in den Wochen 4, 8 und 16. (c) 2 mg Aflibercept: Insgesamt fünf intravitreale Injektionen im Abstand von 4 Wochen (Baseline, Woche 4, 8, 12 und 16). Um die Maskierung aufrecht zu erhalten, erhalten Patienten Scheininjektionen in den Wochen 6 und 18. Behandlungsphase: Das Behandlungsintervall während der Behandlungsphase ist wie folgt: (a) Brolucizumab, 3 mg: Ab Woche 24 erhalten alle Patienten alle 12 Wochen eine Injektion mit 3 mg Brolucizumab. Sollte der bewertende/maskierte Prüfer jedoch Krankheitsaktivität in Woche 32, 36, 48, 60, 72 oder 84 feststellen, wird das Behandlungsintervall für den Patienten auf 8 Wochen reduziert. In Woche 96 erfolgte eine zusätzliche Bewertung der Krankheitsaktivität. Diese wird jedoch nicht in das IRT-System eingetragen und hat keinen Einfluss auf die Behandlung des Patienten. (b) Brolucizumab, 6 mg: Ab Woche 24 erhalten alle Patienten alle 12 Wochen eine Injektion mit 6 mg Brolucizumab. Sollte der bewertende/maskierte Prüfer jedoch Krankheitsaktivität in Woche 32, 36, 48, 60, 72 oder 84 feststellen, wird das Behandlungsintervall für den Patienten auf 8 Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		reduziert. In Woche 96 erfolgte eine zusätzliche Bewertung der Krankheitsaktivität. Diese wird jedoch nicht in das IRT-System eingetragen und hat keinen Einfluss auf die Behandlung des Patienten. (c) Aflibercept, 2 mg: Ab Woche 16 erhalten alle Patienten alle 8 Wochen eine Injektion mit 2 mg Aflibercept (erste Injektion nach Woche 16 erfolgt in Woche 24) bis zur Woche 96 Visite. Untersuchungen zur Krankheitsaktivität wurden vom bewertenden/maskierten Prüfer zum Zwecke der Maskierung durchgeführt, hatten jedoch keinen Einfluss auf das Behandlungsintervall. Um unterschiedlichen Injektionszeitpunkten Rechnung zu tragen, wurden Scheininjektionen verwendet, um intravitreale Injektionen zu imitieren. Dies erfolgt unter Verwendung einer leeren sterilen Spritze ohne Nadel. Es gab keine leeren Scheingefäße.
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	Der primäre Endpunkt war die Änderung von Baseline im BCVA in Woche 52. Sekundäre Endpunkte umfassten: (a) Die Änderung von Baseline im BCVA gemittelt über die Periode von Woche 40 bis Woche 52, (b) Anteil an Patienten, die das q12w-Intervall bis Woche 52 bzw. bis Woche 100 beibehalten, (c) Anteil der Patienten, die das q12w-Intervall bis Woche 52 bzw. Woche 100 beibehalten, innerhalb derer, die sich in Woche 36 für das q12w-Intervall qualifizierten, (d) Änderung des BCVA und von Parametern, die aus SD-OCT, Farbfundus-Fotografie und Fluoreszenzangiografie abgeleitet wurden, in Woche 100 im Vergleich zu Baseline, (e) Änderungen im ETDRS Diabetic Retinopathy Severity Scale (DRSS) Score bis Woche 100, (f) Inzidenz okularer und nicht-okularer AEs, Vitalzeichen und Laborwerte bis Woche 100, (g) Änderungen bei Ergebnissen aus Patientenbefragungen (Patient reported outcomes, PRO), d.h. im VFQ-25 Gesamtscore und den Domänenscores von Baseline bis Woche 100. Explorative Endpunkte umfassten: (a) Die Untersuchung genetischer Faktoren, die Einfluss auf den Phänotyp der Erkrankung oder das Ansprechen auf die Behandlung haben könnten, (b) Untersuchung der makulo-vaskulären Pathologie anhand von OCT-Angiografie hinsichtlich der Änderung des Status der Makular-Kapillaren, (c) Untersuchung der makulo-vaskulären Pathologie anhand von OCT Angiografie bezogen auf Subgruppen-Analysen visueller Ergebnisse getrennt nach Baseline Status (d) Untersuchung peripherer retinaler Pathologie anhand von Weitfeld-Angiografie und Weitfeld-Fundus-Fotografie, d.h. Untersuchung des Baselinestatus peripherer Merkmale diabetischer Retinopathie zur Einstufung des Schweregrads bei Baseline, sowie deren Änderungen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die primären und sekundären Endpunkte wurden nach der Erstgenehmigung des Protokolls durch EK und BOB nicht geändert. Änderungen im Rahmen des Protokoll-Amendments 3 betrafen (a) Änderungen an den Analysesätzen (Anaysis Sets), (b) Umgang mit fehlenden Werten, beim Zensieren und Ausscheiden aus der Studie sowie (c) Sensitivitäts- und unterstützenden Analysen. (d) Drei Wirksamkeitsendpunkte wurde von den sekundären Endpunkten zu den explorativen Endpunkten verschoben Die Auswertungen erfolgten gemäß Protokoll. Abweichungen bei der Auswertung betrafen keine primären und sekundären Endpunkte und wurden im Statistischen Analyse Plan (SAP) definiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 160 Patienten pro Arm ermöglicht den Nachweis von Nicht-Unterlegenheit (bei einer Nicht-Unterlegenheitsspanne von 4 ETDRS-Buchstaben) von 6 mg oder 3 mg Brolucizumab im Vergleich zu 2 mg Aflibercept bezogen auf die Änderung im BCVA von Baseline bis Woche 52, bei einer statistischen Teststärke von 90 % und einem einseitigen alpha-Level von 0,025, unter der Annahme gleicher Mittelwerte und einer gemeinsamen Standardabweichung von 11 Buchstaben. Unter der Annahme, dass das Mitteln über die vier Zeitpunkte zu keiner Zunahme der Standardabweichung führt, kann auch für die korrespondierende Nicht-Unterlegenheits-Behauptung eine Teststärke von mindestens 90 % angenommen werden. Unter Berücksichtigung einer Drop-out Rate von 10 % mussten insgesamt 534 Patienten, 178 pro Arm, randomisiert werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Analyse der Woche 52 Daten stellte die primäre Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse der Studie dar. Die Datenbank enthält hierfür alle Daten bis Woche 52 für alle Patienten, die die Woche 52-Visite beendet haben oder die Studie vor oder an der Woche 52-Visite vorzeitig beendet haben. Die Ergebnisse dieser Analyse sind im Abschlussbericht/CSR beschrieben und beinhalten die Analyse der Gesamtpopulation, sowie Subgruppenanalysen von japanischen und nicht-japanischen Patienten. Eine zweite Analyse war optional nach dem Sperren der Woche-76 Daten aufgrund von behördlichen Vorgaben geplant, wurde aber nicht durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern automatisiert, erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine Stratifizierung erfolgte hinsichtlich japanischer Ethnie (Japanisch vs. Nicht-japanisch).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Bei Baseline wurden alle geeigneten Patienten über die Interactive Response Technology (IRT) zu einem der Behandlungsarme im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt. Die Randomisierungsnummern wurden mittels folgendem Prozess erzeugt, um sicherzustellen, dass die Zuordnung zur Behandlung nicht verzerrt und für Patienten und Zentrumspersonal kaschiert ist. Eine Patienten-Randomisierungsliste wurde durch den IRT Provider unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung der Patientennummern zu den Randomisierungsnummern automatisiert, hergestellt. Diese Randomisierungsnummern waren den unterschiedlichen Behandlungsarmen zugeteilt. Eine separate Medikationsliste wurde unter Aufsicht des Novartis Drug Supply Managements unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung der Medikationsnummern automatisiert, hergestellt. Das Randomisierungsschema für die Patienten wurde von einem Mitglied der Randomsierungsgruppe geprüft und genehmigt. Weitere Details, siehe auch Punkt 8a und 11a.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Prüfer oder seine hierfür beauftrage Person kontaktierte das IRT, nachdem bestätigt wurde, dass der Patient alle Einschlusskriterien, und kein Ausschlusskriterium erfüllte. Das IRT ordnete dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die den Patienten mit einem Behandlungsarm verlinkte. Weitere Details, siehe auch Punkt 8a und 11a.
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?	Alle Mitglieder des Studienteams des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuordnung solange maskiert, bis alle Patienten die Woche 52-Visite abgeschlossen haben oder die Studie vor der Woche 52-Visite beendet haben. Das Sponsorpersonal, das Zugang zu den Behandlungscodes hatte, gab diese weder an Patienten, Prüfer, Zentrumspersonal oder den Sponsor weiter. Um die Anforderungen an die doppelte Maskierung zu gewährleisten hatten die Zentren sowohl maskiertes als auch nicht-maskiertes Personal. Der Prüfer, der die Injektionen durchführte, war unmaskiert was die Behandlungen anbetrifft, ebenso sämtliches anderes Studienpersonal, das mit den Prüfprodukten arbeitete. Das unmaskierte Studienpersonal und der unmaskierte Prüfer, der die Injektionen durchführte, durfte weder BCVA Untersuchungen noch ophthalmologische Untersuchungen oder Bewertungen der Krankheitsaktivität oder den VFQ-25 durchführen. Das unmaskierte Studienpersonal und der unmaskierte Prüfer, der die Injektionen durchführte, durfte auch keine Untersuchungen okularer oder nicht-okularer Sicherheitsparameter durchführen oder die Kausalität von UEs von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten während des Studienverlaufs bewerten, außer das Ereignis wurde sofort nach der intravitrealen Injektion berichtet. Für die gesamte Studienlaufzeit und für alle Patienten wurde die BCVA durch den Bewerter des Visus durchgeführt, der hinsichtlich der Behandlung verblindet war. Die Maskierung der einzelnen Patienten blieb bis zur finalen Datenbanksperre gewährleistet, indem die Randomisierungsdaten bis zur Aufhebung der Maskierung streng vertraulich behandelt wurden und für keinen der Studienbeteiligten außer dem unmaskierten Personal bzw. dem injizierenden Prüfer zugänglich war. Während und nach der Datenbanksperrung in Woche 52 und Woche 100, blieben das maskierte Personal und die Patienten bis zur Beendigung der Studie weiterhin hinsichtlich der Behandlung verblindet. Der VFQ-25 wurde durch Befragung eines Interviewers von den Patienten selbst beantwortet. Ein unabhängige, maskierte Überprüfung von Fundus-Fotografie, Fluoreszenzangiografie und Optischer Kohärenz Tomografie- (OCT) Aufnahmen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte durch das clinical review committee (CRC).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Brolucizumab Studienkits bestanden aus einem Karton, der ein steriles Glasfläschchen zur Einmalbenutzung oder eine Fertigspritze (länderabhängig) mit ausreichend Brolucizumab für eine 3 mg (0,05 ml) bzw. eine 6 mg Brolucizumab Injektion (0,05 ml) enthielt. Aflibercept Studienkits bestanden aus einem Karton, der ein steriles Glasfläschchen zur Einmalbenutzung oder eine Fertigspritze (länderabhängig) mit ausreichend Aflibercept für eine 2 mg Aflibercept Injektion (0,05 ml) enthielt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt war die Änderung des BCVA im Studienauge in Woche 52 im Vergleich zu Baseline (ETDRS-Buchstaben). Der erste sekundäre Hauptendpunkt war die durchschnittliche Änderung des BCVA im Studienauge, gemittelt über die Wochen 40 bis 52 im Vergleich zu Baseline. Für einen jeden Patienten war der Endpunkt definiert als durchschnittliche Änderung in Woche 40, 44, 48 und 52, jeweils im Vergleich zu Baseline. Der Grund für diesen Endpunkt war, dass das Mitteln von BCVA Werten über die Wochen 40 bis 52 sowohl zufällige Fluktuationen, als auch

		potentielle Tal- und Spitzenwerte während der unterschiedlichen Behandlungszyklen (q8w und q12w) berücksichtigt. Die primäre Analyse des primären und des ersten sekundären Hauptendpunkts basierte auf dem Full-Analysis Set (FAS), wobei fehlende und zensierte BCVA Werte durch die last observation carried forward (LOCF)-Methode ersetzt wurden. Der primäre Estimand für den primären Endpunkt beinhaltete die folgenden Komponenten: (a) Population: Patienten mit Beeinträchtigung im Visus aufgrund von DMÖ gemäß den Eignungskriterien, (b) Endpunkt: Der primäre Endpunkt war die Änderung des BCVA in Woche 52 im Vergleich zu Baseline. BCVA wird ermittelt durch einen verblindeten Bewerter unter Verwendung von ETDRS-analogen Tafeln bei einem Abstand von 4 Metern, (c) Behandlung: Die randomisierte Studienbehandlung (Brolucizumab oder Aflibercept), (d) Umgang mit interkurrenten Ereignissen, wie folgt: - Studienabbruch aufgrund jeglichen Grundes: Datenersatz über LOCF - Behandlungsabbruch aufgrund jeglichen Grundes: Verwendung aller Daten - Daten nach Beginn einer alternativen DMÖ-Behandlung werden zensiert und durch Daten, gemäß LOCF ersetzt (e) Gesamtmessungen: Differenz der Änderungen im BCVA von Baseline bis Woche 52 zwischen dem Brolucizumab- und Aflibercept Behandlungsarm. Der primäre Estimand für den ersten sekundären Hauptendpunkt enthält ähnliche Komponenten. Statistische Hypothese, Model und Analysemethode Das Ziel in Bezug auf den primären und ersten sekundären Hauptendpunkt war die Nicht-Unterlegenheit von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept bezogen auf die Änderung des BCVA von Baseline im Rahmen einer Nicht-Unterlegenheitsspanne (NIM) von 4 Buchstaben, zu zeigen. Folgende Annahmen wurden zu Grunde gelegt: B3 = Brolucizumab, 3 mg Aufbauphase: - 5 x q6w, dann Erhaltungsphase: q12w/q8w B6 = Brolucizumab, 6 mg Aufbauphase: - 5 x q6w, dann Erhaltungsphase: q12w/q8w A = Aflibercept, 2 mg Aufbauphase: - 5 x q4w, dann Erhaltungsphase q8w Die folgenden Nicht-Unterlegenheitshypothesen bezieht sich auf eine Nicht-Unterlegenheitsspanne von 4 Buchstaben: H01: $\mu B6 - \mu A \leq -4$ Buchstaben vs. HA1: $\mu B6 - \mu A > -4$ Buchstaben H02: $\varphi B6 - \varphi A \leq -4$ Buchstaben vs. HA2: $\varphi B6 - \varphi A > -4$ Buchstaben H03: $\mu B3 - \mu A \leq -4$ Buchstaben vs. HA3: $\mu B3 - \mu A > -4$ Buchstaben H04: $\varphi B3 - \varphi A \leq -4$ Buchstaben vs. HA4: $\varphi B3 - \varphi A > -4$ Buchstaben mit $\mu B6$, $\mu B3$ und μA als korrespondierende unbekannte, wahre, mittlere Änderungen im BCVA in Woche 52 im Vergleich zu Baseline und $\varphi B6$, $\varphi B3$ und φA als korrespondierende unbekannte, wahre, mittlere Änderungen im BCVA, gemittelt über die Wochen 40 bis 52 im Vergleich zu Baseline. Die oben aufgeführten Hypothesen wurden basierend auf dem FAS über ein Varianz-Analyse-Model (ANOVA) getestet. Das Model beinhaltete Behandlung, Baseline-BCVA (≤65, >65 ETDRS-Buchstaben) und Alterskategorien (<65, ≥65 Jahre) als Faktoren. Das zweiseitige 95% Konfidenzintervall (CI)

		für den Unterschied im least square mean (LSM) zwischen Brolucizumab und Aflibercept wurde in Buchstaben gezeigt. Nicht-Unterlegenheit wurde als bestätigt angenommen, wenn die untere Grenze des zugehörigen 95% CI größer als -4 Buchstaben war. Der p-Wert für den Behandlungsvergleich (2-seitig) und der p-Wert für Nicht-Unterlegenheit (4 Buchstaben Spanne; einseitig) wurde dargestellt. Diese vier Hypothesen wurden nacheinander in der Reihenfolge ihrer Nummerierung (HAn, n=1, 2, 3, 4) getestet, d.h. das konfirmatorische Testen der zweiten, dritten und vierten Hypothese erforderte das Verwerfen der vorangegangenen Nullhypothese. In diesem Setting wurde jede Hypothese mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 untersucht, während die gesamte Typ I Fehlerrate bei 0,025 aufrechterhalten wurde. Neben dem primären Estimanden, wurde ein zusätzlicher informeller Estimand definiert. Die beiden Estimanden unterschieden sich dahingehend, dass der zusätzliche informelle Estimand nur Daten von Patienten berücksichtigt, die dem Per Protocol Set (PPS) angehören. Der gleiche Ansatz zur Bewertung für Nicht-Unterlegenheit bezogen auf die Änderung des BCVA in Woche 52 bzw. gemittelt über den Bereich der Woche 40 bis 52 im Vergleich zu Baseline wurde auch auf den zusätzlichen informellen Estimanden angewendet. Weitere sekundäre Hauptendpunkte: Weitere sekundäre Hauptendpunkte waren: (a) der Anteil an Patienten mit einem q12w-Behandlungsintervall bis Woche 52 (nur für die Brolucizumab Behandlungsarme), (b) der Anteil an Patienten mit einem q12w-Behandlungsintervall bis Woche 52 unter den Patienten, die sich in Woche 36 für ein q12w-Behandlungsintervall qualifiziert hatten (nur für die Brolucizumab Behandlungsarme) Für die zusätzlichen sekundären Hauptendpunkte erfolgten keine Hypothesentests. Gemäß des Estimanden-Konzepts, in welchem die Auswirkungen von mangelnder Wirksamkeit und/oder Sicherheit sich in angemessener Weise in den Wirksamkeitsschätzungen widerspiegeln müssen, war der primäre Ansatz zur Bestimmung der Patienten mit einem positiven q12w-Behandlungsstatus ein „Wirksamkeits/Sicherheits“-Ansatz, der mit dem Full-Analysis Set (FAS) durchgeführt wurde. Der Näherung des Anteils an Patienten mit einem positiven q12w-Behandlungsstatus in Woche 52 wurde aus Kaplan-Meier Zeit-Ereignis-Analysen abgeleitet. Das entsprechende Ereignis war „erstmalige Notwendigkeit eines q8w-Intervalls“. Im Falle von fehlenden oder gestörten (confounded) Daten wurde dies mit fehlender Wirksamkeit oder Sicherheit gleichgesetzt und es erfolgte eine Zuordnung zu „Notwendigkeit eines q8w-Intervalls“. Der Anteil an Patienten mit einem positiven q12w Behandlungsstatus in Woche 52 bedurfte neben „ausreichender Effektdauer“ (angezeigt durch die Beurteilung der Notwendigkeit eines q8w-Behandlungsintervalls) noch „ausreichender Wirksamkeit und Sicherheit“ und wurde wie folgt abgeleitet: - Für die Bedingung der „ausreichenden Effektdauer“, mussten Patienten den Status „q8w-notwendig = Nein“ in Woche 32, 36 und 48 aufweisen, außer der „q8w-notwendig = Ja“-Status wurde durch andere Gründe als mangelnde Wirksamkeit oder Sicherheit gestört (confounded). - Die Bedingung „ausreichende Wirksamkeit und Sicherheit“ wurde adressiert, indem der q12w-Status bei Patienten als negativ betrachtet wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(auch ohne explizite Angabe von q8w-notwendig = Ja), wenn einer der folgenden Störfaktoren der Wirksamkeit und/oder Sicherheit der Studienbehandlung zugeordnet werden konnte: vorzeitiger Behandlungs-/Studienabbruch, versäumte Untersuchung zur Bestimmung der Krankheitsaktivität. Die Beurteilung der Notwendigkeit eines q8w-Behandlungsintervalls wurde bei der Visite zur Beurteilung der Krankheitsaktivität auf „Ja“ gesetzt, die dem vorzeitigen Behandlungs-/Studienabbruch aufgrund von mangelnder Wirksamkeit und/oder Sicherheit der Studienbehandlung folgte (gilt sowohl für fehlende als auch nicht fehlende Untersuchungen zur Beurteilung der Krankheitsaktivität). Interkurrierende Ereignisse, die mit fehlenden oder gestörten q12w-Status-Daten assoziiert sind und anderen Gründen außer mangelnder Wirksamkeit und/oder Sicherheit zugeordnet sind, sind im Folgenden, zusammen mit den Strategien zum Umgang mit diesen, beschrieben: (a) vorzeitiger Behandlungs- oder Studienabbruch: zensiert bei der letzten validen Untersuchung zur Beurteilung der Krankheitsaktivität, die während der Behandlung stattgefunden hat, (b) einzelne ausgelassene Visite mit relevanter Untersuchung zur Bestimmung der Krankheitsaktivität: zensiert bei der letzten validen Untersuchung zur Krankheitsaktivität vor der ausgelassenen Visite, (c) verbotene Begleitmedikation oder Prozedur: zensiert bei der letzten validen Untersuchung zur Krankheitsaktivität vor der entsprechenden Maßnahme, (d) Abweichung zwischen der Bestimmung der Krankheitsaktivität durch den Prüfer und der tatsächlich erhaltenen Behandlung: zensiert bei der entsprechenden Visite, (e) andere Behandlungszuordnung/ Applikation, abweichend vom Konzept „Behandlungszuordnung entsprechend der Krankheitsaktivität“: zensiert bei der letzten validen Untersuchung zur Bestimmung der Krankheitsaktivität an oder vor der abweichenden Visite. Zensierregeln, die sich auf die Analyse der q12w-Behandlungsstatus beziehen wurden im SAP definiert. Der Anteil an Patienten mit einem positiven q12w-Behandlungsstatus in Woche 52 wurde zusammen mit dem 2-seitigen 95% Konfidenzintervall gezeigt. Das Ergebnis der Kaplan-Meier-Analyse wurde grafisch anhand der angenäherten q12w-Wahrscheinlichkeit über die Zeit dargestellt, d.h. zu jeder Visite, bei der eine Untersuchung zur Bestimmung der Krankheitsaktivität stattfand. Während für die Analysen der gesamten q12w-Anteile alle Patienten des FAS berücksichtigt wurden, erfolgte die Analyse der Anteile an Patienten, die konstant auf einem q12w-Behandlungsintervall bis Woche 52 waren, unter den Patienten, die sich in Woche 36 für eine q12w-Behandlungsintervall qualifizierten, basierend auf einer Teilgruppe der Patienten des FAS, bei denen keine Notwendigkeit eines q8w-Behandlungsintervalls in Woche 32 und Woche 36 festgestellt wurde. Für diese Teilgruppe war eine valide Untersuchung zur Bestimmung der Krankheitsaktivität in Woche 36 erforderlich, während eine fehlende Untersuchung in Woche 32, als keine Notwendigkeit eines q8w-Behandlungsintervalls betrachtet wurde. Weitere sekundäre Endpunkte Weitere sekundäre Endpunkte und deren Analyse sind im Prüfplan und Statistischen Analyse Plan beschrieben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sensitivitätsanalysen des primären Estimanden: Sensitivität des statistischen Models und Annahmen zum Datenersatz basierend auf dem Estimanden wurden nur für das FAS berücksichtigt. Eine alternative Methode zum Umgang mit fehlenden Werten wurde in Erwägung gezogen, um die Robustheit der Hypothesentestung der primären Analyse zu bewerten: (a) Mixed model for repeated measures (MMRM)-Model unter der Annahme zufällig fehlender Werte (missing at random; MAR) und unter Verwendung lediglich beobachteter Daten (inklusive dem Zensieren von BCVA-Werten, die nach dem Start einer alternativen DMÖ Behandlung gesammelt wurden). Das MMRM-Model beinhaltete Behandlung, Visite, Baseline-BCVA Kategorie, Alterskategorie und einen Behandlungs-Visiten-Interaktionsterm als feste Effektterme und Visite als wiederholende Messgröße. Eine unstrukturierte Kovarianz Matrix wurde genutzt, um den individuellen Patientenfehler zu modellieren. Für die MMRM Analyse galt: (a) Die Differenz zwischen der Behandlung von Brolucizumab und Aflibercept in Woche 52 wird angenähert über den LSM und das 95% CI. (b) Für den Endpunkt, der gemittelten Änderung über den Bereich der Woche 40 bis 52 im Vergleich zu Baseline, wird ein SAS Code verwendet, der das ESTIMATE Statement in PROC MIXED nutzt, um LSM und 95% CI für die korrespondierende Behandlungsdifferenz zu erhalten. Der SAS Code wird im Programmierungsspezifikations-Dokument bereitgestellt. (c) Falls ein MMRM-Model mit einer unstrukturierten Kovarianz Matrix nicht konvergiert, kann eine restriktivere Kovarianz Matrix mit folgender Abstufung in Betracht gezogen werden, bis Konvergenz erreicht wird: compound symmetry (CS), first-order autoregressive (AR), Toeplitz (TOEP), und variance components (VC). In dieser Analyse wurden die Daten, die nach einem Wechsel zu einer alternativen DMÖ Behandlung im Studienauge gesammelt wurden, zensiert. Weitere Sensitivitätsanalysen des primären Estimanden, wie tipping point analysis oder multiple imputation by chained equations (MICE) Methoden wurden in Betracht gezogen Unterstützende Analysen mit dem zusätzlichen informativen Estimanden, basierend auf dem PPS: Die Zielpopulation, der primäre Endpunkt, die Prüfbehandlung und die Gesamtmessungen des zusätzlichen Estimanden waren die gleichen wie für den primären Estimanden. Abweichend vom primären Estimanden war der Umgang mit interkurrierenden Ereignissen für das PPS. Die unterstützenden Analysen des zusätzlichen Estimanden nutzen die gleiche LOCF/ANOVA-Methodik, wie auch für den primären Estimanden definiert. Zusätzlicher Estimand, zur Bewertung des Einflusses von COVID-19: Es wurde ein zusätzlicher Estimanden definiert, der den Einfluss interkurrierender Ereignisse im Zusammenhang mit einen Studienbehandlungsabbruch aufgrund von COVID-19 auf die Schlussfolgerung der Studie, berücksichtiget. Daten von Patienten, die die Studienbehandlung aufgrund von COVID-19 abbrechen, aber die Studie fortführen, wurden nach dem Zeitpunkt des Studienabbruchs für die Auswertung zensiert. Zensierte Daten wurden über die LOCF-Methode unter Verwendung der letzten Beobachtung, die vor dem Abbruch der Studienbehandlung aufgezeichnet wurde, ersetzt. Diese Analysen sollten mit dem FAS durchgeführt werden und nur dann, wenn

		mindestens 5% der Teilnehmer die Behandlung aufgrund von COVID-19 abbricht. Subgruppenanalysen bezogen auf den primären Endpunkt und den ersten sekundären Hauptendpunkt: Zur Bewertung der Konsistenz des Behandlungseffekts über unterschiedliche Subgruppen hinweg wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Folgende Subgruppen standen hierbei im Fokus: (a) Alterskategorie (<65, ≥65 Jahre), (b) Geschlecht (männlich, weiblich), (c) Diabetes Typ (Typ 1, Typ 2), (d) Baseline-HbA1c (<7,5, ≥7,5%), (e) Baseline-BCVA Kategorien (≤65, >65 ETDRS-Buchstaben), (f) Dauer der DMÖ seit primärer Diagnose (≤3, >3-<12, ≥12 Monate), (g) DMÖ Typ (fokal, diffus) gemäß Bewertung des Central Reading Centers (CRC), (g) Foveadicke (Central Subfield Thickness; CSFT) bei Baseline (<450, ≥ 450-<650, ≥650 µm), (h) Baseline Status intraretinaler Flüssigkeit (IRF) (vorhanden, nicht vorhanden), (i) Baseline Status subretinaler Flüssigkeit (SRF) (vorhanden, nicht vorhanden), (j) Ethnie (japanisch, nicht-japanisch) Die Subgruppenanalysen nutzen das gleiche Setting, das auch für die Analysen des primären Estimanden genutzt wurde (FAS, zensieren von Daten, die nach Nutzung alternativer DMÖ Behandlung im Studienauge gesammelt wurden, sowie Ersatz von fehlenden, zensierten Daten mittels der LOCF-Methode): - Subgruppenanalysen wurden mit den gleichen Modellen und Analysestrategien durchgeführt, die auch für die Analyse des primären und ersten sekundären Hauptendpunkts verwendet wurden, wurden jedoch an die jeweiligen Kategorien angepasst. Subgruppen Variablen, die als fixed effects im Model definiert waren, wurden für die Subgruppenanalyse aus der Model-Anweisung entfernt. - Falls bei Subgruppenanalysen extrem unterschiedliche Subgruppengrößen auftraten, konnten diese entweder kombiniert werden, so sinnvoll, oder die extrem kleine Subgruppe wurde während des Fittings aus dem Analysemodel ausgeschlossen. - Der Punktschätzer und das 95% Konfidenzintervall für den Behandlungsunterschied einer jeden Subgruppe wurden mittels Forest-Plots grafisch dargestellt. Subgruppenanalysen zur Bewertung des Einflusses der COVID-19-Pandemie: Gemäß interner Richtlinie, erfolgte eine Sensitivitätsanalyse bezogen auf die COVID-19 Exposition von Patienten. Sensitivitätsanalysen und unterstützendende Analysen bezogen auf weitere sekundäre Hauptendpunkte: Betrachtungen zum Auftreten potentieller Störeffekte, die einen Einfluss auf die Untersuchungen des q12w-Behandlungsstatus in Woche 52 haben, führten zur Entwicklung unterschiedlicher Näherungsansätze. Unterstützende Analysen werden basierend auf dem FAS durchgeführt unter Verwendung alternativer Methoden zur Handhabung fehlender Daten: (a) „Efficacy only"-Ansatz: Ansatz mit Zuordnung zu „Notwendigkeit eines q8w-Intervalls" nur, falls der Grund für einen fehlenden oder gestörten q12w-Status auf mangelnde Wirksamkeit der Studienbehandlung zurückzuführen ist. Im Falle eines entsprechenden Grundes, der die Sicherheit betrifft, wird der Patient bei der letzten Untersuchung zur Krankheitsaktivität zensiert, (b) „as observed"-Ansatz: Analyse ohne Zuordnung zu „Notwendigkeit eines q8w-Intervalls". Analysen wie für das FAS beschrieben (siehe oben, 12a), wurden zusätzlich auch für das PPS durchgeführt, zur Bewertung der Konsistenz der Analysen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bzgl. der Anteile an Patienten mit Notwendigkeit eines q12w-Behandlungsintervalls, die protokollgemäß behandelt wurden. Subgruppenanalysen wurden zur Bewertung der Konsistenz der Analysen bzgl. der Anteile an Patienten mit Notwendigkeit eines q12w-Behandlungsintervalls über unterschiedliche Subgruppen hinweg durchgeführt; und zwar unter Berücksichtigung des (a) FAS oder (b) vor dem Hintergrund des „Safety/Efficacy“-Ansatzes. Dies beinhaltete auch die Bewertung des Einflusses der COVID-19-Pandemie, durch die Subgruppenanalysen exponierter und nicht-exponierter Patienten und betroffener/nicht-betroffener Patienten. Zusätzlich wurde ein ergänzender Estimand entwickelt, um mögliche Störeffekte in Bezug auf Beurteilung des q12w Behandlungsstatus in Woche 52 aufgrund von COVID-19, zu berücksichtigen. Die Analysen wurden mit dem FAS und dem „Safety/Efficacy“-Ansatz wiederholt, nachdem Patienten ausgeschlossen wurden, deren Untersuchung zur Krankheitsaktivität durch COVID-19 beeinflusst wurde (z.B. Untersuchung zur Krankheitsaktivität nicht durchgeführt, da Prüfzentrum von COVID-19 betroffen).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Woche 52-Analyse:</u> (a) Randomisierte Patienten (n = 566 [Woche-52 Analyse]): - Brolucizumab 3 mg: n = 190 - Brolucizumab 6 mg: n = 189 - Aflibercept 2 mg: n = 187 (b) Mit Studienmedikation behandelte Patienten (n = 566 [Woche-52 Analyse]): - Brolucizumab 3 mg: n = 190 - Brolucizumab 6 mg: n = 189 - Aflibercept 2 mg: n = 187 (c) Patienten in Analysesatz für die primäre Analyse (FAS, n = 566 [Woche-52 Analyse]): - Brolucizumab 3 mg: n = 190 - Brolucizumab 6 mg: n = 189 - Aflibercept 2 mg: n = 187 <u>Woche 100-Analyse:</u> (a) Randomisierte Patienten (n = 566 [Woche-100 Analyse]): - Brolucizumab 3 mg: n = 190 - Brolucizumab 6 mg: n = 189 - Aflibercept 2 mg: n = 187 (b) Mit Studienmedikation behandelte Patienten (n = 566 [Woche-100 Analyse]): - Brolucizumab 3 mg: n = 190 - Brolucizumab 6 mg: n = 189 - Aflibercept 2 mg: n = 187 (c) Patienten in Analysesatz für die primäre Analyse: Primäre Analyse siehe Woche 52-Analyse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Woche 52-Analyse:</u> Behandlungsabbruch (bis/an Woche 52) (n=66): - Brolucizumab 3 mg: n = 23 - Brolucizumab 6 mg: n = 25 - Aflibercept 2 mg: n = 18 Studienabbruch (bis/an Woche 52) (n=52): - Brolucizumab 3 mg: n = 19 - Brolucizumab 6 mg: n = 18 - Aflibercept 2 mg: n = 15 Kontaktabbruch während der Nachverfolgung (Lost to follow-up [Woche 52-Analyse]) – in Studienabbrechern enthalten (n = 7): - Brolucizumab 3 mg: n = 3 - Brolucizumab 6 mg: n = 1 - Aflibercept 2 mg: n = 3 Gründe siehe unten: CONSORT-Flussdiagramm <u>Woche 100-Analyse:</u> Behandlungsabbruch (bis/an Woche 100) (n = 122): - Brolucizumab 3 mg: n = 39 - Brolucizumab 6 mg: n = 43 - Aflibercept 2 mg: n = 40 Studienabbruch (bis/an Woche 100) (n= 102): - Brolucizumab 3 mg: n = 33 - Brolucizumab 6 mg: n = 35 - Aflibercept 2 mg: n = 34 Kontaktabbruch während der Nachverfolgung (Lost to follow-up [Woche 100-Analyse]) – in Studienabbrechern enthalten (n = X): - Brolucizumab 3 mg: n = 3 - Brolucizumab 6 mg: n = 4 - Aflibercept 2 mg: n = 4 Gründe siehe unten: CONSORT-Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening-Phase: 0-2 Wochen Doppelblinde Behandlungsphase: 96 Wochen Nachbeobachtung: 4 Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete gemäß Protokoll nach der Durchführung der letzten Visite für den letzten randomisierten Patienten.
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CRTH258B2302 (KITE)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Diese Studie wurde konzipiert zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brolucizumab zur Behandlung von Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ). Primäres Ziel der Studie war der Nachweis, dass Brolucizumab Aflibercept bezogen auf die visuellen Outcomes nach dem ersten Behandlungsjahr nicht unterlegen ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Diese Studie war eine zweijährige, randomisierte, doppelt-maskierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie. Die Studie bestand aus einer bis zu 14-tägigen Screening-Phase, einer 96-wöchigen Behandlungsphase und einer 4-wöchigen Nachbeobachtung. Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu einem der Behandlungsarme randomisiert: (a) 6 mg Brolucizumab: Aufbauphase 5 Injektionen alle 6 Wochen [q6w]; Erhaltungsphase: Injektion alle 12 Wochen [q12w] bzw. alle 8 Wochen [q8w], mit optionalem verlängerten Behandlungsintervall während des zweiten Jahres oder (b) 2 mg Aflibercept: Aufbauphase 5 Injektionen alle 4 Wochen [q4w]; Erhaltungsphase: Injektion alle 8 Wochen [q8w].
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nach der Genehmigung des Studienprotokolls durch Ethikkommission (EK) und Bundesoberbehörde (BOB) gab es zwei Protokoll-Amendments (Protokoll-Amendment 1 vom 18-Mai-2018; Protokoll-Amendment 2 vom 11-Jun-2020). Der Hauptgrund des ersten Amendments war die Anpassung der Patienteninformation und Einwilligungserklärungen an die Anforderungen der europäischen Datenschutzgesetze. Ferner wurde das Einschlusskriterium 5 des Prüfprotokolls adaptiert; die retinale Foveadicke bei Screening wurde von ≥ 340 µm im SD-OCT (original Protokoll) auf ≥ 320 µm gesetzt. 320 µm entsprechen dem höchsten cut-off Wert für DMÖ der meisten SD-OCT Geräte. Zudem gab es Korrekturen am Visitenplan, den Anforderungen zur Schwangerschaftsverhütung (Dauer der Verhütung von 40 Tage [original Protokoll] auf 3 Monate), sowie Pharmakokinetik (z.B. Entfernen der pharmakokinetischen Untersuchungen von Aflibercept, da diese bereits erhoben wurden). Der Hauptgrund des zweiten Amendments war die Konkretisierung und Anleitung zu Sicherheitsuntersuchungen, bedingt durch die dringenden Sicherheitsmaßnahmen, die sich aus den Post-Marketing Berichten von Brolucizumab (Beovu®) bei der Behandlung von nAMD ergaben. Zusätzlich beinhaltete das Amendment noch Modifikationen, die aufgrund der COVID-19-Pandemie erforderlich waren.
4	Probanden / Patienten	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Es sollten ungefähr 356 Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit entweder kontrolliertem Typ I oder Typ II Diabetes Mellitus und visuellen Beeinträchtigungen in Folge eines diabetischen Makulaödems randomisiert werden. Einschlusskriterien: Generell: (1) Unterzeichnete Einwilligungserklärung vor jeglicher Studienaktivität, (2) Patienten ≥18 Jahre bei Baseline, (3) Patienten mit Diabetes Mellitus Typ I oder Typ II und einem HbA1c von ≤ 10% bei Screening, (4) Stabile Medikation zum Diabetes-Management innerhalb der letzten drei Monate vor Randomisierung und zu erwarten während der Studienlaufzeit Das Studienauge betreffend: (5) Visuelle Beeinträchtigung durch diabetisches Makulaödem (DMÖ) mit (a) Best-korrigiertem Visus (BCVA) zwischen 78 und 23 Buchstaben (jeweils inklusive) unter Verwendung der EarlyTreatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Visus Testtafeln bei einem Abstand von 4 Metern (entspricht etwa einem Snellen Äquivalent von 20/32 bis 20/320), bei Screening und Baseline, (b) DMÖ unter Beteiligung des Zentrums der Makula, mit einer retinalen Schichtdicke (gemessen vom RPE zum ILM, jeweils inklusive) von ≥ 320 µm SD-OCT bei Screening. Sofern beide Augen geeignet sind, wird das Auge mit dem schlechteren Visus als Studienauge ausgewählt. Sollten jedoch medizinische oder lokale ethische Gründe dem entgegenstehen, kann der Prüfer auch das Auge mit dem besseren Visus auswählen. Ausschlusskriterien: (1) aktive proliferative diabetische Retinopathie im Studienauge nach Ansicht des Prüfers, (2) Begleiterkrankungen oder okulare Erkrankungen im Studienauge bei Screening oder Baseline, die nach Ansicht des Prüfers eine Response auf die Studienbehandlung verhindern oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen, den Visus beeinträchtigen oder eine medizinische oder chirurgische Intervention während der ersten 12-Monatsphase der Studie erfordern können (wie z.B. Katarakt, Glaskörperblutungen, retinale Gefäßverschlüsse, retinale Ablösungen, Makulaloch oder choroidale Neovaskularisation jeglicher Ursache), (3) jegliche aktive intraokulare oder periokulare Infektion oder aktive intraokulare Entzündung (wie z.B. infektiöse Konjunktivitis, Keratitis, Skleritis, Endophthalmitis, infektiöse Blepharitis, Uveitis) im Studienauge bei Screening oder Baseline, (4) strukturelle Schäden der Fovea im Studienauge bei Screening die wahrscheinlich eine Verbesserung des Visus nach Abklingen des Makulaödems

		ausschließen, inklusive Atrophie des retinalen Pigmentepithels (RPE), subretinaler Fibrose, Lasernarbe(n), Fovea betreffende epiretinale Membranen oder organisierte harte Exudatplaques, (5) unkontrolliertes Glaukom im Studienauge, definiert über intraokularen Druck von > 25 mmHg unter Therapie oder nach Einschätzung des Prüfers bei Screening oder Baseline, (6) Neovaskularisation der Iris im Studienauge bei Screening oder Baseline, (7) Hinweise auf vitreomakulare Traktion im Studienauge bei Screening oder Baseline, die nach Ansicht des Prüfers den Visus beeinträchtigt. (8) Amblyopie, Amaurose oder Augenerkrankungen mit einer Sehschärfe von < 20/200 (35 Buchstaben) im Nicht-Studienauge bei Screening oder Baseline (9) Vorgeschichte einer idiopathischen oder autoimmunen Uveitis im Studienauge. Die Behandlungen des Auges betreffend: (10) Vorherige Behandlung mit einer Anti-VEGF-Behandlung oder Prüfmedikation im Studienauge, (11) Verwendung von intravitrealen Implantaten mit Dexamethason (Ozurdex) oder Fluocinolon Acetonid (Iluvien) im Studienauge zu jeglichem Zeitpunkt. Die vorherige Verwendung anderer intraokularer oder periokularer Kortikosteroide im Studienauge stellt keinen Ausschlussgrund dar, sofern eine mindestens sechsmonatige Auswaschphase vor Baseline durchgeführt wurde, (12) Laser-Photokoagulation (fokal/Grid oder panretinal) im Studienauge innerhalb der letzten drei Monate vor Baseline, (13) Intraokulare chirurgische Eingriffe inklusive Yttrium Aluminium Garnet (YAG) Laser im Studienauge innerhalb der letzten drei Monate vor Baseline, (14) Vorgeschichte von vitreoretinalen chirurgischen Eingriffen im Studienauge, (15) Aphakie mit Fehlen der posterioren Kapsel im Studienauge. Systemische Erkrankungen und Behandlungen betreffend: 16. Schlaganfall oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate vor Baseline, (17) Nierenversagen, das eine Dialyse oder Nierentransplantation erfordert, (18) Unkontrollierter Blutdruck, definiert als systolischer Wert von ≥ 160 mmHg oder diastolischer Wert von ≥ 100 mmHg bei Screening oder Baseline, (19) Systemische Anti-VEGF-Therapie innerhalb von drei Monaten vor Baseline, (20) Systemische Behandlungen, von denen bekannt ist, dass sie toxisch auf Linse, Retina oder den optischen Nerv wirken (z.B. Deferoxamin, Chloroquin/Hydroxychloroquin, Tamoxifen, Phenothiazine und Ethambutol) innerhalb von sechs Monaten vor Baseline (21) Vorgeschichte einer Hypersensitivität hinsichtlich einer der Studienbehandlungen oder ihrer Inhaltsstoffe oder hinsichtlich Wirkstoffen ähnlicher chemischer Klassen oder eine klinisch relevante Sensitivität gegenüber Fluoreszein-Farbstoffen gemäß der Einschätzung des Prüfers, (22) Vorgeschichte von Malignitäten jeglichen Organsystems (außer lokal begrenzte Basalzellkarzinome der Haut oder in-situ Gebärmutterhalskrebs) behandelt oder unbehandelt innerhalb der letzten fünf Jahre und unabhängig davon, ob es Hinweise auf lokale Rezidive oder Metastasen gibt,

		(23) Vorgeschichte eines medizinischen Zustands (Erkrankung, metabolische Dysfunktion mit Ausnahme von Diabetes Typ I oder II, Befunde körperlicher Untersuchung oder klinischer Laboruntersuchungen), die nach Ansicht des Prüfers der Durchführung der geplanten Studienvisiten, die Beendigung der Studie oder der sicheren Verabreichung der Studienmedikation entgegenstehen. (24) Verwendung systemischer Prüfmedikation innerhalb von fünf Halbwertszeiten vor Baseline oder innerhalb von 30 Tagen bzw. bis die erwartete pharmakodynamische Wirkung auf den Baseline-Wert zurückgegangen ist, je nachdem was länger ist (Beobachtungsstudien, mit nur verschreibungsfreien Vitaminpräparaten, Nahrungsergänzungsmitteln oder Diätetika sind nicht ausschließend). Weitere Gründe: (25) Schwangere oder stillende Frauen, wobei Schwangerschaft definiert wird als Zustand einer Frau nach Empfängnis und bis zum Abschluss der Schwangerschaft, bestätigt durch einen positiven hCG-Schwangerschaftstest, (26) Gebärfähige Frauen, definiert als alle Frauen, die physiologisch schwanger werden können, außer sie benutzen hochwirksame Methoden der Schwangerschaftsverhütung während der Studienlaufzeit. Zu den hochwirksamen Methoden der Schwangerschaftsverhütung zählen: (a) Totale Abstinenz (sofern dies dem bevorzugten und gewöhnlichen Lebensstil des Patienten entspricht). Periodische Abstinenz (z.B. Kalendermethode, Ovulation, symptothermale- und post-ovulations-Methoden) und Coitus interruptus sind keine akzeptablen Methoden der Schwangerschaftsverhütung. (b) Weibliche Sterilisation (beidseitige Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie) oder Tubenligation mindestens sechs Wochen vor Baseline. Im Falle einer Oophorektomie alleine, nur sofern der Reproduktionsstatus der Frau durch eine anschließende Hormonspiegel-Untersuchung bestätigt wurde, (c) Männliche Sterilisation (mindestens sechs Monate vor Baseline). Für Frauen, die an der Studie teilnehmen, sollte der vasektomierte männliche Partner, der einzige Partner des Patienten sein, (d) Verwendung oraler (Östrogen oder Progesteron), injizierbarer oder implantierbarer hormoneller Methoden zur Schwangerschaftsverhütung oder die Verwendung von Intrauterinpessaren (IUD) oder intrauteriner Systeme (IUS) oder anderer Formen der hormonellen Schwangerschaftsverhütung mit ähnlicher Wirksamkeit (Fehlerrate <1%), wie beispielsweise hormonelle Vaginalringe oder transdermale hormonelle Schwangerschaftsverhütung. Im Falle der Verwendung oraler Methoden zur Schwangerschaftsverhütung, sollten Frauen die gleiche Pille seit mindestens drei Monaten vor Verabreichung der Studienmedikation einnehmen. Sofern lokale Bestimmungen von den oben aufgeführten Verhütungsmethoden abweichen, gelten die lokalen Bestimmungen. Diese werden in den Patienteninformationen aufgeführt. Frauen werden als post-menopausal und nicht gebärfähig betrachtet, nach zwölf Monaten natürlicher (spontaner) Amenorrhö, verbunden mit einem entsprechenden klinischen Profil (z.B. entsprechendes Alter, Vorgeschichte vasomotorischer Symptome) oder wenn sie eine chirurgische bilaterale Oophorektomie (mit oder ohne Hysterektomie) oder vollständige Hysterektomie oder Tubenligation innerhalb der letzten sechs Wochen hatten. Im Falle

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer Oophorektomie alleine, wird eine Frau nur als nicht-gebärfähig betrachtet, sofern der Reproduktionsstatus der Frau durch eine anschließende Hormonspiegel-Untersuchung bestätigt wurde.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 79 Studienzentren in 23 Ländern (Belgien (1), Bulgarien (3), Tschechische Republik (3), Dänemark (2), Estland (2), Frankreich (12), Deutschland (7), Ungarn (5), Indien (5), Republik Korea (6), Lettland (1), Libanon (3), Litauen (2), Malaysia (2), Norwegen (1), Polen (1), Russland (5), Singapur (2), Slowakei (5), Schweden (1), Schweiz (2), Taiwan (3), Türkei (5))
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die geplante Studienbehandlung umfasste die intravitreale Verabreichung von (a) 6 mg Brolucizumab als 0,05 ml flüssig Formulierung oder (b) 2 mg Aflibercept in 0,05 ml flüssig Formulierung. Die Behandlung unterteilte sich in eine Aufbau- und eine Erhaltungsphase. Aufbauphase: (a) Brolucizumab: Insgesamt fünf intravitreale Injektionen im Abstand von 6 Wochen (Baseline, Woche 6, 12, 18 und 24). Um die Maskierung aufrecht zu erhalten, erhalten Patienten Scheininjektionen in den Wochen 4, 8 und 16. (b) Aflibercept: Insgesamt fünf intravitreale Injektionen im Abstand von 4 Wochen (Baseline, Woche 4, 8, 12 und 16). Um die Maskierung aufrecht zu erhalten, erhalten Patienten Scheininjektionen in den Wochen 6 und 18. Behandlungsphase: Das Behandlungsintervall während der Behandlungsphase ist wie folgt: (a) Brolucizumab, 6 mg: Ab Woche 24 erhalten alle Patienten alle 12 Wochen eine Injektion mit 6 mg Brolucizumab. Sollte der bewertende/maskierte Prüfer jedoch Krankheitsaktivität feststellen, wird das Behandlungsintervall für den Patienten auf 8 Wochen reduziert. In Woche 72 erfolgt eine einmalige Bewertung der Krankheitsaktivität/-stabilität. Patienten werden durch den bewertenden/maskierte Prüfer daraufhin untersucht, ob für Sie eine optionale Verlängerung des Behandlungsintervalls um 4 Wochen zutrifft, d.h. von einem 12-wöchigen auf ein 16-wöchiges Behandlungsintervall bzw. von einem 8-wöchigen auf ein 12-wöchiges Intervall. Sollte nach Woche 72 bei einer regulären Visite Krankheitsaktivität durch den bewertenden/maskierten Prüfer festgestellt werden, wird der Patient einem 8-wöchigen Behandlungsintervall (q8w) zugeteilt (b) Aflibercept, 2 mg: Ab Woche 24 erhalten alle Patienten alle 8 Wochen eine Injektion mit 2 mg Aflibercept (erste Injektion nach Woche 16 erfolgt in Woche 24) bis zur Woche 96 Visite. Untersuchungen zur Krankheitsaktivität wurden vom bewertenden/maskierten Prüfer zum Zwecke der Maskierung durchgeführt, hatten jedoch keinen Einfluss auf das Behandlungsintervall. Um unterschiedlichen Injektionszeitpunkten Rechnung zu tragen, wurden Scheininjektionen verwendet um intravitreale Injektionen zu imitieren. Dies erfolgt unter Verwendung einer leeren sterilen Spritze ohne Nadel. Es gab keine leeren Scheingefäße.
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	Der primäre Endpunkt war die Änderung von Baseline im BCVA in Woche 52. Sekundäre Endpunkte umfassten: (a) Die Änderung von Baseline im BCVA gemittelt über die Periode von Woche 40 bis Woche 52, (b) Anteil an Patienten, die das q12w-Intervall bis Woche 52 bzw. bis Woche 100 beibehalten, (c) Anteil der Patienten, die das q12w-Intervall bis Woche 52 beibehalten, innerhalb derer, die sich in Woche 36 für das q12w-Intervall qualifizierten, (d) Anteil der Patienten, die das q12w/q16w-Intervall bis Woche 100 beibehalten, die sich in Woche 36 für das q12w-Intervall qualifizierten, (e) Anteil der Patienten, die das q16w-Intervall bis Woche 100 beibehalten, innerhalb derer, die sich in Woche 68 auf dem q12w-Intervall und in Woche 76 auf dem q16w-Intervall befanden, (f) Anteil an Patienten, die einem anderen Intervall zugeteilt wurden und auf dem q12w-Intervall bis Woche 100 waren, innerhalb der Gruppe der Patienten, die sich in Woche 68 auf dem q8w-Intervall und in Woche 80 auf dem q12w-Intervall befanden, (g) Behandlungsstatus in Woche 100, (h) Änderung des BCVA und von Parametern, die aus SD-OCT, Farb-Fundus-Fotografie und Fluoreszenzangiografie abgeleitet wurden, in Woche 100 im Vergleich zu Baseline, (i) Änderungen im ETDRS Diabetic Retinopathy Severity Scale (DRSS) Score bis Woche 100, (j) Inzidenz okularer und nicht-okularer AEs, Vitalzeichen und Laborwerte bis Woche 100, (k) Änderungen bei Ergebnissen aus Patientenbefragungen (Patient reported outcomes, PRO), d.h. im VFQ-25 Gesamtscore und den Domänenscores von Baseline bis Woche 100, (l) Systemische Brolucizumab Konzentration etwa 24 Stunden nach initialer bzw. finaler Aufbaudosis, (m) ADA Status bei Baseline und bis Woche 100 Explorative Endpunkte umfassten: (a) Die Untersuchung genetischer Faktoren, die Einfluss auf den Phänotyp der Erkrankung oder das Ansprechen auf die Behandlung haben könnten (b) Untersuchung der makulo-vaskulären Pathologie anhand von OCT Angiografie hinsichtlich der Änderung des Status der Makular-Kapillaren (c) Untersuchung der makulo-vaskulären Pathologie anhand von OCT Angiografie bezogen auf Subgruppen-Analysen visueller Outcomes nach getrennt nach Baseline Status (d) Untersuchung peripherer retinaler Pathologie anhand von Weitfeld-Angiografie und Weitfeld-Fundus-Fotografie, d.h. Untersuchung des Baselinestatus peripherer Merkmale diabetischer Retinopathie zur Einstufung des Schweregrads bei Baseline, sowie deren Änderungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die primären und sekundären Endpunkte wurden nach der Erstgenehmigung des Protokolls durch EK und BOB nicht geändert. Änderungen im Rahmen des Protokoll Amendments betrafen (a) Änderungen an den Analysesätzen (Analysis Sets), (b) Umgang mit fehlenden Werten, beim Zensieren und Ausscheiden aus der Studie sowie (c) Sensitivitäts- und unterstützenden Analysen. Auswertungen erfolgten gemäß Protokoll. Abweichungen bei der Auswertung betrafen keine primären und sekundären Endpunkte und wurden im Statistischen Analyse Plan (SAP) definiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 160 Patienten pro Arm ermöglicht den Nachweis von Nicht-Unterlegenheit (bei einer Nicht-Unterlegenheitsspanne von 4 ETDRS-Buchstaben) von 6 mg Brolucizumab im Vergleich zu 2 mg Aflibercept bezogen auf die Änderung im BCVA von Baseline bis Woche 52, bei einer statistischen Teststärke von 90 % und einem einseitigen alpha-Level von 0,025, unter der Annahme gleicher Mittelwerte und einer gemeinsamen Standardabweichung von 11 Buchstaben. Unter der Annahme, dass das Mitteln über die vier Zeitpunkte zu keiner Zunahme der Standardabweichung führt, kann auch für die korrespondierende Nicht-Unterlegenheits-Behauptung eine Teststärke von mindestens 90 % angenommen werden. Unter Berücksichtigung einer Drop-out Rate von 10 %, mussten insgesamt 356 Patienten, 178 pro Arm randomisiert werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Analyse der Woche 52 Daten stellte die primäre Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse der Studie dar. Die Datenbank enthält hierfür alle Daten bis Woche 52 für alle Patienten, die die Woche 52-Visite beendet haben oder die Studie vor oder an der Woche 52-Visite vorzeitig beendet haben. Eine zweite Analyse war optional nach dem Sperren der Woche-76 Daten aufgrund von behördlichen Vorgaben geplant, wurde aber nicht durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern automatisiert, erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine Stratifizierung hinsichtlich der Probennahme zur Feststellung der systemischen Exposition wurde durchgeführt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	Bei Baseline wurden alle geeigneten Patienten über die Interactive Response Technology (IRT) zu einem der Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Die Randomisierungsnummern wurden mittels folgendem Prozess erzeugt, um sicherzustellen, dass die Zuordnung zur Behandlung nicht verzerrt und für Patienten und Zentrumspersonal kaschiert ist. Eine Patienten-Randomisierungsliste wurde durch den IRT Provider unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung der Patientennummern zu den Randomisierungsnummern automatisiert, hergestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	Diese Randomisierungsnummern waren den unterschiedlichen Behandlungsarmen zugeteilt. Eine separate Medikationsliste wurde unter Aufsicht des Novartis Drug Supply Managements unter Verwendung eines validierten Systems, das die zufällige Zuteilung der Medikationsnummern automatisiert, hergestellt. Das Randomisierungsschema für die Patienten wurde von einem Mitglied der Randomsierungsgruppe geprüft und genehmigt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Prüfer oder seine hierfür beauftrage Person kontaktierte das IRT, nachdem bestätigt wurde, dass der Patient alle Einschlusskriterien, und kein Ausschlusskriterium erfüllte. Das IRT ordnete dem Patienten eine Randomisierungsnummer zu, die den Patienten mit einem Behandlungsarm verlinkte.
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?	Alle Mitglieder des Studienteams des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuordnung solange maskiert, bis alle Patienten die Woche 52-Visite abgeschlossen haben oder die Studie vor der Woche 52-Visite beendet haben. Das Sponsorpersonal, das Zugang zu den Behandlungscodes hat, gab diese weder an Patienten, Prüfer, Zentrumspersonal oder den Sponsor weiter. Um die Anforderungen an die doppelte Maskierung zu gewährleisten hatten die Zentren sowohl maskiertes als auch nicht-maskiertes Personal. Der Prüfer, der die Injektionen durchführt, war unmaskiert was die Behandlungen anbetrifft, ebenso sämtliches anderes Studienpersonal, das mit den Prüfprodukten arbeitete. Das unmaskierte Studienpersonal und der unmaskierte Prüfer, der die Injektionen durchführte, durften weder BCVA Untersuchungen noch ophthalmologische Untersuchungen oder Bewertungen der Krankheitsaktivität oder den VFQ-25 durchführen. Das unmaskierte Studienpersonal und der unmaskierte Prüfer, der die Injektionen durchführte, durften auch keine Untersuchungen okularer oder nicht-okularer Sicherheitsparameter durchführen oder die Kausalität von AEs von Patienten während des Studienverlaufs bewerten, außer das Ereignis wurde sofort nach der intravitrealen Injektion berichtet. Für die gesamte Studienlaufzeit und alle Patienten wurde die BCVA-Bestimmung durch den Visus-Bewerter durchgeführt, der hinsichtlich der Behandlung verblindet war. Es erfolgte eine unabhängige, maskierte Überprüfung der Aufnahmen der Fundus-Fotografie, Fluoreszenzangiografie und optischen Kohärenztomografie (OCT) aller in der Studie eingeschlossenen Patienten durch eine zentrale Auswerteeinrichtung (central reading center). Die Maskierung der einzelnen Patienten blieb bis zur finalen Datenbanksperre gewährleistet, indem die Randomisierungsdaten bis zur Aufhebung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Maskierung streng vertraulich behandelt wurden und für keinen der Studienbeteiligten außer dem unmaskierten Personal bzw. dem injizierenden Prüfer zugänglich waren. Während und nach der Datenbanksperrung in Woche 52 und Woche 100, blieben das maskierte Personal und die Patienten bis zur Beendigung der Studie weiterhin hinsichtlich der Behandlung bis zum Studienende verblindet. Der VFQ-25 wurde durch Befragung eines Interviewers von den Patienten selbst beantwortet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Brolucizumab Studienkits bestanden aus einem Karton, der ein steriles Glasfläschchen zur Einmalbenutzung oder eine Fertigspritze (länderabhängig) mit ausreichend Brolucizumab für eine 6 mg Brolucizumab Injektion (0,05 ml) enthielt. Aflibercept Studienkits bestanden aus einem Karton, der ein steriles Glasfläschchen zur Einmalbenutzung oder eine Fertigspritze (länderabhängig) mit ausreichend Aflibercept für eine 2 mg Aflibercept Injektion (0,05 ml) enthielt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt war die Änderung des BCVA im Studienauge in Woche 52 im Vergleich zu Baseline (ETDRS-Buchstaben). Der erste sekundäre Hauptendpunkt war die durchschnittliche Änderung des BCVA im Studienauge, gemittelt über die Wochen 40 bis 52 im Vergleich zu Baseline. Für jeden Patienten war der Endpunkt definiert als durchschnittliche Änderung in Woche 40, 44, 48 und 52, jeweils im Vergleich zu Baseline. Der Grund für diesen Endpunkt war, dass das Mitteln von BCVA-Werten über die Wochen 40 bis 52 sowohl zufällige Fluktuationen als auch

		potentielle Tal- und Spitzenwerte während der unterschiedlichen Behandlungszyklen (q8w und q12w) berücksichtigt. Die primäre Analyse des primären und des ersten sekundären Hauptendpunkts basierte auf dem Full-Analysis Set (FAS), wobei fehlende und zensierte BCVA Werte durch die last observation carried forward (LOCF)-Methode ersetzt wurden. Der primäre Estimand für den primären Endpunkt beinhaltete die folgenden Komponenten: (a) Population: Patienten mit Beeinträchtigung im Visus aufgrund von DMÖ gemäß den Eignungskriterien, (b) Endpunkt: Der primäre Endpunkt war die Änderung des BCVA in Woche 52 im Vergleich zu Baseline. BCVA wird ermittelt durch einen verblindeten Bewerter unter Verwendung von ETDRS-analogen Tafeln bei einem Abstand von 4 Metern, (c) Behandlung: Die randomisierte Studienbehandlung (Brolucizumab oder Aflibercept), (d) Umgang mit interkurrenten Ereignissen, wie folgt: - Studienabbruch aufgrund jeglichen Grundes: Datenersatz über LOCF - Behandlungsabbruch aufgrund jeglichen Grundes: Verwendung aller Daten - Daten nach Beginn einer alternativen DMÖ-Behandlung werden zensiert und durch Daten, gemäß LOCF ersetzt (e) Gesamtmessungen: Differenz der Änderungen im BCVA von Baseline bis Woche 52 zwischen dem Brolucizumab- und Aflibercept-Behandlungsarm. Statistische Hypothese, Model und Analysemethode Das Ziel in Bezug auf den primären und ersten sekundären Hauptendpunkt war die Nicht-Unterlegenheit von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept bezogen auf die Änderung des BCVA von Baseline im Rahmen einer Nicht-Unterlegenheitsspanne (NIM) von 4 Buchstaben, zu zeigen. Folgend Annahmen wurden zu Grunde gelegt: B = Brolucizumab, 6 mg Aufbauphase: - 5 x q6w, dann Erhaltungsphase: q12w/q8w A = Aflibercept, 2 mg Aufbauphase: - 5 x q4w, dann Erhaltungsphase q8w Die folgenden Nicht-Unterlegenheitshypothesen beziehen sich auf eine Nicht-Unterlegenheitsspanne von 4 Buchstaben: H01: $\mu B - \mu A \leq -4$ Buchstaben vs. HA1: $\mu B - \mu A > -4$ Buchstaben H02: $\varphi B - \varphi A \leq -4$ Buchstaben vs. HA2: $\varphi B - \varphi A > -4$ Buchstaben mit μB und μA als korrespondierende unbekannte, wahre, mittlere Änderungen im BCVA in Woche 52 im Vergleich zu Baseline in den Brolucizumab- und den Aflibercept-Behandlungsarmen und φB und φA als korrespondierende unbekannte, wahre, mittlere Änderungen im BCVA, gemittelt über die Wochen 40 bis 52 im Vergleich zu Baseline in den Brolucizumab- und den Aflibercept-Behandlungsarmen. Die oben aufgeführten Hypothesen wurden basierend auf dem FAS über ein Varianz-Analyse-Model (ANOVA) getestet. Das Model beinhaltete Behandlung, Baseline-BCVA (≤ 65, > 65 ETDRS-Buchstaben) und Alterskategorien (< 65, ≥ 65 Jahre) als Faktoren. Das zweiseitige 95% Konfidenzintervall (CI) für den Unterschied im least square mean (LSM) zwischen Brolucizumab und Aflibercept wurde in Buchstaben gezeigt. Nicht-Unterlegenheit wurde als bestätigt angenommen, wenn die untere Grenze des zugehörigen 95% CI größer als -4 Buchstaben war.

		Der p-Wert für den Behandlungsvergleich (2-seitig) und der p-Wert für Nicht-Unterlegenheit (4 Buchstaben Spanne; einseitig) wurde dargestellt. Diese zwei alternativen Hypothesen wurden nacheinander in der Reihenfolge ihrer Nummerierung (HAn, n=1, 2) getestet, d.h. das konfirmatorische Testen der zweiten Hypothese erforderte das Verwerfen der ersten Nullhypothese. In diesem Setting wurde jede Hypothese mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025, unter Beibehaltung einer globalen Typ I Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,025, untersucht. Neben dem primären Estimanden, wurde ein zusätzlicher informeller Estimanden definiert. Die beiden Estimanden unterschieden sich dahingehend, dass der zusätzliche informelle Estimand nur Daten von Patienten berücksichtigt, die dem Per Protocol Set (PPS) angehören. Der gleiche Ansatz zur Bewertung für Nicht-Unterlegenheit bezogen auf die Änderung des BCVA in Woche 52 bzw. gemittelt über den Bereich der Woche 40 bis 52 im Vergleich zu Baseline wurde auch auf den zusätzlichen informellen Estimanden angewendet. Weitere sekundäre Hauptendpunkte: Weitere sekundäre Hauptendpunkte waren: (a) der Anteil an Patienten mit einem q12w-Behandlungsintervall bis Woche 52 (nur für den Brolucizumab Behandlungsarm), (b) der Anteil an Patienten mit einem q12w-Behandlungsintervall in Woche 52 unter den Patienten, die sich in Woche 36 für ein q12w-Behandlungsintervall qualifiziert hatten (nur für den Brolucizumab Behandlungsarm) Die Schätzung des Anteils an Patienten mit einem positiven q12w-Behandlungsstatus in Woche 52 wurde aus Kaplan-Meier Zeit-Ereignis-Analysen abgeleitet. Das entsprechende Ereignis war „erstmalige Notwendigkeit eines q8w-Intervalls“. Im Falle von fehlenden oder gestörten (confounded) Daten wurde dies mit fehlender Wirksamkeit oder Sicherheit gleichgesetzt und es erfolgte eine Zuordnung zu „Notwendigkeit eines q8w-Intervalls“. Der Anteil an Patienten mit einem positiven q12w Behandlungsstatus in Woche 52 wurde abgeleitet unter Berücksichtigung der Notwendigkeit eines q8w-Intervalls (was die Effektdauer widerspiegelt) und möglichen Limitierungen bezogen auf Wirksamkeit und Sicherheit: - Patienten müssen den Status „q8w-nötig = Nein“ in Woche 32, 36 und 48 aufweisen, ausgenommen der „q8w-nötig = Ja“-Status wurde durch andere Gründe als mangelnde Wirksamkeit oder Sicherheit gestört (confounded). - Möglichen Limitierungen bezogen auf die Wirksamkeit und Sicherheit wird dadurch Rechnung getragen, dass Patienten ohne expliziten Status „q8w-nötig= Ja“ als Patienten mit negativem q12w-Status betrachtet werden, sofern einer der folgenden, die Wirksamkeit und/oder Sicherheit der Studienbehandlung betreffenden, Störvariablen (confounder) auftritt (Bewertung basierend auf dem maskierten medizinischen Review): (a) vorzeitiger Behandlungs- oder Studienabbruch, (b) Verwendung verbotener Begleitmedikation oder Prozeduren, und/oder (c) andere Abweichungen vom Behandlungsplan (z.B. aufgrund einer ausgelassenen Behandlung oder Visite). Nachdem einer dieser Störfaktoren (confoudner) aufgetreten ist, wird eine entsprechende Notwendigkeit eines q8w-Intervalls an der nächsten Visite zur Bestimmung der Krankheitsaktivität festgelegt. Der Patient wurde im Rahmen der q12w-Status Analyse zensiert, sofern fehlende oder gestörte Daten, hinsichtlich des q12w-Status, andere Gründe als mangelnde Wirksamkeit und/oder Sicherheit hatten. Diese sind wie folgt spezifiziert:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(a) vorzeitiger Behandlungs- oder Studienabbruch: zensiert bei der letzten validen Untersuchung zur Krankheitsaktivität, (b) einzelne ausgelassene Visite mit relevanter Untersuchung zur Krankheitsaktivität: zensiert bei der letzten validen Untersuchung zur Krankheitsaktivität vor der ausgelassenen Visite, (c) verbotene Begleitmedikation oder Prozedur: zensiert bei der letzten validen Untersuchung zur Krankheitsaktivität vor der entsprechenden Maßnahme, (d) Abweichung zwischen der Bestimmung der Krankheitsaktivität durch den Prüfer und der tatsächlich erhaltenen Behandlung: zensiert bei der entsprechenden Visite, (e) andere Behandlungszuordnung/ Applikation, abweichend vom Konzept „Behandlungszuordnung entsprechend der Krankheitsaktivität“: zensiert bei der letzten validen Untersuchung zur Krankheitsaktivität Weitere sekundäre Endpunkte Weitere sekundäre Endpunkte und deren Analyse sind im Prüfplan und Statistischen Analyse Plan beschrieben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sensitivitätsanalysen des primären Estimanden: Sensitivität des statistischen Models und Annahmen zum Datenersatz basierend auf dem primären Estimanden wurden nur unter Verwendung des FAS berücksichtigt. Eine alternative Methode zum Umgang mit fehlenden Werten wurde in Erwägung gezogen, um die Robustheit der Hypothesentestung der primären Analyse zu bewerten: (a) Mixed model for repeated measures (MMRM)-Model unter der Annahme zufällig fehlender Werte (missing at random; MAR) und unter Verwendung lediglich beobachteter Daten (inklusive dem Zensieren von BCVA-Werten, die nach dem Start einer alternativen DMÖ Behandlung gesammelt wurden). Das MMRM-Model beinhaltete Behandlung, Visite, Baseline-BCVA, Alterskategorie und einen Behandlungs-Visiten-Interaktionsterm als feste Effektterme und Visite als wiederholende Messgröße. Eine unstrukturierte Kovarianz Matrix wurde genutzt, um den individuellen Patientenfehler zu modellieren. Für die MMRM Analyse galt: (a) Die Differenz zwischen der Behandlung von Brolucizumab und Aflibercept in Woche 52 wird angenähert über den LSM und das 95% CI. (b) Für den Endpunkt, der gemittelten Änderung über den Bereich der Woche 40 bis 52 im Vergleich zu Baseline, wird ein SAS Codeverwendet, der das ESTIMATE Statement in PROC MIXED nutzt, um LSM und 95% CI für die korrespondierende Behandlungsdifferenz zu erhalten. Der SAS Code wird im Programmierungsspezifikations-Dokument bereitgestellt. (c) Falls ein MMRM-Model mit einer unstrukturierten Kovarianz Matrix nicht konvergiert, kann eine restriktivere Kovarianz Matrix mit folgender

		Abstufung in Betracht gezogen werden, bis Konvergenz erreicht wird: compound symmetry (CS), first-order autoregressive (AR), Toeplitz (TOEP), und variance components (VC). In dieser Analyse wurden die Daten, die nach einem Wechsel zu einer alternativen DMÖ-Behandlung im Studienauge gesammelt wurden, zensiert. Weitere Sensitivitätsanalysen des primären Estimanden, wie tipping point analysis oder multiple imputation by chained equations (MICE) Methoden wurden in Betracht gezogen. Unterstützende Analysen mit dem zusätzlichen informellen Estimanden, basierend auf dem PPS: Die Zielpopulation, der primäre Endpunkt, die Prüfbehandlung und die Gesamtmessungen des zusätzlichen Estimanden waren die gleichen wie für den primären Estimanden. Abweichend vom primären Estimanden war der Umgang mit interkurrierenden Ereignissen für das PPS. Die unterstützenden Analysen des zusätzlichen Estimanden nutzen die gleichen LOCF/ANOVA-Methodik, wie auch für den primären Estimanden definiert. Zusätzlicher Estimand, zur Bewertung des Einflusses von COVID-19: Es wurde ein weiterer zusätzlicher Estimand definiert, der einen Studienabbruch aufgrund von COVID-19 berücksichtigt. Daten von Patienten, die die Studienbehandlung aufgrund von COVID-19 abbrechen, aber die Studie fortführen, wurden nach dem Zeitpunkt des Studienabbruchs für die Auswertung zensiert. Zensierte Daten wurden über die LOCF-Methode unter Verwendung der letzten Beobachtung, die vor dem Abbruch der Studienbehandlung aufgezeichnet wurde, ersetzt. Diese Analysen sollten mit dem FAS durchgeführt werden und nur dann, wenn mindestens 5% der Teilnehmer die Behandlung aufgrund von COVID-19 abbrechen. Subgruppenanalysen bezogen auf den primären Endpunkt und den ersten sekundären Hauptendpunkt: Zur Bewertung der Konsistenz des Behandlungseffekts über unterschiedliche Subgruppen hinweg wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Folgende Subgruppen standen hierbei im Fokus: (a) Alterskategorie (<65, ≥65 Jahre), (b) Geschlecht (männlich, weiblich), (c) Diabetes Typ (Typ 1, Typ 2), (d) Baseline-HbA1c (<7,5, ≥7,5%), (e) Baseline-BCVA (≤65, >65 ETDRS-Buchstaben), (f) Dauer der DMÖ seit primärer Diagnose (≤3, >3-<12, ≥12 Monate), (g) DMÖ Typ (fokal, diffus) gemäß Bewertung des Central Reading Centers (CRC), (h) Foveadicke (Central Subfield Thickness; CSFT) bei Baseline (<450, ≥ 450-<650, ≥650 µm), (i) Baseline Status intraretinaler Flüssigkeit (IRF) (vorhanden, nicht vorhanden), (j) Baseline Status subretinaler Flüssigkeit (SRF) (vorhanden, nicht vorhanden) Die Subgruppenanalysen nutzen das gleiche Setting, das auch für die Analysen des primären Estimanden genutzt wurde (FAS, zensieren von Daten, die nach Nutzung alternativer DMÖ-Behandlung im Studienauge gesammelt wurden, sowie Ersetzen von fehlenden, zensierten Daten mittels der LOCF-Methode):

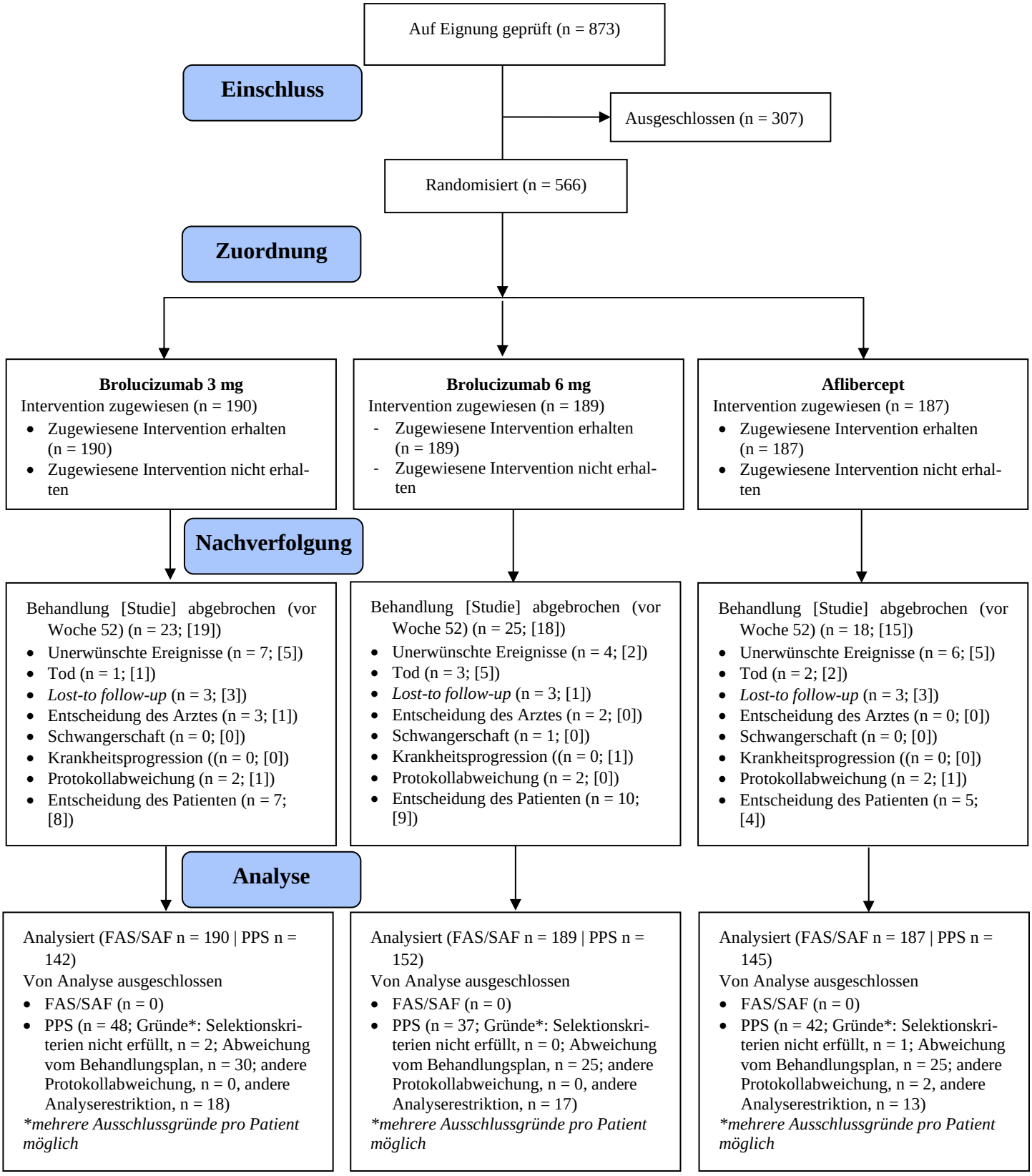
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Subgruppenanalysen wurden mit den gleichen Modellen und Analysestrategien durchgeführt, die auch für die Analyse des primären und ersten sekundären Hauptendpunkts verwendet wurden, wurden jedoch an die jeweiligen Kategorien angepasst. Subgruppen Variablen, die als fixed effects im Model definiert waren, wurden für die Subgruppenanalyse aus der Model-Anweisung entfernt. - Falls bei Subgruppenanalysen extrem unterschiedliche Subgruppengrößen auftraten, konnten diese entweder kombiniert werden, so sinnvoll, oder die extrem kleine Subgruppe wurde während des Fittings aus dem Analysemodel entfernt. - Der Punktschätzer und das 95% Konfidenzintervall für den Behandlungsunterschied einer jeden Subgruppe wurden mittels Forest-Plots grafisch dargestellt. Subgruppenanalysen zur Bewertung des Einflusses der COVID-19-Pandemie: Gemäß interner Richtlinie, erfolgte eine Sensitivitätsanalyse bezogen auf die COVID-19 Exposition von Patienten. Sensitivitätsanalysen und unterstützendende Analysen bezogen auf weitere sekundäre Hauptendpunkte: Unterstützende Analysen werden basierend auf dem FAS durchgeführt unter Verwendung alternativer Methoden zur Handhabung fehlender Daten: (a) „Efficacy only"-Ansatz: Ansatz mit Zuordnung zu „Notwendigkeit eines q8w-Intervalls" nur, falls der Grund für einen fehlenden oder gestörten (confounded) q12w-Status auf mangelnde Wirksamkeit der Studienbehandlung zurückzuführen ist. Im Falle eines entsprechenden Grundes, der die Sicherheit betrifft, wird der Patient bei der letzten Untersuchung zur Krankheitsaktivität zensiert, (b) „as observed"-Ansatz: Analyse ohne Zuordnung zu „Notwendigkeit eines q8w-Intervalls". Analysen wie für das FAS beschrieben (siehe oben, 12a), wurden zusätzlich auch für das PPS durchgeführt, zur Bewertung der Konsistenz der Analysen bzgl. der Anteile an Patienten mit Notwendigkeit eines q12w-Behandlungsintervalls, die protokollgemäß behandelt wurden. Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, zur Bewertung der Konsistenz der Analysen bzgl. der Anteile an Patienten mit Notwendigkeit eines q12w-Behandlungsintervalls über unterschiedliche Subgruppen hinweg vor dem Hintergrund des (a) FAS oder (b) des „Safety/Efficacy"-Ansatzes. Dies beinhaltete auch die Bewertung des Einflusses der COVID-19-Pandemie, durch die Subgruppenanalysen exponierter und nicht-exponierter Patienten (so wie oben für den primären Endpunkt beschrieben). Ferner wurden die Analysen mit dem FAS und dem „Safety/Efficacy"-Ansatz wiederholt, nachdem Patienten ausgeschlossen wurden, deren Untersuchung zur Krankheitsaktivität durch COVID-19 beeinflusst wurde (z.B. Untersuchung zur Krankheitsaktivität nicht durchgeführt, da Prüfzentrum von COVID-19 betroffen).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Woche 52-Analyse:</u> (a) Randomisierte Patienten (n =360 [Woche-52 Analyse]): - Brolucizumab: n = 179 - Aflibercept: n = 181 (b) Mit Studienmedikation behandelte Patienten (n =360 [Woche-52 Analyse]): - Brolucizumab: n = 179 - Aflibercept: n = 181 (c) Patienten in Analysesatz für die primäre Analyse (FAS; n =360 [Woche-52 Analyse]): - Brolucizumab: n = 179 - Aflibercept: n = 181 <u>Woche 100-Analyse</u> (a) Randomisierte Patienten (n = 360 [Woche-100 Analyse]): - Brolucizumab: n = 179 - Aflibercept: n = 181 (b) Mit Studienmedikation behandelte Patienten (n = 360 [Woche-100 Analyse]): - Brolucizumab: n = 179 - Aflibercept: n = 181 (c) Patienten in Analysesatz für die primäre Analyse: Primäre Analyse siehe Woche 52-Analyse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Woche 52-Analyse:</u> Behandlungsabbruch (bis/an Woche 52) (n = 34): - Brolucizumab: n = 19 - Aflibercept: n = 15 Studienabbruch (bis/an Woche 52) (n = 29): - Brolucizumab: n = 17 - Aflibercept: n = 12 Kontaktabbruch während der Nachverfolgung (Lost to follow-up) – in Studienabbrechern enthalten (n = 2): - Brolucizumab: n = 1 - Aflibercept: n = 1 Gründe siehe unten: CONSORT-Flussdiagramm <u>Woche 100-Analyse:</u> Behandlungsabbruch (bis/an Woche 100) (n = 68): - Brolucizumab: n = 38 - Aflibercept: n = 30 Studienabbruch (bis/an Woche 100) (n = 60): - Brolucizumab: n = 36 - Aflibercept: n = 25 Kontaktabbruch während der Nachverfolgung (Lost to follow-up [Woche 100-Analyse]) – in Studienabbrechern enthalten (n = 4): - Brolucizumab: n = 2 - Aflibercept: n = 2 Gründe siehe unten: CONSORT-Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening-Phase: 0-2 Wochen Doppelblinde Behandlungsphase: 96 Wochen Nachbeobachtung: 4 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete gemäß Protokoll nach der Durchführung der letzten Visite für den letzten randomisierten Patienten.
a: nach CONSORT 2010.		

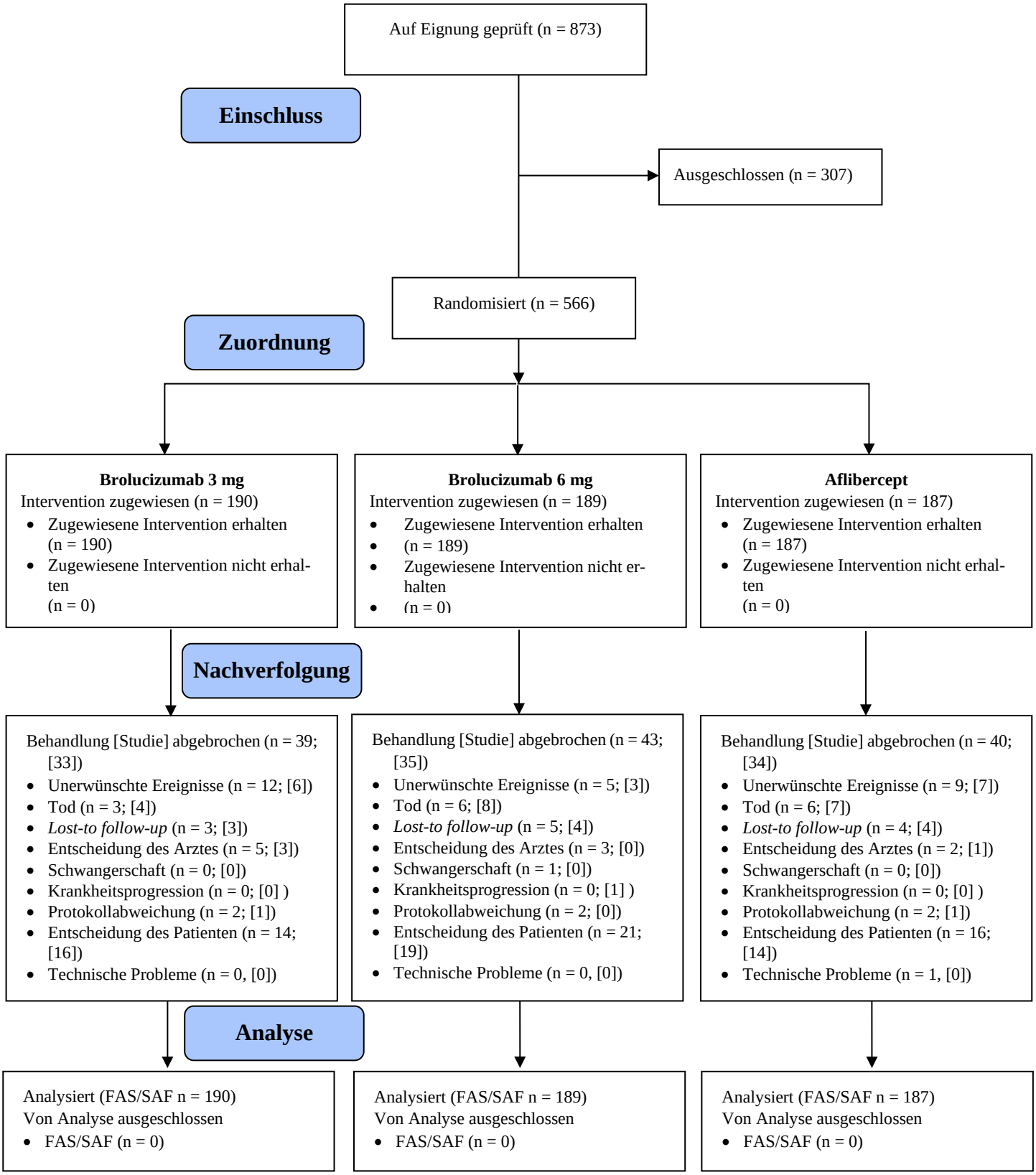
CRTH258B2301 (KESTREL): CONSORT 2010 Flussdiagramm

Woche 52-Analyse



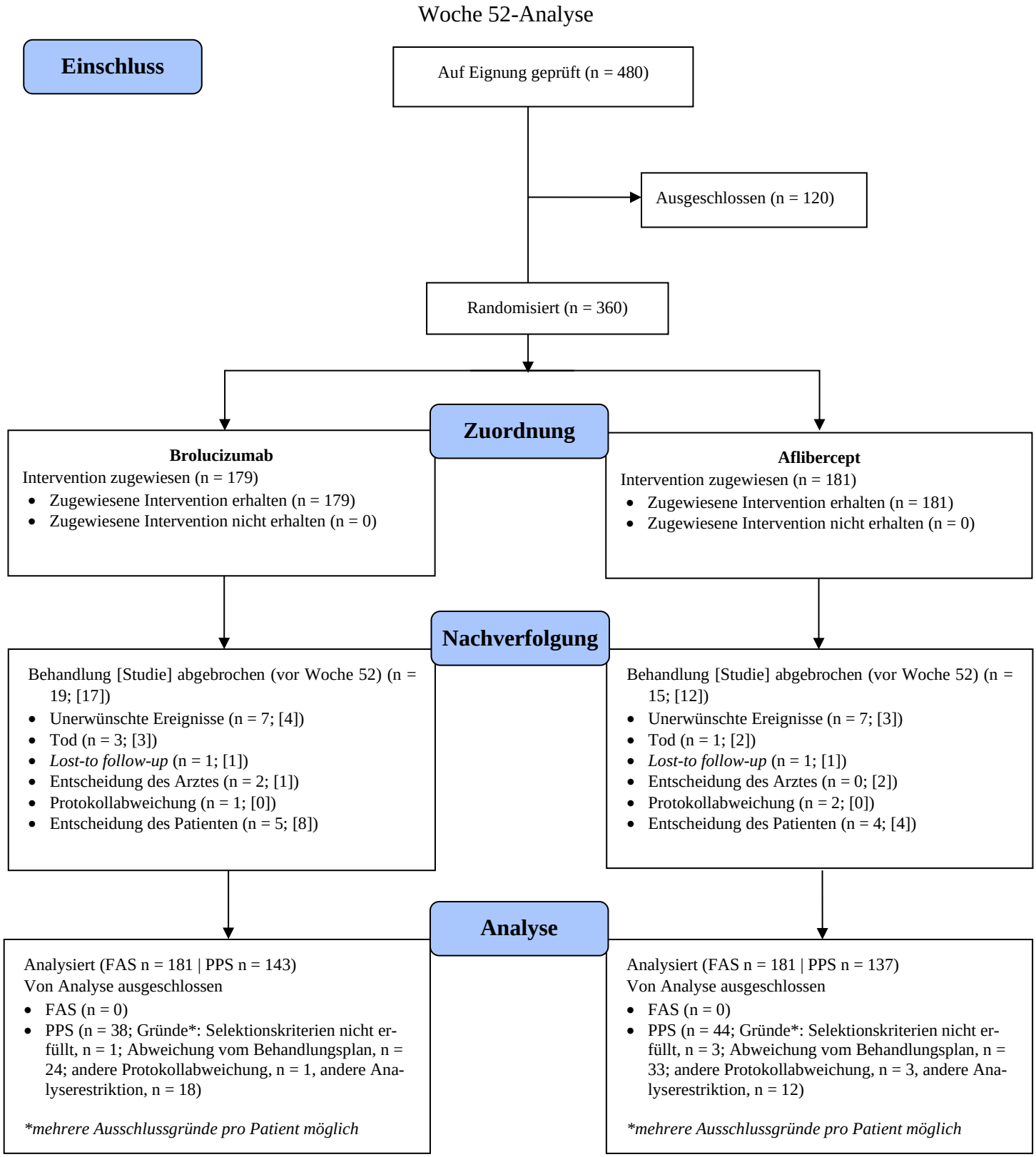
CRTH258B2301 (KESTREL): CONSORT 2010 Flussdiagramm

Woche 100-Analyse



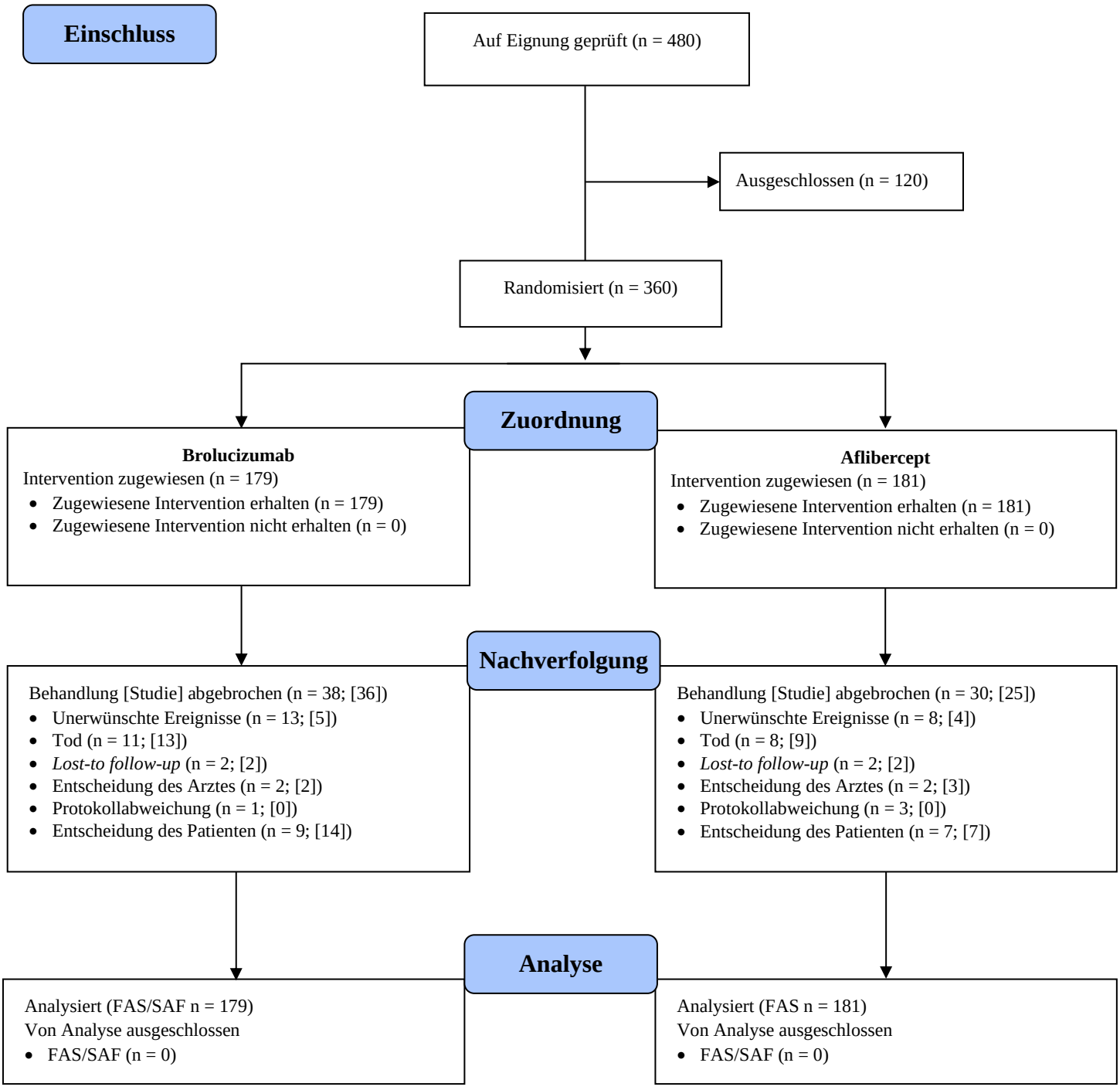
Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

CRTH258B2302 (KITE): CONSORT 2010 Flussdiagramm



CRTH258B2302 (KITE): CONSORT 2010 Flussdiagramm

Woche 100-Analyse



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 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KESTREL (CRTH258B2301)

Studie: KESTREL (CRTH258B2301)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

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:

Die KESTREL-Studie ist eine doppelt-maskierte Studie. Da sich die Behandlungs-Schemata der beiden Arme unterschieden, wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um eine doppelte Maskierung zu gewährleisten:

- Zusätzlich zu den 4-wöchentlichen Visiten für alle Patienten über 2 Jahre wurden weitere Visiten in den Wochen 6 und 18 für beide Behandlungsarme durchgeführt.
- Bei jeder Behandlungs-Visite aus beiden Armen wurde entweder eine aktive oder eine Scheininjektion verabreicht, um die Maskierung der Patienten zu gewährleisten.
- Jedes Studienzentrum wies maskiertes und unmaskiertes Personal auf. Die Prüfärzte, welche die Injektion verabreichten, waren unmaskiert sowie weiteres Personal, welches in der Handhabung der zu untersuchenden Arzneimittel involviert war. Das unmaskierte Personal und die unmaskierten Prüfärzte führten keine BCVA-Messungen, ophthalmologischen Untersuchungen (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion), Untersuchungen zu UEs (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion) und Untersuchungen zur Krankheitsaktivität durch. Außerdem waren sie nicht in die Erhebung des VFQ-25 involviert. Sobald die Zuteilung des maskierten Personals und der maskierten Prüfärzte feststand, konnte diese Zuteilung für die Dauer der Studie nicht mehr geändert werden. Die Zahl der unmaskierten Personen wurde so niedrig wie möglich gehalten.
- Die Bewertung der Krankheitsaktivität und -stabilität wurde für beide Behandlungsarme vom maskierten Prüfarzt bei den jeweiligen Visiten durchgeführt.
- Die Maskierung der Behandlung blieb für alle Patienten, maskierte Prüfärzte und maskiertes Studienpersonal bis zum Studienende erhalten.
- Nur in Notfällen, die die Sicherheit des Patienten betrafen, durfte die Maskierung aufgehoben werden, wenn dies für die adäquate Behandlung des Patienten nötig war.

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die KESTREL-Studie ist eine doppelt-maskierte Studie. Patienten und Endpunkterheber waren maskiert. Die Prüfärzte, welche die Injektion verabreichten, waren unmaskiert sowie weiteres Personal, welches in der Handhabung der zu untersuchenden Arzneimittel involviert war. Der Grund hierfür war, dass sich die Behandlungs-Schemata der beiden Arme unterschieden und somit bei jeder Behandlungs-Visite aus beiden Armen entweder eine aktive oder eine Scheininjektion verabreicht wurde, um die Maskierung der Patienten zu gewährleisten. Das unmaskierte Personal und die unmaskierten Prüfärzte führten keine BCVA-Messungen, ophthalmologischen Untersuchungen (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion), Untersuchungen zu UEs (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion) und Untersuchungen zur Krankheitsaktivität durch. Außerdem waren sie nicht in die Erhebung des VFQ-25 involviert. Sobald die Zuteilung des maskierten Personals und der maskierten Prüfärzte feststand, konnte diese Zuteilung für die Dauer der Studie nicht mehr geändert werden. Die Zahl der unmaskierten Personen wurde so niedrig wie möglich gehalten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde in der KESTREL-Studie als niedrig eingeschätzt. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen vor, es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte und die Studienbehandlung wurde für Patient und Endpunkterheber maskiert durchgeführt.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die KESTREL-Studie ist eine doppelt-maskierte Studie. Da sich die Behandlungs-Schemata der beiden Arme unterschieden, wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um eine doppelte Maskierung zu gewährleisten:

- Zusätzlich zu den 4-wöchentlichen Visiten für alle Patienten über 2 Jahre wurden weitere Visiten in den Wochen 6 und 18 für beide Behandlungsarme durchgeführt.
- Bei jeder Behandlungs-Visite aus beiden Armen wurde entweder eine aktive oder eine Scheininjektion verabreicht, um die Maskierung der Patienten zu gewährleisten.
- Jedes Studienzentrum wies maskiertes und unmaskiertes Personal auf. Die Prüfärzte, welche die Injektion verabreichten, waren unmaskiert sowie weiteres Personal, welches in der Handhabung der zu untersuchenden Arzneimittel involviert war. Das unmaskierte Personal und die unmaskierten Prüfärzte führten keine BCVA-Messungen, ophthalmologischen Untersuchungen (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion), Untersuchungen zu UEs (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion) und Untersuchungen zur Krankheitsaktivität durch. Außerdem waren sie nicht in die Erhebung des VFQ-25 involviert. Diese Endpunkte wurden nur von maskiertem Personal erhoben. Sobald die Zuteilung des maskierten Personals und der maskierten Prüfärzte feststand, konnte diese Zuteilung für die Dauer der Studie nicht mehr geändert werden. Die Zahl der unmaskierten Personen wurde so niedrig wie möglich gehalten.
- Eine unabhängige maskierte Überprüfung der Fundus-Fotografien, Fluoreszenzangiografie- und OCT-Aufnahmen wurde durch ein CRC durchgeführt.
- Die Bewertung der Krankheitsaktivität und -stabilität wurde für beide Behandlungsarme vom maskierten Prüfarzt bei den jeweiligen Visiten durchgeführt.
- Die Maskierung der Behandlung blieb für alle Patienten, maskierte Prüfärzte und maskiertes Studienpersonal bis zum Studienende erhalten.
- Nur in Notfällen, die die Sicherheit des Patienten betrafen, durfte die Maskierung aufgehoben werden, wenn dies für die adäquate Behandlung des Patienten nötig war.

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 Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ wird in der KESTREL-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die KESTREL-Studie ist eine doppelt-maskierte Studie. Da sich die Behandlungs-Schemata der beiden Arme unterschieden, wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um eine doppelte Maskierung zu gewährleisten:

- Zusätzlich zu den 4-wöchentlichen Visiten für alle Patienten über 2 Jahre wurden weitere Visiten in den Wochen 6 und 18 für beide Behandlungsarme durchgeführt.
- Bei jeder Behandlungs-Visite aus beiden Armen wurde entweder eine aktive oder eine Scheininjektion verabreicht, um die Maskierung der Patienten zu gewährleisten.
- Jedes Studienzentrum wies maskiertes und unmaskiertes Personal auf. Die Prüfärzte, welche die Injektion verabreichten, waren unmaskiert sowie weiteres Personal, welches in der Handhabung der zu untersuchenden Arzneimittel involviert war. Das unmaskierte Personal und die unmaskierten Prüfärzte führten keine BCVA-Messungen, ophthalmologischen Untersuchungen (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion), Untersuchungen zu UEs (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion) und Untersuchungen zur Krankheitsaktivität durch. Außerdem waren sie nicht in die Erhebung des VFQ-25 involviert. Diese Endpunkte wurden nur von maskiertem Personal erhoben. Sobald die Zuteilung des maskierten Personals und der maskierten Prüfärzte feststand, konnte diese Zuteilung für die Dauer der Studie nicht mehr geändert werden. Die Zahl der unmaskierten Personen wurde so niedrig wie möglich gehalten.
- Eine unabhängige maskierte Überprüfung der Fundus-Fotografien, Fluoreszenzangiografie- und OCT-Aufnahmen wurde durch ein CRC durchgeführt.
- Die Bewertung der Krankheitsaktivität und -stabilität wurde für beide Behandlungsarme vom maskierten Prüfarzt bei den jeweiligen Visiten durchgeführt.
- Die Maskierung der Behandlung blieb für alle Patienten, maskierte Prüfärzte und maskiertes Studienpersonal bis zum Studienende erhalten.
- Nur in Notfällen, die die Sicherheit des Patienten betrafen, durfte die Maskierung aufgehoben werden, wenn dies für die adäquate Behandlung des Patienten nötig war.

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 Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „BCVA“ wird in der KESTREL-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die KESTREL-Studie ist eine doppelt-maskierte Studie. Da sich die Behandlungs-Schemata der beiden Arme unterschieden, wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um eine doppelte Maskierung zu gewährleisten:

- Zusätzlich zu den 4-wöchentlichen Visiten für alle Patienten über 2 Jahre wurden weitere Visiten in den Wochen 6 und 18 für beide Behandlungsarme durchgeführt.
- Bei jeder Behandlungs-Visite aus beiden Armen wurde entweder eine aktive oder eine Scheininjektion verabreicht, um die Maskierung der Patienten zu gewährleisten.
- Jedes Studienzentrum wies maskiertes und unmaskiertes Personal auf. Die Prüfärzte, welche die Injektion verabreichten, waren unmaskiert sowie weiteres Personal, welches in der Handhabung der zu untersuchenden Arzneimittel involviert war. Das unmaskierte Personal und die unmaskierten Prüfärzte führten keine BCVA-Messungen, ophthalmologischen Untersuchungen (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion), Untersuchungen zu UEs (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion) und Untersuchungen zur Krankheitsaktivität durch. Außerdem waren sie nicht in die Erhebung des VFQ-25 involviert. Diese Endpunkte wurden nur von maskiertem Personal erhoben. Sobald die Zuteilung des maskierten Personals und der maskierten Prüfärzte feststand, konnte diese Zuteilung für die Dauer der Studie nicht mehr geändert werden. Die Zahl der unmaskierten Personen wurde so niedrig wie möglich gehalten.
- Eine unabhängige maskierte Überprüfung der Fundus-Fotografien, Fluoreszenzangiografie- und OCT-Aufnahmen wurde durch ein CRC durchgeführt.
- Die Bewertung der Krankheitsaktivität und -stabilität wurde für beide Behandlungsarme vom maskierten Prüfarzt bei den jeweiligen Visiten durchgeführt.
- Die Maskierung der Behandlung blieb für alle Patienten, maskierte Prüfärzte und maskiertes Studienpersonal bis zum Studienende erhalten.
- Nur in Notfällen, die die Sicherheit des Patienten betrafen, durfte die Maskierung aufgehoben werden, wenn dies für die adäquate Behandlung des Patienten nötig war.

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 Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „VFQ-25“ wird in der KESTREL-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Nebenwirkungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die KESTREL-Studie ist eine doppelt-maskierte Studie. Da sich die Behandlungs-Schemata der beiden Arme unterschieden, wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um eine doppelte Maskierung zu gewährleisten:

- Zusätzlich zu den 4-wöchentlichen Visiten für alle Patienten über 2 Jahre wurden weitere Visiten in den Wochen 6 und 18 für beide Behandlungsarme durchgeführt.
- Bei jeder Behandlungs-Visite aus beiden Armen wurde entweder eine aktive oder eine Scheininjektion verabreicht, um die Maskierung der Patienten zu gewährleisten.
- Jedes Studienzentrum wies maskiertes und unmaskiertes Personal auf. Die Prüfärzte, welche die Injektion verabreichten, waren unmaskiert sowie weiteres Personal, welches in der Handhabung der zu untersuchenden Arzneimittel involviert war. Das unmaskierte Personal und die unmaskierten Prüfärzte führten keine BCVA-Messungen, ophthalmologischen Untersuchungen (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion), Untersuchungen zu UEs (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion) und Untersuchungen zur Krankheitsaktivität durch. Außerdem waren sie nicht in die Erhebung des VFQ-25 involviert. Diese Endpunkte wurden nur von maskiertem Personal erhoben. Sobald die Zuteilung des maskierten Personals und der maskierten Prüfärzte feststand, konnte diese Zuteilung für die Dauer der Studie nicht mehr geändert werden. Die Zahl der unmaskierten Personen wurde so niedrig wie möglich gehalten.
- Eine unabhängige maskierte Überprüfung der Fundus-Fotografien, Fluoreszenzangiografie- und OCT-Aufnahmen wurde durch ein CRC durchgeführt.
- Die Bewertung der Krankheitsaktivität und -stabilität wurde für beide Behandlungsarme vom maskierten Prüfarzt bei den jeweiligen Visiten durchgeführt.
- Die Maskierung der Behandlung blieb für alle Patienten, maskierte Prüfärzte und maskiertes Studienpersonal bis zum Studienende erhalten.
- Nur in Notfällen, die die Sicherheit des Patienten betrafen, durfte die Maskierung aufgehoben werden, wenn dies für die adäquate Behandlung des Patienten nötig war.

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 Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ wird in der KESTREL-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Endpunkterheber waren für alle Operationalisierungen der unerwünschten Ereignisse maskiert, mit Ausnahme der UE, die direkt nach der Injektion bzw. Scheininjektion vom Behandler erfasst wurden.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Foveadicke (CSFT)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die KESTREL-Studie ist eine doppelt-maskierte Studie. Da sich die Behandlungs-Schemata der beiden Arme unterschieden, wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um eine doppelte Maskierung zu gewährleisten:

- Zusätzlich zu den 4-wöchentlichen Visiten für alle Patienten über 2 Jahre wurden weitere Visiten in den Wochen 6 und 18 für beide Behandlungsarme durchgeführt.
- Bei jeder Behandlungs-Visite aus beiden Armen wurde entweder eine aktive oder eine Scheininjektion verabreicht, um die Maskierung der Patienten zu gewährleisten.
- Jedes Studienzentrum wies maskiertes und unmaskiertes Personal auf. Die Prüfärzte, welche die Injektion verabreichten, waren unmaskiert sowie weiteres Personal, welches in der Handhabung der zu untersuchenden Arzneimittel involviert war. Das unmaskierte Personal und die unmaskierten Prüfärzte führten keine BCVA-Messungen, ophthalmologischen Untersuchungen (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion), Untersuchungen zu UEs (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion) und Untersuchungen zur Krankheitsaktivität durch. Außerdem waren sie nicht in die Erhebung des VFQ-25 involviert. Diese Endpunkte wurden nur von maskiertem Personal erhoben. Sobald die Zuteilung des maskierten Personals und der maskierten Prüfärzte feststand, konnte diese Zuteilung für die Dauer der Studie nicht mehr geändert werden. Die Zahl der unmaskierten Personen wurde so niedrig wie möglich gehalten.
- Eine unabhängige maskierte Überprüfung der Fundus-Fotografien, Fluoreszenzangiografie- und OCT-Aufnahmen wurde durch ein CRC durchgeführt.
- Die Bewertung der Krankheitsaktivität und -stabilität wurde für beide Behandlungsarme vom maskierten Prüfarzt bei den jeweiligen Visiten durchgeführt.
- Die Maskierung der Behandlung blieb für alle Patienten, maskierte Prüfärzte und maskiertes Studienpersonal bis zum Studienende erhalten.
- Nur in Notfällen, die die Sicherheit des Patienten betrafen, durfte die Maskierung aufgehoben werden, wenn dies für die adäquate Behandlung des Patienten nötig war.

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 Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „CSFT“ wird in der KESTREL-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Subretinale / intraretinale Flüssigkeit (SRF/IRF)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die KESTREL-Studie ist eine doppelt-maskierte Studie. Da sich die Behandlungs-Schemata der beiden Arme unterschieden, wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um eine doppelte Maskierung zu gewährleisten:

- Zusätzlich zu den 4-wöchentlichen Visiten für alle Patienten über 2 Jahre wurden weitere Visiten in den Wochen 6 und 18 für beide Behandlungsarme durchgeführt.
- Bei jeder Behandlungs-Visite aus beiden Armen wurde entweder eine aktive oder eine Scheininjektion verabreicht, um die Maskierung der Patienten zu gewährleisten.
- Jedes Studienzentrum wies maskiertes und unmaskiertes Personal auf. Die Prüfärzte, welche die Injektion verabreichten, waren unmaskiert sowie weiteres Personal, welches in der Handhabung der zu untersuchenden Arzneimittel involviert war. Das unmaskierte Personal und die unmaskierten Prüfärzte führten keine BCVA-Messungen, ophthalmologischen Untersuchungen (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion), Untersuchungen zu UEs (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion) und Untersuchungen zur Krankheitsaktivität durch. Außerdem waren sie nicht in die Erhebung des VFQ-25 involviert. Diese Endpunkte wurden nur von maskiertem Personal erhoben. Sobald die Zuteilung des maskierten Personals und der maskierten Prüfärzte feststand, konnte diese Zuteilung für die Dauer der Studie nicht mehr geändert werden. Die Zahl der unmaskierten Personen wurde so niedrig wie möglich gehalten.
- Eine unabhängige maskierte Überprüfung der Fundus-Fotografien, Fluoreszenzangiografie- und OCT-Aufnahmen wurde durch ein CRC durchgeführt.
- Die Bewertung der Krankheitsaktivität und -stabilität wurde für beide Behandlungsarme vom maskierten Prüfarzt bei den jeweiligen Visiten durchgeführt.
- Die Maskierung der Behandlung blieb für alle Patienten, maskierte Prüfärzte und maskiertes Studienpersonal bis zum Studienende erhalten.
- Nur in Notfällen, die die Sicherheit des Patienten betrafen, durfte die Maskierung aufgehoben werden, wenn dies für die adäquate Behandlung des Patienten nötig war.

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 Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SRF/IRF“ wird in der KESTREL-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KITE (CRTH258B2302)

Studie: KITE (CRTH258B2302)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> 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:

Die KITE-Studie ist eine doppelt-maskierte Studie. Da sich die Behandlungs-Schemata der beiden Arme unterschieden, wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um eine doppelte Maskierung zu gewährleisten:

- Zusätzlich zu den 4-wöchentlichen Visiten für alle Patienten über 2 Jahre wurden weitere Visiten in den Wochen 6 und 18 für beide Behandlungsarme durchgeführt.
- Bei jeder Behandlungs-Visite aus beiden Armen wurde entweder eine aktive oder eine Scheininjektion verabreicht, um die Maskierung der Patienten zu gewährleisten.
- Jedes Studienzentrum wies maskiertes und unmaskiertes Personal auf. Die Prüfärzte, welche die Injektion verabreichten, waren unmaskiert sowie weiteres Personal, welches in der Handhabung der zu untersuchenden Arzneimittel involviert war. Das unmaskierte Personal und die unmaskierten Prüfärzte führten keine BCVA-Messungen, ophthalmologischen Untersuchungen (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion), Untersuchungen zu UEs (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion) und Untersuchungen zur Krankheitsaktivität durch. Außerdem waren sie nicht in der Erhebung des VFQ-25 involviert. Sobald die Zuteilung des maskierten Personals und der maskierten Prüfärzte feststand, konnte diese Zuteilung für die Dauer der Studie nicht mehr geändert werden. Die Zahl der unmaskierten Personen wurde so niedrig wie möglich gehalten.
- Die Bewertung der Krankheitsaktivität und -stabilität wurde für beide Behandlungsarme vom maskierten Prüfarzt bei den jeweiligen Visiten durchgeführt.
- Die Maskierung der Behandlung blieb für alle Patienten, maskierte Prüfärzte und maskiertes Studienpersonal bis zum Studienende erhalten.
- Nur in Notfällen, die die Sicherheit des Patienten betrafen, durfte die Maskierung aufgehoben werden, wenn dies für die adäquate Behandlung des Patienten nötig war.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die KITE-Studie ist eine doppelt-maskierte Studie. Patienten und Endpunkterheber waren maskiert. Die Prüfärzte, welche die Injektion verabreichten, waren unmaskiert sowie weiteres Personal, welches in die Handhabung der zu untersuchenden Arzneimittel involviert war. Der Grund hierfür war, dass sich die Behandlungs-Schemata der beiden Arme unterschieden und somit bei jeder Behandlungs-Visite aus beiden Armen entweder eine aktive oder eine Scheininjektion verabreicht wurde, um die Maskierung der Patienten zu gewährleisten. Das unmaskierte Personal und die unmaskierten Prüfärzte führten keine BCVA-Messungen, ophthalmologischen Untersuchungen (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion), Untersuchungen zu UEs (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion) und Untersuchungen zur Krankheitsaktivität durch. Außerdem waren sie nicht in die Erhebung des VFQ-25 involviert. Sobald die Zuteilung des maskierten Personals und der maskierten Prüfärzte feststand, konnte diese Zuteilung für die Dauer der Studie nicht mehr geändert werden. Die Zahl der unmaskierten Personen wurde so niedrig wie möglich gehalten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde in der KITE-Studie als niedrig eingeschätzt. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen vor, es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte und die Studienbehandlung wurde für Patient und Endpunkterheber maskiert durchgeführt.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die KITE-Studie ist eine doppelt-maskierte Studie. Da sich die Behandlungs-Schemata der beiden Arme unterschieden, wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um eine doppelte Maskierung zu gewährleisten:

- Zusätzlich zu den 4-wöchentlichen Visiten für alle Patienten über 2 Jahre wurden weitere Visiten in den Wochen 6 und 18 für beide Behandlungsarme durchgeführt.
- Bei jeder Behandlungs-Visite aus beiden Armen wurde entweder eine aktive oder eine Scheininjektion verabreicht, um die Maskierung der Patienten zu gewährleisten.
- Jedes Studienzentrum wies maskiertes und unmaskiertes Personal auf. Die Prüfärzte, welche die Injektion verabreichten, waren unmaskiert sowie weiteres Personal, welches in der Handhabung der zu untersuchenden Arzneimittel involviert war. Das unmaskierte Personal und die unmaskierten Prüfärzte führten keine BCVA-Messungen, ophthalmologischen Untersuchungen (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion), Untersuchungen zu UEs (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion) und Untersuchungen zur Krankheitsaktivität durch. Außerdem waren sie nicht in die Erhebung des VFQ-25 involviert. Diese Endpunkte wurden nur von maskiertem Personal erhoben. Sobald die Zuteilung des maskierten Personals und der maskierten Prüfärzte feststand, konnte diese Zuteilung für die Dauer der Studie nicht mehr geändert werden. Die Zahl der unmaskierten Personen wurde so niedrig wie möglich gehalten.
- Eine unabhängige maskierte Überprüfung der Fundus-Fotografien, Fluoreszenzangiografie- und OCT-Aufnahmen wurde durch ein CRC durchgeführt.
- Die Bewertung der Krankheitsaktivität und -stabilität wurde für beide Behandlungsarme vom maskierten Prüfarzt bei den jeweiligen Visiten durchgeführt.
- Die Maskierung der Behandlung blieb für alle Patienten, maskierte Prüfärzte und maskiertes Studienpersonal bis zum Studienende erhalten.
- Nur in Notfällen, die die Sicherheit des Patienten betrafen, durfte die Maskierung aufgehoben werden, wenn dies für die adäquate Behandlung des Patienten nötig war.

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 Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ wird in der KITE-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die KITE-Studie ist eine doppelt-maskierte Studie. Da sich die Behandlungs-Schemata der beiden Arme unterschieden, wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um eine doppelte Maskierung zu gewährleisten:

- Zusätzlich zu den 4-wöchentlichen Visiten für alle Patienten über 2 Jahre wurden weitere Visiten in den Wochen 6 und 18 für beide Behandlungsarme durchgeführt.
- Bei jeder Behandlungs-Visite aus beiden Armen wurde entweder eine aktive oder eine Scheininjektion verabreicht, um die Maskierung der Patienten zu gewährleisten.
- Jedes Studienzentrum wies maskiertes und unmaskiertes Personal auf. Die Prüfärzte, welche die Injektion verabreichten, waren unmaskiert sowie weiteres Personal, welches in der Handhabung der zu untersuchenden Arzneimittel involviert war. Das unmaskierte Personal und die unmaskierten Prüfärzte führten keine BCVA-Messungen, ophthalmologischen Untersuchungen (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion), Untersuchungen zu UEs (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion) und Untersuchungen zur Krankheitsaktivität durch. Außerdem waren sie nicht in die Erhebung des VFQ-25 involviert. Diese Endpunkte wurden nur von maskiertem Personal erhoben. Sobald die Zuteilung des maskierten Personals und der maskierten Prüfärzte feststand, konnte diese Zuteilung für die Dauer der Studie nicht mehr geändert werden. Die Zahl der unmaskierten Personen wurde so niedrig wie möglich gehalten.
- Eine unabhängige maskierte Überprüfung der Fundus-Fotografien, Fluoreszenzangiografie- und OCT-Aufnahmen wurde durch ein CRC durchgeführt.
- Die Bewertung der Krankheitsaktivität und -stabilität wurde für beide Behandlungsarme vom maskierten Prüfarzt bei den jeweiligen Visiten durchgeführt.
- Die Maskierung der Behandlung blieb für alle Patienten, maskierte Prüfärzte und maskiertes Studienpersonal bis zum Studienende erhalten.
- Nur in Notfällen, die die Sicherheit des Patienten betrafen, durfte die Maskierung aufgehoben werden, wenn dies für die adäquate Behandlung des Patienten nötig war.

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 Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „BCVA“ wird in der KITE-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die KITE-Studie ist eine doppelt-maskierte Studie. Da sich die Behandlungs-Schemata der beiden Arme unterschieden, wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um eine doppelte Maskierung zu gewährleisten:

- Zusätzlich zu den 4-wöchentlichen Visiten für alle Patienten über 2 Jahre wurden weitere Visiten in den Wochen 6 und 18 für beide Behandlungsarme durchgeführt.
- Bei jeder Behandlungs-Visite aus beiden Armen wurde entweder eine aktive oder eine Scheininjektion verabreicht, um die Maskierung der Patienten zu gewährleisten.
- Jedes Studienzentrum wies maskiertes und unmaskiertes Personal auf. Die Prüfärzte, welche die Injektion verabreichten, waren unmaskiert sowie weiteres Personal, welches in der Handhabung der zu untersuchenden Arzneimittel involviert war. Das unmaskierte Personal und die unmaskierten Prüfärzte führten keine BCVA-Messungen, ophthalmologischen Untersuchungen (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion), Untersuchungen zu UEs (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion) und Untersuchungen zur Krankheitsaktivität durch. Außerdem waren sie nicht in die Erhebung des VFQ-25 involviert. Diese Endpunkte wurden nur von maskiertem Personal erhoben. Sobald die Zuteilung des maskierten Personals und der maskierten Prüfärzte feststand, konnte diese Zuteilung für die Dauer der Studie nicht mehr geändert werden. Die Zahl der unmaskierten Personen wurde so niedrig wie möglich gehalten.
- Eine unabhängige maskierte Überprüfung der Fundus-Fotografien, Fluoreszenzangiografie- und OCT-Aufnahmen wurde durch ein CRC durchgeführt.
- Die Bewertung der Krankheitsaktivität und -stabilität wurde für beide Behandlungsarme vom maskierten Prüfarzt bei den jeweiligen Visiten durchgeführt.
- Die Maskierung der Behandlung blieb für alle Patienten, maskierte Prüfärzte und maskiertes Studienpersonal bis zum Studienende erhalten.
- Nur in Notfällen, die die Sicherheit des Patienten betrafen, durfte die Maskierung aufgehoben werden, wenn dies für die adäquate Behandlung des Patienten nötig war.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „VFQ-25“ wird in der KITE-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Nebenwirkungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die KITE-Studie ist eine doppelt-maskierte Studie. Da sich die Behandlungs-Schemata der beiden Arme unterschieden, wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um eine doppelte Maskierung zu gewährleisten:

- Zusätzlich zu den 4-wöchentlichen Visiten für alle Patienten über 2 Jahre wurden weitere Visiten in den Wochen 6 und 18 für beide Behandlungsarme durchgeführt.
- Bei jeder Behandlungs-Visite aus beiden Armen wurde entweder eine aktive oder eine Scheininjektion verabreicht, um die Maskierung der Patienten zu gewährleisten.
- Jedes Studienzentrum wies maskiertes und unmaskiertes Personal auf. Die Prüfärzte, welche die Injektion verabreichten, waren unmaskiert sowie weiteres Personal, welches in der Handhabung der zu untersuchenden Arzneimittel involviert war. Das unmaskierte Personal und die unmaskierten Prüfärzte führten keine BCVA-Messungen, ophthalmologischen Untersuchungen (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion), Untersuchungen zu UEs (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion) und Untersuchungen zur Krankheitsaktivität durch. Außerdem waren sie nicht in die Erhebung des VFQ-25 involviert. Diese Endpunkte wurden nur von maskiertem Personal erhoben. Sobald die Zuteilung des maskierten Personals und der maskierten Prüfärzte feststand, konnte diese Zuteilung für die Dauer der Studie nicht mehr geändert werden. Die Zahl der unmaskierten Personen wurde so niedrig wie möglich gehalten.
- Eine unabhängige maskierte Überprüfung der Fundus-Fotografien, Fluoreszenzangiografie- und OCT-Aufnahmen wurde durch ein CRC durchgeführt.
- Die Bewertung der Krankheitsaktivität und -stabilität wurde für beide Behandlungsarme vom maskierten Prüfarzt bei den jeweiligen Visiten durchgeführt.
- Die Maskierung der Behandlung blieb für alle Patienten, maskierte Prüfärzte und maskiertes Studienpersonal bis zum Studienende erhalten.
- Nur in Notfällen, die die Sicherheit des Patienten betrafen, durfte die Maskierung aufgehoben werden, wenn dies für die adäquate Behandlung des Patienten nötig war.

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 Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ wird in der KITE-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Die Endpunkterheber waren für alle Operationalisierungen der unerwünschten Ereignisse maskiert, mit Ausnahme der UE, die direkt nach der Injektion bzw. Scheininjektion vom Behandler erfasst wurden.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Foveadicke (CSFT)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die KITE-Studie ist eine doppelt-maskierte Studie. Da sich die Behandlungs-Schemata der beiden Arme unterschieden, wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um eine doppelte Maskierung zu gewährleisten:

- Zusätzlich zu den 4-wöchentlichen Visiten für alle Patienten über 2 Jahre wurden weitere Visiten in den Wochen 6 und 18 für beide Behandlungsarme durchgeführt.
- Bei jeder Behandlungs-Visite aus beiden Armen wurde entweder eine aktive oder eine Scheininjektion verabreicht, um die Maskierung der Patienten zu gewährleisten.
- Jedes Studienzentrum wies maskiertes und unmaskiertes Personal auf. Die Prüfärzte, welche die Injektion verabreichten, waren unmaskiert sowie weiteres Personal, welches in der Handhabung der zu untersuchenden Arzneimittel involviert war. Das unmaskierte Personal und die unmaskierten Prüfärzte führten keine BCVA-Messungen, ophthalmologischen Untersuchungen (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion), Untersuchungen zu UEs (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion) und Untersuchungen zur Krankheitsaktivität durch. Außerdem waren sie nicht in die Erhebung des VFQ-25 involviert. Diese Endpunkte wurden nur von maskiertem Personal erhoben. Sobald die Zuteilung des maskierten Personals und der maskierten Prüfärzte feststand, konnte diese Zuteilung für die Dauer der Studie nicht mehr geändert werden. Die Zahl der unmaskierten Personen wurde so niedrig wie möglich gehalten.
- Eine unabhängige maskierte Überprüfung der Fundus-Fotografien, Fluoreszenzangiografie- und OCT-Aufnahmen wurde durch ein CRC durchgeführt.
- Die Bewertung der Krankheitsaktivität und -stabilität wurde für beide Behandlungsarme vom maskierten Prüfarzt bei den jeweiligen Visiten durchgeführt.
- Die Maskierung der Behandlung blieb für alle Patienten, maskierte Prüfärzte und maskiertes Studienpersonal bis zum Studienende erhalten.
- Nur in Notfällen, die die Sicherheit des Patienten betrafen, durfte die Maskierung aufgehoben werden, wenn dies für die adäquate Behandlung des Patienten nötig war.

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 Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „CSFT“ wird in der KITE-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Subretinale / intraretinale Flüssigkeit (SRF/IRF)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die KITE-Studie ist eine doppelt-maskierte Studie. Da sich die Behandlungs-Schemata der beiden Arme unterschieden, wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um eine doppelte Maskierung zu gewährleisten:

- Zusätzlich zu den 4-wöchentlichen Visiten für alle Patienten über 2 Jahre wurden weitere Visiten in den Wochen 6 und 18 für beide Behandlungsarme durchgeführt.
- Bei jeder Behandlungs-Visite aus beiden Armen wurde entweder eine aktive oder eine Scheininjektion verabreicht, um die Maskierung der Patienten zu gewährleisten.
- Jedes Studienzentrum wies maskiertes und unmaskiertes Personal auf. Die Prüfärzte, welche die Injektion verabreichten, waren unmaskiert sowie weiteres Personal, welches in der Handhabung der zu untersuchenden Arzneimittel involviert war. Das unmaskierte Personal und die unmaskierten Prüfärzte führten keine BCVA-Messungen, ophthalmologischen Untersuchungen (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion), Untersuchungen zu UEs (außer Untersuchungen zur Sicherheit direkt nach der Injektion) und Untersuchungen zur Krankheitsaktivität durch. Außerdem waren sie nicht in die Erhebung des VFQ-25 involviert. Diese Endpunkte wurden nur von maskiertem Personal erhoben. Sobald die Zuteilung des maskierten Personals und der maskierten Prüfärzte feststand, konnte diese Zuteilung für die Dauer der Studie nicht mehr geändert werden. Die Zahl der unmaskierten Personen wurde so niedrig wie möglich gehalten.
- Eine unabhängige maskierte Überprüfung der Fundus-Fotografien, Fluoreszenzangiografie- und OCT-Aufnahmen wurde durch ein CRC durchgeführt.
- Die Bewertung der Krankheitsaktivität und -stabilität wurde für beide Behandlungsarme vom maskierten Prüfarzt bei den jeweiligen Visiten durchgeführt.
- Die Maskierung der Behandlung blieb für alle Patienten, maskierte Prüfärzte und maskiertes Studienpersonal bis zum Studienende erhalten.
- Nur in Notfällen, die die Sicherheit des Patienten betrafen, durfte die Maskierung aufgehoben werden, wenn dies für die adäquate Behandlung des Patienten nötig war.

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 Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SRF/IRF“ wird in der KITE-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen.
Es kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (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: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung: