

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Faricimab (Vabysmo[®])

Roche Pharma AG

Modul 4 B

*Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige
Makuladegeneration*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.10.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik	20
4.2.1 Fragestellung	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	22
4.2.3 Informationsbeschaffung	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	28
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	45
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	54
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	55
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	57
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	77
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	78
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	79
4.3.1.3.1.1 Injektionsbedingter Behandlungsaufwand – RCT.....	82
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT	87

4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	97
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit – RCT	100
4.3.1.3.1.5	Mortalität – RCT	107
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	107
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	108
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	109
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	109
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	109
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	110
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	110
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	110
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	113
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	113
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	113
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	113
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	114
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	115
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	115
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	116
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	116
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	117
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	117
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	117
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	118
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	118
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	119
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	119
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	119
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	119
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	120
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	124
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	124
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	124
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	125
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	125
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	125
4.6	Referenzliste.....	126
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	134
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	138

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	142
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	144
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	149
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	243
Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse	255

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suchen nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Faricimab für einen direkten Vergleich	13
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suchen nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Faricimab für einen direkten Vergleich	25
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographische und allgemeine Charakteristika zu Studienbeginn aus RCT TENAYA und LUCERNE sowie der gepoolten Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population	61
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Okulare Charakteristika (Studienauge) und nicht okulare Charakteristika zu Studienbeginn aus RCT TENAYA und LUCERNE sowie der gepoolten Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population.....	62
Tabelle 4-12: Algorithmus für das personalisierte Behandlungsintervall.....	72
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Behandlungsintervall	82
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Behandlungsintervall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Anteil der Patienten auf einem Q8W-, Q12W- oder Q16W-Behandlungsintervall bis zu Jahr 2 im Faricimab-Arm aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE	84
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Anteil der Patienten auf einem Behandlungsintervall von Q12W oder Q16W ohne Verkürzung des Behandlungsintervalls unter Q12W zu Jahr 2 im Faricimab-Arm aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE	86

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Bestkorrigierte Sehschärfe	87
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Bestkorrigierte Sehschärfe in RCT TENAYA und LUCERNE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Veränderung der BCVA zu Jahr 2 aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE	89
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2 aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE	90
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2 vermieden werden kann, aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE	90
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zentrale Subfelddicke	91
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zentrale Netzhautdicke in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Veränderung der CST aus RCT mit Faricimab zu Jahr 2 – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE	93
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit.....	94
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abwesenheit von IRF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Abwesenheit von IRF über die Zeit aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE	96
Tabelle 4-30: Operationalisierung von NEI VFQ-25.....	97
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NEI VFQ-25 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen des NEI VFQ-25 über die Zeit (bis zu Woche 112) aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus LUCERNE/TENAYA	99
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Verträglichkeit	100
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE	104
Tabelle 4-36: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – ausgewählte okuläre UE (Studienauge) aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE.....	105
Tabelle 4-37: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – AESI aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE	106
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	110
Tabelle 4-39: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	111
Tabelle 4-40: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	111

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	112
Tabelle 4-42: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	112
Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	114
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	115
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	115
Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	116
Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	118
Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	118
Tabelle 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	124
Tabelle 4-50 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TENAYA.....	150
Tabelle 4-51 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LUCERNE.....	197
Tabelle 4-52 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	244

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Faricimab	53
Abbildung 4-2: Studienschema der Studien TENAYA und LUCERNE	70
Abbildung 4-3: Anteil der Patienten auf einem Q8W-, Q12W- oder Q16W-Intervall im Faricimab-Arm an den Studienvisiten zu Woche 24 und zwischen Woche 60-112 im 4-wöchentlichen Abstand aus der gepoolten Analyse aus TENAYA/LUCERNE	85
Abbildung 4-4: Veränderung der mittleren CST (in μm) aus der gepoolten Analyse der Studien TENAYA/LUCERNE (FAS-Population).....	93
Abbildung 4-5: Patientenfluss in der Studie TENAYA gemäß CONSORT (Datenschnitt vom 24.03.2022)	196
Abbildung 4-6: Patientenfluss in der Studie LUCERNE nach CONSORT (Datenschnitt vom 23.03.2022)	242

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Arzneimittel-Antikörper (Anti-drug-antibodies)
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse event of special interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
Ang-2	Angiopoietin 2
APTC	Antiplatelet Trialists' Collaboration
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATE	Arterielle thromboembolische Ereignisse
BCVA	Bestkorrigierte Sehschärfe (Best corrected visual acuity)
BM	Bruch-Membran
BMI	Body-Mass-Index
CDE	China Center for Drug Evaluation
CEC	Clinical Events Committee
CFP	Farbfundusfotografie (Color fundus photography)
CFU	Complete follow up
chir.	Chirurgisch
CNV	Choroidale Neovaskularisation
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRC	Zentrales Lesezentrum (Central reading center)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical study report)
CST	Zentrale Subfelddicke (Central subfield thickness)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic case report form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency

EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FFA	Fluoreszenzangiographie (Fundus fluorescein angiography)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical practice
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act
ICGA	Indozyanin-Grün-Angiographie
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
iDCC	Unabhängiges Datenkoordinationszentrum (Independent data coordinating center)
iDMC	Unabhängiger Datenüberwachungsausschuss (Independent data monitoring committee)
ILM	Interne Grenzmembran (Internal limiting membrane)
IOI	Intraokulare Entzündung (Intraocular inflammation)
IOP	Intraokularer Druck (Intraocular pressure)
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Intraretinale Flüssigkeit
ITT	Intention to treat
IVOM	Intravitreale operative Medikamenteneingabe
IVT	Intravitreal
IxRS	Interactive voice/web response system
KI	Konfidenzintervall
LLD	Defizit bei niedriger Leuchtdichte (Low-luminance deficit)
LOCF	Last observation carried forward
MAR	Missing at random
med.	Medizinisch
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MID	Minimal wichtige Differenz (Minimal important difference)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measures
MNAR	Missing not at random
MTC	Mixed Treatment Comparison
nAMD	Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration
NE	Nicht bewertbar (not evaluable)
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item version
n.i.	Nicht interpretierbar
OCT	Optische Kohärenztomographie (Optical coherence tomography)
OCT-A	Optische Kohärenztomographie Angiographie (Optical coherence tomography angiography)
OR	Odds Ratio
PCV	Polypoidale chorioidale Vaskulopathie
PD	Pharmakodynamik
PED	Abhebung des Pigmentepithels (Pigment epithelial detachment)
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patientenberichtetes Ereignis (Patient reported outcome)
PT	Preferred Term nach MedDRA
PTI	Personalisiertes Behandlungsintervall (Personalised treatment interval)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
Q4W	Alle 4 Wochen
Q8W	Alle 8 Wochen
Q12W	Alle 12 Wochen
Q16W	Alle 16 Wochen
RAP	Retinale angiomatöse Proliferation
RBR	Research Biosample Repository
RCT	Randomized Controlled Trial
RPE	Retinales Pigmentepithel
RR	Relatives Risiko
rRR	Reverses relatives Risiko
RVOD	Retinal vascular occlusive disease
SAP	Statistischer Analyseplan
SCE	Summary of clinical efficacy

SCS	Summary of clinical safety
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SD-OCT	Spektraldomänen optischen Kohärenztomographie (Spectral domain optical coherence tomography)
SE	Standardfehler (Standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SoA	Zeitplan der Aktivitäten (Schedule of activities)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SRF	Subretinale Flüssigkeit
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T&E	Treat and Extend
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Zeit bis zum Ereignis (Time-to-event)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF(-A)	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (A) (Vascular endothelial growth factor [A])
VerfO	Verfahrensordnung
WGS	Whole genome sequencing
WHO	World Health Organization
YAG	Yttrium-Aluminium-Granat
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Faricimab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) (1).

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Faricimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nAMD im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Aflibercept zu bewerten?

Datenquellen

Die Fragestellung wird anhand der Zulassungsstudien TENAYA und LUCERNE beantwortet. Beide Studien sind doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudien der Phase III. Zwischen den beiden Studien wird aufgrund des identischen Studiendesigns von keiner Heterogenität ausgegangen. Dementsprechend bezieht sich das Dossier auf die Ergebnisse der gepoolten Analysen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Folgende Kriterien wurden für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung berücksichtigt:

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suchen nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Faricimab für einen direkten Vergleich

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nAMD	Abweichende Patientenpopulationen
2	Intervention	Faricimab in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart im betreffenden Indikationsgebiet	Abweichende Intervention, Faricimab in einer nicht zugelassenen Dosierung und/oder Anwendungsart im betreffenden Indikationsgebiet
3	Komparator	Aflibercept ^a in der zugelassenen Dosierung und Behandlungsschema im betreffenden Indikationsgebiet	Abweichender Komparator, Aflibercept in einer nicht zugelassenen Dosierung und/oder Anwendungsart im betreffenden Indikationsgebiet
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes in den Dimensionen: Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte in einer der genannten Kategorien

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp Tierexperimentelle Studien Retrospektive Studien
6	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
7	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
8	Sprache	Keine Einschränkungen	
<p>^a gemäß Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) durch den G-BA; Aflibercept vom pU aus der Liste der ZVT ausgewählt</p> <p>Abkürzungen; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; E/A = Einschluss-/Ausschlusskriterium; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; nAMD = neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration; pU = pharmazeutischer Unternehmer; RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie</p>			

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien TENAYA und LUCERNE erfolgte anhand der Studienprotokolle, der statistischen Analysepläne (SAP) und der Studienberichte in zwei Schritten: Extraktion bewertungsrelevanter Studiencharakteristika und darauf basierende Bewertung des studienbezogenen Verzerrungspotenzials. Die Zulassungsstudien TENAYA und LUCERNE entsprechen jeweils dem Evidenzgrad Stufe Ib und haben ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Daher ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Im vorliegenden Nutzendossier wurden die beiden Studien auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) zusammengefasst dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Studiendesign und Studienpopulation

Die beiden Studien TENAYA und LUCERNE sind zwei-armige, doppelt-maskierte, aktiv-kontrollierte, randomisierte, multizentrische, internationale Phase-III-Studien.

Studienarm A – Faricimab

Die Anzahl der intravitrealen (IVT) -Injektionen von Faricimab variierte. Das Schema bestand aus mindestens 4 initialen IVT-Injektionen (6,0 mg Faricimab alle 4 Wochen [Q4W] bis Woche 12). Auf Basis der Krankheitsaktivität konnte das Behandlungsintervall zu Woche 20 und/oder 24 fest auf Q8W, Q12W oder Q16W eingestellt werden und ab Woche 60 war eine

Ausdehnung oder Verkürzung der Intervalle entsprechend eines personalisierten Behandlungsintervall (PTI, Personalised treatment interval)-Schemas möglich (6,0 mg Faricimab zwischen Woche 20 und Woche 108).

Studienarm B – Aflibercept

Die Behandlung bestand aus 3 initialen Injektionen (2,0 mg Aflibercept Q4W bis Woche 8), gefolgt von Erhaltungsinjektionen, die alle 8 Wochen verabreicht wurden (2,0 mg Aflibercept Q8W zwischen Woche 16 und Woche 104).

Studienvisiten

Beide Behandlungsarme (Faricimab und Aflibercept) behielten die Q4W-Studienvisiten während der 112-wöchigen Studiendauer bei.

Scheinbehandlung

Um die Maskierung der randomisierten Behandlungsarme zu erhalten, wurde bei den Patienten der beiden Behandlungsgruppen eine Scheinbehandlung bei den Studienvisiten durchgeführt, wenn sie nicht mit Faricimab oder Aflibercept entsprechend dem Behandlungsplan ihres Studienarms behandelt wurden. Die Scheinbehandlung ist ein Verfahren, das eine IVT-Injektion imitiert und bei dem das stumpfe Ende einer leeren Spritze (ohne Nadel) gegen das anästhesierte Auge gedrückt wird.

Zusammenfassung der im Dossier dargestellten Ergebnisse

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine komplexe, multifaktorielle, degenerative Erkrankung der Makula, welche unbehandelt einen progressiven Verlust des zentralen Sehens zur Folge hat. Sie ist weltweit eine der Hauptursachen für visuelle Einschränkungen und Erblindung bei Menschen über 60 Jahren. Mit vorhandenen Arzneimitteln, die auf Inhibition des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF, Vascular endothelial growth factor) basieren, wird die Sehfähigkeit verbessert, allerdings ist die Wirkdauer zeitlich begrenzt. Daher sind im Anschluss an die initiale Therapiephase weiterhin häufige intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM)-Behandlungen zur Stabilisierung der Sehfähigkeit erforderlich. Für Patienten besteht das Risiko, den Gewinn an Sehkraft wieder zu verlieren, wenn Behandlungsintervalle nicht eingehalten werden. Grund dafür sind Behandlungsbarrieren, die die Patienten daran hindern, die IVOM-Behandlungen in regelmäßigen Abständen wahrzunehmen. Die wesentliche Behandlungslast setzt sich u. a. zusammen aus der Angst vor IVT-Injektionen und mit der IVOM einhergehenden Nebenwirkungen sowie dem zeitlichen, finanziellen und organisatorischen Aufwand für die Patienten und die Angehörigen. Diese Barrieren führen zu hohen Abbruchraten, sodass Patienten ihre IVT anti-VEGF-Therapie gemäß des Behandlungsplans nicht einhalten und unvollständige Behandlungen zum erneuten Verlust der durch die initiale Behandlung gewonnenen Sehkraft führen.

Trotz der verfügbaren Therapieoptionen besteht damit immer noch ein ungedeckter Bedarf an neuartigen langwirksamen Therapieoptionen, die lange Behandlungsintervalle erlauben, und somit eine verringerte Behandlungslast für die Patienten und ihre Angehörigen bedeuten.

Dadurch wird es ihnen erleichtert, adhärent zu bleiben und somit den bei der Sehfähigkeit erreichten Behandlungserfolg auch langfristig zu erhalten.

Die generierte Evidenz aus den Studien TENAYA und LUCERNE ist formal nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Faricimab im Rahmen der (frühen) Nutzenbewertung nach SGB V § 35a nachzuweisen. Dessen ungeachtet sieht Roche einen hohen Stellenwert in den Daten, welche in den Studien TENAYA und LUCERNE generiert wurden, und stellt diese ergänzend dar. Beide Studien sind doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudien der Phase III. Aufgrund des Designs der Studien sollte eine Aussage zur Nicht-Unterlegenheit von Faricimab (bei verlängerten Intervallen) gegenüber Aflibercept getroffen werden. Zusätzlich lässt sich eine Aussage darüber treffen, wie viele Patienten eine Intervallverlängerung (bis zu 16 Wochen) unter Faricimab erreichen. Die Darstellung erfolgte unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Domänen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit und Mortalität. Zusätzlich wird der injektionsbedingte Behandlungsaufwand dargestellt, der sich keiner Domäne direkt zuordnen lässt und dennoch als patientenrelevant betrachtet wird. Zwischen den beiden Studien wird aufgrund des identischen Studiendesigns von keiner Heterogenität ausgegangen. Dementsprechend werden im vorliegenden Nutzendossier die Ergebnisse der gepoolten Analysen zu Jahr 2 dargestellt. Die Ergebnisse für das 1. Jahr werden ergänzend im Anhang 4-G gezeigt.

Injektionsbedingter Behandlungsaufwand

Behandlungsintervall

Im Faricimab-Arm erreichte nach 2 Jahren ein Anteil von 77,8 % der Patienten ein Behandlungsintervall von 12 Wochen oder länger. Für Aflibercept ist aus der ATLAS-Studie bekannt, dass mit dem Treat and Extend (T&E)-Schema nach 2 Jahren nur 38 % der Patienten ein Intervall von 12 Wochen oder länger erreichen (2). Dies bedeutet, dass Faricimab für einen größeren Anteil der Patienten eine Intervallverlängerung auf 12 Wochen oder länger ermöglicht. 63,1 % der Patienten erreichten unter Faricimab sogar ein Behandlungsintervall von 16 Wochen (siehe Tabelle 4-17). Dies bedeutet für die Patienten, dass sie pro Jahr lediglich 3 IVT-Injektionen Faricimab benötigen, um ihre Sehkraft zu erhalten, und somit eine enorme Reduktion des Behandlungsaufwands.

Der Anteil der Patienten, die ein Behandlungsintervall von 12 Wochen oder länger, ohne Verkürzung des Intervalls auf unter 12 Wochen erreichen, zeigt, dass ein Großteil der Patienten (65,9 %) dieses auch über einen langen Zeitraum beibehalten kann (siehe Tabelle 4-18).

Die Häufigkeit der IVT-Injektionen stellt eine hohe Belastung für die Patienten dar. In der initialen Therapiephase steht die Verbesserung der Sehfähigkeit im Vordergrund, während in der zweiten Behandlungsphase die Aufrechterhaltung des Behandlungserfolgs und der langfristige Erhalt der Sehfähigkeit von großer Bedeutung sind. Insbesondere das Einhalten der Behandlungstermine auch über die initiale Phase hinaus, wenn sich keine Verbesserung des Visus mehr zeigt, ist entscheidend für den langfristigen Behandlungserfolg. Jede IVT-Injektion weniger bedeutet für Patienten eine geringere Behandlungslast und damit eine geringere

Behandlungsbarriere. Weniger IVT-Injektionen bedeuten für die Patienten eine emotionale Erleichterung. Jede IVT-Injektion weniger entlastet Patienten hinsichtlich der Angst vor der IVT-Injektion und damit einhergehenden Nebenwirkungen, sowie der Sorge vor Komplikationen. Insbesondere weil Patienten aufgrund der Grunderkrankung eine erhöhte Anzahl an Arzt- und Kontrollterminen haben, bedeutet jede IVT-Injektion weniger einen Gewinn an Zeit für die Patienten und die Begleitpersonen. Da weniger Unterstützung von Angehörigen und Begleitpersonen benötigt wird, erhöht sich die Unabhängigkeit der Patienten und sie können ihrem Leben häufiger wie gewohnt nachgehen. Die Aussicht auf lange Behandlungsintervalle kann Patienten motivieren, die regelmäßigen Behandlungstermine auch dann wahrzunehmen, wenn sich der Behandlungserfolg hinsichtlich der Sehfähigkeit nicht mehr verbessert, sondern es um den Erhalt der Sehfähigkeit geht. Gerade bei dieser chronischen Erkrankung kann sich eine geringere Anzahl an IVT-Injektionen langfristig über viele Jahre hinweg auswirken. Diese geringere Behandlungsbarriere erleichtert es den Patienten langfristig adhärent zu bleiben, was für die Aufrechterhaltung des Behandlungserfolges ausschlaggebend ist. Die Verlängerung der Therapieintervalle kann die Therapieadhärenz erleichtern und damit einen langfristigen Erhalt der Sehfähigkeit ermöglichen. Daraus ergibt sich ein therapeutisch relevanter Mehrwert für die Patienten.

Morbidität

Bestkorrigierte Sehschärfe

In den beiden Nicht-Unterlegenheitsstudien TENAYA und LUCERNE zeigt Faricimab keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Sehfähigkeit (gemessen als bestkorrigierte Sehschärfe [BCVA, Best corrected visual acuity]) gegenüber Aflibercept. Eine Nicht-Unterlegenheit von Faricimab konnte demonstriert werden. Somit zeigt Faricimab eine vergleichbare Wirksamkeit in der Verbesserung der Sehfähigkeit bei verlängerten Intervallen auf 12 Wochen und länger.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte “Veränderung der zentralen Subfelddicke“ und “Anteil der Patienten mit Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit“

Faricimab führt zu einer gleich schnellen Reduktion der zentralen Subfelddicke (CST, Central subfield thickness) wie Aflibercept und mehr Patienten erreichen eine Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit (IRF). In der Gesamtschau zeigen die ergänzenden Morbiditätsendpunkte eine relevante Reduktion der Flüssigkeit und Wiederherstellung der physiologischen Anatomie und dokumentieren so die Stabilisierung der Erkrankung und den Behandlungserfolg von Faricimab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Faricimab zeigt eine gegenüber Aflibercept vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen als Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 -Punkte Verbesserung im National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item version [NEI VFQ-25] Composite Score und in den Subskalen). Der NEI VFQ-25 ist ein validiertes Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die sich im Speziellen auf die Sehkraft bezieht. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten in beiden Studienarmen eine vergleichbare

Sehkraft-bezogene Lebensqualität aufweisen. Diese Ergebnisse stützen die Ergebnisse zur Sehfähigkeit, die ebenfalls eine Vergleichbarkeit zeigen.

Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von Faricimab ist vergleichbar mit dem von Aflibercept. Faricimab zeigt im Vergleich mit Aflibercept keine statistisch signifikanten Nachteile bei der Anzahl der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) in der generellen und spezifischen Verträglichkeit.

Mortalität

Die Mortalität ist in den vorliegenden Studien kein eigenständiger Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie. Todesfälle wurden im Rahmen der Verträglichkeit erhoben und dargestellt. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerungen zum Mehrwert von Faricimab

Die nAMD stellt eine stark beeinträchtigende, chronische Erkrankung dar mit einem erheblichen Einfluss auf funktionelle Fähigkeiten, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Unabhängigkeit. In einer immer älter werdenden Bevölkerung ist die Erkrankung eine der Hauptursachen für eine schwere Sehbehinderung bis zur Erblindung. Mit vorhandenen Arzneimitteln, die auf der VEGF-Inhibition basieren, wird die Sehfähigkeit verbessert, allerdings ist die Wirkdauer zeitlich begrenzt. Häufige IVOM-Behandlungen zur Stabilisierung der Sehfähigkeit sind im Anschluss an die initiale Therapiephase weiterhin erforderlich, bedeuten aber für die Patienten Behandlungsbarrieren, die sie daran hindern, die IVOM-Behandlungen in regelmäßigen Abständen wahrzunehmen. Eine verminderte Therapieadhärenz führt dazu, dass der Gewinn an Sehkraft wieder verloren geht. Daher besteht immer noch ein ungedeckter Bedarf an neuartigen langwirksamen Therapieoptionen, die lange Behandlungsintervalle erlauben, und somit eine verringerte Behandlungslast für die Patienten bedeuten. Dadurch wird es ihnen erleichtert adhärenz zu bleiben und somit den Behandlungserfolg bei der Sehfähigkeit auch langfristig zu erhalten.

Faricimab

- ermöglicht für 77,8 % der Patienten eine Intervallverlängerung auf 12 Wochen oder länger
- ermöglicht für 63,1 % der Patienten ein Behandlungsintervall von 16 Wochen, sodass diese Patienten pro Jahr lediglich 3 IVT-Injektionen benötigen, und
- zeigt bei verlängerten Intervallen eine vergleichbare
 - Wirksamkeit im Erreichen der Sehfähigkeit,
 - Sehkraft-bezogene Lebensqualität und
 - Verträglichkeit.

Die Verlängerung der Therapieintervalle kann die Therapieadhärenz erleichtern und damit einen langfristigen Erhalt der Sehfähigkeit ermöglichen. Daraus ergibt sich ein therapeutisch relevanter Mehrwert für die Patienten.

Der Mehrwert von Faricimab wurde über zwei randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien gezeigt, die auf Basis von IPD zusammengefasst wurden. Die Aussagekraft der Nachweise wird als „hoch“ eingestuft.

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.

Mit Faricimab steht erwachsenen Patienten mit nAMD erstmalig ein bi-spezifischer Antikörper als neue, innovative Therapieoption zur Verfügung, der im Gegensatz zu bisherigen anti-VEGF-Therapien neben VEGF-A auch Angiopoietin 2 (Ang-2) bindet.

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wird folgende Fragestellung zu der Behandlung mit Faricimab beantwortet:

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Faricimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nAMD im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zur ZVT zu bewerten?

Die Fragestellung wurde aufgrund folgender Kriterien zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens festgelegt:

Patientenpopulation

Für die Bewertung von Faricimab werden erwachsene Patienten mit nAMD betrachtet (1).

Intervention

Die zu bewertende Intervention umfasst entsprechend der Fachinformation eine zulassungskonforme Dosierung von 6,0 mg Faricimab verabreicht als IVT-Injektion. Laut Fachinformation kann Faricimab zur Behandlung einer nAMD in dem folgenden Behandlungsschema eingesetzt werden:

- Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg (0,05 ml Lösung), angewendet als IVT-Injektion alle 4 Wochen (Q4W) für die ersten 4 Dosen. Anschließend wird 20 und/oder 24 Wochen nach Einleitung der Behandlung eine Beurteilung der Krankheitsaktivität basierend auf den anatomischen und/oder visuellen Befunden empfohlen, um die Behandlung an den individuellen Patienten anpassen zu können. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität ist eine Verabreichung von Faricimab alle 16 Wochen (Q16W) zu erwägen. Bei Patienten mit Krankheitsaktivität ist eine Behandlung alle 8 Wochen (Q8W) oder 12 Wochen (Q12W) zu erwägen (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ein Beratungsgespräch gemäß § 35a Abs. 7 SGB V iVm. § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und § 7 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) fand virtuell am 03. Mai 2021 statt, G-BA Beratungsanforderung 2021-B-045 (3–5). Im Rahmen des Beratungsgesprächs wurden vom G-BA für den Nachweis eines Zusatznutzens die folgenden ZVT auf Basis der Kriterien nach Kapitel 5, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA festgelegt:

- Ranibizumab oder Aflibercept (5)

Patientenrelevante Endpunkte (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2)

Der Nutzen und Zusatznutzen von Faricimab wird auf der Basis patientenrelevanter Endpunkte aus den Domänen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit und Mortalität dargestellt. Zusätzlich wird der Injektionsbedingte Behandlungsaufwand dargestellt, der sich keiner Domäne direkt zuordnen lässt und dennoch als patientenrelevant betrachtet wird.

Injektionsbedingter Behandlungsaufwand

- Behandlungsintervall

Morbidität

- BCVA
- Ergänzende Endpunkte
 - Veränderung der CST
 - Anteil der Patienten mit Abwesenheit von IRF

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 Punkte Verbesserung im NEI VFQ-25 Composite Score und in den Subskalen

Verträglichkeit

- Generelle Verträglichkeit
- Spezifische Verträglichkeit

Mortalität

- Die Mortalität ist in diesem Anwendungsgebiet kein separater Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie. Todesfälle wurden im Rahmen der Verträglichkeit erhoben und dargestellt.

Eine detaillierte Begründung der Wahl, Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der betrachteten Endpunkte erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Sowohl für Faricimab als auch für die ZVT wird zur Ermittlung der Wirksamkeit, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen. Sobald diese als gesichert identifiziert gilt, werden Quellen und Daten mit niedrigeren Evidenzklassen aus der Bewertung ausgeschlossen.

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.

Folgende Kriterien zum Einschluss von Studien, die zur Bewertung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Faricimab in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden (siehe auch Tabelle 4-2), ergeben sich aus den Komponenten der Fragestellung entsprechend Abschnitt 4.2.1.

Patientenpopulation

Die heranzuziehende Patientenpopulation entspricht der beschriebenen Patientenpopulation unter Punkt 4.2.1:

Erwachsene Patienten mit nAMD (1).

Intervention

Im vorliegenden Indikationsgebiet soll Faricimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nAMD zulassungskonform in einer Dosierung von 6,0 mg IVT gemäß Fachinformation verabreicht werden (1):

- Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg (0,05 ml Lösung), angewendet als IVT-Injektion alle 4 Wochen (monatlich) für die ersten 4 Dosen. Anschließend wird 20 und/oder 24 Wochen nach Einleitung der Behandlung eine Beurteilung der Krankheitsaktivität basierend auf den anatomischen und/oder visuellen Befunden empfohlen, um die Behandlung an den individuellen Patienten anpassen zu können. Patienten ohne Krankheitsaktivität: Eine Behandlung alle 16 Wochen (4 Monate) ist zu erwägen. Patienten mit Krankheitsaktivität: Eine Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) oder 12 Wochen (3 Monate) ist zu erwägen (1).

Es werden nur Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, in denen Faricimab gemäß den Angaben in der Fachinformation eingesetzt wurde.

Vergleichstherapie

Vom G-BA wurde am 03. Mai 2021 im Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2021-B-045 die folgende ZVT festgelegt:

- Ranibizumab oder Aflibercept (5)

Roche stimmt der vom G-BA bestimmten ZVT zu. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird Aflibercept als Vergleichstherapie herangezogen.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden nur Studien berücksichtigt, in denen die Vergleichstherapie im zugelassenen Dosierungsschema eingesetzt wird.

Im Beratungsgespräch wies der G-BA darauf hin, dass für den Vergleich mit Aflibercept die Dosierungsmöglichkeiten in der aktuellen Fachinformation zu beachten seien (5). Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Aflibercept initiiert und das Behandlungsintervall danach auf zwei Monate (Q8W) verlängert werden. Der Arzt kann basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund das Q8W-Behandlungsintervall aufrecht erhalten oder entsprechend einem T&E Dosierungsschema verlängern (6). Zum Zeitpunkt der Initiierung der Studien TENAYA und LUCERNE im Jahr 2019 lag keinerlei Evidenz aus RCT vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit eines T&E- im Vergleich zu einem Q8W-Behandlungsschema von Aflibercept in der nAMD untersucht hatte. Da aufgrund fehlender vergleichender Evidenz nicht ausgeschlossen werden konnte, dass das T&E-Schema

der Q8W-Dosierung unterlegen war, sah Roche zum Zeitpunkt der Planung und Initiierung der Nicht-Unterlegenheitsstudien TENAYA und LUCERNE das Q8W-Behandlungsschema von Aflibercept als möglichst konservativen Ansatz an und setzte den Aflibercept-Kontrollarm entsprechend der Q8W-Dosierung über einen Zeitraum von 2 Jahren um.

In den Tragenden Gründen des Nutzenbewertungsverfahrens von Brolocizumab in der nAMD stellt der G-BA fest, dass Aflibercept in keiner der Studien des pU (Q8W-Behandlungsintervall über 2 Jahre) entsprechend der Fachinformation eingesetzt wurde (7). Roche folgt dem G-BA Beschluss und erkennt an, dass die generierte Evidenz aus den Studien TENAYA und LUCERNE formal nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen von Faricimab im Rahmen der (frühen) Nutzenbewertung nach SGB V § 35a nachzuweisen. Dessen ungeachtet sieht Roche einen hohen Stellenwert in den Daten, welche in den Studien TENAYA und LUCERNE generiert wurden, und stellt diese ergänzend dar.

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend der VerfO besteht der Nutzen eines Arzneimittels in den patientenrelevanten therapeutischen Effekten insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität. Entsprechend werden die Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit zugeordnet (3). Damit eine Studie in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird, muss sie Ergebnisse zu mindestens einem der patientenrelevanten Endpunkte aus diesen Kategorien in der Indikation berichten. Zur Darstellung des Zusatznutzens soll auf patientenrelevante Zielgrößen in den folgenden Dimensionen Bezug genommen werden:

- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit
- Mortalität

Studientyp

In dem vorliegenden Dossier werden ausschließlich RCT zur Darstellung des Zusatznutzens berücksichtigt, da klinischen Studien mit diesem Design dem höchsten Evidenzgrad zugeordnet werden (8) (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 Verfahrensordnung (3)).

Studien mit niedrigeren Evidenzklassen (z. B. nicht randomisierte vergleichende Studien, nicht vergleichende Studien, Fallberichte) werden aus der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Studiendauer

Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen.

Publikationstyp

Voraussetzung für den Einschluss war die Verfügbarkeit von Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag, die den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügten, da das Verzerrungspotenzial und die Ergebnissicherheit der Studie bei Fehlen umfassender Informationen nicht abschließend bewertet werden können. Es werden alle Publikationstypen eingeschlossen, die Primärdaten enthalten können.

Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten, Mehrfachpublikationen sowie conference abstracts oder Poster ohne relevante Zusatzinformationen gegenüber der zugehörigen Vollpublikation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Ausgeschlossen wurden zudem Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse.

Publikationssprache

Hinsichtlich der Publikationssprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Faricimab im Vergleich zur ZVT werden im Folgenden in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suchen nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Faricimab für einen direkten Vergleich

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nAMD	Abweichende Patientenpopulationen
2	Intervention	Faricimab in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart im betreffenden Indikationsgebiet	Abweichende Intervention, Faricimab in einer nicht zugelassenen Dosierung und/oder Anwendungsart im betreffenden Indikationsgebiet
3	Komparator	Aflibercept ^a in der zugelassenen Dosierung und Behandlungsschema im betreffenden Indikationsgebiet	Abweichender Komparator, Aflibercept in einer nicht zugelassenen Dosierung und/oder Anwendungsart im betreffenden Indikationsgebiet
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes in den Dimensionen: Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte in einer der genannten Kategorien
5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp Tierexperimentelle Studien Retrospektive Studien

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
6	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
7	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Conference abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
8	Sprache	Keine Einschränkungen	
<p>^a gemäß Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) durch den G-BA; Aflibercept vom pU aus der Liste der ZVT ausgewählt</p> <p>Abkürzungen; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; E/A = Einschluss-/Ausschlusskriterium; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; nAMD = neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration; pU = pharmazeutischer Unternehmer; RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie</p>			

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.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 08.08.2022 in MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Für jede Suche wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie, optimiert an die Syntax der jeweiligen Datenbank sowie an die Suchoberfläche, verwendet. Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog® abgefragt, die Recherche in den Cochrane-Datenbanken wurde über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search) durchgeführt.

Die Suchstrategien für die Suche nach RCT in MEDLINE und EMBASE bestehen jeweils aus den zwei Blöcken Intervention und Studientyp. In den Cochrane-Datenbanken wurde nur der Block Intervention verwendet, eine Einschränkung auf die Indikation und den Studientyp wurde aufgrund der geringen Trefferzahl nicht vorgenommen. Die Suchen erfolgten ohne Einschränkungen der Sprache oder des Zeitraums. Für die Suche in MEDLINE und EMBASE wurden aktuell validierte Filter für RCT verwendet und so die Suche eingeschränkt (9). Die vollständigen Suchstrategien sind inklusive der Trefferzahl in Anhang 4-A dargestellt.

Die bibliografische Literaturrecherche identifizierte keine geeigneten RCT gemäß den formalen Kriterien für die Nutzenbewertung. Da kein Zusatznutzen für Faricimab basierend auf indirekten Vergleichen abgeleitet wird, wurde auf eine Recherche zu Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche verzichtet.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Die systematische Suche in Studienregistern nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 08.08.2022 entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) und im Studienregister clinicaltrials.gov durchgeführt. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, angepasst an die Syntax und die Filter- bzw. Auswahloptionen der Suchoberfläche des jeweiligen Studienregisters, verwendet. Weitere Einschränkungen in den Datenbanken wurden nicht vorgenommen.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B (Abschnitt 4-B1) dokumentiert, die Ergebnisse der Studienregistersuche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Über die systematischen Suchen in Literaturdatenbanken und Studienregistern wurden keine Studien identifiziert. Daher wurde eine Suche nach Ergebnisberichten im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) verzichtet.

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 –ergebnissen¹. 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

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

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 Website des G-BA wurde mittels des Suchfelds nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht. Die Suche ergab keine Treffer.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Die Selektion relevanter Studien erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. In einem ersten Schritt wurde die Relevanzbeurteilung anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel/Abstracts) bzw. der Studienregistereinträge durchgeführt. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen. Die verbleibenden Treffer wurden erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Arbeiten, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel/Abstracts im ersten Schritt nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet (Dokumentation der Ausschlussgründe siehe Anhang 4-C). Die Selektion anhand der einzelnen relevanten Endpunkte fand auf Volltextbasis statt. Beide Schritte wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, voneinander abweichende Bewertungen der beiden Reviewer wurden durch Diskussion geklärt. Für die Suche in Studienregistern wurde jeder Registereintrag ebenfalls unabhängig von zwei Reviewern beurteilt (Dokumentation der Ausschlussgründe siehe Anhang 4-D, Abschnitt 4-D1).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung des studienbezogenen und endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der Studienprotokolle, der statistischen Analysepläne und der Studienberichte.

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-Statements⁴ 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 ergänzend dargestellten RCT erfolgte entsprechend der durch den CONSORT-Statements vorgegebenen Standards. Auf Basis der Angaben in Studienprotokoll, Analyseplan, Studienbericht inklusive eventueller Addenda und zusätzlicher Analysen werden alle Informationen zum Studiendesign und zu den Ergebnissen extrahiert und in den vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert.

Es wurden die Items 2b bis 14 und das CONSORT-Flussdiagramm dargestellt. Die Items 2b-6 beschreiben das Ziel der Studie und deren Hypothesen, die Methodik inklusive Studiendesign, relevante Änderungen des Protokolls, der Studienpopulation, der Intervention und die erhobenen Zielgrößen mit klarer Definition. In den Items 7-12 wurde detailliert die Bestimmung der Fallzahl, die Randomisierungsmethode, die Verblindung und die Anwendung

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.

der statistischen Methoden zur Bewertung der Zielkriterien beschrieben. Darüber hinaus wurde in den Items 13 und 14 der Patientenfluss (inklusive des CONSORT Flow-Charts), die randomisierte und analysierte Patientenpopulation, die Gründe für einen Studienabbruch sowie der Zeitraum der Rekrutierung und Behandlung der Patienten zur Veranschaulichung detailliert erläutert. Die Angaben zur Beschreibung der Items wurden dem Studienprotokoll, Analyseplan, Studienbericht und den Addenda sowie zusätzlicher Analysen zu den jeweiligen Einzelstudien entnommen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der ergänzend dargestellten RCT entsprechend CONSORT ist in Anhang 4-E für jede Studie separat dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Mit den Studien TENAYA und LUCERNE liegen zwei doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudien der Phase III vor, welche die Wirksamkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Immunogenität sowie die optimale Behandlungsfrequenz von Faricimab untersuchen.

Die Studien hatten einen Beobachtungszeitraum von 112 Wochen. Die primäre Analyse wurde durchgeführt, sobald alle Patienten der globalen Rekrutierungsphase entweder die Studie bis zur Woche 48 (Jahr 1) abgeschlossen hatten oder vor der Woche 48 aus der Studie ausgeschieden waren, je nachdem, was später der Fall war. Die finale Analyse erfolgte, sobald alle Patienten der globalen Rekrutierungsphase entweder die Studie bis zur Woche 112 (Jahr 2)

abgeschlossen hatten oder frühzeitig aus der Studie ausgeschieden waren. Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse der finalen Analyse zu Jahr 2 in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt. Die Ergebnisse für das 1. Jahr werden im Anhang 4-G gezeigt.

Populationen

Die Studienpopulationen der in diesem Dossier ergänzend dargestellten RCT TENAYA und LUCERNE umfassen erwachsene Patienten mit nAMD.

Im Folgenden sind die Analysepopulationen der beiden Phase-III-Studien TENAYA und LUCERNE definiert. Dabei wird auf die präspezifizierten Populationen Full-Analysis-Set (FAS) (Wirksamkeitsendpunkte) und Safety-Evaluable (Verträglichkeitsendpunkte) eingegangen.

In diesem Nutzendossier berücksichtigte Populationen

Full-Analysis-Set (FAS-Population)

Die FAS-Population ist die primäre Analysepopulation, anhand derer die Auswertung der relevanten primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte vorgenommen wird. Sie umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie eine Dosis erhalten haben oder nicht. Die FAS-Population entspricht der im jeweiligen klinischen Studienbericht (CSR, Clinical study report) der Studien TENAYA und LUCERNE berichteten Intention to treat (ITT)-Population. Für die statistische Auswertung wurden die Patienten ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“).

Safety-Evaluable Population

Die Safety-Evaluable Population ist die Analysepopulation, anhand derer die Auswertung der relevanten Endpunkte zur Verträglichkeit vorgenommen wird. Sie umfasst alle Patienten, die mindestens eine IVT-Injektion eines aktiven Studienmedikaments (Faricimab oder Aflibercept) erhalten haben. Für die statistische Auswertung wurden die Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung zugeordnet. Wenn der Patient durch einen Fehler eine Kombination verschiedener aktiver Behandlungen im Studienauge erhielt (Faricimab und Aflibercept), war die Behandlungsgruppe des Patienten wie randomisiert.

Patientencharakteristika

Die folgenden demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika wurden in den Studien TENAYA und LUCERNE erhoben:

1) Demografische und allgemeine Charakteristika

- Alter (Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Ethnische Zugehörigkeit

- Geografische Region (Stratifikationsfaktor)
- Ethnie

2) Krankheitsspezifische Charakteristika

Okulare Charakteristika

- Studienauge
- Monate seit nAMD-Diagnose
- Baseline BCVA-Early Treatment Diabetic Retinopathy (ETDRS)-Buchstaben-Score (Stratifikationsfaktor)
- Baseline CST
- Defizit bei niedriger Leuchtdichte (LLD, Low-luminance deficit; Stratifikationsfaktor) und Sehschärfe bei niedriger Leuchtdichte
- Linsenstatus
- Abwesenheit von subretinaler und intraretinaler Flüssigkeit, sowie Abwesenheit einer Abhebung des Pigmentepithels (PED, Pigment epithelial detachment)
- Lokalisation, Typ und Gesamtfläche der choroidalen Neovaskularisation (CNV) durch Fluoreszenzangiographie (FFA, Fundus fluorescence angiography)

Nicht-okulare Charakteristika

- Raucher
- Body-Mass-Index (BMI)
- Blutdruck (systolisch und diastolisch)

Außerdem wurden Angaben zu Therapie- und Studienabbruchern gemacht (siehe dazu Anhang 4-E).

Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse aus den ergänzend dargestellten Studien zu den folgenden patientenrelevanten Endpunkten berichtet:

- Injektionsbedingter Behandlungsaufwand
 - Jeweiliger Anteil der Patienten im Faricimab-Arm auf einem Q8W-, Q12W- oder Q16W-Behandlungsintervall

- Anteil der Patienten im Faricimab-Arm, die ein Intervall von Q12W oder Q16W erreichten, ohne Verkürzung des Behandlungsintervalls unter Q12W
- Morbidität
 - BCVA
 - Veränderung der BCVA
 - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben
 - Anteil der Patienten, bei denen eine Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben vermieden werden kann
 - Ergänzende Morbiditätsendpunkte
 - Veränderung der CST
 - Anteil der Patienten mit Abwesenheit von IRF
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 Punkte Verbesserung im NEI VFQ-25 Composite Score und in den Subskalen
- Verträglichkeit
 - Generelle Verträglichkeit
 - Jegliche UE
 - UE nach Schweregrad (moderat, schwer)
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - UE, die zum Behandlungsabbruch führten
 - UE mit Todesfolge
 - Okulare UE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge)
 - Okulare SUE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge)
 - Spezifische Verträglichkeit
 - Ausgewählte okulare UE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge)

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI, Adverse events of special interest)
- Mortalität
 - Gesamtüberleben (abgebildet in der Domäne Verträglichkeit, unter den UE [UE mit Todesfolge])

Injektionsbedingter Behandlungsaufwand: Behandlungsintervall

Das Behandlungsintervall bei einer bestimmten Visite ist definiert als die bei dieser Visite getroffene Entscheidung über das Behandlungsintervall. Für detaillierte Informationen zu der Operationalisierung der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wird auf Abschnitt 4.3.1.3.1 verwiesen.

Die Häufigkeit der IVT-Injektionen stellt eine hohe Belastung für die Patienten dar. Studiendaten zeigen, dass geplante Therapietermine von nAMD-Patienten oft nur unzureichend wahrgenommen werden. Ein systematischer Review (n = 37 Studien) zeigt, dass bis zu 50 % der Patienten zu Monat 24 nach Therapiestart nicht adhären sind (10). Die PERSEUS-Studie bestätigte die schlechte Therapieadhärenz von nAMD Patienten im deutschen Praxisalltag und zeigte, dass nur 38 % der Patienten die Behandlung über den zweijährigen Beobachtungszeitraum aufrechterhielten (11). Eine verringerte Therapieadhärenz führt nachweislich zu einem langfristig reduzierten Behandlungserfolg (d. h. Verschlechterung der Sehschärfe) (12–15). Daher ist ein längere Wirkdauer von IVT-Interventionen von großer Bedeutung für den Therapieerfolg in dieser relativ alten und morbidem Patientenpopulation (16).

Die Gründe für die verminderte Therapieadhärenz in der Indikation sind multidimensional, und sind unter anderem durch die hohe Frequenz an Behandlungsbesuchen zu erklären (17–19). Patienten erfahren durch jeden Behandlungsbesuch eine hohe Belastung ihrer Lebensqualität, die zudem aufgrund des persistierenden Charakters der Erkrankung durch eine meist lebenslange Behandlung gekennzeichnet ist (20). Die Therapiebelastung kann sich in einer mit der IVOM assoziierten Angst, in Einschränkungen der Unabhängigkeit und Selbstständigkeit durch Fahruntauglichkeit und Abhängigkeit von Fremdhilfe widerspiegeln (10, 21–24). So zeigen qualitative Analysen, dass ein Großteil der Patienten über Angst im Zusammenhang mit der IVOM klagt, die allgemeiner Natur ist oder sich spezifisch auf mögliche Spätfolgen oder Nebenwirkungen wie z. B. okuläre Entzündungen bezieht (25, 26).

Das Behandlungsintervall, also die Häufigkeit der IVT-Injektionen, hat somit einen direkten Einfluss auf die Patienten und ist damit als patientenrelevant zu betrachten. Ein verlängertes Intervall bedeutet, dass seltener IVT-Injektionen benötigt werden. Jede IVT-Injektion weniger entlastet Patienten hinsichtlich der Angst vor der IVT-Injektion und damit einhergehenden potenziellen Nebenwirkungen sowie der Sorge vor Komplikationen und reduziert die Angewiesenheit auf die Unterstützung durch Angehörige. Folglich könnte die Bereitschaft zur Therapieadhärenz durch die Aussicht auf eine Reduktion der Eingriffe positiv beeinflusst werden, da die geringere Behandlungsbarriere es den Patienten auch langfristig erleichtert,

adhärent zu bleiben. Dies ist für die Aufrechterhaltung des Behandlungserfolges und damit dem langfristigen Erhalt der Sehkraft ausschlaggebend.

Morbidität: Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA)

Die Sehschärfe ist definiert als die Fähigkeit des Auges zwei Punkte getrennt voneinander wahrzunehmen und wird direkt durch die Funktion der Makula mit der Fovea centralis bestimmt (27). Für detaillierte Informationen zu der Operationalisierung der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wird auf Abschnitt 4.3.1.3.1 verwiesen.

Für Patienten ist die Sehschärfe ein relevanter Parameter, dessen Verbesserung und Erhalt von besonderer Bedeutung ist. Die Verbesserung der Sehschärfe steht in der initialen Therapiephase mit anti-VEGF-Wirkstoffen im Vordergrund, während der Erhalt der Sehfähigkeit aufgrund der chronischen Erkrankung als langfristiges Therapieziel ebenso von zentraler Bedeutung ist (28–30).

Die Veränderung der BCVA wird von den Zulassungsbehörden (EMA, FDA, Food and Drug Administration) als Wirksamkeitsendpunkt für die Zulassung, mit einer minimalen von dem Patienten wahrnehmbaren Veränderung von mindestens zehn ETDRS-Buchstaben gegenüber Baseline, akzeptiert (31, 32). Die Erhebung der BCVA mit Hilfe der ETDRS-Buchstaben-Tafel ist ein in ophthalmologischen klinischen Studien häufig verwendetes und anerkanntes Instrument, das als Maß der Funktionsfähigkeit des Auges bei Makulaerkrankungen herangezogen wird (31–33). Ein durchschnittlicher Gewinn von fünf bis sieben ETDRS-Buchstaben ist eine für den Patienten spürbare und damit klinisch relevante Verbesserung der Sehschärfe. Daraus lässt sich eine minimal important difference (MID) von zwei Zeilen ableiten, was einer Anzahl von zehn ETDRS-Buchstaben entspricht. Eine Vermeidung der Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben ist analog zu der Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 Buchstaben ebenfalls für den Patienten wahrnehmbar und demnach als patientenrelevant zu werten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in der Dossierbewertung von Aflibercept in der Indikation DMÖ (Projekt A14-32) einen Schwellenwert von zehn Buchstaben auf der ETDRS-Skala als MID zur Beurteilung der Verbesserung bzw. Vermeidung der Verschlechterung der Sehschärfe akzeptiert (34). Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zur Optischen Kohärenztomographie (OCT, Optical coherence tomography) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der nAMD und des DMÖ wurden die in der Bewertung herangezogenen klinischen Studien erhobene BCVA IQWiG und vom G-BA ebenfalls als patientenrelevant akzeptiert (30).

Insgesamt stellt eine Verbesserung bzw. die Stabilisierung der Sehschärfe eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA dar und ist damit unmittelbar patientenrelevant. Vom G-BA wurde die Patientenrelevanz des Endpunktes für das vorliegende Anwendungsgebiet bestätigt (30).

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Zentrale Subfelddicke (CST), Abwesenheit von IRF

Die CST ist definiert als Abstand zwischen der internen Grenzmembran (ILM, Internal limiting membrane) und des retinalen Pigmentepithels (RPE). Die Feststellung der Abwesenheit von IRF erfolgte über die Messung mittels okularer Bildgebung über SD-OCT. Für detaillierte Informationen zu der Operationalisierung der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wird auf Abschnitt 4.3.1.3.1 verwiesen.

Als wichtige klinische Parameter werden neben der Bewertung der Sehschärfe bildgebende Verfahren zur Beurteilung der nAMD regelhaft angewendet. Es ist bekannt, dass morphologische Veränderungen Indikatoren für das biologische Ansprechen auf eine Therapie sein können. Dabei sind insbesondere die Bestimmung der CST und IRF von hoher klinischer Relevanz und werden daher ergänzend dargestellt.

Studien zeigen, dass eine höhere Fluktuation der CST während einer anti-VEGF-Therapie mit einer schlechteren Sehschärfe (gemessen anhand BCVA) nach zwei Jahren Behandlung assoziiert ist und damit einen Indikator für den Behandlungserfolg darstellt (35, 36).

Das Vorhandensein von retinaler Flüssigkeit ist ein Hinweis auf eine Krankheitsaktivität (19). Jede retinale Flüssigkeitsansammlung, selbst wenn die Menge nicht kritisch ist, zeigt an, dass bei einem nAMD-Patienten eine Neovaskularisation aktiv ist und die Funktion langfristig nicht erhalten werden kann (37). Insbesondere das Vorhandensein von IRF führt zu schlechteren funktionellen Ergebnissen in der Sehschärfe (38–40). Für eine gute Langzeitprognose ist es deshalb entscheidend, retinale Flüssigkeit bestmöglich zu reduzieren (37, 41). Das Vorhandensein sowie die Veränderung von retinaler Flüssigkeit ist bei der nAMD daher einer der wichtigsten morphologischen Marker zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und dient als Grundlage für eine adäquate Therapiesteuerung (42, 43).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des NEI VFQ-25

Der NEI VFQ-25 Fragebogen ist ein Instrument zur Selbstbeurteilung der mit der Sehleistung verbundenen Lebensqualität und eignet sich damit zur Messung eines patientenberichteten Ereignisses (PRO, Patient reported outcome). Für detaillierte Informationen zu der Operationalisierung der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wird auf Abschnitt 4.3.1.3.1 verwiesen.

Eine verringerte Sehschärfe kann Patienten in verschiedenen Bereichen des alltäglichen Lebens beeinträchtigen und somit die Lebensqualität in negativer Weise beeinflussen (20). Gemäß Kapitel 5 § 3 Abs. 1 Verfo des G-BA ist eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität direkt als patientenrelevant einzustufen (3).

Der NEI VFQ-25 ist ein validiertes Messinstrument zur Erhebung der mit der Sehkraft-verbundenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei vielen chronischen Augenerkrankungen, einschließlich der nAMD (44–47). Der Fragebogen besteht aus 25 Fragen, welche die Grundlage für elf Subskalen darstellen, aus denen sich ein Gesamtscore (Composite

Score) berechnen lässt (44, 48). Durch seine Verwendung in klinischen Studien können alltagsrelevante Sehbeeinträchtigungen der Patienten abgebildet werden, die durch verschiedene Augenerkrankungen verursacht werden. In der IQWiG-Methodenbewertung zur OCT wurde die Auswertung des NEI VFQ-25 Gesamtscores als Parameter bezeichnet, welcher das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität adäquat abbildet (33). Für die Studien TENAYA und LUCERNE wurde eine Verbesserung des NEI VFQ-25 Gesamtscores mit einem Schwellenwert von ≥ 4 Punkten von Baseline zu Jahr 1 als Responder-Analyse prädefiniert. Zur Bestimmung einer klinisch relevanten Veränderung wird die $> 15\%$ Änderung der Skalenspannweite als vom IQWiG anerkanntes Maß als adäquat bewertet und daher im Dossier zur Auswertung herangezogen (8).

Verträglichkeit

Der Endpunkt Verträglichkeit wird anhand verschiedener UE-Analysen bewertet. UE sind jegliche nachteilige oder unbeabsichtigte medizinische Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Für detaillierte Informationen zu der Operationalisierung der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wird auf Abschnitt 4.3.1.3.1 verwiesen.

Die Darstellung allgemeiner, patientenrelevanter und therapeutisch bedeutsamer UE erlaubt eine möglichst umfassende Charakterisierung des Endpunkts Verträglichkeit. Die generelle Verträglichkeit beschreibt mehrere UE-Kategorien, wohingegen die spezifische Verträglichkeit vom Sponsor präspezifizierte UE und SUE sind, welche auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen zum Studienbeginn festgelegt wurden.

UE können eine direkte Übertragung der Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) auf in klinischen Studien messbare Endpunkte sein. In der Kategorie Verträglichkeit sind in erster Linie Aspekte für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, die für die Betroffenen direkt erfahrbar sind und daher als patientenrelevant erachtet werden können. Medizinisch und für den Patienten bedeutsame Verträglichkeitsendpunkte umfassen v. a. UE höherer Schweregrade (moderate und schwere UE), SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen. Milde UE, z. B. Abweichungen eines Laborparameters vom Normalwert, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden, stellen hingegen nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar.

Mortalität: Gesamtüberleben

Die Mortalität wird nach Kapitel 5 § 3 Abs.1 VerFO des G-BA als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und stellt in klinischen Studien einen klassischen Endpunkt dar. In der Ophthalmologie nimmt das Gesamtüberleben allerdings eine untergeordnete Rolle ein, da die zugrundeliegende Augenerkrankung in der Regel nicht zum Tod des Patienten führt. In ophthalmologischen klinischen Studien wird das Gesamtüberleben im Allgemeinen nicht als separater Endpunkt erhoben.

In den ergänzend dargestellten RCT TENAYA und LUCERNE wurde das Gesamtüberleben weder als primärer noch als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt erhoben. Die Anzahl der Todesfälle im Studienzeitraum wurde im Rahmen der Verträglichkeitsanalyse ausgewertet.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Für die ergänzende Darstellung werden die Studien TENAYA und LUCERNE herangezogen. Im Folgenden werden die verwendeten statistischen Methoden für die beiden Einzelstudien beschrieben. Zwischen den beiden Studien wird aufgrund des identischen Studiendesigns von keiner Heterogenität ausgegangen. Dementsprechend wird sich im Dossier auf die Ergebnisse der gepoolten Analyse der beiden Studien bezogen (Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.3). Die Ergebnisse der Einzelstudien sind im Anhang 4-G hinterlegt. Damit sind alle Ergebnisse der gepoolten Analyse und der Einzelstudien transparent dargestellt.

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zur Variable Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score zum Tag 1 (≥ 74 Buchstaben vs. $73\text{--}55$ Buchstaben vs. ≤ 54 Buchstaben), LLD-Status (< 33 Buchstaben und ≥ 33 Buchstaben) und geografische Region (USA und Kanada, Asien und Rest der Welt), bei ausreichender Fall- und Ereigniszahl zu Studienbeginn in das statistische Modell zur Schätzung der Effekte einbezogen. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorlagen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Analyse von metrischen Daten

Metrische Daten wurden mit einem gemischten Modell (MMRM, Mixed effect Model Repeat Measures) analysiert. Das Modell umfasste die folgenden Kovariablen: Behandlung, Visite, Behandlung*Visite, Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren für die Analyse der Einzelstudien und zusätzlich der Kovariablen Studie für die Analyse der gepoolten Daten. Visiten bei einer vorzeitigen Beendigung/Abbruch der Studie wurden auf die chronologisch nächste regulär geplanten Visite gemappt. Für die Analyse wurden alle Patienten, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert zu Jahr 1/Jahr 2 haben, berücksichtigt. Vergleiche zwischen dem Faricimab-Arm und dem Vergleichsarm wurden unter Verwendung eines composite contrast durchgeführt. In dem Modell für die Wirksamkeitsendpunkte sowie für PRO wurde der Mittelwert über die Zeit geschätzt. Zusätzlich wurde zur Quantifizierung des Behandlungseffekts die mittlere Differenz der Veränderung zu Baseline zwischen Arm A (Faricimab) vs. Arm B (Aflibercept) mit dem zugehörigen Standardfehler (SE, Standard error) dargestellt. Hedges' g wurde mithilfe von Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Dieses dient zusammen mit seinem 95 %-KI als standardisiertes Maß für den Behandlungseffekt. P-Werte mit einem Signifikanzniveau von 0,05 wurden basierend auf dem Likelihood-Ratio Test ermittelt.

Jahr 2:

Alle Visiten, in denen Daten zu den entsprechenden Endpunkten erhoben wurden, gingen bis einschließlich zu Woche 112 in die Analyse ein. Die Veränderung zu Baseline wird gemittelt über die Zeitpunkte Woche 104, 108 und 112 berechnet.

Jahr 1:

Alle Visiten, in denen Daten zu den entsprechenden Endpunkten erhoben wurden, gingen bis einschließlich zu Woche 48 in die Analyse ein. Die Veränderung zu Baseline wird gemittelt über die Zeitpunkte Woche 40, 44 und 48 berechnet.

Analyse binärer Endpunkte

Es wurden nur Patienten in die Analyse aufgenommen, für die mindestens ein Baseline- und ein weiterer Wert des entsprechenden Endpunktes erhoben wurde. Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (absolute Risikoreduktion [ARR], Odds Ratio [OR], relatives Risiko [RR]) und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt (8). Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird für das RR angegeben. Um den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten für das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu ermöglichen, wurden im Fall von $RR > 1$ und statistisch signifikanten Ergebnissen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich noch reverse relative Risiken (rRR) berechnet und in Anhang 4-G dargestellt.

Die oben aufgeführten Effektmaße wurden modellbasiert z. B. unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Für die Analyse von binären Endpunkten, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in das Modell einbezogen. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS[®] und der Prozedur GENMOD durchgeführt.

Jahr 2:

Es wurden zunächst der Mittelwert des Parameters der Patienten an den entsprechenden Zeitpunkten (Woche 104, 108 und 112) berechnet. Folgend wurde geprüft, ob die Bedingung (Response-Kriterium) erfüllt wurde.

Jahr 1:

Es wurden zunächst der Mittelwert des Parameters der Patienten an den entsprechenden Zeitpunkten (Woche 40, 44 und 48) berechnet. Folgend wurde geprüft, ob die Bedingung (Response-Kriterium) erfüllt wurde.

Über die Zeit:

Wenn der Patient die Bedingung (Responder Kriterium) an mindestens einem Zeitpunkt/einer Visite bis zu Woche 112 (Woche 48) erfüllt, wird er als Responder gewertet.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in dem Vergleich der Behandlungsarme wurde gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (8) mit den

empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (siehe Analyse binärer Endpunkte). Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht. Wegen der vergleichbaren Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z. B. Time-to-event [TTE]-Analyse) als nicht erforderlich erachtet.

Complete follow up (CFU):

Es wurden alle UE, die im Verlauf der Studie erhoben wurden, analysiert.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ 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.

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.

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

RCT stellen in der evidenzbasierten, klinischen Forschung das Studiendesign mit dem höchsten Evidenzgrad dar und werden der Evidenzklasse Ib zugeordnet. Den Goldstandard zur Bewertung von Ergebnissen klinischer Studien in der evidenzbasierten Medizin repräsentieren Metaanalysen bzw. gepoolte Analysen auf Basis von IPD, die auf methodisch hochwertigen und adäquaten RCT basieren. Die Bewertung der Ergebnisse von RCT anhand dieser Analysen wird der Evidenzklasse Ia zugeordnet und stellt damit die höchste Stufe der Evidenz dar (3, 8). Das vorliegende Dossier basiert auf zwei ergänzend dargestellten RCT (TENAYA und LUCERNE), denen ein in den wesentlichen Punkten übereinstimmender Prüfplan zugrunde lag.

Aufgrund des identischen Designs, der identischen Hypothesenstellung, identischer Prüfpläne sowie des gleichen Zeitraums der Durchführung der Studien ist eine gepoolte Analyse aus methodischen Gründen gerechtfertigt und es wird von homogenen Studienpopulationen ausgegangen.

Für die auf Basis von IPD gepoolte Analyse beider Studien wurden die gleichen statistischen Analysemethoden verwendet, wie diese im SAP bzw. den jeweiligen CSR beschrieben sind. Zusätzlich geht der Faktor Studie (Studie TENAYA und Studie LUCERNE) als fixer Effekt in alle statistischen Modelle ein, um eine mögliche Heterogenität in den Studienergebnissen zu bestimmen. Für die Studien war eine konfirmatorische Analyse ausschließlich auf Basis patientenindividueller Daten beider Studien vorgesehen. Eine gepoolte Analyse wurde über einen separaten SAP präspezifiziert. Die Ergebnisse der gepoolten Analyse (2-Jahresdaten) sind in der Summary of Clinical Efficacy (SCE) und der Summary of Clinical Safety (SCS) zusammengefasst. Diese Unterlagen wurden nicht bei der EMA eingereicht, da diese zum Zeitpunkt des Zulassungsverfahrens noch nicht vorlagen.

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

Somit wurden alle patientenrelevanten Endpunkte mit denselben statistischen Modellen wie unter Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben auf Basis von IPD gepoolt zusammengefasst und mit denselben Effektmaßen dargestellt.

Zur Bewertung der Homogenität, der in den beiden Studien beobachteten Therapieeffekte, wird unter Verwendung von IPD jeweils der p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) berechnet und in Anhang 4-G dargestellt. Die präsentierten Ergebnisse basieren auf zwei RCT (TENAYA und LUCERNE), denen ein identischer Prüfplan zugrunde lag. Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität über alle herangezogenen Endpunkte vor.

Einzelstudienergebnisse

Eine separate Darstellung der Studien in Abschnitt 4.3.1.3.1 ist wegen des identischen Studiendesigns und der Homogenität der Studien nicht erfolgt. Die Bewertung basiert primär auf den gepoolten Analysen. Die Ergebnisse der Einzelstudien TENAYA und LUCERNE können in Anhang 4-G eingesehen werden. Damit sind alle Ergebnisse der gepoolten Analyse und der Einzelstudien transparent dargestellt.

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.

Nicht zutreffend.

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 4.3.1.3.1.1.1).

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.

Nach klinischem Studienprotokoll und SAP vorgesehene Subgruppen werden im Rahmen der CONSORT-Tabelle detailliert beschrieben (siehe dazu Tabelle 4-50 und Tabelle 4-51).

Im Rahmen der ergänzenden Darstellung der gepoolten Analyse der Studien TENAYA und LUCERNE wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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 ist¹².

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

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.*
- *Genauere 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.

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 4-3: 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
AVENUE NCT02484690	nein	ja	abgeschlossen	36 Wochen (Auswertung primärer Endpunkt zu Woche 24)	<u>Arm A:</u> Faricimab, 1,5 mg IVT, Q4W <u>Arm B:</u> Faricimab, 6 mg IVT, Q4W <u>Arm C:</u> Faricimab, 6 mg IVT, Q4W für die ersten 4 Dosen, gefolgt von Q8W bis Woche 28 <u>Arm D:</u> Ranibizumab, 0,5 mg IVT, Q4W <u>Arm E:</u> Ranibizumab, 0,5 mg + Faricimab 6 mg IVT, Q4W
STAIRWAY NCT03038880	nein	ja	abgeschlossen	12 Monate (Auswertung primärer Endpunkt zu Woche 40)	<u>Arm A:</u> 6 mg Faricimab IVT, Q12W <u>Arm B:</u> 6 mg Faricimab IVT, Q16W <u>Arm C:</u> 0.5 mg Ranibizumab IVT, Q4W
TENAYA NCT03823287	ja	ja	abgeschlossen	112 Wochen (Auswertung primärer Endpunkt zu Jahr 1)	<u>Arm A:</u> 6 mg Faricimab IVT, bis zu Q16W <u>Arm B:</u> 2 mg Aflibercept, Q8W
LUCERNE NCT03823300	ja	ja	abgeschlossen	112 Wochen (Auswertung primärer Endpunkt zu Jahr 1)	<u>Arm A:</u> 6 mg Faricimab IVT, bis zu Q16W <u>Arm B:</u> 2 mg Aflibercept, Q8W
Abkürzungen: IVT = Intravitreal; Q4W = alle 4 Wochen; Q8W = alle 8 Wochen, Q12W = alle 12 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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.

Der Stand der Tabelle 4-3 ist der 08.08.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AVENUE	A2: Intervention nicht gemäß Fachinformation verabreicht; A3: Komparator; A5: Studiendauer zu kurz
STAIRWAY	A2: Intervention nicht gemäß Fachinformation verabreicht; A3: Komparator
TENAYA	A3: Komparator nicht gemäß Fachinformation verabreicht
LUCERNE	A3: Komparator nicht gemäß Fachinformation verabreicht

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

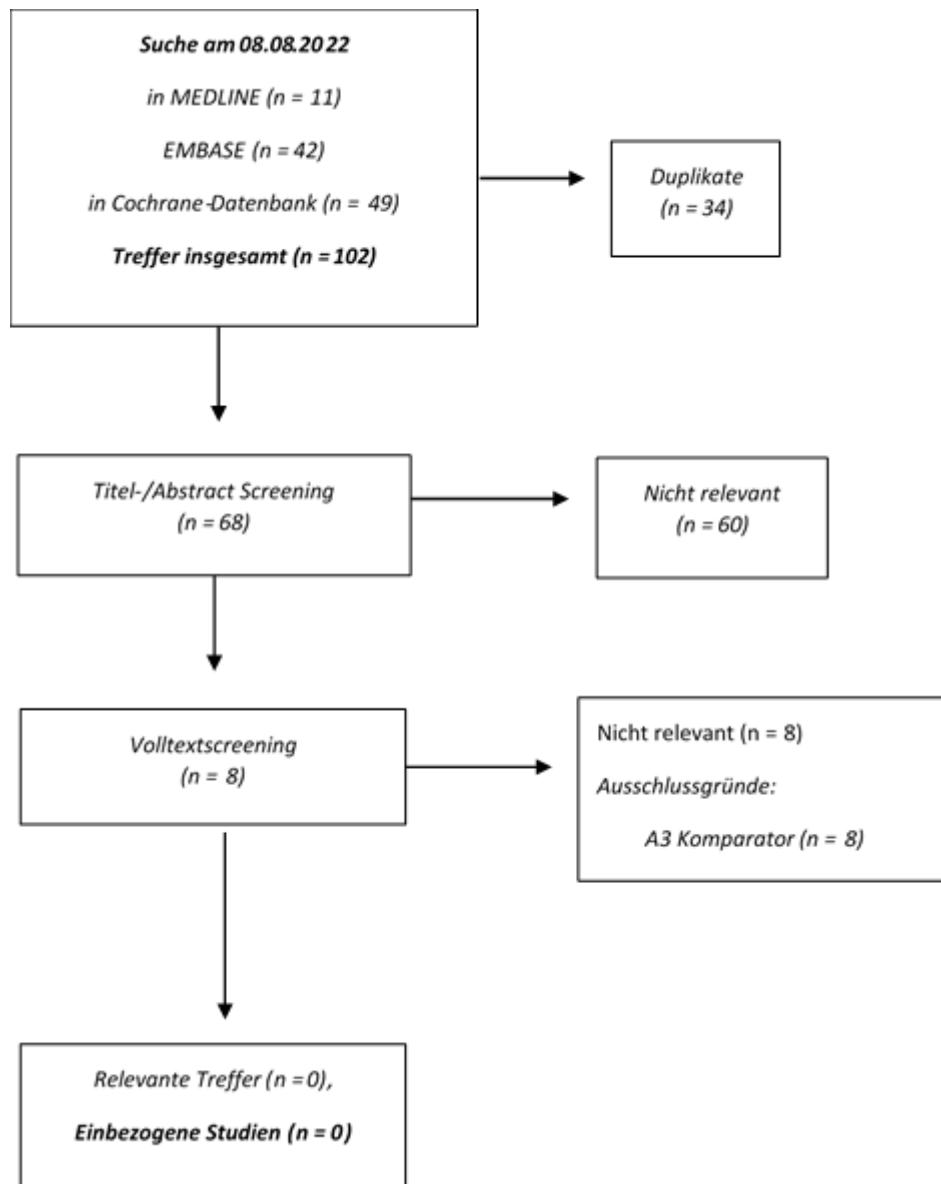


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Faricimab

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien für den direkten Vergleich wurde am 08.08.2022 in MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Die Suche in MEDLINE und EMBASE erfolgte mit einem validierten RCT-Filter. Es wurde keine Einschränkung der Sprache oder des Zeitsegmentes vorgenommen. Die vollständigen Suchstrategien sind inklusive der Trefferzahl in Anhang 4-A dargestellt. Die bibliografische Literaturrecherche identifizierte insgesamt 102 Zitationen (11 in MEDLINE, 42 in EMBASE und 49 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 34 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte.

Selektion relevanter Studien

Die nach Deduplikation verbliebenen 68 Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden anhand von vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.4.2) ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Prüfern unabhängig voneinander selektiert. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen (n = 60). Die verbliebenen Publikationen, die möglicherweise von Relevanz sein könnten (n = 8), wurden im Volltext anhand der prädefinierten Kriterien von zwei Prüfern unabhängig voneinander auf Relevanz geprüft. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diese diskutiert und geklärt. Insgesamt wurde keiner der Treffer als relevant eingestuft. Die Phase-III-Studien TENAYA und LUCERNE mit Faricimab wurden formal ausgeschlossen, da das Einschlusskriterium Komparator nicht erfüllt wurde. In den Studien wurde Aflibercept nicht gemäß der aktuellen Empfehlung in der Fachinformation verabreicht (6). Der vollständige Screening-Prozess ist im Fluss-Diagramm in Abbildung 4-1 dargestellt.

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 4-3) 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 4-5: 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)
Nicht zutreffend				
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 4-5 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.

Die Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ergab keine relevanten Treffer. Stand der Informationen in Tabelle 4-5 ist der 08.08.2022.

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 4-3) 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 4-6: 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 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-6 ist der 08.08.2022.

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 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	ge-sponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
TENAYA^e	ja	ja	nein	ja (49–52)	ja (53–56)	ja (57–59)
LUCERNE^e	ja	ja	nein	ja (50, 60–62)	ja (63–65)	ja (59, 66, 67)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Studien, die ergänzend dargestellt werden</p>						

Die bibliografische Recherche und Suche in Studienregistern/-ergebnisdatenbanken sowie auf der Website des G-BA ergab keine Treffer zur Beantwortung der Fragestellung. Wie im Abschnitt 4.2.2 erläutert, werden die Ergebnisse der gepoolten Analyse aus den RCT TENAYA und LUCERNE ergänzend dargestellt.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-8: 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
TENAYA	RCT, aktiv-kontrolliert, doppelt-maskiert, multizentrisch, parallel, 1:1 Randomisierung, Phase III	Erwachsene Patienten mit nAMD	<p>Arm A: 6,0 mg Faricimab IVT, bis zu Q16W Initial 4 Injektionen alle 4 Wochen für die ersten 4 Dosen; abhängig von Krankheitsaktivität zu Woche 20/24 Erweiterung des Schemas bis zu Q16W bis zu Woche 60, danach PTI-Schema bis zu Woche 108 (n = 334)</p> <p>Arm B: 2,0 mg Aflibercept IVT, Q8W Initial 3 Injektionen alle 4 Wochen bis Woche 20, gefolgt von Erhaltungsinjektionen alle 8 Wochen bis Woche 108 (n = 337)</p>	<p><u>Screening Phase:</u> Tag -28 bis -1</p> <p><u>Behandlungszeitraum</u> 108 Wochen</p> <p><u>1. Datenschnitt:</u> Jahr 1 26.10.2020</p> <p><u>2. Datenschnitt:</u> Woche 60 19.01.2021</p> <p><u>3. Datenschnitt:</u> Jahr 2 24.03.2022</p> <p><u>Studienende:</u> 18.01.2022^c</p>	<p>Weltweit an 149 Studienzentren in den folgenden 15 Ländern/Regionen (Anzahl Zentren): Deutschland (3), Italien (3), Israel (5), Japan (29), Kanada (9), Mexiko (3), Niederlande (2), Polen (7), Russische Föderation (3), Schweiz (2), Spanien (8), Türkei (3), Ungarn (4), Vereinigtes Königreich (15), Vereinigte Staaten (53)</p> <p><u>Zeitraum der Durchführung:</u> 19.02.2019– 18.01.2022^c</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der BCVA von Baseline zu Jahr 1^a <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der BCVA von Baseline über die Zeit; Jeweiliger Anteil der Patienten mit einem Gewinn/Vermeidung des Verlusts von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline über die Zeit und zu Jahr 2^b • Behandlungsintervall im Faricimab-Arm • CST • Abwesenheit von IRF • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25) • Verträglichkeit
LUCERNE	RCT, aktiv-kontrolliert, doppelt-maskiert, multizentrisch, parallel, 1:1	Erwachsene Patienten mit nAMD	<p>Arm A: 6,0 mg Faricimab IVT, bis zu Q16W Initial 4 Injektionen alle</p>	<p><u>Screening Phase:</u> Tag -28 bis -1</p> <p><u>Behandlungszeitraum</u></p>	<p>Weltweit an 122 Studienzentren in den folgenden 20 Ländern/Regionen</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der BCVA von Baseline zu Jahr 1^a <p><u>Patientenrelevante sekundäre</u></p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	Randomisierung, Phase III		<p>4 Wochen für die ersten 4 Dosen; abhängig von Krankheitsaktivität zu Woche 20/24 Erweiterung des Schemas bis zu Q16W bis zu Woche 60, danach PTI-Schema bis zu Woche 108 (n = 331)</p> <p>Arm B: 2,0 mg Aflibercept IVT, Q8W Initial 3 Injektionen alle 4 Wochen bis Woche 20, gefolgt von Erhaltungsinjektionen alle 8 Wochen bis Woche 108 (n = 327)</p>	<p>108 Wochen</p> <p><u>1. Datenschnitt:</u> Jahr 1 05.10.2020</p> <p><u>2. Datenschnitt:</u> Woche 60 28.12.2020</p> <p><u>3. Datenschnitt:</u> Jahr 2 23.03.2022</p> <p><u>Studienende:</u> 07.01.2022^c</p>	<p>(Zentren): Argentinien (7), Australien (9), Brasilien (2), Bulgarien (2), Dänemark (2), Deutschland (4), Frankreich (9), Hong Kong (2), Italien (6), Koreanische Republik (8), Polen (4), Portugal (2), Österreich (2), Russische Föderation (4), Singapur (2), Spanien (6), Taiwan (3), Türkei (4), Ungarn (3), Vereinigte Staaten (41)</p> <p><u>Zeitraum der Durchführung:</u> 11.03.2019– 07.01.2022^c</p>	<p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BCVA: Veränderung der BCVA von Baseline über die Zeit; Jeweiliger Anteil der Patienten mit einem Gewinn/Vermeidung des Verlusts von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2^b • Behandlungsintervall im Faricimab-Arm • CST • Abwesenheit von IRF • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25) • Verträglichkeit
<p>a: gemittelt über die Visiten zu den Wochen 40, 44 und 48, b: gemittelt über die Visiten zu den Wochen 92, 96 und 100, c: Letzer Patient, letzte Visite</p> <p>Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; CNV = Choroidale Neovaskularisation; CST = Zentrale Subfelddicke; IRF = Intraretinale Flüssigkeit; IVT = Intravitreal; nAMD = Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item Version; PTI = Personalisiertes Behandlungsintervall; Q4W = alle 4 Wochen; Q8W = alle 8 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Faricimab	Aflibercept	Behandlungscharakteristika
TENAYA	6,0 mg IVT-Injektionen Faricimab Q4W für die ersten 4 Dosen danach abhängig von der Krankheitsaktivität zu Woche 20/24 Beibehaltung oder Verlängerung des Intervalls (Q8W-Q16W) bis Woche 60, folgend PTI (Q8W-Q16W) bis Woche 108 bzw. Scheininjektionen ^a	2,0 mg IVT-Injektionen Aflibercept Q8W bzw. Scheininjektionen	In der Studie wurden Patienten eingeschlossen, die eine therapienaive nAMD aufwiesen. Daher bestand keine Vorbehandlung hinsichtlich der Erkrankung. <u>Prä- und Post-Behandlung</u> Bei allen drei Behandlungsarten (Faricimab, Aflibercept und Scheininjektion) wurden die gleichen Prä- und Post-Behandlungen vorgenommen.
LUCERNE	6,0 mg IVT-Injektionen Faricimab Q4W für die ersten 4 Dosen, danach abhängig von der Krankheitsaktivität zu Woche 20/24 Beibehaltung oder Verlängerung des Intervalls (Q8W-Q16W) bis Woche 60, folgend PTI (Q8W-Q16W) bis Woche 108 bzw. Scheininjektionen ^a	2,0 mg IVT-Injektionen Aflibercept Q8W bzw. Scheininjektionen	Bei der Prä-Behandlung wurde das Auge mit einem der folgenden Anästhetika betäubt: <ul style="list-style-type: none"> • Anästhesie durch Proparacain- oder Tetracain-basierte Mittel • Anästhesie durch subkonjunktivale Injektion von Lidocain • Anästhesie durch Lidocain-Gel <u>Folgende Post-Behandlungen wurden durchgeführt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Antimikrobielle Augentropfen, die in das Studienauge eingeträufelt werden • Fingerzähltest (\pm 15 Minuten) Handbewegungs- und Lichtwahrnehmungstests • IOP-Messungen nach der Behandlung (30 ± 15 Minuten)
a: Die Scheininjektion ahmt eine IVT-Injektion nach, wobei das stumpfe Ende einer leeren Spritze an das anästhesierte Auge gedrückt wird			
Abkürzungen: IOP = Intraokularer Druck; IVT = Intravitreal; nAMD = Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration; PTI = Personalisiertes Behandlungsintervall; Q4W = alle 4 Wochen; Q8W = alle 8 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen			

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographische und allgemeine Charakteristika zu Studienbeginn aus RCT TENAYA und LUCERNE sowie der gepoolten Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population

Baseline Charakteristikum	LUCERNE		TENAYA		Pooled	
	Faricimab (N = 331)	Aflibercept (N = 327)	Faricimab (N = 334)	Aflibercept (N = 337)	Faricimab (N = 665)	Aflibercept (N = 664)
Geografische Region, n (%)						
n	331	327	334	337	665	664
Rest der Welt	161 (48,6)	162 (49,5)	126 (37,7)	127 (37,7)	287 (43,2)	289 (43,5)
USA und Kanada	135 (40,8)	132 (40,4)	182 (54,5)	184 (54,6)	317 (47,7)	316 (47,6)
Asien	35 (10,6)	33 (10,1)	26 (7,8)	26 (7,7)	61 (9,2)	59 (8,9)
Alter ^a (Jahre)						
n	331	327	334	337	665	664
Mittelwert (SD)	74,8 (8,4)	76,1 (8,6)	75,9 (8,6)	76,8 (8,8)	75,4 (8,5)	76,4 (8,7)
Median (Min–Max)	75,0 (50–95)	76,0 (50–95)	77,0 (50–99)	77,0 (51–95)	76,0 (50–99)	77,0 (50–95)
Geschlecht, n (%)						
n	331	327	334	337	665	664
Männlich	127 (38,4)	139 (42,5)	143 (42,8)	126 (37,4)	270 (40,6)	265 (39,9)
Weiblich	204 (61,6)	188 (57,5)	191 (57,2)	211 (62,6)	395 (59,4)	399 (60,1)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)						
n	331	327	334	337	665	664
Nicht-hispanisch oder -Latino	287 (86,7)	274 (83,8)	304 (91,0)	309 (91,7)	591 (88,9)	583 (87,8)
Hispanisch oder Latino	35 (10,6)	46 (14,1)	25 (7,5)	25 (7,4)	60 (9,0)	71 (10,7)
Nicht berichtet	4 (1,2)	4 (1,2)	3 (0,9)	1 (0,3)	7 (1,1)	5 (0,8)
Unbekannt	5 (1,5)	3 (0,9)	2 (0,6)	2 (0,6)	7 (1,1)	5 (0,8)

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

Baseline Charakteristikum	LUCERNE		TENAYA		Pooled	
	Faricimab (N = 331)	Aflibercept (N = 327)	Faricimab (N = 334)	Aflibercept (N = 337)	Faricimab (N = 665)	Aflibercept (N = 664)
Ethnie, n (%)						
n	331	327	334	337	665	664
Kaukasisch	278 (84,0)	270 (82,6)	303 (90,7)	302 (89,6)	581 (87,4)	572 (86,1)
Asiatisch	38 (11,5)	34 (10,4)	26 (7,8)	28 (8,3)	64 (9,6)	62 (9,3)
Unbekannt	12 (3,6)	17 (5,2)	3 (0,9)	2 (0,6)	15 (2,3)	19 (2,9)
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (0,6)	5 (1,5)	0	3 (0,9)	2 (0,3)	8 (1,2)
Ureinwohner Amerika oder Alaska	1 (0,3)	0	1 (0,3)	2 (0,6)	2 (0,3)	2 (0,3)
Mehrere	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	1 (0,2)	1 (0,2)
a: Alter bei Randomisierung Abkürzungen: n = Anzahl; SD = Standardabweichung Quelle: Anhang 4-G						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Okulare Charakteristika (Studienauge) und nicht okulare Charakteristika zu Studienbeginn aus RCT TENAYA und LUCERNE sowie der gepoolten Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population

Baseline Charakteristikum	LUCERNE		TENAYA		Pooled	
	Faricimab (N = 331)	Aflibercept (N = 327)	Faricimab (N = 334)	Aflibercept (N = 337)	Faricimab (N = 665)	Aflibercept (N = 664)
Okulare Charakteristika (Studienauge)						
Studienauge, n (%)						
n	331	327	334	337	665	664

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

Baseline Charakteristikum	LUCERNE		TENAYA		Pooled	
	Faricimab (N = 331)	Aflibercept (N = 327)	Faricimab (N = 334)	Aflibercept (N = 337)	Faricimab (N = 665)	Aflibercept (N = 664)
Rechts	168 (50,8)	170 (52,0)	166 (49,7)	178 (52,8)	334 (50,2)	348 (52,4)
Links	163 (49,2)	157 (48,0)	168 (50,3)	159 (47,2)	331 (49,8)	316 (47,6)
Monate seit AMD-Diagnose						
n	317	315	314	323	631	638
Mittelwert (SD)	3,2 (14,5)	1,7 (4,5)	1,5 (4,8)	1,1 (2,7)	2,4 (10,8)	1,4 (3,7)
Median (Min–Max)	0,6 (0–187)	0,7 (0–51)	0,6 (0–62)	0,6 (0–32)	0,6 (0–187)	0,7 (0–51)
Unbekannt	14	12	20	14	34	26
Zeit seit AMD Diagnose Kategorien, n (%)						
n	331	327	334	337	665	664
0–10 Tage	77 (23,3)	63 (19,3)	62 (18,6)	63 (18,7)	139 (20,9)	126 (19,0)
10–31 Tage	144 (43,5)	145 (44,3)	186 (55,7)	183 (54,3)	330 (49,6)	328 (49,4)
1–3 Monate	56 (16,9)	75 (22,9)	45 (13,5)	63 (18,7)	101 (15,2)	138 (20,8)
4–6 Monate	19 (5,7)	17 (5,2)	13 (3,9)	6 (1,8)	32 (4,8)	23 (3,5)
> 6 Monate	21 (6,3)	15 (4,6)	8 (2,4)	8 (2,4)	29 (4,4)	23 (3,5)
Unbekannt	14 (4,2)	12 (3,7)	20 (6,0)	14 (4,2)	34 (5,1)	26 (3,9)
BCVA (ETDRS-Buchstaben)						
n	331	327	334	337	665	664
Mittelwert (SD)	58,7 (14,0)	58,9 (13,3)	61,3 (12,5)	61,5 (12,9)	60,0 (13,3)	60,2 (13,1)
Median (Min–Max)	61,0 (24–78)	61,0 (24–78)	65,0 (26–78)	65,0 (24–78)	63,0 (24–78)	63,0 (24–78)
Fehlend/Ungültig	0	0	0	0	0	0

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

Baseline Charakteristikum	LUCERNE		TENAYA		Pooled	
	Faricimab (N = 331)	Aflibercept (N = 327)	Faricimab (N = 334)	Aflibercept (N = 337)	Faricimab (N = 665)	Aflibercept (N = 664)
BCVA (ETDRS-Buchstaben) Kategorien,						
n	331	327	334	337	665	664
≥ 74 (20/32 oder besser)	45 (13,6)	39 (11,9)	47 (14,1)	52 (15,4)	92 (13,8)	91 (13,7)
73–55 (zwischen 20/40 und 20/80)	181 (54,7)	183 (56,0)	200 (59,9)	201 (59,6)	381 (57,3)	384 (57,8)
≤ 54 (20/80 oder schlechter)	105 (31,7)	105 (32,1)	87 (26,0)	84 (24,9)	192 (28,9)	189 (28,5)
Fehlend/ Ungültig	0	0	0	0	0	0
Sehschärfe bei niedriger Leuchtdichte (Buchstaben)						
n	327	327	331	333	658	660
Mittelwert (SD)	33,6 (16,2)	33,2 (16,8)	36,0 (15,6)	35,3 (16,4)	34,8 (16,0)	34,2 (16,6)
Median (Min–Max)	33,0 (0–68)	31,0 (0–74)	34,0 (2–78)	36,0 (0–74)	33,0 (0–78)	33,5 (0–74)
Fehlend/Nicht durchgeführt	4	0	3	4	7	4
LLD (Buchstaben)						
n	327	327	331	333	658	660
Mittelwert (SD)	25,0 (12,6)	25,8 (13,5)	25,3 (12,9)	26,1 (13,2)	25,1 (12,7)	25,9 (13,3)
Median (Min–Max)	23 (-8–62)	25 (-49–73)	24 (-24–66)	24 (-9–62)	24 (-24–66)	24 (-49–73)
Fehlend/Nicht durchgeführt	4	0	3	4	7	4

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

Baseline Charakteristikum	LUCERNE		TENAYA		Pooled	
	Faricimab (N = 331)	Aflibercept (N = 327)	Faricimab (N = 334)	Aflibercept (N = 337)	Faricimab (N = 665)	Aflibercept (N = 664)
LLD-Kategorien (Buchstaben; (Stratifikations-faktor)						
< 33	238 (71,9)	234 (71,6)	236 (70,7)	235 (69,7)	474 (71,3)	469 (70,6)
≥ 33	89 (26,9)	93 (28,4)	95 (28,4)	98 (29,1)	184 (27,7)	191 (28,8)
Fehlend/Ungültig	4 (1,2)	0	3 (0,9)	4 (1,2)	7 (1,1)	4 (0,6)
Linsenstatus						
n	331	327	334	337	665	664
Phakisch	191 (57,7)	186 (56,9)	193 (57,8)	185 (54,9)	384 (57,7)	371 (55,9)
Pseudophakisch	140 (42,3)	141 (43,1)	141 (42,2)	152 (45,1)	281 (42,3)	293 (44,1)
Aphakisch	0	0	0	0	0	0
Andere	0	0	0	0	0	0
CST (ILM-RPE ^a in µm)						
n	327	323	328	332	655	655
Mittelwert (SD)	353,1 (120,1)	359,0 (131,1)	360,5 (124,1)	356,1 (107,0)	356,8 (122,1)	357,5 (119,4)
Median (Min–Max)	323,0 (133–1.011)	329,0 (161–1.158)	331,5 (124–987)	333,5 (148–879)	329 (124–1.011)	333 (148–1.158)
Fehlend/Nicht durchgeführt	4	4	6	5	10	9
Abwesenheit von IRF, n (%)						
n	326	325	327	334	653	659
Ja	184 (55,6)	171 (52,3)	181 (54,2)	177 (52,5)	365 (54,9)	348 (52,4)
Nein	142 (42,9)	154 (47,1)	146 (43,7)	157 (46,6)	288 (43,3)	311 (46,8)

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

Baseline Charakteristikum	LUCERNE		TENAYA		Pooled	
	Faricimab (N = 331)	Aflibercept (N = 327)	Faricimab (N = 334)	Aflibercept (N = 337)	Faricimab (N = 665)	Aflibercept (N = 664)
Abwesenheit von SRF, n (%)						
n	328	325	329	332	657	657
Ja	107 (32,3)	103 (31,5)	113 (33,8)	107 (31,8)	220 (33,1)	210 (31,6)
Nein	221 (66,8)	222 (67,9)	216 (64,7)	225 (66,8)	437 (65,7)	447 (67,3)
Abwesenheit von PED, n (%)						
n	328	326	329	334	657	660
Ja	24 (7,3)	28 (8,6)	29 (8,7)	26 (7,7)	53 (8,0)	54 (8,1)
Nein	304 (91,8)	298 (91,1)	300 (89,8)	308 (91,4)	604 (90,8)	606 (91,3)
CNV-Lokalisation mittels FFA, n (%)						
n	331	327	334	337	665	664
Subfoveal	209 (63,1)	191 (58,4)	201 (60,2)	186 (55,2)	410 (61,7)	377 (56,8)
Juxtafoveal	73 (22,1)	84 (25,7)	88 (26,3)	88 (26,1)	161 (24,2)	172 (25,9)
Extrafoveal	42 (12,7)	43 (13,1)	41 (12,3)	55 (16,3)	83 (12,5)	98 (14,8)
Fehlend/Nicht durchgeführt	7 (2,1)	9 (2,8)	4 (1,2)	8 (2,4)	11 (1,7)	17 (2,6)
CNV-Typ mittels FFA, n (%)						
n	331	327	334	337	665	664
Okkult	171 (51,7)	139 (42,5)	177 (53,0)	174 (51,6)	348 (52,3)	313 (47,1)
Klassisch	98 (29,6)	109 (33,3)	84 (25,1)	73 (21,7)	182 (27,4)	182 (27,4)
Minimal klassisch	30 (9,1)	31 (9,5)	32 (9,6)	30 (8,9)	62 (9,3)	61 (9,2)
RAP	14 (4,2)	15 (4,6)	14 (4,2)	27 (8,0)	28 (4,2)	42 (6,3)
Prädominant klassisch	6 (1,8)	16 (4,9)	17 (5,1)	19 (5,6)	23 (3,5)	35 (5,3)

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

Baseline Charakteristikum	LUCERNE		TENAYA		Pooled	
	Faricimab (N = 331)	Aflibercept (N = 327)	Faricimab (N = 334)	Aflibercept (N = 337)	Faricimab (N = 665)	Aflibercept (N = 664)
Fehlend/Nicht durchgeführt	7 (2,1)	9 (2,8)	4 (1,2)	8 (2,4)	11 (1,7)	17 (2,6)
PCV	5 (1,5)	8 (2,4)	6 (1,8)	6 (1,8)	11 (1,7)	14 (2,1)
Gesamtfläche der CNV-Läsion mittels FFA (mm ²)						
n	328	320	330	330	658	650
Mittelwert (SD)	4,7 (4,7)	4,3 (4,3)	4,7 (4,8)	4,5 (4,1)	4,7 (4,8)	4,4 (4,2)
Median (Min–Max)	3,2 (0–28)	2,9 (0–24)	3,2 (0–35)	3,4 (0–21)	3,2 (0–35)	3,2 (0–24)
Fehlend/Nicht durchgeführt	3	7	4	7	7	14
Nicht-okulare Charakteristika						
Raucher-Status						
n	331	327	334	337	665	664
Nie geraucht	162 (48,9)	166 (50,8)	151 (45,2)	166 (49,3)	313 (47,1)	332 (50,0)
Ehemaliger Raucher	110 (33,2)	110 (33,6)	141 (42,2)	126 (37,4)	251 (37,7)	236 (35,5)
Aktueller Raucher	59 (17,8)	51 (15,6)	42 (12,6)	45 (13,4)	101 (15,2)	96 (14,5)
BMI						
n	329	325	333	334	662	659
Mittelwert (SD)	27,6 (5,7)	28,1 (5,9)	27,9 (5,6)	27,7 (5,3)	27,8 (5,6)	27,9 (5,6)
Median (Min–Max)	26,6 (17–58)	27,2 (17–63)	27,2 (17–56)	27,3 (17–51)	27 (17–58)	27,2 (17–63)
Fehlend/Nicht durchgeführt	2	2	1	3	3	5
Systolischer Blutdruck (mmHg)						
n	328	326	334	337	662	663
Mittelwert (SD)	133,6 (15,8)	133,2 (13,4)	135,1 (16,7)	135,7 (16,0)	134,3 (16,3)	134,5 (14,8)

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

Baseline Charakteristikum	LUCERNE		TENAYA		Pooled	
	Faricimab (N = 331)	Aflibercept (N = 327)	Faricimab (N = 334)	Aflibercept (N = 337)	Faricimab (N = 665)	Aflibercept (N = 664)
Median (Min–Max)	132 (100–187)	133 (99–168)	135 (92–177)	135 (93–178)	133 (92–187)	134 (93–178)
Fehlend/Nicht durchgeführt	3	1	0	0	3	1
Diastolischer Blutdruck (mmHg)						
n	328	326	334	337	662	663
Mittelwert (SD)	77,0 (9,8)	76,6 (8,8)	76,5 (9,6)	77,9 (9,2)	76,8 (9,7)	77,3 (9,0)
Median (Min–Max)	78 (49–100)	78 (47–97)	77 (53–104)	79 (49–99)	77 (49–104)	78 (47–99)
Fehlend/Nicht durchgeführt	3	1	0	0	3	1

a: CST (ILM-RPE) ist definiert als Abstand zwischen der internen Grenzmembran (ILM) und des retinalen Pigmentepithels (RPE)

Abkürzungen: AMD = Altersabhängige Makuladegeneration; BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; BMI = Body-Mass-Index; CNV = Choroidale Neovaskularisation; CST = Zentrale Subfelddicke; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FFA = Fluoreszenzangiographie; IRF = Intraretinale Flüssigkeit; LLD = Defizit bei niedriger Leuchtdichte; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; PED = Abhebung des Pigmentepithels; PCV = Polypoidale choroidale Vaskulopathie; RAP = Retinale angiomatöse Proliferation; SD = Standardabweichung; SRF = Subretinale Flüssigkeit

Quelle: Anhang 4-G

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.

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Faricimab gegenüber der ZVT Aflibercept konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden. Die Zulassungsstudien TENAYA und LUCERNE werden aus formalen Gründen ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.2.2). Dessen ungeachtet sieht Roche einen hohen Stellenwert in den Daten, welche in den Studien TENAYA und LUCERNE generiert wurden, und stellt diese ergänzend dar.

TENAYA und LUCERNE

Design der Studien

Die beiden Studien TENAYA und LUCERNE sind zwei-armige, doppelt-maskierte, aktiv-kontrollierte, randomisierte, multizentrische, internationale Phase-III-Studien. Die Studien haben das gleiche Design und wurden im gleichen Zeitraum durchgeführt. Das Ziel der beiden Studien ist die Bewertung der Wirksamkeit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Immunogenität und optimale Behandlungsfrequenz von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept bei erwachsenen Patienten mit nAMD. Eingeschlossene Patienten mussten entsprechend der Einschlusskriterien eine diagnostizierte (über OCT-A oder FFA), behandlungsnaive nAMD aufweisen und mindestens 50 Jahre oder älter zu Tag 1 sein. Die CNV-Läsion musste subfoveal sein oder eine subfoveale Komponente aufweisen und die BCVA mindestens 78 bis einschließlich 24 Buchstaben betragen.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte im 1:1 Verhältnis in den Faricimab- oder Aflibercept-Arm der Studien. Die Randomisierung wurde unter Berücksichtigung der Baselinewerte des BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score (≥ 74 Buchstaben, 73–55 Buchstaben und ≤ 54 Buchstaben), LLD-Score (< 33 Buchstaben und ≥ 33 Buchstaben) und geographischer Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und Rest der Welt) stratifiziert.

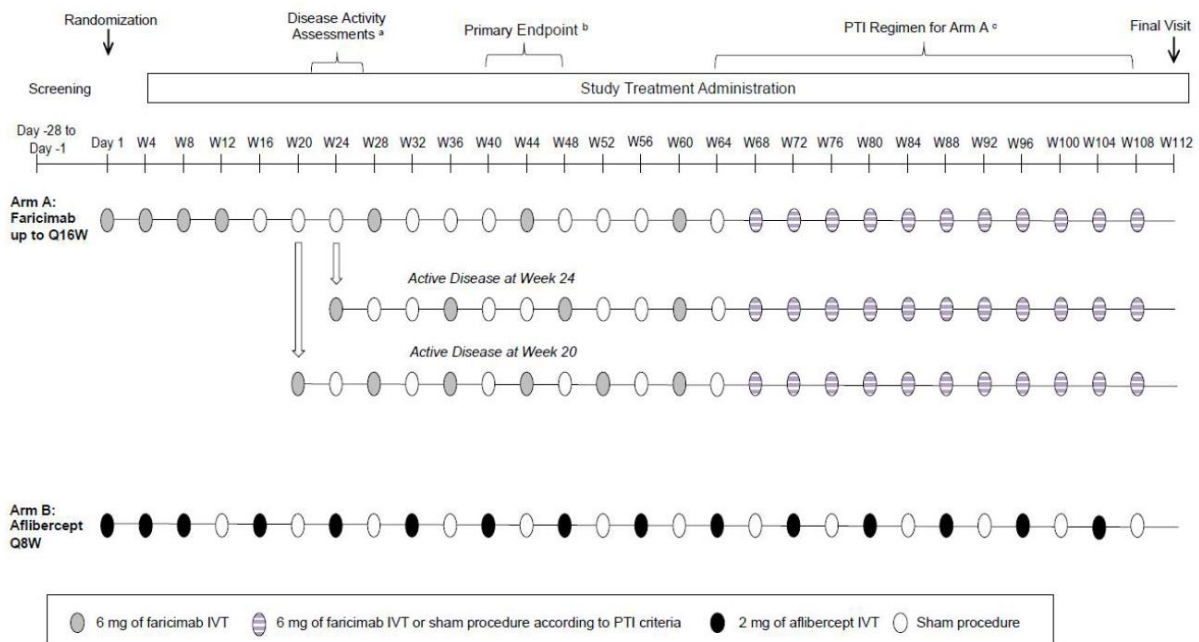


Abbildung 4-2: Studienschema der Studien TENAYA und LUCERNE

BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVT = Intravitreal; PTI = Personalisiertes Behandlungsintervall; Q8W = alle 8 Wochen; Q12W = alle 12 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen; W = Woche. ^a Zu den Wochen 20 und 24 wird bei den Patienten eine Bewertung der Krankheitsaktivität durchgeführt. Patienten mit anatomischen und funktionellen Anzeichen von Krankheitsaktivität zu diesen Zeitpunkten erhalten eine Q8W- oder eine Q12W-Dosierung anstelle der Q16W-Dosierung. ^b Der primäre Endpunkt ist die Veränderung der BCVA gegenüber Baseline (bewertet anhand der ETDRS-Buchstaben-Tafel bei einer Startdistanz von vier Metern), basierend auf einem Durchschnitt der Wochen 40, 44 und 48. ^c Ab Woche 60 (wenn alle Patienten in Arm A das Studienmedikament voraussichtlich erhalten werden) werden die Patienten in Arm A nach einem PTI-Dosierungsschema behandelt (zwischen Q8W und Q16W).

TENAYA

Für die Studie TENAYA wurden 989 Patienten gescreent. 318 Patienten wurden dabei ausgeschlossen, dies mehrheitlich aufgrund von Nichterfüllung der Einschlusskriterien (216 Patienten). Insgesamt wurden 671 Patienten mit nAMD aus 15 Ländern und 149 Zentren 1:1 in die Studie randomisiert: 334 Patienten zum Faricimab-Arm und 337 Patienten zum Aflibercept-Arm. Der erste Patient wurde am 19. Februar 2019 randomisiert und der letzte Patient am 19. November 2019 in die Studie eingeschlossen.

LUCERNE

Für die Studie LUCERNE wurden 1.012 Patienten gescreent. 354 Patienten wurden dabei ausgeschlossen, dies mehrheitlich aufgrund von Nichterfüllung der Einschlusskriterien (227 Patienten). Insgesamt wurden 658 Patienten mit nAMD an 122 Zentren in 20 Ländern 1:1 in die Studie randomisiert: 331 Patienten zum Faricimab-Arm und 327 Patienten zum Aflibercept-Arm. Der erste Patient wurde am 11. März 2019 randomisiert und der letzte Patient am 01. November 2019 in die Studie eingeschlossen.

Studienmedikation

Studienarm A – Faricimab

Patienten, die in Arm A (Faricimab) randomisiert wurden, erhielten initial 4 IVT-Injektionen 6 mg Faricimab in einem Q4W Intervall. In Woche 20 und Woche 24 erfolgte eine protokolldefinierte Bewertung der Krankheitsaktivität der Patienten im Faricimab-Arm und die Patienten wurden wie folgt beschrieben bis zu Woche 60 je nach Krankheitsaktivität behandelt:

- Bewertung der Krankheitsaktivität zu Woche 20:
 - Patienten mit einer aktiven Erkrankung wurden mit einem Q8W-Schema bis zu Woche 60 weiterbehandelt (d. h. Injektionen zu Woche 20, 28, 36, 44, 52 und 60).
- Bewertung der Krankheitsaktivität zu Woche 24:
 - Patienten mit einer aktiven Erkrankung zu diesem Zeitpunkt (ausgenommen solche, die bereits zu Woche 20 eine aktive Erkrankung aufwiesen und das Q8W-Schema erhielten) wurden mit einem Q12W-Behandlungsschema behandelt (d. h. Injektionen zu Woche 24, 36, 48 und 60).
 - Patienten ohne aktive Erkrankung wurden mit einem Q16W-Schema behandelt (d. h. Injektionen zu Woche 28, 44 und 60).

Die Bewertung der Krankheitsaktivität erfolgte basierend auf den nachstehend genannten Kriterien:

- Erhöhung des CST-Wertes um $\geq 50 \mu\text{m}$ im Vergleich zum durchschnittlichen CST-Wert der letzten zwei geplanten Besuche (Woche 12 und 16 für die Bewertung in Woche 20 und Woche 16 und 20 für die Bewertung in Woche 24) **oder**
- Erhöhung des CST-Wertes um $\geq 75 \mu\text{m}$ im Vergleich zum niedrigsten CST-Wert, der bei einem der beiden vorangegangenen planmäßigen Besuche **oder**
- Abnahme um ≥ 5 Buchstaben in der BCVA im Vergleich zum durchschnittlichen BCVA-Wert bei den vorangegangenen zwei Besuchen aufgrund von nAMD-Krankheitsaktivität (wie vom Prüfarzt bestimmt) **oder**
- Abnahme um ≥ 10 Buchstaben in der BCVA im Vergleich zum höchsten BCVA-Wert, der bei einer der bei einem der vorangegangenen zwei Besuche aufgrund von nAMD-Krankheitsaktivität (wie vom Prüfarzt bestimmt) **oder**
- Vorhandensein einer neuen Makulablutung (nach Feststellung des Prüfarztes), aufgrund von nAMD-Krankheitsaktivität

Zusätzliche Überlegungen in Woche 24: Wenn in Woche 24 eine signifikante nAMD-Krankheitsaktivität auftrat, welche die oben genannten Kriterien nicht erfüllte, die aber nach Ansicht des Prüfarztes eine Behandlung rechtfertigen würde, erhielten die Patienten, die in den Faricimab-Arm randomisiert wurden, nach Benachrichtigung durch den Sponsor, in Woche 24 6 mg Faricimab und wurden weiterhin im Q12W-Schema behandelt. Patienten, die in den Faricimab-Arm randomisiert wurden und in Woche 20 die Kriterien für die Krankheitsaktivität erfüllen, blieben in ihrem Q8W-Dosierungsschema und erhielten in Woche 24 keine Behandlung.

Ab Woche 60 (wenn alle Patienten ihren geplanten Studienbesuch hatten) bis zu Woche 108 wurden alle Patienten in einem PTI-Dosierungsschema (zwischen Q8W und Q16W) behandelt. Ab diesem Zeitpunkt wurde das Dosierungsintervall basierend auf OCT, BCVA und der klinischen Beurteilung, die bei den Besuchen zur Dosierung des Studienmedikaments vorgenommen wurden, verlängert, reduziert oder beibehalten. Die Entscheidung zur Verlängerung, zur Beibehaltung und zur Verkürzung des Intervalls basierte auf den in Tabelle 4-12 dargestellten Kriterien.

Tabelle 4-12: Algorithmus für das personalisierte Behandlungsintervall

Dosierungsintervall	Kriterien
Intervall um 4 Wochen verlängert (bis maximal Q16W)	<ul style="list-style-type: none"> • Stabile CST^a im Vergleich zum Durchschnitt der letzten zwei Studienbesuchen mit Medikamentendosierung und kein Anstieg $\geq 50 \mu\text{m}$ CST (im Vergleich zur niedrigsten Messung zum Dosierungsbesuch) und • Keine Abnahme in der BCVA^b um ≥ 5 Buchstaben im Vergleich zum Mittelwert der letzten beiden Studienbesuche mit Medikamentendosierung und keine Abnahme in der BCVA^b um ≥ 10 Buchstaben im Vergleich zur höchsten Messung zum Studienbesuch mit Medikamentendosierung und • Keine neue Makulablutung^c
Intervall reduziert (bis auf ein Minimum von Q8W) Wenn eines der Kriterien erfüllt ist, wird der Abstand um 4 Wochen reduziert. Wenn zwei oder mehr Kriterien erfüllt sind oder ein Kriterium eine neue Makulablutung enthält, wird das Intervall auf ein Q8W-Intervall reduziert. ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Zunahme der CST um $\geq 50 \mu\text{m}$ im Vergleich zum Durchschnitt aus den letzten beiden Studienbesuchen mit Medikamentendosierung oder $\geq 75 \mu\text{m}$ verglichen mit der niedrigsten Messung an Studienbesuchen mit Medikamentendosierung oder • Verringerung in der BCVA^b um ≥ 5 Buchstaben im Vergleich zum Durchschnitt der letzten beiden Studienbesuche mit Medikamentendosierung oder Abnahme um ≥ 10 Buchstaben in der BCVA^b im Vergleich zur höchsten Messung bei der Messung an Studienbesuchen mit Medikamentendosierung oder • Neue Makulablutung^c
Intervall beibehalten	Wenn die Kriterien zur Verlängerung oder Verkürzung der Intervalle nicht zutreffen.

Dosierungsintervall	Kriterien
	<p>a: Stabilität ist definiert als eine Änderung des CST von weniger als 30 µm.</p> <p>b: Die Veränderung in der BCVA sollte auf die Aktivität der nAMD-Krankheit zurückzuführen sein (wie vom Prüfarzt bestimmt).</p> <p>c: Bezieht sich auf eine Makulablutung, die auf die Aktivität der nAMD zurückzuführen ist (wie vom Prüfarzt bestimmt).</p> <p>d: Patienten, deren Behandlungsintervall um 8 Wochen von Q16W auf Q8W verkürzt wird, dürfen während der Studie nicht zu einem Q16W-Intervall zurückkehren.</p> <p>Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; CST = Zentrale Subfelddicke; nAMD = Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration; Q8W = alle 8 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen.</p>

Studienarm B – Aflibercept

Die Behandlung bestand aus 3 initialen Injektionen (2,0 mg Aflibercept Q4W bis Woche 8 gefolgt von Erhaltungsinjektionen, die alle 8 Wochen verabreicht wurden (2,0 mg Aflibercept Q8W zwischen Woche 16 und Woche 104).

Studienvisiten

Beide Behandlungsarme (Faricimab und Aflibercept) behielten die Q4W-Studienvisiten während der 112-wöchigen Studiendauer bei.

Scheinbehandlung

Um die Maskierung der randomisierten Behandlungsarme zu erhalten, wurde bei den Patienten der beiden Behandlungsgruppen eine Scheinbehandlung bei den Studienvisiten durchgeführt, wenn sie nicht mit Faricimab oder Aflibercept entsprechend dem Behandlungsplan ihres Studienarms behandelt wurden. Die Scheinbehandlung ist ein Verfahren, das eine IVT-Injektion imitiert und bei dem das stumpfe Ende einer leeren Spritze (ohne Nadel) gegen das anästhesierte Auge gedrückt wird.

Studienziel und Endpunkte

Primäres Studienziel ist die Bewertung der Auswirkung von Faricimab auf die BCVA

Endpunkte sind u. A.:

Primärer Endpunkt:

- Veränderung in der BCVA von Baseline zu Jahr 1

Patientenrelevante sekundäre Endpunkte

- Veränderung der BCVA
- Anteil der Patienten mit Gewinn von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA
- Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 in der BCVA vermieden werden kann

- Anteil der Patienten im Faricimab-Arm mit einem Q8W-, Q12W- oder Q16W-Behandlungsintervall
- Veränderung der CST
- Anteil der Patienten mit Abwesenheit von IRF
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Veränderung des NEI VFQ-25
- Verträglichkeit

Studienphasen

Die Studien bestanden aus einer Screening-, einer Behandlungs- sowie einer Nachbeobachtungsphase.

Screeningphase:

Die Screeningphase dauerte von Tag -28 bis Tag -1 vor Studienbeginn.

Behandlungsphase:

Die Behandlungsphase begann mit dem ersten Tag, an dem die Patienten die Studienmedikation erhielten. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgt gemäß Protokoll über 108 Wochen.

Nachbeobachtungsphase:

Nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation wurden alle Patienten hinsichtlich der Verträglichkeit weiter beobachtet, bis ein während der Studiendauer aufgetretenes UE als aufgelöst oder stabil vom Prüfarzt bewertet wurde. Hinsichtlich des Follow-up von SUE, welche in Verbindung mit der Studienmedikation oder Studienverfahren standen, sollte jede Anstrengung unternommen werden diese nachzuverfolgen, bis ein finales Ergebnis dazu vorlag.

Datenanalyse

TENAYA

1. Datenschnitt vom 26. Oktober 2020 (Präspezifizierte Datenanalyse für den primären Endpunkt Veränderung der BCVA von Baseline zu Jahr 1)
2. Datenschnitt vom 28. Dezember 2020 (Zusätzliche Datenanalyse auf Anforderung der EMA)
3. Datenschnitt vom 24. März 2022 (2-Jahresdaten)

LUCERNE

1. Datenschnitt vom 05. Oktober 2020 (Präspezifizierte Datenanalyse für den primären Endpunkt Veränderung der BCVA von Baseline zu Jahr 1)

2. Datenschnitt vom 19. Januar 2021 (Zusätzliche Datenanalyse auf Anforderung der EMA)
3. Datenschnitt vom 23. März 2022 (2-Jahresdaten)

Alle Analysen in diesem Nutzendossier wurden auf Basis des 3. Datenschnitts durchgeführt.

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen wurden für die Studien definiert:

FAS-Population

Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und entspricht der im jeweiligen Studienbericht beschriebenen ITT-Population. Für Analysen, die auf dieser Patientenpopulation basieren, werden die Patienten nach der Behandlung gruppiert, die bei der Randomisierung zugewiesen wurde.

Per-Protocol-Population

Die Per-Protocol-Population ist definiert als alle in die Studie randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und bei denen keine schwerwiegende Protokollverletzung vorliegt, die sich auf die Bewertung der Wirksamkeit oder die Bestimmung des Behandlungsintervalls auswirken. Für Analysen, die sich auf diese Patientenpopulation beziehen, werden die Patienten nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung gruppiert. Erhält ein Patient irrtümlich eine Kombination verschiedener aktiver Studienmedikamente (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge, wird die Behandlungsgruppe des Patienten wie randomisiert sein.

Safety-Evaluable-Population

Die für die Verträglichkeit auswertbare Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Injektion der aktiven Studienbehandlung (Faricimab oder Aflibercept) erhalten haben. Für Analysen, die auf dieser Patientenpopulation basieren, werden die Patienten nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung gruppiert.

Erhält ein Patient irrtümlich eine Kombination verschiedener aktiver Studienmedikamente (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge, wird die Behandlungsgruppe des Patienten wie randomisiert sein.

Studienpopulationen

Zusammengefasste Patientencharakteristika der FAS-Population der Studien TENAYA und LUCERNE

Insgesamt ergab sich in der gepoolten Analyse der FAS-Population der Studien TENAYA und LUCERNE eine Anzahl von 665 randomisierten Patienten im Faricimab-Arm und 664 randomisierten Patienten im Aflibercept-Arm.

Die demographischen Merkmale waren über beide Studien vergleichbar. Das mittlere Alter war zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar mit 75,4 Jahren (SD 8,5) und

76,4 Jahren (SD 8,7). Mit 59,4 % und 60,1 % überwog der Anteil der Frauen in beiden Studienarmen. Die meisten Patienten waren kaukasischer Abstammung (87,4 % vs. 86,1 %) und waren zumeist aus der geografischen Region „Rest der Welt“ (43,2 % vs. 43,5 %) oder aus den Vereinigten Staaten/Kanada (47,7 % vs. 47,6 %). Weniger als 10 % der Patienten in beiden Studienarmen kam aus Asien (9,2 % vs. 8,9 %).

Die Betrachtung der okularen Charakteristika des Studienauges ergab ebenso eine Vergleichbarkeit der beiden Studienarme. Die Verteilung der Zuordnung des Studienauges (rechts oder links) war in den beiden Behandlungsarmen etwa jeweils gleich verteilt mit 50,2 % im Faricimab-Arm vs. 52,4 % im Aflibercept-Arm für das rechte Auge und 49,8 % vs. 47,6 % für das linke Auge. Die meisten Patienten erhielten ihre Diagnose der nAMD zwischen 10-31 Tagen vor Studienbeginn (49,6 % vs. 49,4 %) und wiesen einen vergleichbaren mittleren BCVA-Score von 60,0 Buchstaben (SD 13,3) vs. 60,2 Buchstaben (SD 13,1) zu Baseline auf. Gemäß Stratifikation waren die meisten Patienten in der Kategorie 73–55 Buchstaben eingeteilt mit 57,3 % vs. 57,8 %. Die Sehschärfe bei niedriger Leuchtdichte betrug im Mittel einen vergleichbaren Wert von 34,8 Buchstaben (SD 16,0) vs. 34,2 Buchstaben (SD 16,6). Die LLD war in beiden Studienarmen vergleichbar mit im Mittel 25,1 Buchstaben (SD 12,7) vs. 25,9 Buchstaben (SD 13,3). Die CST (ILM-RPE) Baseline Werte waren zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls vergleichbar und wiesen einen Mittelwert von 356,8 µm (SD 122,1) im Faricimab-Arm und 357,5 µm (SD 119,4) im Aflibercept-Arm auf. Etwa die Hälfte der Patienten (54,9 % vs. 52,4 %) wies zu Baseline keine IRF auf und ca. ein Drittel der Patienten (33,1 % vs. 31,6 %) hatte keine SRF. Die überwiegende Mehrheit wies eine PED auf (90,8 % vs. 91,3 %).

Die CNV-Lokalisation war bei etwa zwei Drittel der Patienten in beiden Behandlungsarmen subfoveal (61,7 % vs. 56,8 %) und die Einteilung nach CNV-Typen mittels FFA ergab bei den meisten Patienten eine okkulte CNV (52,3 % vs. 47,1 %) oder eine klassische CNV (27,4 % vs. 27,4 %). Die Gesamtfläche der CNV-Läsion mittels FFA betrug im Mittel 4,7 mm² (SD 4,8) im Faricimab-Arm und 4,4 mm² (SD 4,2) im Aflibercept-Arm.

Die nicht-okularen Charakteristika der Patienten waren in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die meisten Patienten waren aktive oder ehemalige Raucher: Ein Anteil von 15,2 % (Faricimab-Arm) bzw. 14,5 % (Aflibercept-Arm) waren aktive Raucher und 37,7 % im Faricimab-Arm bzw. 35,5 % im Aflibercept-Arm waren als ehemalige Raucher erfasst worden. Der BMI der Patienten lag im Durchschnitt bei 27,8 kg/m² (SD 5,6) im Faricimab-Arm und 27,9 kg/m² (SD 5,6) im Aflibercept-Arm. Die Bestimmung des Blutdrucks (systolisch und diastolisch) ergab ebenso vergleichbare Mittelwerte in beiden Studienarmen mit 134,3 mmHg (SD 16,3) zu 76,8 mmHg (SD 9,7) im Faricimab-Arm und 134,5 mmHg (SD 14,8) zu 77,3 mmHg (SD 9,0) im Aflibercept-Arm.

In der Gesamtschau zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der gepoolten Analyse der Studien TENAYA und LUCERNE in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TENAYA	ja	ja	ja	nein ^a	ja	ja	niedrig
LUCERNE	ja	ja	ja	nein ^a	ja	ja	niedrig
a: Behandelnde Person war nicht verblindet; Verblindetes Prüfpersonal führte die Endpunkterhebung durch							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien TENAYA und LUCERNE erfolgte die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch ein Interactive voice/web response system (IxRS). Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Die Randomisierung erfolgte in einem 1:1 Verhältnis zu den Behandlungsarmen Faricimab oder Aflibercept unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score (≥ 74 Buchstaben, 73–55 Buchstaben und ≤ 54 Buchstaben), LLD-Score (< 33 Buchstaben und ≥ 33 Buchstaben) und geografische Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und Rest der Welt) und es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet.

Bei den Studien TENAYA und LUCERNE handelt es sich um multizentrische doppelt-maskierte, randomisierte aktiv-kontrollierte Parallelgruppen-Studien der Phase III. Die Patienten waren während der gesamten Studie und bis zum Studienabschluss hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Um die Verblindung zwischen den Behandlungsgruppen aufgrund des unterschiedlichen Behandlungsschemas sicherzustellen, wurden bei allen Patienten jeweils alle 4 Wochen geplante Studienvisiten über die Dauer der Studien von 112 Wochen durchgeführt, zu denen sie gemäß ihres Behandlungsplans bei zutreffenden

Besuchen (Visiten, zu denen sie keine Injektion mit Faricimab bzw. Aflibercept erhielten) eine Scheininjektion erhielten.

Mindestens ein Prüfarzt wurde als Behandlungsadministrator benannt und war für die Behandlungszuweisung der Patienten nicht verblindet. Dieser Prüfarzt führte die Studienbehandlung durch, sowie die Sehtests nach der Behandlung (Fingerzähltest und ggf. Handbewegungs- und/oder Lichtwahrnehmungstests) und wenn zutreffend die Behandlung von UE, die während oder kurz nach der Verabreichung der Studienbehandlung auftraten. Die Bewertung dieser UE wurde nicht durch den behandelnden Arzt vorgenommen, sondern durch den verblindeten Prüfarzt. Mindestens ein Prüfarzt wurde als begutachtender Arzt benannt. Er oder sie war verblindet für die Behandlungszuweisung der Patienten und beurteilte alle Untersuchungen vor der Behandlung sowie alle Untersuchungen, die beim Screening, an Tag sieben und bei der endgültigen Studienuntersuchung oder beim Besuch zum vorzeitigen Studienabbruch durchgeführt wurden. Der begutachtende Arzt beurteilte auch die Ursache aller UE, die vom behandelnden Arzt gemeldet wurden. Weiterhin war ebenso ein BCVA-Prüfer benannt, der für den zugewiesenen Behandlungsarm als auch für die Position des Studienauges (rechts oder links) verblindet war. Damit wurde die Verblindung derjenigen sichergestellt, welche die Zielgrößen in den Studien erhoben haben.

Von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung kann ausgegangen werden, da alle dargestellten Analysen im SAP präspezifiziert wurden oder auf der Verfahrensordnung des G-BA beruhen. Der Abgleich der jeweiligen Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und den Publikationen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Auch sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, die Studien verblindet waren und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert wurden. Das Verzerrungspotenzial wird daher für die Studien TENAYA und LUCERNE als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Endpunkt	TENAYA	LUCERNE
Injektionsbedingter Behandlungsaufwand		

Endpunkt	TENAYA	LUCERNE
Behandlungsintervall	ja	ja
Morbidität		
Bestkorrigierte Sehschärfe	ja	ja
Ergänzende Morbiditätsendpunkte		
Zentrale Subfelddicke	ja	ja
Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
NEI VFQ-25	ja	ja
Verträglichkeit	ja	ja
Mortalität	ja ^a	ja ^a
a: in der Domäne Verträglichkeit abgebildet (UE mit Todesfolge)		
Abkürzungen: NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item version		

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

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

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.

4.3.1.3.1.1 Injektionsbedingter Behandlungsaufwand – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Behandlungsintervall – RCT

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Behandlungsintervall

Studie	Operationalisierung
TENAYA/ LUCERNE	<p>Definition und Instrument: Die Erfassung des Anteils der Patienten im Faricimab-Arm auf einem Q8W-, Q12W- und Q16W-Schema wurde in den Studien TENAYA und LUCERNE als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt definiert. Das Behandlungsintervall bei einem bestimmten Besuch ist definiert als die bei diesem Besuch getroffene Entscheidung über das Behandlungsintervall.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Das Behandlungsintervall der Patienten im Faricimab-Arm wurde anhand der zu jeder Studienvisite erhobenen Behandlung mit Faricimab zu Woche 24 und ab Woche 60 berechnet.</p> <p>Analysepopulation: FAS-Population</p> <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Datenschnitt: 24.03.2022 (TENAYA)/23.03.2022 (LUCERNE)</p> <p>Analysezeitpunkte: Eine detaillierte Definition von Jahr 1 und Jahr 2 für die verschiedenen Analysen befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Hauptanalyse: Jeweiliger Anteil der Patienten im Faricimab-Arm auf einem Q8W-, Q12W- und Q16W-Intervall bis zu Jahr 2 (zu Woche 24 und in einem 4-wöchentlichen Abstand ab Woche 60 bis Woche 112).</p> <p>Der Anteil der Patienten im Faricimab-Arm, welche das jeweilige Response-Kriterium zu den jeweiligen Zeitpunkten erfüllen, wurde nicht-adjustiert mittels deskriptiver Statistik ermittelt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Es gingen nur Patienten in die Analyse ein, welche die Studie bis zur jeweiligen Visite nicht abgebrochen haben und zum jeweiligen Zeitpunkt einen Wert aufwiesen. Das Behandlungsintervall bei einer bestimmten Visite ist definiert als die bei dieser Visite getroffene Entscheidung über das Behandlungsintervall. Die Grundlage für die Entscheidung bildet der Algorithmus, der im Abschnitt 4.3.1.2.1 gemäß Studienprotokoll beschrieben ist (51, 61).</p> <p>Imputation und Zensierung: Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Die primäre Analyse wurde entsprechend der Treatment policy strategy ausgewertet (68).</p> <p>Zusätzliche Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten auf einem Behandlungsintervall von Q12W oder Q16W ohne Verkürzung des Behandlungsintervalls unter Q12W zu Jahr 2 im Faricimab-Arm <p>Der Anteil der Patienten im Faricimab-Arm, welche das jeweilige Response-Kriterium zu Woche 112 erfüllten, wurden nicht-adjustiert mittels deskriptiver Statistik ermittelt. Es gingen nur Patienten in die Analyse ein, welche die Studie (vor Woche 112) nicht abgebrochen haben.</p>

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Behandlungsintervall 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
TENAYA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LUCERNE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Behandlungsintervall im Faricimab-Arm wurde gemäß den Vorgaben im Studienprotokoll anhand eines präspezifizierten Algorithmus gemäß der nAMD-Krankheitsaktivität eingestellt. Das IxRS stellte dazu basierend auf der Beurteilung der relativen Veränderung der CST und der absoluten Veränderung in der BCVA im Vergleich zur Referenz-CST bzw. -BCVA und der klinischen Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den verblindeten Prüfarzt das Behandlungsintervall ein. Die zugrunde liegenden CST-Werte wurden von maskiertem Personal des zentralen Lesezentrums basierend auf den zu jeder Visite vom Studienzentrum zugesendeten OCT-Bildern ermittelt und in das IxRS eingegeben. Die ETDRS-BCVA-Werte,

die vom verblindeten BCVA-Prüfer erhoben wurden, wurden vom Studienpersonal vor Ort in das IxRS eingegeben. Das IxRS konnte das Dosierungsintervall des Studienmedikaments in 4-wöchentlichen Schritten auf ein Maximum von Q16W und ein Minimum von Q8W einstellen. Die Treatment policy strategy wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Behandlungsintervall wird als niedrig eingestuft.

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

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind wegen des identischen Studiendesigns und der Homogenität der Studien in Anhang 4-G dargestellt. Die gepoolte Analyse auf Basis von IPD wird hier als Hauptanalyse dargestellt.

Weitere Details zur Rationale der Darstellung der Ergebnisse siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Hauptanalyse

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Anteil der Patienten auf einem Q8W-, Q12W- oder Q16W-Behandlungsintervall bis zu Jahr 2 im Faricimab-Arm aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE

Gepoolte Analyse	Faricimab (N = 665)			
	Patienten N	Q8W	Q12W	Q16W
Visite		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 24	650	142/650 (21,8)	219/650 (33,7)	289/650 (44,5)
Woche 60	607	127/607 (20,9)	201/607 (33,1)	279/607 (46,0)
Woche 64	602	152/602 (25,2)	160/602 (26,6)	290/602 (48,2)
Woche 68	596	155/596 (26,0)	139/596 (23,3)	302/596 (50,7)
Woche 72	592	144/592 (24,3)	143/592 (24,2)	305/592 (51,5)
Woche 76	589	158/589 (26,8)	85/589 (14,4)	346/589 (58,7)
Woche 80	585	159/585 (27,2)	94/585 (16,1)	332/585 (56,8)
Woche 84	579	157/579 (27,1)	87/579 (15,0)	335/579 (57,9)
Woche 88	577	139/577 (24,1)	95/577 (16,5)	343/577 (59,4)
Woche 92	575	148/575 (25,7)	82/575 (14,3)	345/575 (60,0)
Woche 96	571	141/571 (24,7)	99/571 (17,3)	331/571 (58,0)
Woche 100	567	139/567 (24,5)	84/567 (14,8)	344/567 (60,7)
Woche 104	564	132/564 (23,4)	79/564 (14,0)	353/564 (62,6)
Woche 108	560	132/560 (23,6)	70/560 (12,5)	358/560 (63,9)
Woche 112	558	124/558 (22,2)	82/558 (14,7)	352/558 (63,1)

Gepoolte Analyse	Faricimab (N = 665)			
	Patienten N	Q8W	Q12W	Q16W
Visite		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Abkürzungen: n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; Q8W = alle 8 Wochen; Q12W = alle 12 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen Quelle: Anhang 4-G				

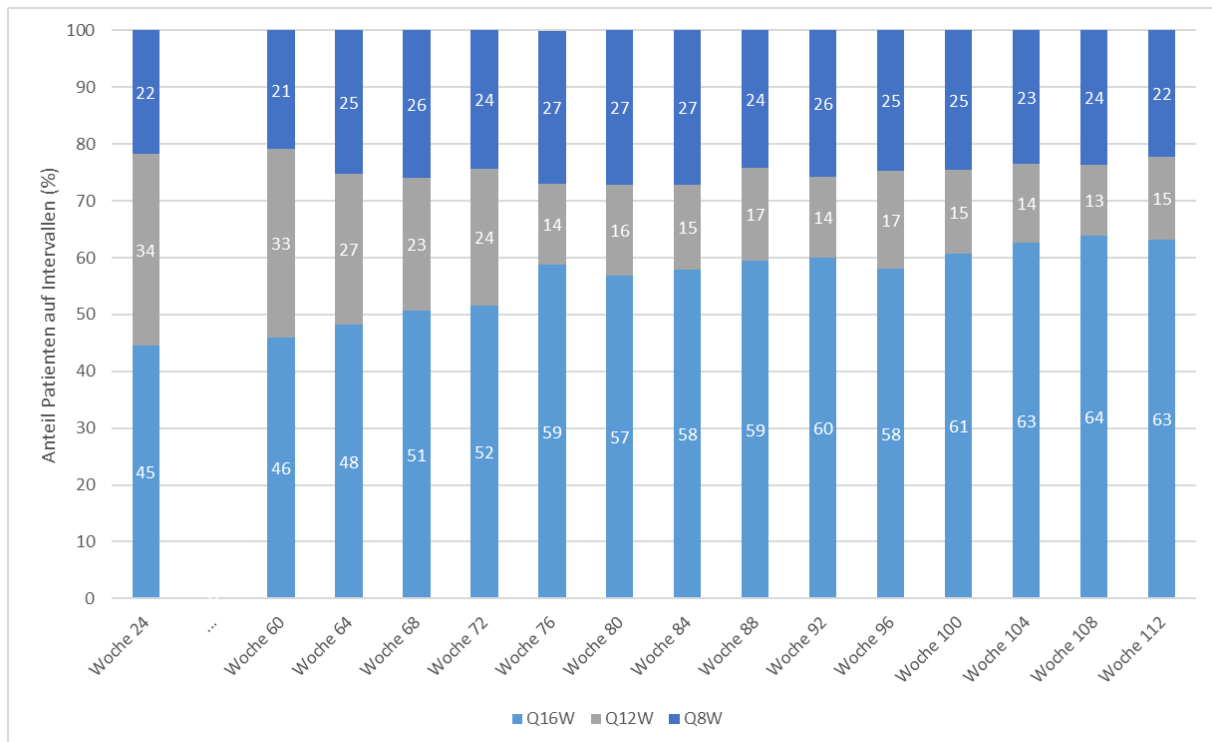


Abbildung 4-3: Anteil der Patienten auf einem Q8W-, Q12W- oder Q16W-Intervall im Faricimab-Arm an den Studienvisiten zu Woche 24 und zwischen Woche 60-112 im 4-wöchentlichen Abstand aus der gepoolten Analyse aus TENAYA/LUCERNE

Abkürzungen: Q8W = alle 8 Wochen; Q12W = alle 12 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen

Quelle: Anhang 4-G

Zusätzliche Analyse

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Anteil der Patienten auf einem Behandlungsintervall von Q12W oder Q16W ohne Verkürzung des Behandlungsintervalls unter Q12W zu Jahr 2 im Faricimab-Arm aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE

Gepoolte Analyse	Faricimab (N = 665)	
		Q12W/Q16W
Visite	Patienten N	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Jahr 2	557	367/557 (65,9)

Abkürzungen: n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; Q12W = alle 12 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen
Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse für die auf Behandlungsintervallen beruhenden Endpunkte aus der gepoolten Analyse

Die Analysen zum Anteil der Patienten auf einem Q8W-, Q12W- oder Q16W-Behandlungsintervall zu Woche 24 und zwischen Woche 60–112 zeigen im Faricimab-Arm, dass über die Zeit der Anteil der Patienten auf einem langen Behandlungsintervall steigt. Nach 4 initialen Q4W-Behandlungen konnte das Behandlungsintervall auf Basis der Krankheitsaktivität zu Woche 20 und/oder 24 fest auf Q8W, Q12W oder Q16W eingestellt werden. Ab Woche 60 war eine Ausdehnung oder Verkürzung der Intervalle (nicht kürzer als Q8W) entsprechend eines PTI-Schemas möglich (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Der Anteil der Patienten auf einem Q16W-Intervall liegt zu Woche 24 bereits bei 44,5, % und steigt bis Woche 112 weiter auf 63,1 % an. 78,8 % der Patienten haben zu diesem Zeitpunkt ein Behandlungsintervall von Q12W oder länger (14,7 % Q12W + 63,1 % Q16W) erreicht. Gleichzeitig ist der Anteil der Patienten auf einem Q8W-Intervall über die Zeit deutlich geringer mit einem prozentualen Anteil zwischen 20,9–27,2 % (siehe Tabelle 4-17, Abbildung 4-3). Die zusätzliche Analyse zum Anteil der Patienten, die zu Woche 112 ein Q12W- oder Q16W-Intervall erreichen, ohne Verkürzung des Intervalls unter Q12W, zeigt, dass ein Großteil der Patienten (65,9 %) diese langen Intervalle auch beibehalten (siehe Tabelle 4-18).

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Bestkorrigierte Sehschärfe – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Bestkorrigierte Sehschärfe

Studie	Operationalisierung
TENAYA/ LUCERNE	<p>Definition und Instrument: Die Erfassung der Veränderung der Sehschärfe wird in den Studien TENAYA und LUCERNE durch die BCVA operationalisiert. Die BCVA wird über die Anzahl der korrekt gelesenen Einzelbuchstaben von Sehtafeln gemäß ETDRS-Standard bei einer initialen Distanz von vier Metern ermittelt. Die Erfassung der BCVA erfolgte durch einen zertifizierten BCVA-Prüfer, der für die zugeteilte Behandlung des Patienten und für die Position des Studienauges (rechts oder links) verblindet war und der keine Kenntnisse zu den vorangegangenen BCVA-Messungen hatte. Die Durchführung der BCVA-Bestimmung erfolgte nach einem Standardprotokoll.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Die BCVA wurde zu Baseline und zu jeder Studienvsiste bis zu Jahr 2 oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch jeweils vor Dilatation der Pupille zur Verabreichung der IVT-Injektion erhoben.</p> <p>Analysepopulation: FAS-Population</p> <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Datenschnitt: 24.03.2022 (TENAYA)/23.03.2022 (LUCERNE)</p> <p>Analysezeitpunkte: Eine detaillierte Definition von Jahr 1 und Jahr 2 für die verschiedenen Analysen befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2</p> <p>Hauptanalyse: Veränderung der BCVA von Baseline zu Jahr 2.</p> <p>Die Hauptanalyse erfolgte mittels MMRM-Modell. Der primäre Vergleich ist der Vergleich zwischen dem aktiven Vergleichspräparat (Aflibercept Q8W) und dem Faricimab-Arm. Für jede Behandlungsgruppe sind der LS-Mittelwert und der Standardfehler dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen sind die LS-Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und 95 %-KI sowie die SMD nach Hedges' g mit 95 %-KI angegeben.</p> <p>Imputation und Zensierung: Fehlende Daten wurden nicht imputiert.</p> <p>Nicht standardisierte BCVA-Daten (erhoben auf dem COVID-19 Formular für nicht protokollspezifizierte Sehschärfentests) wurden von den Analysen ausgeschlossen.</p> <p>Treatment policy strategy Estimand: Für die Hauptanalyse wurde in Bezug der interkurrenten Ereignisse 1. Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit, die nicht auf COVID-19 zurückzuführen ist und 2. Anwendung einer verbotenen systemischen Behandlung oder einer verbotenen Therapie am Studienauge, die nicht auf COVID-19 zurückzuführen sind eine Treatment policy strategy angewendet, bei der alle beobachteten Werte verwendet wurden, unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses.</p> <p>Hypothetical strategy Estimand: Für die Hauptanalyse wurde in Bezug der interkurrenten Ereignisse 1. Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von COVID-19, 2. Anwendung einer verbotenen systemischen Behandlung oder einer verbotenen Therapie am Studienauge aufgrund von COVID-19, 3. Ausgelassene Dosis(en) mit potenziell großen Auswirkungen auf die Wirksamkeit aufgrund von COVID-19 und 4. Tod aufgrund von COVID-19 eine</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Hypothetical strategy angewendet, bei der alle Werte nach dem interkurrenten Ereignis zensiert wurden.</p> <p>Zusätzliche Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Gewinn von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2 • Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2 vermieden werden kann <p>Zu Jahr 2 wurde der Anteil der Patienten, die das jeweilige Response-Kriterien erfüllen mithilfe der nicht-adjustierten Effektmaße ARR, OR und RR zwischen den Behandlungsarmen mit entsprechendem 95 %-KI verglichen und der p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Test bezogen auf das RR angegeben. Hinsichtlich interkurrenter Ereignisse wurde wie für die Hauptanalyse beschrieben verfahren (Hypothetical Strategy und Treatment policy strategy für COVID-19 bezogene, respektive Nicht-COVID-19 bezogene Ereignisse).</p> <p>Ergänzende Analysen (Anhang 4-G):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Analyse und grafische Darstellung des Zeitverlaufs der Veränderung der BCVA von Baseline bis zu Jahr 2 <p>Analysen zu Jahr 1 (Anhang 4-G):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle genannten Analysen wurden analog auch für Jahr 1 durchgeführt und sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Bestkorrigierte Sehschärfe in RCT TENAYA und LUCERNE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung in den beiden Studien erfolgte doppelt-maskiert. Die Erhebung der BCVA erfolgte durch einen eigens benannten verblindeten Prüfarzt. Der BCVA-Prüfer war für den

zugewiesenen Behandlungsarm als auch für die Position des Studienauges (rechts oder links) verblindet. Damit wurde die Verblindung desjenigen sichergestellt, welche diese Zielgröße in der Studie erhoben hat. Das Treatment policy strategy wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt BCVA wird als niedrig eingestuft.

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.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind wegen des identischen Studiendesigns und der Homogenität der Studien in Anhang 4-G dargestellt. Die gepoolte Analyse auf Basis von IPD wird hier als Hauptanalyse dargestellt.

Weitere Details zur Rationale der Darstellung der Ergebnisse siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Hauptanalyse

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Veränderung der BCVA zu Jahr 2 aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE

Gepoolte Analyse	Faricimab (N = 665)			Aflibercept (N = 664)			Statistische Analysen		
	Pat. total/ mit Base-line	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)	Pat. Total/ mit Base-line	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)	LS MW-Differenz (SE) ^c [95 % -KI]	p-Wert ^d	Hedges' g [95 % -KI]
Jahr 2	665/665	535	4,58 (0,57)	664/664	530	4,35 (0,57)	0,23 (0,80) [-1,35; 1,81]	0,4529	0,02 [-0,10; 0,14]

a: Patienten in Analyse; Patienten mit einem Wert zu Baseline und einem Post-Baseline Wert zur jeweiligen Visite
b: Mittlere Veränderung von Baseline aus dem MMRM (einschließlich aller verfügbaren Datensätze von allen ausgewählten Visiten) mit den Faktoren Behandlung, Visite, Behandlung*Visite, Baseline-Wert, Randomisierungsstratifizierungsfaktor sowie für die gepoolte Analyse der Faktor Studie. Treatment policy strategy und hypothetical strategy wurden auf Nicht-COVID-19 bezogene bzw. COVID-19 bezogene interkurrente Ereignisse angewendet.
c: Kontraste aus dem MMRM
d: F-Test

Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; KI = Konfidenzintervall; LS MW = Least Squares Mittelwert; MMRM = Mixed effect Model Repeat Measures; N = Anzahl der Patienten in der Studie; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler
Quelle: Anhang 4-G

Zusätzliche Analysen

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2 aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE

Anteil mit BCVA-Veränderung – Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 665)	Aflibercept (N = 664)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Gewinn von ≥ 10 Buchstaben	195/535 (36,4)	186/530 (35,1)	0,014 [-0,040; 0,068]	1,09 [0,84; 1,42]	1,06 [0,91; 1,24]	0,4995

a: Cochran–Mantel–Haenszel Test. p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR).
Treatment policy strategy und hypothetical strategy wurden auf Nicht-COVID-19 bezogene bzw. COVID-19 bezogene interkurrente Ereignisse angewendet.

Abkürzungen: ARR = Absolute Risikoreduktion; BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko

Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2 vermieden werden kann, aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE

Anteil mit BCVA-Veränderung – Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 665)	Aflibercept (N = 664)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Vermeidung des Verlusts von ≥ 10 Buchstaben	475/535 (88,8)	469/530 (88,5)	0,016 [-0,021; 0,054]	1,07 [0,72; 1,57]	1,02 [0,98; 1,06]	0,7480

a: Cochran–Mantel–Haenszel Test. p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR).
Treatment policy strategy und hypothetical strategy wurden auf Nicht-COVID-19 bezogene bzw. COVID-19 bezogene interkurrente Ereignisse angewendet.

Abkürzungen: ARR = Absolute Risikoreduktion; BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko

Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse für die auf BCVA-beruhenden Endpunkte aus der gepoolten Analyse

Für den Endpunkt Veränderung der BCVA zeigt sich hinsichtlich der Veränderung von Baseline zu Jahr 2 unter Faricimab im Vergleich zu Aflibercept kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4-21).

Die zusätzlichen Analysen zum Anteil der Patienten mit Gewinn von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2 zeigen, dass sich unter Faricimab im Vergleich zu Aflibercept kein signifikanter Unterschied ergibt (siehe Tabelle 4-22). Für den Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2 vermieden werden

kann, zeigt sich ebenfalls kein Unterschied von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept (siehe Tabelle 4-23).

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.

4.3.1.3.1.2 Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Zentrale Subfelddicke – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zentrale Subfelddicke

Studie	Operationalisierung
TENAYA/ LUCERNE	<p>Definition und Instrument: Die Erfassung der Veränderung der zentralen Subfelddicke wird in der Studie TENAYA und LUCERNE durch die CST, definiert als Abstand zwischen der ILM und des RPE (ILM-RPE) operationalisiert. Die CST wird über die Messung mittels okularer Bildgebung über SD-OCT erfasst und ist in der Einheit μm angegeben. In den beiden Studien wurde die Veränderung der CST als einer der sekundären Wirksamkeitsendpunkte erhoben.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Die CST (ILM-RPE) wurde zu Baseline und zu jeder Studienvisite bis zu Jahr 2 oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch erhoben.</p> <p>Analysepopulation: FAS-Population</p> <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Datenschnitt: 24.03.2022 (TENAYA)/23.03.2022 (LUCERNE)</p> <p>Analysezeitpunkte: Eine detaillierte Definition von Jahr 1 und Jahr 2 für die verschiedenen Analysen befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2</p> <p>Hauptanalyse:</p> <p>Veränderung der CST von Baseline zu Jahr 2.</p> <p>Für jede Behandlungsgruppe sind der LS-Mittelwert und der Standardfehler dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen sind die LS-Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und 95 %-KI sowie die Standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) nach Hedges' g mit 95 %-KI angegeben.</p> <p>Zusätzlich ist die Veränderung der CST von Baseline über die Zeit (bis zu Woche 112) mit den Mittelwerten (\pm SD) grafisch dargestellt. Die deskriptive Analyse ist in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Imputation und Zensierung: Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Für die Hauptanalyse wurde die Treatment policy strategy und hypothetical strategy, wie für den primären Endpunkt beschrieben, auf Nicht-COVID-19 bezogene und COVID-19 bezogene interkurrente Ereignisse angewendet.</p> <p>Analysen zu Jahr 1 (Anhang 4-G):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle genannten Analysen wurden analog auch für Jahr 1 durchgeführt und sind in Anhang 4-G dargestellt.

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 Zentrale Netzhautdicke 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
TENAYA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LUCERNE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunktanalyse erfolgte während der gesamten Studie verblindet, daher kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Treatment policy strategy wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CST wird als niedrig eingestuft.

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

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind wegen des identischen Studiendesigns und der Homogenität der Studien in Anhang 4-G dargestellt. Die gepoolte Analyse auf Basis von IPD wird hier als Hauptanalyse dargestellt.

Weitere Details zur Rationale der Darstellung der Ergebnisse siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Hauptanalyse

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Veränderung der CST aus RCT mit Faricimab zu Jahr 2 – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE

Gepoolte Analyse	Faricimab (N = 665)			Aflibercept (N = 664)			Statistische Analysen		
	Pat. total/ mit Base-line	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)	Pat. total/ mit Base-line	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)	LS MW-Differenz (SE) ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Jahr 2	665/ 655	533	-146,31 (2,20)	664/ 655	524	-145,65 (2,21)	-0,65 (3,12) [-6,78; 5,47]	0,0123	-0,01 [-0,13; 0,11]

a: Patienten in Analyse; Patienten mit einem Wert zu Baseline und einem Post-Baseline Wert zur jeweiligen Visite
 b: Mittlere Veränderung von Baseline aus dem MMRM (einschließlich aller verfügbaren Datensätze von allen ausgewählten Visiten) mit den Faktoren Behandlung, Visite, Behandlung*Visite, Baseline-Wert, Randomisierungsstratifizierungsfaktor sowie für die gepoolte Analyse der Faktor Studie. Treatment policy strategy und hypothetical strategy wurden auf Nicht-COVID-19 bezogene bzw. COVID-19 bezogene interkurrente Ereignisse angewendet.
 c: Kontraste aus dem MMRM
 d: F-Test
Abkürzungen: CST = Zentrale Subfelddicke; KI = Konfidenzintervall; LS MW = Least Squares Mittelwert; MMRM = Mixed effect Model Repeat Measures; N = Anzahl der Patienten in der Studie; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler
Quelle: Anhang 4-G

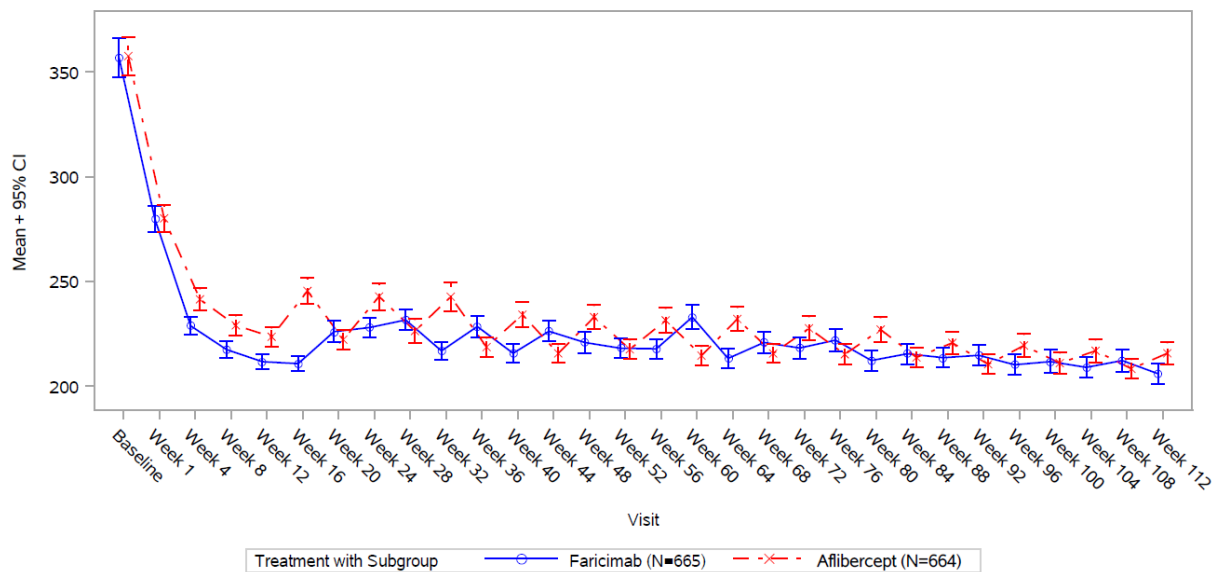


Abbildung 4-4: Veränderung der mittleren CST (in µm) aus der gepoolten Analyse der Studien TENAYA/LUCERNE (FAS-Population).

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; CST = Zentrale Subfelddicke; **Quelle:** Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse für die Veränderung der CST

Für den Endpunkt Veränderung der CST zeigt sich hinsichtlich der Veränderung von Baseline zu Jahr 2 unter Faricimab im Vergleich zu Aflibercept ein signifikanter Vorteil (p-Wert: 0,0123), erreicht aber nicht den Schwellenwert von -0,2 (Hedges'g) (siehe Tabelle 4-26).

Das Diagramm in Abbildung 4-4 zeigt den Verlauf der CST-Mittelwerte aus der gepoolten Analyse aus TENAYA/LUCERNE während der gesamten Studie. Faricimab führt im Vergleich zu Aflibercept zu einer gleich schnellen Reduktion der CST. Ab Woche 8 liegt der CST-Wert in beiden Behandlungsarmen kontinuierlich unter 250 µm.

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.

Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit – RCT

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit

Studie	Operationalisierung
TENAYA/ LUCERNE	<p>Definition und Instrument: Die Feststellung der Abwesenheit von IRF erfolgte in den Studien TENAYA und LUCERNE über die Messung mittels okularer Bildgebung über SD-OCT. Von. Die IRF wurde im zentralen Subfeld (Zentrum 1 mm) gemessen..</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Die Beurteilung der Abwesenheit von IRF erfolgte basierend auf der okularen Bildgebung mittels OCT, welche zu Baseline und zu jeder Studienvisite oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch erhoben wurde.</p> <p>Analysepopulation: FAS-Population</p> <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Datenschnitt: 24.03.2022 (TENAYA)/23.03.2022 (LUCERNE)</p> <p>Analysezeitpunkte: Eine detaillierte Definition von Jahr 1 und Jahr 2 für die verschiedenen Analysen befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Hauptanalyse: Anteil der Patienten mit IRF über die Zeit (Jahr 2). Der Anteil der Patienten, die das Response-Kriterium erfüllen wird mithilfe der nicht-adjustierten Effektmaße ARR, OR und RR zwischen den Behandlungsarmen mit entsprechendem 95 %-KI verglichen und der p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Test für das RR angegeben.</p> <p><u>Imputation und Zensierung:</u> Fehlende Daten wurden nicht imputiert.</p> <p>Für die Hauptanalyse wurde die Treatment policy strategy und hypothetical strategy, wie für den primären Endpunkt beschrieben, auf Nicht-COVID-19 bezogene und COVID-19 bezogene interkurrente Ereignisse angewendet.</p> <p>Analysen zu Jahr 1 (Anhang 4-G):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle genannten Analysen wurden analog auch für Jahr 1 durchgeführt und sind in Anhang 4-G dargestellt.

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 Abwesenheit von 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
TENAYA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LUCERNE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren in den beiden Studien verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abwesenheit von retinaler Flüssigkeit wird als niedrig eingestuft.

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

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind wegen des identischen Studiendesigns und der Homogenität der Studien in Anhang 4-G dargestellt. Die gepoolte Analyse auf Basis von IPD wird hier als Hauptanalyse dargestellt.

Weitere Details zur Rationale der Darstellung der Ergebnisse siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Hauptanalyse

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Abwesenheit von IRF über die Zeit aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE

Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 665)	Aflibercept (N = 664)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Über die Zeit	652/665 (98,0)	640/663 (96,5)	n.i.	1,78 [0,89; 3,55]	n.i.	n.i.

a: Cochran–Mantel–Haenszel Test. p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR)
Treatment policy strategy und hypothetical strategy wurden auf Nicht-COVID-19 bezogene bzw. COVID-19 bezogene interkurrente Ereignisse angewendet.

Abkürzungen: ARR = Absolute Risikoreduktion; IRF = Intraretinale Flüssigkeit; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.i. = nicht interpretierbar; OR = Odds Ratio

Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse für die Abwesenheit von IRF

Es haben unter Faricimab mehr Patienten eine Abwesenheit von IRF erreicht. Aufgrund von Konvergenzproblemen der Modelle ist für den Endpunkt Abwesenheit von IRF über die Zeit keine Bewertung basierend auf dem RR möglich.

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.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 NEI VFQ-25 – RCT

Tabelle 4-30: Operationalisierung von NEI VFQ-25

Studie	Operationalisierung
TENAYA/ LUCERNE	<p>Definition und Instrument: Die Untersuchung der mit der Sehleistung verbundenen Lebensqualität wird in den Studien TENAYA und LUCERNE durch den NEI VFQ-25 operationalisiert. Der Hauptteil des Fragebogens besteht aus 25 Fragen (Items), die sich aus elf mit dem Sehvermögen verbundenen Subskalen zusammensetzen, aus denen sich ein Gesamtscore berechnen lässt (44, 48). Eine Frage bezieht sich auf den allgemeinen Gesundheitszustand. Der Gesamtscore und die Subskalen Scores reichen von 0 bis 100, wobei ein höherer Score einer besseren mit dem Sehkraft verbundenen Funktionsfähigkeit entspricht. Die Subskalen umfassen allgemeine Sehkraft, Augenschmerzen, Nahsicht, Fernsicht, soziales Funktionsniveau, psychisches Befinden, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von anderen, Probleme mit dem Autofahren, Farbsehen und peripheres Sehen (49, 60). In den Studien TENAYA und LUCERNE wurde sowohl der NEI VFQ-25 Composite Score ermittelt sowie die Subskalen Scores zu den Subskalen Nahsicht, Fernsicht und Probleme mit dem Autofahren erhoben. Beide Studien enthielten zusätzlich sechs Appendix Fragen zu den Subskalen Nahsicht und Fernsicht. Der Fragebogen befindet sich im Appendix des jeweiligen Studienprotokolls. Der NEI VFQ-25 wurde als von einem Interviewer betreutes Format von den verblindeten Mitarbeitern des Standorts (ausgenommen der VA Prüfer) durchgeführt. Die Interviews wurden in der Landessprache des Patienten unter Verwendung linguistisch validierter Übersetzungen durchgeführt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Der NEI VFQ-25 wurde zur Studienvisite zu Baseline und zu den Studienvisiten zu Woche 24, 48, 60 sowie zur letzten Studienvisite (zu Woche 112) oder bei Abbruch der Studienmedikation vor Woche 112 zur Visite bei frühzeitigem Abbruch erhoben.</p> <p>Analysepopulation: FAS-Population</p> <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Datenschnitt: 24.03.2022 (TENAYA)/23.03.2022 (LUCERNE)</p> <p>Analysezeitpunkte: Eine detaillierte Definition von Jahr 1 und Jahr 2 für die verschiedenen Analysen befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Hauptanalyse:</p> <p>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen über die Zeit.</p> <p>Das Response-Kriterium ist eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte von Baseline über die Zeit im Composite Score und jeweils in den einzelnen Subskalen. Der Anteil der Patienten, die das Response-Kriterium erfüllen wird mithilfe der nicht-adjustierten Effektmaße ARR, OR und RR zwischen den Behandlungsarmen mit entsprechendem 95 %-KI verglichen.</p> <p>Analysen zu Jahr 1 (Anhang 4-G):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle genannten Analysen wurden analog auch für Jahr 1 durchgeführt und sind in Anhang 4-G dargestellt.

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NEI 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
TENAYA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LUCERNE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt zur patientenberichteten Lebensqualität wurde in den Studien TENAYA und LUCERNE mittels des Fragebogens NEI VFQ-25 erfasst und somit vom Patienten berichtet. Aufgrund des doppelt-maskierten Studiendesigns beider Studien und der verblindeten Erhebung des Endpunktes ist keine Verzerrung zu vermuten. Der NEI VFQ-25 ist für Patienten mit nAMD validiert und wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. Die Treatment policy strategy wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des jeweiligen Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt NEI VFQ-25 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind wegen des identischen Studiendesigns und der Homogenität der Studien in Anhang 4-G dargestellt. Die gepoolte Analyse auf Basis von IPD wird hier als Hauptanalyse dargestellt.

Weitere Details zur Rationale der Darstellung der Ergebnisse siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Hauptanalyse

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen des NEI VFQ-25 über die Zeit (bis zu Woche 112) aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus LUCERNE/TENAYA

Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 665)	Aflibercept (N = 664)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert ^a
Anteil mit ≥ 15 Punkte Verbesserung im NEI VFQ-25						
Score/Subskala						
Composite Score	151/637 (23,7)	135/629 (21,5)	0,024 [-0,021; 0,070]	1,12 [0,86; 1,46]	1,10 [0,89; 1,34]	0,4075
Subskala allgemeiner Gesundheitszustand	244/637 (38,3)	236/629 (37,5)	0,008 [-0,045; 0,061]	NE	1,02 [0,89; 1,17]	0,8293
Subskala allgemeine Sehkraft	384/637 (60,3)	347/629 (55,2)	0,051 [-0,003; 0,105]	1,23 [0,98; 1,54]	1,09 [0,99; 1,20]	0,0709
Subskala Augenschmerzen	143/637 (22,4)	145/629 (23,1)	-0,005 [-0,051; 0,042]	0,96 [0,73; 1,24]	0,97 [0,79; 1,18]	0,7328
Subskala Nahsicht	317/637 (49,8)	316/629 (50,2)	-0,007 [-0,061; 0,048]	0,97 [0,77; 1,21]	0,99 [0,89; 1,11]	0,7760
Subskala Fernsicht	256/635 (40,3)	257/628 (40,9)	-0,008 [-0,061; 0,046]	0,96 [0,77; 1,21]	0,98 [0,86; 1,12]	0,7413
Subskala sehbedingte soziale Funktionsfähigkeit	110/637 (17,3)	106/629 (16,9)	0,005 [-0,036; 0,045]	1,03 [0,76; 1,38]	1,02 [0,80; 1,29]	0,8650
Subskala sehbedingtes psychisches Befinden	260/637 (40,8)	273/629 (43,4)	-0,026 [-0,080; 0,028]	0,89 [0,71; 1,11]	0,93 [0,82; 1,06]	0,2938
Subskala sehbedingte Ausübung sozialer Rollen	227/637 (35,6)	228/629 (36,2)	-0,008 [-0,060; 0,044]	0,96 [0,76; 1,21]	0,98 [0,84; 1,13]	0,7131
Subskala sehbedingte Abhängigkeit von anderen	168/637 (26,4)	157/629 (25,0)	0,014 [-0,033; 0,060]	1,07 [0,83; 1,38]	1,04 [0,87; 1,26]	0,5991
Subskala Probleme mit dem Autofahren	139/455 (30,5)	130/444 (29,3)	0,011 [-0,048; 0,071]	1,06 [0,80; 1,41]	1,04 [0,85; 1,27]	0,6866

Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 665)	Aflibercept (N = 664)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert ^a
Anteil mit ≥ 15 Punkte Verbesserung im NEI VFQ-25						
Score/Subskala						
Subskala peripheres Sehen	207/637 (32,5)	211/629 (33,5)	-0,010 [-0,062; 0,042]	0,95 [0,75; 1,20]	0,96 [0,82; 1,13]	0,6481
Subskala Farbsehen	97/636 (15,3)	78/628 (12,4)	0,028 [-0,010; 0,066]	1,27 [0,92; 1,75]	1,23 [0,93; 1,62]	0,1482
<p>a: Cochran–Mantel–Haenszel Test. p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR) Treatment policy strategy und hypothetical strategy wurden auf Nicht-COVID-19 bezogene bzw. COVID-19 bezogene interkurrente Ereignisse angewendet.</p> <p>Abkürzungen: ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 item version; OR = Odds Ratio</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>						

Beschreibung der Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des NEI VFQ-25

In den Responderanalysen der einzelnen Subskalen und des Composite Score des NEI VFQ-25 mit dem Kriterium Verbesserung um ≥ 15 Punkte über die Zeit zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept (siehe Tabelle 4-32).

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.

Erläuterung zur Rationale der Darstellung der Ergebnisse siehe Abschnitt 4.2.5.2.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
TENAYA/ LUCERNE	<p>Definition und Instrument: Die Verträglichkeit wird anhand der UE darstellt. UE sind jegliche nachteilige oder unbeabsichtigte medizinische Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.</p> <p>Analysezeitpunkte: Eine detaillierte Definition von Jahr 1 und Jahr 2 für die verschiedenen Analysen befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p><i>Generelle Verträglichkeit</i></p>

Studie	Operationalisierung						
	<p>UE wurden durch den Prüfarzt über den elektronischen Prüfbogen (eCRF, Electronic case report form) dokumentiert. UE wurden gemäß MedDRA, Version 23.1 kodiert.</p> <p>Patienten mit UE:</p> <p>Für jedes UE erfolgte eine Einstufung des Schweregrades (Intensität des UE: moderat, schwer), der Schwere und der Kausalität eines UE durch den Prüfarzt. Bei UE, die während oder kurz nach der Studienbehandlung auftreten, konnte der unmaskierte Prüfer den Schweregrad und die Schwere des Ereignisses beurteilen, aber die Kausalität des Ereignisses wurde von dem Prüfer beurteilt, der maskiert war.</p> <p>Für die Einteilung der Schweregrad gilt:</p> <table border="1" data-bbox="416 584 1412 786"> <thead> <tr> <th data-bbox="416 584 608 629">Schweregrad</th> <th data-bbox="608 584 1412 629">Beschreibung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="416 629 608 707">Moderat</td> <td data-bbox="608 629 1412 707">Unbehagen ausreichend, um die normalen täglichen Aktivitäten einzuschränken oder zu beeinflussen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 707 608 786">Schwer</td> <td data-bbox="608 707 1412 786">Beeinträchtigend mit Arbeitsunfähigkeit oder Unfähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten</td> </tr> </tbody> </table> <p>Patienten mit SUE:</p> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens einem der ICH-Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entsprach:</p> <ul data-bbox="459 909 1353 1200" style="list-style-type: none"> • tödlich, • lebensbedrohlich, • einen Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erforderlich, • zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend, • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, • medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erforderlich, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. <p>Behandlungsabbruch wegen UE:</p> <p>Als Ereignis wurden UE gezählt, die den Abbruch der Studienmedikation zufolge hatten.</p> <p>UE mit Todesfolge:</p> <p>Jegliche Todesfälle, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung, wurden als Ereignis im eCRF berichtet.</p> <p>Okulare UE und SUE</p> <p>Jegliche okulare UE und SUE werden separat als okulare UE nach Studienaube und Nicht-Studienaube berichtet.</p> <p><i>Spezifische Verträglichkeit:</i></p> <p>Ausgewählte okulare UE:</p> <ul data-bbox="459 1615 1390 1895" style="list-style-type: none"> • Intraokulare Entzündungen; definiert durch die folgenden PT: Vorderkammerflackern, Entzündung der vorderen Augenkammer, Chorioretinitis, Chorioiditis, Zyklitis, Augenentzündung, Iridozyklitis, Iritis, Keratische Präzipitate, Keratouveitis, Nicht-infektiöse Choriretinitis, Nicht-infektiöse Endophthalmitis, Okuläre Vaskulitis, Entzündung nach einem Eingriff, Retinale Vaskulitis, Uveitis und Vitritis. • Retinale vaskuläre Verschlusskrankheit, definiert durch die folgenden PT: Netzhautvenenverschluss, Verschluss der Netzhautarterie, Embolie der Retinalarterie <p>AESI:</p>	Schweregrad	Beschreibung	Moderat	Unbehagen ausreichend, um die normalen täglichen Aktivitäten einzuschränken oder zu beeinflussen	Schwer	Beeinträchtigend mit Arbeitsunfähigkeit oder Unfähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten
Schweregrad	Beschreibung						
Moderat	Unbehagen ausreichend, um die normalen täglichen Aktivitäten einzuschränken oder zu beeinflussen						
Schwer	Beeinträchtigend mit Arbeitsunfähigkeit oder Unfähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten						

Studie	Operationalisierung
	<p>AESI sind spezifische UE, die im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit von Faricimab, auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen a priori im Studienprotokoll definiert wurden. Bei den AESI wurden folgende kombinierte UE gemäß Studienprotokoll definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sehkraft-bedrohende UE: Eine UE gilt als sehkräftbedrohend und sollte umgehend gemeldet werden, wenn sie eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Es verursachte eine Abnahme der VA-Punktzahl um ≥ 30 Buchstaben (im Vergleich zur letzten Bewertung der VA vor der letzten Bewertung), die länger als 1 Stunde andauerte. ○ Es erforderte einen chirurgischen oder medizinischen Eingriff (d. h. konventionelle Chirurgie, Vitrektomie, Glaskörperentnahme oder Biopsie mit IVT-Injektion von Antiinfektiva, Laser oder Netzhautkryopexie mit Gas oder Medikamenten), um einen dauerhaften Verlust des Sehvermögens zu verhindern. ○ Es war mit einer schweren intraokularen Entzündung (IOI, Intraocular inflammation) verbunden (z.B. Endophthalmitis, 4+ Vorderkammerflackern/Zellen in der vorderen Augenkammer, oder 4+ Vitritis) <p>Alle oben aufgeführten sehkräftbedrohenden UE wurden als SUE gemeldet, wobei die Ursache (falls bekannt) des Ereignisses als primärer Ereignisbegriff angegeben wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extern bewertete Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) thromboembolische Ereignisse <p>APTC wurden definiert als nicht-fataler myokardialer Infarkt, nicht-fataler Schlaganfall oder vaskulärer Tod (inklusive Tod aufgrund unbekannter Ursache)</p> <p>Erhebungszeitpunkte/Zeitraum der Erfassung: UE wurden zur ersten Studienbehandlung an Tag 1 und an Tag 7 (± 3 Tage) und während der gesamten Studie bis zur finalen Studienvisite zu Woche 112 im eCRF erfasst. Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, jedoch vor der ersten Gabe der Studienmedikation, wurden nur SUE durch eine im Protokoll angegebene Intervention gemeldet. Für die Auswertung der gesamten Studiendauer wurden UE berücksichtigt, die bis einschließlich 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Nach diesem Zeitraum sollte der Sponsor benachrichtigt werden, wenn der Prüfer Kenntnis von SUE erhielt, von denen angenommen wurde, dass sie die mit der vorherigen Verabreichung der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen. Der Prüfer sollte jedes UE nachverfolgen, bis das Ereignis auf den Ausgangswert oder besser abgeklungen ist; das Ereignis vom Prüfer als stabil bewertet wird; der Patient nicht mehr zur Nachbeobachtung erscheint; oder der Patient seine Einwilligung zurückzieht. Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um alle SUE, von denen angenommen wird, dass sie mit dem Prüfpräparat oder prüfungsbezogenen Verfahren zusammenhängen, so lange zu verfolgen, bis ein endgültiges Ergebnis berichtet werden konnte.</p> <p>Analysepopulation: Sicherheits- (Safety-Evaluable) Population</p> <p>Statistische Analyse und Darstellung:</p> <p>Datenschnitt: CFU – Beobachtungsdauer siehe Anhang 4-G</p> <p>Bei den Zusammenfassungen der UE-Inzidenzen werden Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehrmals aufgetreten ist, bei der Berechnung der Ereignishäufigkeit mit der höchsten gemeldeten Intensität einmal gezählt. Für Zusammenfassung der Inzidenzen nach SOC/PT wurde jeweils das Ereignis mit dem höchsten Grad pro SOC/PT gezählt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der Anteil der Patienten, bei denen im Verlauf der Studie mindestens ein UE einer bestimmten Kategorie auftrat, wurde mit relativen und absoluten Effektmaßen (ARR, OR, RR und die zugehörigen 95 %-KI) berechnet und dargestellt. Die inhaltliche und statistische Interpretation der Endpunkte basiert auf dem RR. Der p-Wert wird für das RR angegeben. Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte nicht.</p> <p>Die folgenden UE-Kategorien wurden untersucht:</p> <p><i>Generelle Verträglichkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • UE nach Schweregrad (moderat, schwer) • SUE • UE, die zum Behandlungsabbruch führten • UE mit Todesfolge • Okulare UE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge) im Anhang 4-G • Okulare SUE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge) im Anhang 4-G <p><i>Spezifische Verträglichkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgewählte okulare UE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge [im Anhang 4-G]) • AESI • AESI nach Schweregrad (schwer, schwerwiegend) im Anhang 4-G <p>Zusätzliche Analysen sind im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOC/PT-Analysen

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden verblindet erhoben. Die vollständige Auswertung erfolgte für die Safety-Evaluable Population. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher für die Studien TENAYA und LUCERNE als niedrig eingestuft.

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

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind wegen des identischen Studiendesigns und der Homogenität der Studien in Anhang 4-G dargestellt. Die gepoolte Analyse auf Basis von IPD wird hier als Hauptanalyse dargestellt.

Weitere Details zur Rationale der Darstellung der Ergebnisse siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE

Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 664)	Aflibercept (N = 662)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit UE	575/664 (86,6)	587/662 (88,7)	-0,021 [-0,056; 0,015]	0,83 [0,59; 1,15]	0,98 [0,94; 1,02]	0,2515
Patienten mit moderaten UE	285/664 (42,9)	250/662 (37,8)	0,052 [-0,001; 0,104]	1,24 [0,99; 1,54]	1,14 [1,00; 1,30]	0,0557
Patienten mit schweren UE	122/664 (18,4)	154/662 (23,3)	-0,049 [-0,093; -0,005]	0,74 [0,57; 0,97]	0,79 [0,64; 0,98]	0,0284
Patienten mit SUE	171/664 (25,8)	194/662 (29,3)	-0,036 [-0,084; 0,013]	0,84 [0,66; 1,07]	0,88 [0,74; 1,05]	0,1478
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	28/664 (4,2)	18/662 (2,7)	0,015 [-0,005; 0,035]	1,58 [0,86; 2,88]	1,55 [0,87; 2,78]	0,1363
Patienten mit UE mit Todesfolge	23/664 (3,5)	21/662 (3,2)	0,003 [-0,016; 0,022]	1,10 [0,60; 2,00]	1,09 [0,61; 1,95]	0,7670

a: Cochran-Mantel-Haenszel Test

Abkürzungen: ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis

Quelle: Anhang 4-G

Im Verlauf der Studien war das Auftreten von jeglichen UE, moderaten UE, SUE, UE, die zum Behandlungsabbruch führten, und UE mit Todesfolge im Faricimab-Arm vergleichbar mit dem Aflibercept-Arm. Schwere UE traten im Faricimab-Arm signifikant weniger auf im Vergleich zum Aflibercept-Arm (siehe Tabelle 4-35).

Okulare UE und SUE traten sowohl im Studien- als auch im Nicht-Studienauge in vergleichbarer Häufigkeit in beiden Studienarmen auf (siehe Anhang 4-G).

Die in der Fachinformation (1) genannten häufigsten Nebenwirkungen von Faricimab traten in der im Dossier zum Vergleich herangezogenen Studienpopulation wie folgt auf: Katarakt (68 [10,2 %] Patienten), Bindehautblutung (71 [10,7 %] Patienten), erhöhter IOP (30 [4,5 %] Patienten), Mouches volantes (34 [5,1 %] Patienten), Augenschmerzen (29 [4,4 %] Patienten) und Einriss des retinalen Pigmentepithels (21 [3,2 %] Patienten). Die schwerwiegendsten in der Fachinformation genannten Nebenwirkungen traten in der Studienpopulation wie folgt auf: Uveitis (3 [0,5 %] Patienten), Vitritis (1 [0,2 %] Patienten), Endophthalmitis (5 [0,8 %] Patienten), Netzhautteinriss (0 [0 %] Patienten) und rhegmatogene Netzhautablösung (1 [0,2 %] Patienten). Bezüglich keines der genannten UE bestand ein statistisch signifikanter oder quantitativ relevanter Unterschied zwischen Patienten unter Faricimab- bzw. Aflibercept-Therapie.

Spezifische Verträglichkeit

Tabelle 4-36: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – ausgewählte okulare UE (Studienauge) aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE

Gepoolte Analyse Ausgewählte okulare UE	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 664)	Aflibercept (N = 662)	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p-Wert ^a
Intraokulare Entzündung	20/664 (3,0)	15/662 (2,3)	0,007 [-0,010; 0,025]	1,34 [0,68; 2,64]	1,33 [0,69; 2,57]	0,3969
RVOD	1/664 (0,2)	0/662 (0)	n.i.	n.i.	NE [NE; NE]	n.i.

a: Cochran-Mantel-Haenszel Test

Abkürzungen: ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; NE = nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); n.i. = nicht interpretierbar; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RVOD = Retinal vascular occlusive disease; UE = Unerwünschtes Ereignis

Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-37: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – AESI aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE

Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 664)	Aflibercept (N = 662)	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p-Wert ^a
Sehkraft-bedrohende UE (Studienauge)						
Abnahme der VA-Punktzahl um ≥ 30 Buchstaben, die länger als 1 h andauert	18/664 (2,7)	20/662 (3,0)	-0,003 [-0,021; 0,015]	0,89 [0,47; 1,71]	0,90 [0,48; 1,68]	0,7350
erforderte einen chir. oder med. Eingriff um einen dauerhaften Verlust des Sehvermögens zu verhindern	4/664 (0,6)	5/662 (0,8)	-0,002 [-0,010; 0,007]	0,80 [0,21; 2,98]	0,80 [0,22; 2,96]	0,7347
mit einer schweren IOI verbunden	3/664 (0,5)	2/662 (0,3)	0,001 [-0,005; 0,008]	1,50 [0,25; 8,99]	1,50 [0,25; 8,92]	0,6567
APTC Ereignisse	22/664 (3,3)	20/662 (3,0)	0,003 [-0,016; 0,022]	1,10 [0,59; 2,04]	1,10 [0,60; 1,99]	0,7615
a: Cochran-Mantel-Haenszel Test Abkürzungen: APTC = Antiplatelet Trialists' Collaboration; ARR = Absolute Risikoreduktion; chir. = chirurgischen; KI = Konfidenzintervall; IOI = Intraokulare Entzündung; med. = medizinischen; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis; VA = Sehschärfe Quelle: Anhang 4-G						

Die spezifische Verträglichkeit setzt sich zusammen aus den ausgewählten okularen UE und den AESI. Sowohl das Auftreten von ausgewählten okularen UE als auch das Auftreten von AESI war für das Studien- als auch das Nicht-Studienauge im Faricimab-Arm vergleichbar mit dem Aflibercept-Arm (siehe Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37).

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.

4.3.1.3.1.5 Mortalität – RCT

Die Mortalität wird im Rahmen der Verträglichkeit durch die Gesamtrate der in den Studien aufgetretenen Todesfälle abgebildet.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- 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

¹⁶ unbesetzt

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 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.

Nicht zutreffend

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.

Nicht zutreffend.

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	Datenquelle			
	Studienbericht	Studienprotokolle und SAP	Studienregister-eintrag	Publikation
TENAYA	Studienbericht: (49) Studienbericht Update (2-Jahresdaten): (52) ^a	Studienprotokoll: (51) SAP: (50)	clinicaltrials.gov (53) EU-CTR (54) WHO-ICTRP (55, 56)	(57–59)
LUCERNE	Studienbericht (60) Studienbericht Update (2-Jahresdaten): (62) ^a	Studienprotokoll: (61) SAP: (50)	clinicaltrials.gov (63) EU-CTR (64) WHO-ICTRP (65)	(59, 66, 67)
Gepoolte Analyse aus TENAYA/LUCERNE	SCE ^a und SCS ^a (2-Jahresdaten): (69, 70)	SAP SCE und SCS: (71)	-	-

a: Diese Unterlagen wurden nicht bei der EMA eingereicht, da diese zum Zeitpunkt des Zulassungsverfahrens noch nicht vorlagen

Abkürzungen: EMA = European Medicines Agency; EU-CTR = EU Clinical Trials Register; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform; SAP = Statistical Analysis Plan; SCE = Summary of Clinical Efficacy; SCS = Summary of Clinical Safety; WHO = World Health Organization

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 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-39: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.***

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 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1.

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.

TENAYA und LUCERNE sind randomisierte, doppelt-maskierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studien mit identischem Design und einer Studiendauer von jeweils 112 Wochen.

Patienten wurden mittels IxRS im Verhältnis 1:1 in die Studienarme unabhängig und zentral randomisiert. Die Analysen wurden gemäß dem International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) e9 (R1) Addendum im Estimands Framework geplant und analysiert (68). Die primäre Analyse wurde entsprechend der Treatment policy strategy ausgewertet. Für die Auswertung zur Verträglichkeit wurden alle Patienten entsprechend der tatsächlich angewendeten Medikation analysiert.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ergaben sich beim Abgleich mit der Publikation zu den Studien bzgl. der dort berichteten Punkte nicht. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet, da TENAYA und LUCERNE adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete RCT sind.

Eine gepoolte Analyse auf Basis IPD beider Studien war in einem separaten SAP präspezifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden alle für die Einzelstudien vorgesehenen Analysen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte für die kombinierten Studiendaten auf Basis von IPD durchgeführt.

Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität über alle herangezogenen Endpunkte vor. Somit wurden alle patientenrelevanten Endpunkte mit denselben statistischen Modellen, wie unter

Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, auf Basis IPD zusammengefasst und mit denselben Effektmaßen dargestellt.

Die Zulassungsstudien TENAYA und LUCERNE entsprechen jeweils dem Evidenzgrad Stufe Ib und haben ein niedriges Verzerrungspotenzial. Daher ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

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

Die AMD ist eine komplexe, multifaktorielle, degenerative Erkrankung der Makula, welche unbehandelt einen progressiven Verlust des zentralen Sehens zur Folge hat. Sie ist weltweit eine der Hauptursachen für visuelle Einschränkungen und Erblindung bei Menschen über 60 Jahren. Mit vorhandenen Arzneimitteln, die auf VEGF-Inhibition basieren, wird die Sehfähigkeit verbessert, allerdings ist die Wirkdauer zeitlich begrenzt. Daher sind im Anschluss an die initiale Therapiephase weiterhin häufige IVOM-Behandlungen zur Stabilisierung der Sehfähigkeit erforderlich. Für Patienten besteht das Risiko, den Gewinn an Sehkraft wieder zu verlieren, wenn Behandlungsintervalle nicht eingehalten werden. Grund dafür sind

Behandlungsbarrieren, die die Patienten daran hindern, die IVOM-Behandlungen in regelmäßigen Abständen wahrzunehmen. Die wesentliche Behandlungslast setzt sich u. a. zusammen aus der Angst vor IVT-Injektionen und mit der IVOM einhergehenden Nebenwirkungen sowie dem zeitlichen, finanziellen und organisatorischen Aufwand für die Patienten und die Begleitpersonen. Diese Barrieren führen zu hohen Abbruchraten, sodass Patienten ihre IVT anti-VEGF-Therapie gemäß des Behandlungsplans nicht einhalten und unvollständige Behandlungen zum erneuten Verlust der durch die initiale Behandlung gewonnenen Sehkraft führen.

Trotz der verfügbaren Therapieoptionen besteht damit immer noch ein ungedeckter Bedarf an neuartigen langwirksamen Therapieoptionen, die lange Behandlungsintervalle erlauben, und somit eine verringerte Behandlungslast für die Patienten und ihre Angehörigen bedeuten. Dadurch wird es ihnen erleichtert, adhärent zu bleiben und somit den bei der Sehfähigkeit erreichten Behandlungserfolg auch langfristig zu erhalten.

Die generierte Evidenz aus den Studien TENAYA und LUCERNE ist formal nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Faricimab im Rahmen der (frühen) Nutzenbewertung nach SGB V § 35a nachzuweisen. Dessen ungeachtet sieht Roche einen hohen Stellenwert in den Daten, welche in den Studien TENAYA und LUCERNE generiert wurden, und stellt diese ergänzend dar. Beide Studien sind doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudien der Phase III. Aufgrund des Designs der Studien sollte eine Aussage zur Nicht-Unterlegenheit von Faricimab (bei verlängerten Intervallen) gegenüber Aflibercept getroffen werden. Zusätzlich lässt sich eine Aussage darüber treffen, wie viele Patienten eine Intervallverlängerung (bis zu 16 Wochen) unter Faricimab erreichen. Die Darstellung erfolgte unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Domänen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit und Mortalität. Zusätzlich wird der Injektionsbedingte Behandlungsaufwand dargestellt, der sich keiner Domäne direkt zuordnen lässt und dennoch als patientenrelevant betrachtet wird. Zwischen den beiden Studien wird aufgrund des identischen Studiendesigns von keiner Heterogenität ausgegangen. Dementsprechend werden im vorliegenden Nutzendossier die Ergebnisse der gepoolten Analysen zu Jahr 2 dargestellt. Die Ergebnisse für das 1. Jahr werden ergänzend im Anhang 4-G gezeigt.

Injektionsbedingter Behandlungsaufwand

Behandlungsintervall

Im Faricimab-Arm erreichte nach 2 Jahren ein Anteil von 77,8 % der Patienten ein Behandlungsintervall von 12 Wochen oder länger. Für Aflibercept ist aus der ATLAS-Studie bekannt, dass mit dem T&E-Schema nach 2 Jahren nur 38 % der Patienten ein Intervall von 12 Wochen oder länger erreichen (2). Dies bedeutet, dass Faricimab für einen größeren Anteil der Patienten eine Intervallverlängerung auf 12 Wochen oder länger ermöglicht. 63,1 % der Patienten erreichten unter Faricimab sogar ein Behandlungsintervall von 16 Wochen (siehe Tabelle 4-17). Dies bedeutet für die Patienten, dass sie pro Jahr lediglich 3 IVT-Injektionen Faricimab benötigen, um ihre Sehkraft zu erhalten, und somit eine enorme Reduktion des Behandlungsaufwands.

Der Anteil der Patienten, die ein Behandlungsintervall von 12 Wochen oder länger, ohne Verkürzung des Intervalls auf unter 12 Wochen erreichen, zeigt, dass ein Großteil der Patienten (65,9 %) dieses auch über einen langen Zeitraum beibehalten kann (siehe Tabelle 4-18).

Die Häufigkeit der IVT-Injektionen stellt eine hohe Belastung für die Patienten dar. In der initialen Therapiephase steht die Verbesserung der Sehfähigkeit im Vordergrund, während in der zweiten Behandlungsphase die Aufrechterhaltung des Behandlungserfolgs und der langfristige Erhalt der Sehfähigkeit von großer Bedeutung sind. Insbesondere das Einhalten der Behandlungstermine auch über die initiale Phase hinaus, wenn sich keine Verbesserung des Visus mehr zeigt, ist entscheidend für den langfristigen Behandlungserfolg. Jede IVT-Injektion weniger bedeutet für Patienten eine geringere Behandlungslast und damit eine geringere Behandlungsbarriere. Weniger IVT-Injektionen bedeuten für die Patienten eine emotionale Erleichterung. Jede IVT-Injektion weniger entlastet Patienten hinsichtlich der Angst vor der IVT-Injektion und damit einhergehenden Nebenwirkungen, sowie der Sorge vor Komplikationen. Insbesondere weil Patienten aufgrund der Grunderkrankung eine erhöhte Anzahl an Arzt- und Kontrollterminen haben, bedeutet jede IVT-Injektion weniger einen Gewinn an Zeit für die Patienten und die Begleitpersonen. Da weniger Unterstützung von Angehörigen und Begleitpersonen benötigt wird, erhöht sich die Unabhängigkeit der Patienten und sie können ihrem Leben häufiger wie gewohnt nachgehen. Die Aussicht auf lange Behandlungsintervalle kann Patienten motivieren, die regelmäßigen Behandlungstermine auch dann wahrzunehmen, wenn sich der Behandlungserfolg hinsichtlich der Sehfähigkeit nicht mehr verbessert, sondern es um den Erhalt der Sehfähigkeit geht. Gerade bei dieser chronischen Erkrankung kann sich eine geringere Anzahl an IVT-Injektionen langfristig über viele Jahre hinweg auswirken. Diese geringere Behandlungsbarriere erleichtert es den Patienten langfristig adhärent zu bleiben, was für die Aufrechterhaltung des Behandlungserfolges ausschlaggebend ist. Die Verlängerung der Therapieintervalle kann die Therapieadhärenz erleichtern und damit einen langfristigen Erhalt der Sehfähigkeit ermöglichen. Daraus ergibt sich ein therapeutisch relevanter Mehrwert für die Patienten.

Morbidität

Bestkorrigierte Sehschärfe

In den beiden Nicht-Unterlegenheitsstudien TENAYA und LUCERNE zeigt Faricimab keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Sehfähigkeit (gemessen als BCVA) gegenüber Aflibercept. Eine Nicht-Unterlegenheit von Faricimab konnte demonstriert werden. Somit zeigt Faricimab eine vergleichbare Wirksamkeit in der Verbesserung der Sehfähigkeit bei verlängerten Intervallen auf 12 Wochen und länger.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte “Veränderung der zentralen Subfelddicke und “Anteil der Patienten mit Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit”

Faricimab führt zu einer gleich schnellen Reduktion der CST wie Aflibercept und mehr Patienten erreichen eine Abwesenheit von IRF. In der Gesamtschau zeigen die ergänzenden Morbiditätsendpunkte eine relevante Reduktion der Flüssigkeit und Wiederherstellung der

physiologischen Anatomie und dokumentieren so die Stabilisierung der Erkrankung und den Behandlungserfolg von Faricimab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Faricimab zeigt eine gegenüber Aflibercept vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen als Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 -Punkte Verbesserung im NEI VFQ-25 Composite Score und in den Subskalen). Der NEI VFQ-25 ist ein validiertes Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die sich im Speziellen auf die Sehkraft bezieht. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten in beiden Studienarmen eine vergleichbare Sehkraft-bezogene Lebensqualität aufweisen. Diese Ergebnisse stützen die Ergebnisse zur Sehfähigkeit, die ebenfalls eine Vergleichbarkeit zeigen.

Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von Faricimab ist vergleichbar mit dem von Aflibercept. Faricimab zeigt im Vergleich mit Aflibercept keine statistisch signifikanten Nachteile bei der Anzahl der aufgetretenen UE in der generellen und spezifischen Verträglichkeit

Mortalität

Die Mortalität ist in den vorliegenden Studien kein eigenständiger Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie. Todesfälle wurden im Rahmen der Verträglichkeit erhoben und dargestellt. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Fazit

Die nAMD stellt eine stark beeinträchtigende, chronische Erkrankung dar mit einem erheblichen Einfluss auf funktionelle Fähigkeiten, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Unabhängigkeit. In einer immer älter werdenden Bevölkerung ist die Erkrankung eine der Hauptursachen für eine schwere Sehbehinderung bis zur Erblindung. Mit vorhandenen Arzneimitteln, die auf der VEGF-Inhibition basieren, wird die Sehfähigkeit verbessert, allerdings ist die Wirkdauer zeitlich begrenzt. Häufige IVOM-Behandlungen zur Stabilisierung der Sehfähigkeit sind im Anschluss an die initiale Therapiephase weiterhin erforderlich, bedeuten aber für die Patienten Behandlungsbarrieren, die sie daran hindern die IVOM-Behandlungen in regelmäßigen Abständen wahrzunehmen. Eine verminderte Therapieadhärenz führt dazu, dass der Gewinn an Sehkraft wieder verloren geht. Daher besteht immer noch ein ungedeckter Bedarf an neuartigen langwirksamen Therapieoptionen, die lange Behandlungsintervalle erlauben, und somit eine verringerte Behandlungslast für die Patienten bedeuten. Dadurch wird es ihnen erleichtert adhärenz zu bleiben und somit den Behandlungserfolg bei der Sehfähigkeit auch langfristig zu erhalten.

Faricimab

- ermöglicht für 77,8 % der Patienten eine Intervallverlängerung auf 12 Wochen oder länger

- ermöglicht für 63,1 % der Patienten ein Behandlungsintervall von 16 Wochen, sodass diese Patienten pro Jahr lediglich 3 IVT-Injektionen benötigen, und
- zeigt bei verlängerten Intervallen eine vergleichbare
 - Wirksamkeit im Erreichen der Sehfähigkeit,
 - Sehkraft-bezogene Lebensqualität und
 - Verträglichkeit.

Die Verlängerung der Therapieintervalle kann die Therapieadhärenz erleichtern und damit einen langfristigen Erhalt der Sehfähigkeit ermöglichen. Daraus ergibt sich ein therapeutisch relevanter Mehrwert für die Patienten. Der Mehrwert von Faricimab wurde über zwei randomisiert kontrollierte Phase-III-Studien gezeigt, die auf Basis von IPD zusammengefasst wurden. Die Aussagekraft der Nachweise wird als „hoch“ eingestuft.

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 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit nAMD	Nicht belegt

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

(„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 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Roche. Fachinformation VABYSMO® (Faricimab): Stand 09/2022; 2022.
2. DeCroos FC, Reed D, Adam MK, Salz D, Gupta OP, Ho AC et al. Treat-and-Extend Therapy Using Aflibercept for Neovascular Age-related Macular Degeneration: A Prospective Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*; 180:142–50, 2017. doi: 10.1016/j.ajo.2017.06.002.
3. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: In der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009; in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Februar 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 08.06.2022 B1 in Kraft getreten am 9. Juni 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2837/VerfO_2022-02-17_iK_2022-06-09.pdf [aufgerufen am: 15.06.2022].
4. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
 5. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-045 Faricimab zur Behandlung der feuchten neovaskulären Makuladegeneration: 2021-B-045; 2021.
 6. Bayer AG. Fachinformation Eylea® (Aflibercept): Stand Juli 2021; 2021.
 7. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brolicizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration); 2020.
 8. IQWiG. Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022; 2022.
 9. Wong SS-L, 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*; 94(4):451–5, 2006.
 10. Okada M, Mitchell P, Finger RP, Eldem B, Talks SJ, Hirst C et al. Nonadherence or Nonpersistence to Intravitreal Injection Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Mixed-Methods Systematic Review. *Ophthalmology*; 128(2):234–47, 2021. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.07.060.
 11. Eter N, Hasanbasic Z, Keramas G, Rech C, Sachs H, Schilling H et al. PERSEUS 24-month analysis: a prospective non-interventional study to assess the effectiveness of intravitreal aflibercept in routine clinical practice in Germany in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 259(8):2213–23, 2021. doi: 10.1007/s00417-021-05073-8.
 12. Ziemssen F, Eter N, Fauser S, Bopp S, Radermacher M, Hasanbasic Z et al. Retrospektive Untersuchung der Anti-VEGF-Behandlungsrealität und Wirksamkeit bei Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) in Deutschland : Behandlungsrealität von Ranibizumab bei nAMD in Deutschland. *Ophthalmologie*; 112(3):246–54, 2015. doi: 10.1007/s00347-014-3217-7.
 13. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Hykin P et al. Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study. *Br J Ophthalmol*; 100(12):1623–8, 2016. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308166.
 14. Lommatzsch A, Eter N, Ehlken C, Lanzl I, Kaymak H, Schuster AK et al. Adhärenz bei der Anti-VEGF-Therapie – Überlegungen und praktische Empfehlungen. *Ophthalmologie*, 2020. doi: 10.1007/s00347-020-01273-5.

15. Ehlken C, Helms M, Böhringer D, Agostini HT, Stahl A. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol*; 12:13–20, 2018. doi: 10.2147/OPTH.S151611.
16. Monés J, Singh RP, Bandello F, Souied E, Liu X, Gale R. Undertreatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration after 10 Years of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in the Real World: The Need for A Change of Mindset. *Ophthalmologica*; 243(1):1–8, 2020. doi: 10.1159/000502747.
17. Lanzetta P, Loewenstein A. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 255(7):1259–73, 2017. doi: 10.1007/s00417-017-3647-4.
18. Brown D, Heier JS, Boyer DS, Freund KB, Kaiser P, Kim JE et al. Current Best Clinical Practices—Management of Neovascular AMD. *Journal of VitreoRetinal Diseases*; 1(5):294–7, 2017. doi: 10.1177/2474126417725946.
19. Garweg JG, Gerhardt C. Disease stability and extended dosing under anti-VEGF treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD) - a meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 259(8):2181–92, 2021. doi: 10.1007/s00417-020-05048-1.
20. Soubrane G, Cruess A, Lotery A, Pauleikhoff D, Monès J, Xu X et al. Burden and health care resource utilization in neovascular age-related macular degeneration: findings of a multicountry study. *Arch Ophthalmol*; 125(9):1249–54, 2007. doi: 10.1001/archophth.125.9.1249.
21. Shiroma HF, Takaschima AKK, Farah ME, Höfling-Lima AL, Luca Canto G de, Benedetti RH et al. Patient pain during intravitreal injections under topical anesthesia: a systematic review. *Int J Retina Vitreous*; 3:23, 2017. doi: 10.1186/s40942-017-0076-9.
22. Sobolewska B, Sabsabi M, Ziemssen F. Importance of Treatment Duration: Unmasking Barriers and Discovering the Reasons for Undertreatment of Anti-VEGF Agents in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Clin Ophthalmol*; 15:4317–26, 2021. doi: 10.2147/OPTH.S325763.
23. Polat O, İnan S, Özcan S, Doğan M, Küsbeci T, Yavaş GF et al. Factors Affecting Compliance to Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Patients with Age-Related Macular Degeneration. *Turk J Ophthalmol*; 47(4):205–10, 2017. doi: 10.4274/tjo.28003.
24. Ehlken C, Ziemssen F, Eter N, Lanzl I, Kaymak H, Lommatzsch A et al. Systematic review: non-adherence and non-persistence in intravitreal treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 258(10):2077–90, 2020. doi: 10.1007/s00417-020-04798-2.
25. Senra H, Balaskas K, Mahmoodi N, Aslam T. Experience of Anti-VEGF Treatment and Clinical Levels of Depression and Anxiety in Patients With Wet Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*; 177:213–24, 2017. doi: 10.1016/j.ajo.2017.03.005.
26. Müller S, Ehlken C, Bauer-Steinhusen U, Lechtenfeld W, Hasanbasic Z, Agostini HT et al. Treatment of age-related neovascular macular degeneration: the patient's perspective.

- Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 255(11):2237–46, 2017. doi: 10.1007/s00417-017-3739-1.
27. Kanski JJ, Hrsg. KANSKI's Klinische Ophthalmologie: Ein systematischer Ansatz [S. 570-572]. 8. Auflage, korrigierte Studienausgabe; ISBN: 9783437234842. München: Elsevier Urban & Fischer; 2017.
 28. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Leitlinie Nr. 21 - Altersabhängige Makuladegeneration AMD, 2015.
 29. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. Ophthalmology; 127(1):P1-P65, 2020. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.09.024.
 30. G-BA. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des G-BA über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik und Therapiesteuerung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) und des Makulaödems im Rahmen der diabetischen Retinopathie (DMÖ): Vom 18.12.2018; 2018.
 31. European Medicines Agency. EU Regulatory Workshop – Ophthalmology – Summary and Report; 2012.
 32. 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; 2013.
 33. IQWiG. Optische Kohärenztomografie (OCT) bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration sowie diabetischer Retinopathie mit Makulaödem: D15-01, Letzte Aktualisierung 07.07.2017; 2017.
 34. IQWiG. A14-32 - Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2014.
 35. Chen ER, Chen AX, Greenlee TE, Conti TF, Briskin IN, Urbano CA et al. Macular thickness fluctuation in neovascular age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor. Can J Ophthalmol, 2021. doi: 10.1016/j.jcjo.2021.06.004.
 36. Evans RN, Reeves BC, Maguire MG, Martin DF, Muldrew A, Peto T et al. Associations of Variation in Retinal Thickness With Visual Acuity and Anatomic Outcomes in Eyes With Neovascular Age-Related Macular Degeneration Lesions Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. JAMA Ophthalmol; 138(10):1043–51, 2020. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3001.
 37. Garweg JG. Retinale Flüssigkeit als wichtiger Marker für Krankheitsaktivität bei einer feuchten altersbedingten Makuladegeneration (wAMD). URL: https://augenklinik-bern.ch/wp-content/uploads/Fachartikel_Fluessigkmanagement_wAMD_Prof_Garweg_RZ_DF.pdf [aufgerufen am: 29.07.2022].

38. Wickremasinghe SS, Janakan V, Sandhu SS, Amirul-Islam FM, Abedi F, Guymer RH. IMPLICATION OF RECURRENT OR RETAINED FLUID ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY FOR VISUAL ACUITY DURING ACTIVE TREATMENT OF NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION WITH A TREAT AND EXTEND PROTOCOL. *Retina*; 36(7):1331–9, 2016. doi: 10.1097/IAE.0000000000000902.
39. Chaudhary V, Holz FG, Wolf S, Midena E, Souied EH, Allmeier H et al. Association Between Visual Acuity and Fluid Compartments with Treat-and-Extend Intravitreal Aflibercept in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: An ARIES Post Hoc Analysis. *Ophthalmol Ther*; 11(3):1119–30, 2022. doi: 10.1007/s40123-022-00491-1.
40. Eter N. Die Bedeutung von Flüssigkeitskompartimenten bei Netzhauterkrankungen. CME-Verlag, 2020.
41. Waldstein SM, Wright J, Warburton J, Margaron P, Simader C, Schmidt-Erfurth U. Predictive Value of Retinal Morphology for Visual Acuity Outcomes of Different Ranibizumab Treatment Regimens for Neovascular AMD. *Ophthalmology*; 123(1):60–9, 2016. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.013.
42. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft e. V. (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration : Stand Februar 2020. *Ophthalmologe*; 117(8):746–54, 2020. doi: 10.1007/s00347-020-01117-2.
43. Kodjikian L, Parravano MC, Clemens A, Dolz-Marco R, Holz FG, Munk MR et al. Fluid as a critical biomarker in neovascular age-related macular degeneration management: literature review and consensus recommendations. *Eye (Lond)*; 35(8):2119–35, 2021. doi: 10.1038/s41433-021-01487-0.
44. 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*; 119(7):1050–8, 2001. doi: 10.1001/archophth.119.7.1050.
45. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. *Arch Ophthalmol*; 116(11):1496–504, 1998. doi: 10.1001/archophth.116.11.1496.
46. Lloyd AJ, Loftus J, Turner M, Lai G, Pleil A. Psychometric validation of the Visual Function Questionnaire-25 in patients with diabetic macular edema. *Health Qual Life Outcomes*; 11:10, 2013. doi: 10.1186/1477-7525-11-10.
47. Orr P, Rentz AM, Margolis MK, Revicki DA, Dolan CM, Colman S et al. Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 52(6):3354–9, 2011. doi: 10.1167/iovs.10-5645.
48. Revicki DA, Rentz AM, Harnam N, Thomas VS, Lanzetta P. Reliability and validity of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in patients with age-related

- macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 51(2):712–7, 2010. doi: 10.1167/iovs.09-3766.
49. Roche. CLINICAL STUDY REPORT: Primary CSR GR40844, (TENAYA) A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study To Evaluate the Efficacy And Safety of Faricimab (RO6867461) In Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD). Report No. 11029554 May, 2021; 2021.
 50. Roche. STATISTICAL ANALYSIS PLAN: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study To Evaluate the Efficacy And Safety of Faricimab (RO6867461) In Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA AND LUCERNE); 2020.
 51. Roche. PROTOCOL. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study To Evaluate the Efficacy And Safety of Faricimab (RO6867461) In Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA): Version 3; 2019.
 52. Roche. Update CSR Study GR40306, (TENAYA). A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study To Evaluate the Efficacy And Safety of Faricimab (RO6867461) In Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD). Report No. 1113759. July 2022; 2022.
 53. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA): NCT03823287. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823287> [aufgerufen am: 08.08.2022].
 54. EU-CTR. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-MASKED, ACTIVE COMPARATOR-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF FARICIMAB IN PATIENTS WITH NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION (TENAYA): 2018-002152-32, GR40306. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002152-32 [aufgerufen am: 08.08.2022].
 55. ICTRP Registereintrag. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA): 2018-002152-32;GR40306. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03823287> [aufgerufen am: 08.08.2022].
 56. ICTRP Registereintrag. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA): NCT03823287. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194698> [aufgerufen am: 08.08.2022].
 57. Cochrane Library. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03823287>, 2019.

58. Cochrane Library. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (Tenaya).
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002152-32-GB>, 2019.
59. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*; 399(10326):729–40, 2022. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00010-1.
60. Roche. CLINICAL STUDY REPORT: Primary CSR GR40844, (LUCERNE) A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study To Evaluate the Efficacy And Safety of Faricimab (RO6867461) In Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD). Report No. 11029555 May, 2021; 2021.
61. Roche. PROTOCOL. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study To Evaluate the Efficacy And Safety of Faricimab (RO6867461) In Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (LUCERNE): Version 3; 2019.
62. Roche. Update CSR Study GR40844 (LUCERNE). A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study To Evaluate the Efficacy And Safety of Faricimab (RO6867461) In Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD). Report No. 1113760 July 2022.; 2022.
63. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (LUCERNE): NCT03823300. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823300> [aufgerufen am: 08.08.2022].
64. EU-CTR. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-MASKED, ACTIVE COMPARATOR-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF FARICIMAB IN PATIENTS WITH NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION (LUCERNE): 2018-004042-42, GR40844. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004042-42 [aufgerufen am: 08.08.2022].
65. ICTRP Registereintrag. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (LUCERNE): 2018-004042-42;GR40844. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03823300> [aufgerufen am: 08.08.2022].
66. Cochrane Library. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (LUCERNE).
<https://clinicaltrials.gov/show/NCT03823300>, 2019.
67. Cochrane Library. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (Lucerne).
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004042-42-DK>, 2019.

68. European Medicines Agency. ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials; 2020.
69. Roche. SUMMARY OF CLINICAL EFFICACY. Section 2.7.3: Faricimab - nAMD; 2-year; 2022.
70. Roche. SUMMARY OF CLINICAL SAFETY - Section 2.7.4: Faricimab - nAMD; 2-year; 2022.
71. Roche. STATISTICAL ANALYSIS PLAN: Summary of clinical efficacy and summary of clinical safety. Neovascular age-related macular degeneration (nAMD). Version 1.0; 12.1.2021.
72. Cochran WG. Some Methods for Strengthening the Common χ^2 Tests. *Biometrics*; 10(4):417, 1954. doi: 10.2307/3001616.
73. MANTEL N, HAENSZEL W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*; 22(4):719–48, 1959.
74. Mehrotra DV, Railkar R. Minimum risk weights for comparing treatments in stratified binomial trials. *Stat Med*; 19(6):811–25, 2000. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(20000330)19:6<811::aid-sim390>3.0.co;2-z.
75. Beal SL, Sheiner LB, Hrsg. NONMEN users guides. San Francisco; 1998.

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 ²¹] – 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

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	08.08.2022	
Zeitsegment	1946 - current	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ti,ab(Faricimab)	39
2	ti,ab(Vabysmo)	2
3	ti,ab(RO6867461)	0
4	ti,ab(RO p/0 6867461)	0
5	ti,ab(RG7716)	4
6	ti,ab(RG p/0 7716)	0
7	ti,ab(RG77161)	0
8	ti,ab(RG p/0 77161)	0
9	ti,ab(ROX1431441673557)	0
10	ti,ab(VA2)	82
11	m(“1607793-29-2” or QC4F7FKK7I)	0
12	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11	125
13	(DTYPE("randomized controlled trial"))	577.506
14	(ti,ab,su(randomised OR randomized))	800.742
15	ti,ab,su(placebo*)	252.017
16	S13 OR S14 OR S15	1.086.712
17	S12 AND S16	11

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	08.08.2022	
Zeitsegment	1947 - current	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ti,ab(Faricimab)	69
2	EMB.EXACT("faricimab")	148
3	ti,ab(Vabysmo)	2
4	ti,ab(RO6867461)	0
5	ti,ab(RO p/0 6867461)	0
6	ti,ab(RG7716)	7
7	ti,ab(RG p/0 7716)	1
8	ti,ab(RG77161)	0
9	ti,ab(RG p/0 77161)	0
10	ti,ab(ROX1431441673557)	0
11	ti,ab(VA2)	100
12	rn("1607793-29-2" or QC4F7FKK7I)	137
13	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12	254
14	(pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*))	1.833.219
15	(pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*))	238.533
16	ti,ab,su(placebo*)	513.764
17	S14 OR S15 OR S16	2.118.347
18	S13 AND S17	42

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/ Advanced Search	
Datum der Suche	08.08.2022	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Faricimab) (Word variations have been searched)	35
2	(Vabysmo) (Word variations have been searched)	0
3	(RG7716) OR (RG NEAR/1 7716) (Word variations have been searched)	5
4	(RG77161) OR (RG NEAR/1 77161) (Word variations have been searched)	0
5	(RO6867461) OR (RO NEAR/1 6867461) (Word variations have been searched)	17
6	ROX1431441673557 (Word variations have been searched)	0
7	VA2 (Word variations have been searched)	10
8	"1607793-29-2" OR QC4F7FKK7I	8
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	49
10	#9 in Trials	49
Alle Suchen wurden im Feld „all text“ durchgeführt		

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

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	08.08.2022	
Suchstrategie	Basic Search; Suche in „Other Terms“	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	Faricimab	14
2	RO6867461	15
3	RO-6867461	15 ¹
4	"RO 6867461"	15 ¹
5	RG7716	14
6	RG-7716	14 ¹
7	"RG 7716"	14 ¹
8	RG77161	0
9	RG-77161	0
10	"RG 77161"	0
11	VA2	4
12	Vabysmo	7
13	QC4F7FKK7I	0
14	1607793-29-2	0
15	ROX1431441673557	0
16	Faricimab OR Vabysmo OR RO6867461 OR RG7716 OR VA2 [Other Terms]	19²
¹ Identische Treffer zur anderen Schreibweise des Wortes identifiziert ² Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 16 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie		

Studienregister	WHO ICTRP	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/ (neuer Server)	
Datum der Suche	08.08.2022	
Suchstrategie	Basic Search	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	Faricimab	87 records for 27 trials
2	RO6867461	84 records for 21 trials
3	RO-6867461	0
4	RO 6867461	0
5	RG7716	3 records for 3 trials
6	RG-7716	0
7	RG 7716	0
8	RG77161	0
9	RG-77161	0
10	RG 77161	0
11	VA2	69 records for 11 trials
12	Vabysmo	0
13	QC4F7FKK7I	0
14	1607793-29-2	74 records for 12 trials
15	ROX1431441673557	0
16	Faricimab OR RO6867461 OR RG7716 OR VA2 OR 1607793-29-2	93 records for 28 trials¹
¹ Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 16 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie		

Studienregister	EUCTR	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	08.08.2022	
Suchstrategie	Basic Search	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	Faricimab	9
2	RO6867461	9
3	RO-6867461	0
4	"RO 6867461"	0
5	RG7716	0
6	RG-7716	0
7	"RG 7716"	0
8	RG77161	0
9	RG-77161	0
10	"RG 77161"	0
11	VA2	8
12	Vabysmo	0
13	QC4F7FKK7I	0
14	1607793-29-2	9
15	ROX1431441673557	0
16	Faricimab OR RO6867461 OR RG7716 OR VA2 OR 1607793-29-2	9¹
¹ Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 16 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie		

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

ID	Publikation	Ausschlussgrund
1	Khanani, A. M., Heier, J., Ruiz, C. Q., Lin, H., Silverman, D. et al. Faricimab in neovascular age-related macular degeneration: 1-year efficacy, safety, and durability in the phase 3 TENAYA and LUCERNE trials. <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> 2021; 62(8).	A3 – Komparator
2	Heier, J. S., Khanani, A. M., Quezada Ruiz, C., Basu, K., Ferrone, P. J. et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. <i>The Lancet</i> 2022; 399(10326): 729-740.	A3 – Komparator
3	Guymer, R. H., Holz, F. G., Lin, H., Basu, K., Ruiz, C. Q. et al. Faricimab in neovascular age-related macular degeneration: Week 48 results from the phase 3 TENAYA and LUCERNE trials. <i>Clinical and Experimental Ophthalmology</i> 2022; 49(8): 835.	A3 – Komparator
4	Cochrane Library, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (Lucerne). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004042-42-DK 2019.	A3 – Komparator
5	Cochrane Library, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (Tenaya). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002152-32-GB 2019.	A3 – Komparator
6	Guymer, R. H., Ruiz, C. Q., Willis, J. R., Silverman, D., Ives, J. et al. Dual angiopoietin-2 and VEGF-A inhibition with faricimab in neovascular age-related macular degeneration: phase 3 TENAYA and LUCERNE trial design. <i>Investigative ophthalmology & visual science</i> 2021; 62(8).	A3 – Komparator
7	Cochrane Library; A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03823287 2019.	A3 – Komparator
8	Cochrane Library, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (LUCERNE). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03823300 2019.	A3 – Komparator

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
Clinical Trials.gov			
1	A Study to Investigate Faricimab Treatment Response in Treatment-Naive, Underrepresented Patients With Diabetic Macular Edema	NCT05224102	A3 - Komparator
2	A Study to Investigate Aqueous Humor and Multimodal Imaging Biomarkers in Treatment-Naive Participants With Diabetic Macular Edema Treated With Faricimab	NCT04597918	A1 - Population
3	Study to Evaluate Faricimab (RO6867461; RG7716) for Extended Durability in the Treatment of Neovascular Age Related Macular Degeneration	NCT03038880	A3 - Komparator
4	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema	NCT03622593	A1 - Population
5	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema (YOSEMITE)	NCT03622580	A1 - Population
6	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration	NCT04777201	A3 - Komparator
7	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Participants With Diabetic Macular Edema	NCT04432831	A1 - Population
8	A Study of Faricimab (RO6867461) in Participants With Center-Involving Diabetic Macular Edema	NCT02699450	A1 - Population
9	A Proof-of-Concept Study of Faricimab (RO6867461) in Participants With Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD)	NCT02484690	A3 - Komparator
10	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion	NCT04740905	A1 - Population
11	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Macular Edema Secondary to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion	NCT04740931	A1 - Population

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
12	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA)	NCT03823287	A3 - Komparator
13	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (LUCERNE)	NCT03823300	A3 - Komparator
14	A Study of RO6867461 Administered in Single- and Multiple-Ascending Doses in Patients With Wet Age-Related Macular Degeneration	NCT01941082	A3 - Komparator
15	A Real-World Study to Gain Clinical Insights Into Roche Ophthalmology Products	NCT05476926	A3 - Komparator
16	Antipruritic Effect of Acupuncture in Patients With Atopic Dermatitis	NCT02844452	A1 - Population
17	Virtual Autopsy for Quality Control on Intensive Care Medicine	NCT01541982	A1 - Population
18	Anterior Stromal Changes After PRK by Using Intraoperative Mitomycin C	NCT00599950	A1 - Population
19	Echinaforce Study to Investigate Explorative Pharmacology and Effectiveness to Prevent From Enveloped Virus Infections	NCT05002179	A1 - Population
EUCTR			
20	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ro6867461 in Patients with Diabetic Macular Edema (Yosemite)	2017-005104-10	A1 - Population
21	A Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Patients with Diabetic Macular Edema	2020-000402-29	A1 - Population
22	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (Ro6867461) in Patients with Diabetic Macular Edema (Rhine)	2017-005105-12	A1 - Population
23	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA)	2018-002152-32	A3 - Komparator
24	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (LUCERNE)	2018-004042-42	A3 - Komparator
25	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion	2020-000440-63	A1 - Population

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
26	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Macular Edema Secondary to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion	2020-000441-13	A1 - Population
27	A Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration	2020-004523-16	A3 - Komparator
28	An Exploratory, Prospective, Multi-Center, Open-Label, Single-Arm, Interventional, Phase IIb Study to Investigate Aqueous Humor and Multimodal Imaging Biomarkers in Treatment-Naïve Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Faricimab (RO6867461) - Altimeter Study	2020-001174-30	A1 - Population
WHO ICTRP			
29	A Study to Investigate Faricimab Treatment Response in Treatment-Naive, Underrepresented Patients With Diabetic Macular Edema	NCT05224102	A1 - Population
30	A study to evaluate the long-term safety and tolerability of faricimab administered in patients previously enrolled in Roche-sponsored studies	ISRCTN14123846	A3 - Komparator
31	This study will evaluate the long-term safety and tolerability of intravitreal (IVT) faricimab in patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD) who have completed either of the Phase III (GR40306 or GR40844) studies. Additional assessments relating to efficacy, pharmacokinetics, immunogenicity, and biomarkers will be performed.	JPRN-jRCT2031210211	A3 - Komparator
32	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Macular Edema Secondary to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion	JPRN-jRCT2031200454	A1 - Population
33	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration	NCT04777201	A3 - Komparator
34	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Macular Edema Secondary to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion	NCT04740931	A1 - Population
35	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion	NCT04740905	A1 - Population
36	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Participants With Diabetic Macular Edema	JPRN-jRCT2031200318	A1 - Population
37	A MULTICENTER, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF FARICIMAB IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA	PER-080-20	A1 - Population
38	A Study to Investigate Aqueous Humor and Multimodal Imaging Biomarkers in Treatment-Naïve Participants With Diabetic Macular Edema Treated With Faricimab	NCT04597918	A1 - Population

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
39	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Macular Edema Secondary to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion	EUCTR2020-000441-13-HU	A1 - Population
40	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Macular Edema Secondary to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion	EUCTR2020-000441-13-PT	A1 - Population
41	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion	EUCTR2020-000440-63-DE	A1 - Population
42	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Macular Edema Secondary to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion	EUCTR2020-000441-13-DE	A1 - Population
43	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion	EUCTR2020-000440-63-HU	A1 - Population
44	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Patients with Diabetic Macular Edema	EUCTR2020-000402-29-PT	A1 - Population
45	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA)	JPRN-JapicCTI-194698	A3 - Komparator
46	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA)	NCT03823287	A3 - Komparator
47	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (LUCERNE)	NCT03823300	A3 - Komparator
48	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema (YOSEMITE)	JPRN-JapicCTI-184151	A1 - Population
49	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-MASKED, ACTIVE COMPARATOR □ CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF RO6867461 IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA (YOSEMITE)	PER-025-18	A1 - Population
50	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema (YOSEMITE)	NCT03622580	A1 - Population
51	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema (RHINE)	NCT03622593	A1 - Population
52	Study to Evaluate Faricimab (RO6867461; RG7716) for Extended Durability in the Treatment of Neovascular Age Related Macular Degeneration (nAMD)	NCT03038880	A3 - Komparator
53	A Study of Faricimab (RO6867461) in Participants With Center-Involving Diabetic Macular Edema	NCT02699450	A1 - Population

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
54	A Proof-of-Concept Study of Faricimab (RO6867461) in Participants With Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD)	NCT02484690	A3 - Komparator
55	A Study of RO6867461 Administered in Single- and Multiple-Ascending Doses in Patients With Wet Age-Related Macular Degeneration	NCT01941082	A3 - Komparator
56	Japan phase I Study of RO6867461	JPRN-JapicCTI-173634	A1 - 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 4-50 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

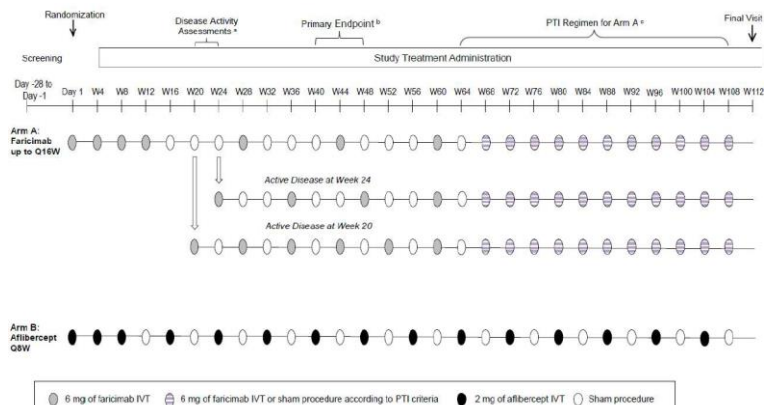
Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-50 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-50 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TENAYA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Fragestellung</p> <p>Die Studie TENAYA ist eine doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III zur Beurteilung der Wirksamkeit, Verträglichkeit, optimalen Behandlungsfrequenz und der Pharmakokinetik von Faricimab verabreicht durch intravitreale (IVT) Injektionen als personalisiertes Behandlungsintervall (PTI) bis zu einem 16-wöchentlichen Behandlungsintervall (Q16W) im Vergleich zu Aflibercept verabreicht durch IVT-Injektionen in 8-wöchentlichen Abständen (Q8W) in einem Zeitraum von 112 Wochen bei Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)</p> <p>Ziele</p> <p><u>Primäres Zielkriterium zur Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Auswirkungen einer 6,0 mg-Dosis Faricimab auf die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA, Best corrected visual acuity) im Vergleich zu Aflibercept <p><u>Sekundäre Zielkriterien zur Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf zusätzliche BCVA-Ergebnisse • Beurteilung der Frequenz der Verabreichung des Studienmedikaments • Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf anatomische Parameter unter Verwendung der optischen Kohärenztomographie (OCT, Optical coherence tomography) • Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf anatomische Parameter unter Verwendung der Fluoreszenzangiographie (FFA, Fundus fluorescein angiography) <p><u>Zielkriterien zur Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der okularen und nicht-okularen Verträglichkeit von Faricimab <p><u>Explorative Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf patientenberichtete mit dem Sehen verbundene Funktionalität und Lebensqualität unter Verwendung des National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item version (NEI VFQ-25) • Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf anatomische Ergebnismessungen unter Verwendung der OCT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Pharmakokinetische Zielkriterien</u> Charakterisierung der systemischen Pharmakokinetik von Faricimab</p> <p><u>Immunogenetische Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Immunantwort auf Faricimab • Beurteilung potenzieller Effekte von Anti-Arzneimittel-Antikörpern (ADA, Anti-drug-antibodies) <p><u>Explorative Zielkriterien zur Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Biomarker</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung potenzieller Beziehungen zwischen ausgewählten Kovariaten und Exposition gegenüber Faricimab • Beurteilung der Wirkstoffkonzentration (Exposition)-Wirkungs-Beziehung für den freien vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) und für freies Angiopoietin 2 (Ang-2) • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Faricimab im Kammerwasser (optionale Teilstudie zur Probenahme) und im Glaskörper (optionale Teilstudie zur Probenahme) • Untersuchung der Konzentration-Effekt Beziehung für die Sehschärfe und andere Endpunkte (z. B. anatomische Marker) • Identifizierung von Biomarkern, die prädikativ für das Ansprechen auf Faricimab sind, die mit einem Fortschreiten der Erkrankung zu einem schwerwiegenderen Zustand assoziiert sind, die mit einer Anfälligkeit zur Entwicklung unerwünschter Ereignisse (UE) assoziiert sind, die Beweise für die Aktivität von Faricimab liefern oder die das Wissen und das Verstehen über die Biologie der Erkrankung erweitern können <p>Statistische Hypothese</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u> Der primäre Vergleich ist die Überprüfung der Nicht-Unterlegenheit von Faricimab (bis zu Q16W) im Vergleich zu Aflibercept (Q8W), gemessen am primären Endpunkt - Veränderung der BCVA im Durchschnitt der Wochen 40, 44 und 48 in der Intent-to-treat (ITT)-Population. Der Nicht-Unterlegenheitstest wurde mit einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von vier Buchstaben auf dem einseitigen Signifikanzniveau von 0,02485 durchgeführt. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wird Faricimab als nicht unterlegen gegenüber Aflibercept angesehen, wenn die untere Grenze eines zweiseitigen 95,03 % Konfidenzintervalls (KI) für die Differenz der bereinigten Mittelwerte der beiden Behandlungen größer als -4 Buchstaben ist (die Nichtunterlegenheitsgrenze).</p> <p>Die Nullhypothese: $H_0: \mu^{\text{faricimab}} - \mu^{\text{aflibercept}} \leq -4$ Buchstaben und die alternative Hypothese: $H_a: \mu^{\text{faricimab}} - \mu^{\text{aflibercept}} > -4$ Buchstaben, wird getestet, wenn $\mu^{\text{faricimab}}$ und $\mu^{\text{aflibercept}}$ die erwartete Veränderung von Baseline in BCVA gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48 für die Faricimab und die Aflibercept Arme entsprechend sind.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analysen zu Woche 60</p> <p>Für die Zwecke des Zulassungsantrags bei der European Medicines Agency (EMA) wurden einige Wirksamkeitsendpunkte in der Woche 60 im Statistischen Analyseplan (SAP) vorgegeben, und die Analyseergebnisse wurden in die Zusammenfassung der klinischen Wirksamkeit der ursprünglichen EU-/Internationalen Zulassungsanträge aufgenommen.</p> <p>Analysen zu Woche 112</p> <p>Analog zu den Zielen und korrespondierenden Endpunkten der primären Analyse (gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48) der Studie wurde die Analysen zu Woche 112 (gemittelt über die Wochen 104, 108 und 112) durchgeführt, als alle Patienten der globalen Kohorte entweder die Studie bis zu Woche 112 abgeschlossen hatten oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten, alle Daten aus der globalen Aufnahmephase in der Datenbank waren und bereinigt und verifiziert waren.</p> <p>Japan Erweiterungskohorte</p> <p>Der Sponsor plante eine spezifische Rekrutierung in Japan aufgrund der Annahme einer längeren Rekrutierungsdauer. Nach Abschluss der globalen Rekrutierungsphase der Studie, wurden zusätzliche Patienten in eine Japan-Erweiterung aufgenommen, um eine ausreichende Gesamtzahl an Patienten für die Registrierung in Japan zu erreichen. Es wurde erwartet, dass ca. 110 Patienten an ca. 45 Zentren aufgenommen werden würden. Alle japanischen Patienten, die in der globalen Zulassungsphase der Studie aufgenommen wurden, wurden in die Analyse der Studie einbezogen. Daten von Patienten, die während der Japan-Erweiterung aufgenommen wurden, werden nicht in die primären Analysen einbezogen.</p> <p>Gemäß SAP wird für die Japan-Erweiterungskohorte eine separate Analyse durchgeführt, bei der Daten von allen Patienten, die in Japan rekrutiert wurden (d. h. sowohl während der globalen Einschlussphase als auch während der Erweiterung von TENAYA kombiniert und zusammengefasst werden. Patienten, die während der globalen Zulassungsphase von TENAYA in Japan rekrutiert wurden, werden in die primäre Analyse der globalen Studie einbezogen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie TENAYA ist eine doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III, die die Wirksamkeit, Verträglichkeit, optimale Behandlungsfrequenz und Pharmakokinetik von Faricimab, verabreicht über IVT-Injektionen (bis zu Q16W) über einen Zeitraum von 112 Wochen (ohne Screening Periode) bei therapie-naiven Patienten mit nAMD bewertet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Es wurde angestrebt, insgesamt etwa 640 Patienten in die Studie einzuschließen und in einem 1:1 Verhältnis in einen der folgenden beiden Behandlungsarme zu randomisieren. (stratifiziert nach drei Baseline-Faktoren):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: Faricimab, 6,0 mg IVT, bis zu Q16W • Arm B: Aflibercept, 2,0 mg IVT, Q8W <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Baseline-Faktoren (Tag 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline BCVA-Buchstaben-Score (≥ 74 Buchstaben, 73-55 Buchstaben und ≤ 54 Buchstaben) <ul style="list-style-type: none"> • Defizit bei niedriger Leuchtdichte (LLD, Low-luminance deficit) (< 33 Buchstaben und ≥ 33 Buchstaben) • Geografische Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und Rest der Welt) <p>Es wurde ein stratifiziertes Permuted-Block-Randomisierungsschema verwendet, um ein ungefähres 1:1-Verhältnis zwischen den Behandlungsgruppen insgesamt und innerhalb jeder der oben genannten Strata zu erhalten.</p> <p>Die Patienten in beiden Behandlungsarmen absolvierten während der gesamten Studiendauer (112 Wochen) planmäßige Studienvisiten in 4-wöchentlichen Intervallen. Um die Maskierung aufrechtzuerhalten, wurde bei Patienten, die gemäß ihrem Behandlungsplan weder mit Faricimab noch Aflibercept behandelt werden, in den beiden Studienarmen ein Scheinverfahren angewandt.</p> <p>Das Studiendesign wird in dem nachfolgenden Schema zusammengefasst:</p>  <p>The diagram illustrates the study timeline from Day -28 to Day -1 (Screening) to Day 1 (Randomization). It shows the administration of 6 mg of Faricimab IVT for Arm A up to Q16W and 2 mg of Aflibercept IVT for Arm B every 8 weeks (Q8W). It also indicates Disease Activity Assessments, Primary Endpoints, and PTI Regimens for Arm A. Active Disease is noted at Week 20 and Week 24. The study concludes with a Final Visit at Week 112.</p> <p>BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVT = Intravitreal; PTI = Personalisiertes Behandlungsschema; Q8W = alle 8 Wochen; Q12W = alle 12 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen; W = Woche.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a: Zu den Wochen 20 und 24 wird bei den Patienten eine Bewertung der Krankheitsaktivität durchgeführt. Patienten mit anatomischen und funktionellen Anzeichen von Krankheitsaktivität zu diesen Zeitpunkten erhalten eine Q8W oder eine Q12W Dosierung anstelle der Q16W Dosierung.</p> <p>b: Der primäre Endpunkt ist die Veränderung der BCVA gegenüber Baseline (bewertet anhand der ETDRS-Buchstaben-Tafel bei einer Startdistanz von vier Metern), basierend auf einem Durchschnitt der Wochen 40, 44 und 48.</p> <p>c: Ab Woche 60 (wenn alle Patienten in Arm A das Studienmedikament voraussichtlich erhalten werden) werden die Patienten in Arm A nach einem PTI-Dosierungsschema behandelt (zwischen Q8W und Q16W).</p> <p>Nur ein Auge wurde als Studienauge zugewiesen. Wenn beide Augen als geeignet angesehen wurden (gemäß Einschluss- und Ausschlusskriterien), wurde das Auge mit der schlechteren BCVA, die bei der Untersuchung ermittelt wurde, als Studienauge ausgewählt, es sei denn, der Prüfarzt erachtete das andere Auge aus medizinischen Gründen als besser geeignet für die Behandlung in der Studie.</p> <p>Es gab mindestens zwei Prüfarzte pro Zentrum, um die Maskierungsanforderungen der Studie zu erfüllen. Mindestens ein Prüfarzt wurde als begutachtender Arzt benannt, der für die Behandlungszuweisung jedes Patienten maskiert war und der die Augenuntersuchungen auswertete. Mindestens ein weiterer Prüfarzt (behandelnder Arzt) war unmaskiert und führte die Studienbehandlungen durch.</p> <p>Die Studie umfasste eine Screening-Phase von bis zu 28 Tagen (Tage -28 bis -1) Länge und einem etwa 108-wöchigen Behandlungszeitraum, gefolgt von einer abschließenden Studienuntersuchung in Woche 112 (mindestens 28 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung). Jedem untersuchten Patienten wurde über ein Interactive voice/web response system (IxRS) eine eindeutige Screening Nummer zugewiesen.</p> <p>Die primäre Analyse wurde durchgeführt, wenn alle Patienten der globalen Rekrutierungsphase die Studie entweder bis Woche 48 abgeschlossen haben oder die Studie vor Woche 48 abgebrochen haben. Die Studie war zum Zeitpunkt der primären Analyse noch nicht abgeschlossen.</p> <p>Die Analyse zu Woche 112 wurde durchgeführt, sobald alle Patienten der globalen Rekrutierungsphase entweder die Studie bis Woche 112 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben.</p> <p>Japan-Erweiterungskohorte</p> <p>Aufgrund der Annahme einer längeren Rekrutierungsdauer plante der Sponsor eine spezifische Rekrutierung für Japan. Nach Abschluss der globalen Rekrutierungsphase der Studie, können zusätzliche Patienten in eine Japan-Erweiterung aufgenommen werden, um eine ausreichende</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gesamtzahl an Patienten für die Zulassung in Japan zu erreichen. Es wurde erwartet, dass ca. 110 Patienten an ca. 45 Zentren aufgenommen werden würden. Es ist geplant, dass alle japanischen Patienten, die in der globalen Rekrutierungsphase der Studie aufgenommen wurden, in die Primäranalyse der Studie einbezogen werden. Daten von Patienten, die während der Japan-Erweiterung aufgenommen wurden, wurden nicht in die primären Analysen einbezogen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokoll-Änderungen</p> <p>Die erste Version des Studienprotokolls für TENAYA vom 20. November 2018 wurde insgesamt zweimal überarbeitet. Die wesentlichen Änderungen werden nachfolgend dargestellt:</p> <p>Protokollversion 1 (20. November 2018)</p> <p>Originalprotokoll</p> <p>Protokollversion 2 (28. Februar 2019)</p> <p>Das Protokoll GR40306 wurde geändert, in Reaktion auf das Feedback aus dem Freiwilligen Harmonisierungsverfahrens. Die damit verbundenen Änderungen des Protokolls sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um die Patientensicherheit zu erhöhen und den Forderungen der Gesundheitsbehörden zu entsprechen, wurde klargestellt, dass Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Fluorescein von der Studie ausgeschlossen werden (Abschnitt 4.1.2.1). • Das Kriterium für die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Studienbehandlung nach einer intraokularen Entzündung wurde der Klarheit halber geändert (Abschnitt 5.1.4.1). <p>Protokollversion 3 (6. August 2019)</p> <p>Das Protokoll GR40306 Version 2 wurde aus den folgenden Gründen geändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Name des primären medizinischen Monitors wurde auf Carlos Quezada Ruiz, M.D. aktualisiert. (Deckblatt des Protokolls, Annahmeformular, Abschnitt 5.4.1). • Die Kriterien für die Verlängerung des Medikamentendosierungsintervalls während der Phase PTI wurde von einer qualitativen Bewertung des Vorhandenseins von Flüssigkeit zu einer quantitativen Bewertung der zentralen Subfelddicke (CST, Central subfield thickness) Stabilität (Abschnitt 3.1.1.5, Tabelle 2) geändert. • Die Einschlusskriterien für das Studienauge wurden geändert, um Patienten mit folgenden Merkmalen aufzunehmen: extrafovealen choroidalen neovaskulären Membranen (CNV) mit einer subfovealen Komponente, sekundär zur nAMD (Abschnitt 4.1.1.2) • Um eine angemessene Repräsentation der Patienten zu gewährleisten, kann der Sponsor beschließen, die Rekrutierung von Patienten mit bestimmten Baseline-BCVA-Strata zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>begrenzen. Falls dies umgesetzt wird, werden die Details der Begrenzung im statistischen Analyseplan beschrieben (Abschnitt 4.1, Abschnitt 4.1.1.2, Abschnitt 6.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Berichterstattung über Medikationsfehler und damit verbundene UE in Abschnitt 5.4.4 wurde aktualisiert und nach Abschnitt 5.3.5.12 verschoben. Medikationsfehler werden nicht mehr unverzüglich (innerhalb von 24 Stunden) gemeldet, es sei denn, sie führen zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) oder zu einem UE von besonderem Interesse (AESI) (Abschnitt 5.3.5.12). • Da die Patientenrekrutierung in Japan voraussichtlich länger dauern wird, wurde ein spezieller Rekrutierungsplan für Japan aufgestellt. Nach Abschluss der globalen Rekrutierungsphase der Studie, können im Rahmen einer Japan-Erweiterung weitere Patienten aufgenommen werden, um eine Gesamtzahl an Patienten zu erreichen, die für die Zulassung in Japan ausreicht (Abschnitt 3.1.4, Abschnitt 6.11). <p>Darüber hinaus wurden die folgenden Klarstellungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 3.1.1.1: Zur besseren Lesbarkeit wurde der Abschnitt Screening aktualisiert, außerdem wurde Text hinzugefügt, um die Bedingungen für den Screening-Prozess klarzustellen. • Abschnitt 3.1.2: Es wurde eine Klarstellung zum Umgang mit verpassten Besuchen hinzugefügt. • Abschnitt 3.1.3.1: Der Text, der die Verantwortlichkeiten für die OCT-Bilder in den Wochen 12–24 beschreibt, wurde hinzugefügt. • Abschnitt 4.1.2.3: Es wurde klargestellt, dass die okularen Ausschlusskriterien der Studie für das Nicht-Studienauge sowohl für das Screening als auch für Tag 1 gelten. • Abschnitt 4.4.2: Es wurde eine Klarstellung der zulässigen Therapien für die anti-VEGF-Behandlung am Nicht-Studienauge vorgenommen. • Abschnitt 4.2.2.2: Klärung der erforderlichen Mindesterfahrung eines Nicht-Retina-Spezialisten, um als Administrator für unmaskierte Behandlungen zugelassen zu werden; Außerdem wird klargestellt, dass der unmaskierte Arzthelfer das Auge für die IVT-Verabreichung vorbereiten darf. • Abschnitt 4.5.5: Der Abschnitt wurde aktualisiert, um darauf hinzuweisen, dass Ultraweitwinkelaufnahmen Fotografie nicht erlaubt ist. • Abschnitt 4.5.7: Es wurde klargestellt, dass Restproben spätestens 5 Jahre nach Fertigstellung des Abschlussberichts der klinischen Studie vernichtet werden. • Abschnitt 4.5.7.1: Der Abschnitt wurde geändert, um den inhaltlichen Ablauf und die Lesbarkeit zu verbessern. • Wie im gesamten Protokoll vorgesehen, wurde der Begriff "frei" vor VEGF-A und Ang-2 hinzugefügt, um genauer zu beschreiben, was mit den Assays gemessen wurde und um mit den anderen Abschnitten des Protokolls in Einklang zu sein.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.5.9.6: Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, um klarzustellen, dass nach Rücknahme der Zustimmung zur Teilnahme am Research Biosample Repository (RBR) die verbleibenden RBR-Proben vernichtet werden oder nicht mehr mit dem Patienten in Verbindung gebracht werden. Einzelheiten zur Anweisung für den Widerruf der Zustimmung des Patienten zur Untersuchung seiner RBR-Proben nach Schließung des Zentrums wurden hinzugefügt. • Anhang 1, Zeitplan der Aktivitäten (SoA): Es wurde eine Klarstellung in den Fußnoten des SoA hinzugefügt, wonach die Indozyanin-Grün-Angiographie (ICGA), wenn sie sequenziell durchgeführt werden sollte, immer nach allen anderen Bildgebungsverfahren durchgeführt werden sollte, aber falls es die Standardvorgehensweise des Zentrums ist, ICGA parallel zur FFA durchzuführen, dies ebenfalls akzeptabel ist. <p>Änderungen im statistischen Analyseplan (SAP)</p> <p>Änderungen an den statistischen Methoden und den geplanten Analysen nach dem Datenbankschluss enthielten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei der Subgruppenanalyse des Subtyps der CNV-Läsion wurden statt der geplanten vier Subtypen (klassisch, überwiegend klassisch, minimal klassisch und okkult) aufgrund der begrenzten Stichprobengröße drei Subtypen von CNV-Läsionen (klassisch, minimal klassisch und okkult) analysiert. • Analysen zu den explorativen Endpunkten unter Verwendung von OCT-A (siehe SAP-Abschnitt 4.4.3) wurden aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht durchgeführt. • Der Anteil der Patienten, bei denen im Laufe der Zeit keine intraretinalen Zysten auftraten, war geplant aber nicht ausgewertet, da die Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit (IRF) und das Fehlen von intraretinalen Zysten durch dieselbe Variable bei der Einstufung durch das Reading Center beschrieben werden. <p>COVID-19 Annex</p> <p>Eine Bewertung der Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf die Qualität, Integrität und Interpretierbarkeit der Daten ist im COVID-19 Annex enthalten.</p> <p>Die im COVID-19 Annex, Abschnitt 2.1, beschriebenen Maßnahmen wurden umgesetzt, um die Risiken für die Datenerhebung und -integrität durch COVID-19 zu mindern. Im Folgenden wird ein Überblick über die Ergebnisse der Folgenabschätzung gegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der SAP wurde vor dem Datenbank-Snapshot/der Demaskierung geändert, um mit zusätzlichen Analysen und Imputationsregeln COVID-19 bezogene fehlende Daten und interkurrente Ereignisse mit zusätzlichen Analysen unter Anwendung verschiedener Strategien zu berücksichtigen. • Trotz der Anzahl verpasster Visiten oder verpasster Dosen ergaben alle unterstützenden Analysen mit unterschiedlichen Regeln für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung fehlender Daten und/oder COVID-19-übergreifender Ereignisse übereinstimmende Ergebnisse mit der Hauptanalyse.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darüber hinaus sorgten die angewandten Risikominderungsmaßnahmen für eine Minimierung der fehlenden Sicherheitsbewertungen und fehlender Sicherheitsdaten. • Das Nutzen-Risiko-Profil von Faricimab konnte schlüssig ermittelt werden, da sowohl Wirksamkeits- als auch Sicherheitsdaten trotz fehlender Daten interpretierbar waren.
4	Probanden / Patienten	<p>Die Zielpopulation bestand aus erwachsenen Patienten nAMD. Die Studie rekrutierte Patienten, die therapienaiv hinsichtlich der nAMD waren.</p> <p>Nur ein Auge wurde als Studienauge zugewiesen. Wenn beide Augen als geeignet erachtet wurden, wurde das Auge mit der schlechteren BCVA, wie beim Screening festgestellt, als Studienauge ausgewählt, es sei denn, der Prüfarzt hielt das andere Auge für die Behandlung in der Studie besser geeignet.</p> <p>Der Prüfplan erlaubte die Aufnahme von Männern und Frauen in die Studie, sofern die folgenden Einschlusskriterien (siehe 4a) erfüllt waren.</p>
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Generelle Einschlusskriterien</p> <p>Patienten, die alle der folgenden Kriterien erfüllten, waren für die Studienteilnahme geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung; Darüber hinaus müssen Patienten an US-Zentren eine Genehmigung nach dem Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) vorlegen, in anderen Ländern entsprechend gemäß den nationalen Gesetzen, wenn zutreffend. • Alter \geq 50 Jahre an Tag 1 • Fähigkeit, nach Einschätzung des Prüfarztes, sich an das Studienprotokoll zu halten • Bei gebärfähigen Frauen: Zustimmung zu sexueller Abstinenz (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder zur Anwendung kontrazeptiver Methoden mit einer Ausfallrate von $< 1\%$ pro Jahr während der Behandlungsperiode sowie für mindestens drei Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikamentes <ul style="list-style-type: none"> ○ Frauen werden als gebärfähig eingestuft, wenn sie postmenarcheal sind, nicht postmenopausal (≥ 12 Monate dauerhafte Amenorrhoe aufgrund keiner anderen bekannten Ursache als der Menopause) und nicht chirurgisch sterilisiert (Entfernung der Eierstöcke und/oder der Gebärmutter) sind. Die Definition des gebärfähigen Potenzials kann zur Anpassung an lokale Richtlinien oder Auflagen angepasst werden. ○ Beispiele für akzeptable kontrazeptive Methoden umfassen bilaterale Tubusligatur, Sterilisation des Mannes, hormonell

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ovulationshemmende Kontrazeptiva, hormonfreisetzende und kupferhaltige Intrauterinpressare.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Verhütungsmethoden, die nicht zu einer Ausfallrate von < 1 % pro Jahr führen, wie männliches oder weibliches Kondom mit oder ohne Spermizid; und Kappe, Diaphragma oder Schwamm mit Spermizid sind nicht akzeptabel. ● Die Zuverlässigkeit der Einhaltung sexueller Abstinenz war in Relation zur Dauer der klinischen Studie sowie zum bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten zu bewerten. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethoden) und Widerruf sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. ● Für Patienten, die in der Japan-Erweiterung an japanischen Standorten eingeschlossen sind: Wohnsitz in Japan <p>Okulare Einschlusskriterien für das Studienauge:</p> <p>Patienten, die alle der folgenden okularen Kriterien erfüllten, waren für die Studienteilnahme geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Behandlungsnaive CNV sekundär zu einer AMD (nAMD) ● Subfoveale CNV oder juxtafoveale/extrafoveale CNV mit einer subfovealen Komponente in Verbindung mit der CNV-Aktivität, welche durch FFA oder OCT festgestellt wurde (wobei CNV-Aktivität definiert ist als Nachweis von subretinaler Flüssigkeit (SRF), subretinalem hyperreflektivem Material oder Leckagen) ● CNV-Läsion jeglicher Art (d. h. prädominant klassisch, minimal klassisch oder okkult [einschließlich polypoidaler choroidaler Vaskulopathie und retinaler angiomatöser Proliferation]) die alle der folgenden Merkmale aufweisen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine Gesamtgröße der Läsion (einschließlich Blut, Atrophie, Fibrose und Neovaskularisation) von ≤ 9 Papillenflächen auf der FFA ○ Eine CNV-Komponentenfläche von $\geq 50\%$ der Gesamtgröße der Läsion bei der FFA ○ Aktive CNV mit einer FFA bestätigt (Nachweis von Leckagen) ○ CNV-Exsudation, bestätigt durch OCT (Vorhandensein von Flüssigkeit) ● BCVA von 78 bis einschließlich 24 Buchstaben (20/32 bis 20/320 approximiertes Snellen-Äquivalent) unter Verwendung des Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Protokolls und bewertet bei der initialen Testdistanz von 4 Metern (siehe BCVA-Handbuch für weitere Einzelheiten) an Tag 1 ● Ausreichend klare Augenmedien und ausreichende Pupillenerweiterung, um Netzhautbilder von guter Qualität zur Bestätigung der Diagnose zu erhalten <p>Generelle Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, die eines der folgenden generellen Ausschlusskriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche schwere Krankheit oder ein größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 1 Monat vor dem Screening • Aktive Krebserkrankung innerhalb der letzten 12 Monate vor Tag 1 mit Ausnahme von angemessen behandeltem Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses, Nicht-Melanom-Hautkarzinom und Prostatakrebs mit einem Gleason-Score von ≤ 6 und einem seit > 12 Monaten stabiles prostataspezifisches Antigen • Erfordernis der kontinuierlichen Einnahme von Medikamenten und Behandlungen, die in Abschnitt 4.4.3, Verbotene Therapie genannt sind • Systemische Behandlung einer vermuteten oder aktiven systemischen Infektion an Tag 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Fortlaufende Anwendung einer prophylaktischen Antibiotikatherapie kann zulässig sein, wenn nach Diskussion mit dem medizinischen Monitor genehmigt • Unkontrollierter Blutdruck, definiert als systolischer Blutdruck > 180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg im Ruhezustand am Tag 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn der erste Messwert eines Patienten diese Werte überschreitet, kann ein zweiter Messwert zu einem späteren Zeitpunkt am selben Tag oder an einem anderen Tag während des Untersuchungszeitraums erfolgen. Wenn der Blutdruck durch blutdrucksenkende Medikamente kontrolliert wird, sollte der Patient diese Medikamente seit mindestens 30 Tagen vor dem ersten Tag kontinuierlich einnehmen. • Schlaganfall (zerebraler vaskulärer Unfall) oder Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor dem Tag 1 • Vorgeschichte einer anderen Erkrankung, Stoffwechselstörung, körperlicher Untersuchungsbefund oder historische oder aktuelle klinische Laborbefunde, die einen begründeten Verdacht auf einen Zustand, der die Anwendung des Prüfpräparats kontraindiziert oder die Interpretation der Ergebnisse der Studie beeinträchtigen könnte oder den Patienten einem hohen Risiko für Behandlungskomplikationen nach Ansicht des Prüfarztes aussetzt • Schwangerschaft oder Stillen, oder die Absicht, während der Studie schwanger zu werden <ul style="list-style-type: none"> ○ Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Urin-Schwangerschaftstest innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung vorweisen. Wenn der Urin-Schwangerschaftstest positiv ist, muss dies durch einen Serumschwangerschaftstest bestätigt werden. • Vorgeschichte einer schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktion auf ein biologisches Präparat oder bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil der Faricimab- oder Aflibercept-Injektionen, Zubereitungen für studienbezogene Verfahren (einschließlich Fluorescein), Dilatationstropfen oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eines der Anästhetika und antimikrobiellen Präparate, die der Patient während der Studie verwendet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an einer klinischen Studie, die eine Behandlung mit einem Medikament oder Gerät (mit Ausnahme von Vitaminen und Mineralien) innerhalb von drei Monaten vor Tag 1 <p>Okulare Ausschlusskriterien für das Studienauge</p> <p>Patienten, die eines der folgenden okularen Kriterien für das Studienauge erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CNV aufgrund anderer Ursachen als AMD, z. B. okulare Histoplasmose, Trauma, pathologische Myopie, angioide Streifen, choroidale Ruptur oder Uveitis • Jede Makulopathie in der Vorgeschichte, die nicht mit AMD zusammenhängt, die das Sehvermögen beeinträchtigt oder zum Vorhandensein von IRF oder SRF beiträgt • Vorhandensein einer zentralen serösen Chorioretinopathie bei der Untersuchung • Riss des retinalen Pigmentepithels mit Beteiligung der Makula an Tag 1 • Bei FFA/Farbfundusfotografie (CFP, Color fundus photography): <ul style="list-style-type: none"> ○ Subretinale Blutung von > 50 % der Gesamtfläche der Läsion und/oder mit Beteiligung der Fovea ○ Fibrose oder Atrophie auf > 50 % der Gesamtfläche der Läsion und/oder mit Beteiligung der Fovea • Jede gleichzeitige intraokulare Erkrankung (z. B. Amblyopie, Aphakie, Netzhautablösung, Katarakt, diabetische Retinopathie oder Makulopathie, oder epiretinale Membran mit Traktion) die nach Ansicht des Prüfarztes entweder das Potenzial für eine Sehverbesserung verringern oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff während der Studie erfordern • Aktuelle Glaskörperblutung an Tag 1 • Unkontrolliertes Glaukom • Sphärisches Äquivalent des Refraktionsfehlers, der mehr als 8 Dioptrien der Myopie aufweist <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei Patienten, die sich einer früheren refraktiven Operation oder einer Kataraktoperation unterzogen haben, sollte der präoperative Refraktionsfehler -8 Dioptrien der Myopie nicht überschreiten. • Jegliche vorherige oder begleitende Behandlung von CNV oder Anomalien der vitreomakulären Grenzfläche, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, IVT-Behandlung (z. B. anti-VEGF, Steroide, Gewebe plasminogenaktivator, Ocriplasmin, C₃F₈, Luft), periokulare pharmakologische Intervention, Argonlaser-Photokoagulation, photodynamische Verteporfin-Therapie, Diodenlaser, transpupilläre Thermotherapie oder okulare chirurgische Eingriffe • Jegliche Kataraktoperation oder Behandlung von Komplikationen der Kataraktoperation mit Steroiden oder Yttrium-Aluminium-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Granat (YAG)-Laser-Kapsulotomie innerhalb von drei Monaten vor Tag 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede andere intraokulare Operation (z. B. Pars-Plana-Vitrektomie, Glaukomoperation, Hornhauttransplantation oder Strahlentherapie) • Vorherige periokulare pharmakologische oder IVT-Behandlung (einschließlich anti-VEGF Medikamente) für andere Netzhauterkrankungen <p>Okulare Ausschlusskriterien für das Nicht-Studienauge</p> <p>Patienten, die das folgende Ausschlusskriterium für das Partnerauge (Nicht-Studienauge) erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht funktionsfähiges Nicht-Studienauge, definiert als entweder: <ul style="list-style-type: none"> ○ BCVA der Handbewegung oder schlechter ○ Nicht-Vorhandensein des Nicht-Studienauges (d. h. monokular) <p>Ausschlusskriterien für beide Augen</p> <p>Patienten, die eines der folgenden Ausschlusskriterien für eines der beiden Augen erfüllen, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Verabreichung von IVT-Faricimab in eines der beiden Augen • Jegliche Vorgeschichte von idiopathischer oder immunvermittelter Uveitis an einem der beiden Augen • Aktive okulare Entzündung oder vermutete oder aktive okulare oder periokulare Infektion in einem der beiden Augen an Tag 1
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Diese klinische Studie wird weltweit von der F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Schweiz, gesponsert. Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Chugai) war der Co-Entwicklungspartner des Sponsors. Der Sponsor war für das gesamte Studienmanagement (Monitoring), die Studienmedikation, das Datenmanagement, die statistische Analyse, die pharmakokinetische und pharmakodynamische Analyse, das zentrale Auslesen der Bilder, den Prozess der Arzneimittelsicherheit und das Medical Writing für den klinischen Studienbericht verantwortlich.</p> <p>Eine Liste der Aufgaben und Zuständigkeiten, die an externe Organisationen übertragen wurden, sowie Einzelheiten über den Ort der Herstellung und der Freigabe des Arzneimittels in der Europäischen Union sind im Appendix angegeben.</p> <p>Ein unabhängiger Datenüberwachungsausschuss (iDMC, Independent data monitoring committee) wurde eingerichtet, um die Sicherheit und die Durchführung der Studie zu überwachen. Der iDMC arbeitete nach den in der iDMC-Charta festgelegten Regeln. Der iDMC überprüfte die unverblindeten Sicherheitszusammenfassungen (sowie Zusammenfassungen der wichtigsten Wirksamkeitseindpunkte für Nutzen-Risiko-Bewertungen), die von einem iDMC erstellt wurden. Die Mitglieder des iDMC waren Externe zum Sponsor.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		<p>Globale Studienpopulation</p> <p>Patienten wurden an 149 Studienzentren in weltweit 15 Ländern/Regionen eingeschlossen.</p> <p>Anzahl der pro Land/Region rekrutierten und randomisierten Patienten mit der Anzahl der Zentren in Klammern:</p> <p>Deutschland 6 (3), Italien 11 (3), Israel 30 (5), Japan 52 (29), Kanada 34 (9), Mexiko 3 (3), Niederlande 5 (2), Polen 48 (7), Russische Föderation 19 (3), Schweiz 3 (2), Spanien 40 (8), Türkei 10 (3), Ungarn 19 (4), Vereinigtes Königreich 59 (15), Vereinigte Staaten 332 (53)</p>												
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Die Patienten erhielten die in nachfolgender Tabelle beschriebene Therapie</p> <table border="1" data-bbox="619 797 1374 1541"> <thead> <tr> <th>Arm</th> <th>Bezeichnung</th> <th>Behandlung</th> <th>Intervall</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Faricimab, bis zu Q16W</td> <td>6,0 mg IVT Faricimab Injektionen</td> <td>Q4W bis zu Woche 12 (4 Injektionen), gefolgt von Erweiterung des Intervalls auf bis zu Q16W in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität zu Woche 20/24 Ab Woche 60 PTI-Dosierung bis zu Woche 104 finale Studienvisite zu Woche 112</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Komparator Aflibercept Q8W</td> <td>2,0 mg IVT Aflibercept</td> <td>Q4W bis zu Woche 8 (drei Injektionen) gefolgt von Q8W Injektionen bis zu Woche 104 finale Studienvisite zu Woche 112</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Faricimab, bis zu Q16W (Arm A)</u></p> <p>Patienten, die in Arm A randomisiert wurden, erhalten 6,0 mg Faricimab IVT Q4W bis zu Woche 12 (4 Injektionen). In Woche 20 erfolgt eine protokolldefinierte Bewertung der Krankheitsaktivität der Patienten in Studienarm A. Patienten in Arm A mit aktiver Erkrankung (zu den Kriterien siehe Abschnitt 3.1.1.4) werden mit einem Q8W-Dosierungsschema von 6,0 mg Faricimab IVT behandelt (d. h. Injektionen in den Wochen 20, 28, 36, 44, 52 und 60).</p> <p>Eine zweite protokolldefinierte Bewertung der Krankheitsaktivität in Woche 24 erfordert bei Patienten in Arm A mit aktiver Erkrankung (siehe Abschnitt 3.1.1.4, ausgenommen Patienten mit aktiver Erkrankung in Woche 20 und daher mit einem Q8W-Dosierungsschema</p>	Arm	Bezeichnung	Behandlung	Intervall	A	Faricimab, bis zu Q16W	6,0 mg IVT Faricimab Injektionen	Q4W bis zu Woche 12 (4 Injektionen), gefolgt von Erweiterung des Intervalls auf bis zu Q16W in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität zu Woche 20/24 Ab Woche 60 PTI-Dosierung bis zu Woche 104 finale Studienvisite zu Woche 112	B	Komparator Aflibercept Q8W	2,0 mg IVT Aflibercept	Q4W bis zu Woche 8 (drei Injektionen) gefolgt von Q8W Injektionen bis zu Woche 104 finale Studienvisite zu Woche 112
Arm	Bezeichnung	Behandlung	Intervall											
A	Faricimab, bis zu Q16W	6,0 mg IVT Faricimab Injektionen	Q4W bis zu Woche 12 (4 Injektionen), gefolgt von Erweiterung des Intervalls auf bis zu Q16W in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität zu Woche 20/24 Ab Woche 60 PTI-Dosierung bis zu Woche 104 finale Studienvisite zu Woche 112											
B	Komparator Aflibercept Q8W	2,0 mg IVT Aflibercept	Q4W bis zu Woche 8 (drei Injektionen) gefolgt von Q8W Injektionen bis zu Woche 104 finale Studienvisite zu Woche 112											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von 6,0 mg Faricimab IVT behandelt werden) die Behandlung mit einem Q12W-Dosierungsschema von 6,0 mg Faricimab, IVT (d. h. Injektionen in den Wochen 24, 36, 48 und 60).</p> <p>Patienten, die Faricimab erhalten und die nach den protokolldefinierten Kriterien (siehe Abschnitt 3.1.1.4) in Woche 20 oder Woche 24 keine aktive Erkrankung aufweisen, werden mit 6,0 mg Faricimab IVT Q16W (d. h. Injektionen in den Wochen 28, 44 und 60) behandelt.</p> <p>Ab Woche 60 (wenn alle Patienten in Arm A das Studienmedikament voraussichtlich erhalten werden) bis Woche 108 werden die Patienten in Arm A nach einem PTI-Dosierungsschema (zwischen Q8W und Q16W) behandelt. Bei den Besuchen zur Dosierung des Studienmedikaments können die Behandlungsintervalle basierend auf OCT, BCVA und der klinischen Beurteilung (Kriterien siehe weiter unten) beibehalten oder angepasst werden (d. h. um 4 Wochen verlängert oder um 4 oder 8 Wochen verkürzt), Die Patienten erhalten daher geplant zwischen zehn und 16 Injektionen über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie (Tag 1 bis Woche 108).</p> <p><u>Aflibercept Q8W (Arm B)</u></p> <p>Patienten, die in den Aflibercept-Behandlungsarm randomisiert wurden, erhalten geplant 15 IVT-Injektionen 2,0 mg Aflibercept während des 108-wöchigen Behandlungszeitraums. Die Behandlung besteht gemäß Studienprotokoll geplant aus drei Injektionen zu Beginn (2,0 mg Aflibercept Q4W bis Woche 8), gefolgt von Erhaltungsinjektionen (2,0 mg Aflibercept Q8W zwischen Woche 16 und Woche 104).</p> <p><u>Scheinbehandlung</u></p> <p>Um die Maskierung der randomisierten Behandlungsarme zu erhalten, wurde bei den Patienten der beiden Behandlungsgruppen eine Scheinbehandlung bei den Studienvisiten durchgeführt, wenn sie nicht mit Faricimab oder Aflibercept entsprechend dem Behandlungsplan ihres Studienarms behandelt wurden.</p> <p>Die Scheinbehandlung ist ein Verfahren, das eine IVT-Injektion imitiert und bei dem das stumpfe Ende einer leeren Spritze (ohne Nadel) gegen das anästhesierte Auge gedrückt wird.</p> <p><u>Behandlungskriterien für Patienten im Faricimab Arm</u></p> <p>Patienten, welche zu dem Studienarm A randomisiert wurden, erhalten 6,0 mg Faricimab IVT Q4W bis zu Woche 12 (4 initiale Injektionen). Danach wurde wie im Protokoll definiert bis zu Woche 60 wie folgt vorgegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Krankheitsaktivität zu Woche 20: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einer aktiven Erkrankung werden mit einem Q8W Schema bis zu Woche 60 weiterbehandelt (d. h. Injektionen zu Woche 20, 28, 36, 44, 52 und 60).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Krankheitsaktivität zu Woche 24: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einer aktiven Erkrankung zu diesem Zeitpunkt (ausgenommen solche, die bereits zu Woche 20 eine aktive Erkrankung aufwiesen und das Q8W Schema erhielten) werden mit einem Q12W Behandlungsschema behandelt (d. h. Injektionen zu Woche 24, 36, 48 und 60). ○ Patienten ohne aktive Erkrankung werden mit einem Q16W Schema behandelt (d. h. Injektionen zu Woche 28, 44 und 60). <p>Die Bewertung der Krankheitsaktivität erfolgte basierend auf den nachstehend genannten Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des CST-Wertes um $\geq 50 \mu\text{m}$ im Vergleich zum durchschnittlichen CST-Wert der letzten zwei geplanten Besuche (Woche 12 und 16 für die Bewertung in Woche 20 und Woche 16 und 20 für die Bewertung in Woche 24) oder • Erhöhung des CST-Wertes um $\geq 75 \mu\text{m}$ im Vergleich zum niedrigsten CST-Wert, der bei einem der beiden vorangegangenen planmäßigen Besuche ermittelt wurde oder • Abnahme um ≥ 5 Buchstaben in der BCVA im Vergleich zum durchschnittlichen BCVA-Wert bei den vorangegangenen zwei Besuchen aufgrund von nAMD-Krankheitsaktivität (wie vom Prüfarzt bestimmt) ermittelt wurde oder • Abnahme um ≥ 10 Buchstaben in der BCVA im Vergleich zum höchsten BCVA-Wert, der bei einem der vorangegangenen zwei Besuche aufgrund von nAMD-Krankheitsaktivität (wie vom Prüfarzt bestimmt) ermittelt wurde oder • Vorhandensein einer neuen Makulablutung (nach Feststellung des Prüfarztes), aufgrund von nAMD-Krankheitsaktivität <p><i>Zusätzliche Überlegungen in Woche 24:</i> Wenn in Woche 24 eine signifikante nAMD-Krankheitsaktivität auftritt, welche die oben genannten Kriterien nicht erfüllt, die aber nach Ansicht des Prüfarztes eine Behandlung rechtfertigen würde, erhalten die Patienten, die in Arm A randomisiert wurden, nach Benachrichtigung durch den Sponsor, in Woche 24 6,0 mg Faricimab und werden weiterhin im Q12W-Schema behandelt. Patienten, die in Arm A randomisiert wurden und in Woche 20 die Kriterien für die Krankheitsaktivität erfüllen, bleiben in ihrem Q8W-Dosierungsschema und erhalten in Woche 24 keine Behandlung.</p> <p>Ab Woche 60 (wenn alle Patienten ihren geplanten Studienbesuch hatten) bis zu Woche 108 werden alle Patienten in einem PTI-Dosierungsschema (zwischen Q8W und Q16W) behandelt. Ab</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation						
		<p>diesem Zeitpunkt wird das Dosierungsintervall verlängert, reduziert oder beibehalten, basierend auf den Beurteilungen, die bei den Besuchen zur Dosierung des Studienmedikaments vorgenommen wurden. Die Entscheidung zur Verlängerung, zur Beibehaltung und zur Verkürzung des Intervalls basiert auf den in der folgenden Tabelle dargestellten Kriterien.</p> <table border="1" data-bbox="619 546 1391 1919"> <thead> <tr> <th data-bbox="619 546 963 591">Dosierungsintervall</th> <th data-bbox="967 546 1391 591">Kriterien</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="619 595 963 1245"> <p>Intervall um 4 Wochen verlängert (bis maximal Q16W)</p> </td> <td data-bbox="967 595 1391 1245"> <ul style="list-style-type: none"> • Stabile CST^a im Vergleich zum Durchschnitt der letzten zwei Studienbesuchen mit Medikamentendosierung und kein Anstieg $\geq 50 \mu\text{m}$ CST (im Vergleich zur niedrigsten Messung zum Dosierungsbesuch) und • Keine Abnahme in der BCVA^b um ≥ 5 Buchstaben im Vergleich zum Mittelwert der letzten beiden Studienbesuche mit Medikamentendosierung und keine Abnahme in der BCVA^b um ≥ 10 Buchstaben im Vergleich zur höchsten Messung zum Studienbesuch mit Medikamentendosierung und • Keine neue Makulablutung^c </td> </tr> <tr> <td data-bbox="619 1249 963 1919"> <p>Intervall reduziert (bis auf ein Minimum von Q8W) Wenn eines der Kriterien erfüllt ist, wird der Abstand um 4 Wochen reduziert. Wenn zwei oder mehr Kriterien erfüllt sind oder ein Kriterium eine neue Makulablutung enthält, wird das Intervall auf ein 8-Wochen-Intervall reduziert.^d</p> </td> <td data-bbox="967 1249 1391 1919"> <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme der CST um $\geq 50 \mu\text{m}$ im Vergleich zum Durchschnitt aus den letzten beiden Studienbesuchen mit Medikamentendosierung oder $\geq 75 \mu\text{m}$ verglichen mit der niedrigsten Messung an Studienbesuchen mit Medikamentendosierung oder • Verringerung in der BCVA^b um ≥ 5 Buchstaben im Vergleich zum Durchschnitt der letzten beiden Studienbesuche mit Medikamentendosierung oder Abnahme um ≥ 10 Buchstaben in der BCVA^b im Vergleich zur höchsten Messung bei der Messung an Studienbesuchen mit Medikamentendosierung oder • Neue Makulablutung^c </td> </tr> </tbody> </table>	Dosierungsintervall	Kriterien	<p>Intervall um 4 Wochen verlängert (bis maximal Q16W)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stabile CST^a im Vergleich zum Durchschnitt der letzten zwei Studienbesuchen mit Medikamentendosierung und kein Anstieg $\geq 50 \mu\text{m}$ CST (im Vergleich zur niedrigsten Messung zum Dosierungsbesuch) und • Keine Abnahme in der BCVA^b um ≥ 5 Buchstaben im Vergleich zum Mittelwert der letzten beiden Studienbesuche mit Medikamentendosierung und keine Abnahme in der BCVA^b um ≥ 10 Buchstaben im Vergleich zur höchsten Messung zum Studienbesuch mit Medikamentendosierung und • Keine neue Makulablutung^c 	<p>Intervall reduziert (bis auf ein Minimum von Q8W) Wenn eines der Kriterien erfüllt ist, wird der Abstand um 4 Wochen reduziert. Wenn zwei oder mehr Kriterien erfüllt sind oder ein Kriterium eine neue Makulablutung enthält, wird das Intervall auf ein 8-Wochen-Intervall reduziert.^d</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zunahme der CST um $\geq 50 \mu\text{m}$ im Vergleich zum Durchschnitt aus den letzten beiden Studienbesuchen mit Medikamentendosierung oder $\geq 75 \mu\text{m}$ verglichen mit der niedrigsten Messung an Studienbesuchen mit Medikamentendosierung oder • Verringerung in der BCVA^b um ≥ 5 Buchstaben im Vergleich zum Durchschnitt der letzten beiden Studienbesuche mit Medikamentendosierung oder Abnahme um ≥ 10 Buchstaben in der BCVA^b im Vergleich zur höchsten Messung bei der Messung an Studienbesuchen mit Medikamentendosierung oder • Neue Makulablutung^c
Dosierungsintervall	Kriterien							
<p>Intervall um 4 Wochen verlängert (bis maximal Q16W)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stabile CST^a im Vergleich zum Durchschnitt der letzten zwei Studienbesuchen mit Medikamentendosierung und kein Anstieg $\geq 50 \mu\text{m}$ CST (im Vergleich zur niedrigsten Messung zum Dosierungsbesuch) und • Keine Abnahme in der BCVA^b um ≥ 5 Buchstaben im Vergleich zum Mittelwert der letzten beiden Studienbesuche mit Medikamentendosierung und keine Abnahme in der BCVA^b um ≥ 10 Buchstaben im Vergleich zur höchsten Messung zum Studienbesuch mit Medikamentendosierung und • Keine neue Makulablutung^c 							
<p>Intervall reduziert (bis auf ein Minimum von Q8W) Wenn eines der Kriterien erfüllt ist, wird der Abstand um 4 Wochen reduziert. Wenn zwei oder mehr Kriterien erfüllt sind oder ein Kriterium eine neue Makulablutung enthält, wird das Intervall auf ein 8-Wochen-Intervall reduziert.^d</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zunahme der CST um $\geq 50 \mu\text{m}$ im Vergleich zum Durchschnitt aus den letzten beiden Studienbesuchen mit Medikamentendosierung oder $\geq 75 \mu\text{m}$ verglichen mit der niedrigsten Messung an Studienbesuchen mit Medikamentendosierung oder • Verringerung in der BCVA^b um ≥ 5 Buchstaben im Vergleich zum Durchschnitt der letzten beiden Studienbesuche mit Medikamentendosierung oder Abnahme um ≥ 10 Buchstaben in der BCVA^b im Vergleich zur höchsten Messung bei der Messung an Studienbesuchen mit Medikamentendosierung oder • Neue Makulablutung^c 							

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation						
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Intervall beibehalten</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Wenn die Kriterien zur Verlängerung oder Verkürzung der Intervalle nicht zugetroffen haben.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;"> a. Stabilität ist definiert als eine Änderung der CST von weniger als 30 µm. b. Die Veränderung in der BCVA sollte auf die Aktivität der nAMD-Krankheit zurückzuführen sein (wie vom Prüfarzt bestimmt). c. Bezieht sich auf eine Makulablutung, die auf die Aktivität der nAMD zurückzuführen ist (wie vom Prüfarzt bestimmt). d. Patienten, deren Behandlungsintervall um 8 Wochen von Q16W auf Q8W verkürzt wird, dürfen während der Studie nicht zu einem Q16W-Intervall zurückkehren. </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;"> BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe; CST = zentrale Subfelddicke ; nAMD = neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration; Q8W = alle 8 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen. </td> </tr> </table>	Intervall beibehalten	Wenn die Kriterien zur Verlängerung oder Verkürzung der Intervalle nicht zugetroffen haben.	a. Stabilität ist definiert als eine Änderung der CST von weniger als 30 µm. b. Die Veränderung in der BCVA sollte auf die Aktivität der nAMD-Krankheit zurückzuführen sein (wie vom Prüfarzt bestimmt). c. Bezieht sich auf eine Makulablutung, die auf die Aktivität der nAMD zurückzuführen ist (wie vom Prüfarzt bestimmt). d. Patienten, deren Behandlungsintervall um 8 Wochen von Q16W auf Q8W verkürzt wird, dürfen während der Studie nicht zu einem Q16W-Intervall zurückkehren.		BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe; CST = zentrale Subfelddicke ; nAMD = neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration; Q8W = alle 8 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen.	
Intervall beibehalten	Wenn die Kriterien zur Verlängerung oder Verkürzung der Intervalle nicht zugetroffen haben.							
a. Stabilität ist definiert als eine Änderung der CST von weniger als 30 µm. b. Die Veränderung in der BCVA sollte auf die Aktivität der nAMD-Krankheit zurückzuführen sein (wie vom Prüfarzt bestimmt). c. Bezieht sich auf eine Makulablutung, die auf die Aktivität der nAMD zurückzuführen ist (wie vom Prüfarzt bestimmt). d. Patienten, deren Behandlungsintervall um 8 Wochen von Q16W auf Q8W verkürzt wird, dürfen während der Studie nicht zu einem Q16W-Intervall zurückkehren.								
BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe; CST = zentrale Subfelddicke ; nAMD = neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration; Q8W = alle 8 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen.								
6	Zielkriterien							
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primäres Ziel</u> war die Beurteilung der Auswirkungen einer 6,0 mg-Dosis Faricimab auf die BCVA im Vergleich zu Aflibercept anhand des primären Endpunktes:</p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der BCVA (gemessen anhand der ETDRS-Buchstaben-Tafel mit einer Startdistanz von vier Metern) gegenüber Baseline gemittelt zu Woche 40/44/48 <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der BCVA von Baseline über die Zeit • Anteil der Patienten mit Buchstaben Gewinn von ≥ 15, ≥ 10, ≥ 5 oder ≥ 0 Buchstaben in der BCVA von Baseline gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48 und über die Zeit • Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 15, ≥ 10 oder ≥ 5 Buchstaben in der BCVA von Baseline gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48 und über die Zeit vermieden werden kann • Anteil der Patienten mit einem BCVA-Snellen-Äquivalent von 20/40 (BCVA-ETDRS ≥ 69 Buchstaben) oder besser gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48 und über die Zeit • Anteil der Patienten mit Buchstaben Gewinn von ≥ 15 Buchstaben in der BCVA oder eine BCVA ≥ 84 Buchstaben gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48 und über die Zeit • Anteil der Patienten mit BCVA-Snellen-Äquivalent von 20/200 (BCVA-ETDRS ≤ 38 Buchstaben) oder schlechter gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48 und über die Zeit • Anteil der Patienten mit einem Q8W, Q12W oder Q16W Behandlungsintervall zu Woche 48, 60 und 112 • Anzahl der erhaltenen Injektionen des Studienmedikaments bis zu Woche 48, 60 und 112 • Veränderung von Baseline in der CST (Abstand zwischen der internen Grenzmembran [ILM, Internal limiting membrane] und 						

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dem retinalen Pigmentepithel [RPE] [ILM-RPE]) basierend auf dem Durchschnitt der Wochen 40, 44 und 48 und über die Zeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Abwesenheit von IRF über die Zeit • Anteil der Patienten mit Abwesenheit von SRF über die Zeit • Anteil der Patienten mit Abwesenheit von IRF oder SRF über die Zeit • Anteil der Patienten mit Abwesenheit von Pigmentepithelablösung über die Zeit • Veränderung der Gesamtfläche der CNV-Läsion von Baseline zu Woche 48 und Woche 112 • Veränderung der Gesamtfläche der Leckage von Baseline zu Woche 48 und Woche 112 <p><u>Zielkriterien der Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz und Schwere von okularen UE • Inzidenz und Schwere von nicht-okularen UE <p><u>Explorative Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von Baseline im NEI VFQ-25 Composite Score über die Zeit • Veränderung der CST (Abstand zwischen ILM und Bruch-Membran [BM] [ILM-BM]) von Baseline basierend auf einem Durchschnitt zu den Wochen 40, 44 und 48 und im über die Zeit • Veränderung der Ablösungshöhe des Pigmentepithels von Baseline über die Zeit • Anteil der Patienten mit Choriocapillaris Dropout über die Zeit erfasst mit OCT-A • Veränderung in Läsionsfläche von Baseline über die Zeit, erfasst mit OCT-A • Veränderung der vaskulären Dichte von Baseline über die Zeit, erfasst mit OCT-A <p><u>Pharmakokinetische (PK) Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma-Konzentration von Faricimab über die Zeit <p><u>Immunogenetische Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Präsenz von ADA während der Studie im Vergleich zur Präsenz von ADA zu Baseline • Beziehung zwischen dem ADA-Status und Wirksamkeit, Verträglichkeit oder PK-Endpunkten <p><u>Explorative pharmakokinetische, pharmakodynamische und Biomarker Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beziehung zwischen ausgewählten Kovariaten und Plasma- oder Kammerwasser- (fakultativ) Konzentration oder PK-Parametern für Faricimab

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Beziehung zwischen der Pharmakokinetik von Faricimab und der Konzentration von freiem VEGF-A und freiem Ang-2 im Kammerwasser (fakultativ), Plasma, und/oder Glaskörper (fakultativ) über die Zeit • Kammerwasser- (fakultativ) und Glaskörper- (fakultativ) Konzentration von Faricimab über die Zeit • Pharmakokinetik von Faricimab und die Veränderung in der BCVA oder anderer Endpunkte (z. B. anatomische Marker) über die Zeit • Konzentration von Biomarkern der Angiogenese und Entzündung im Kammerwasser (optional) bei Studienbeginn und über die Zeit und ihre Korrelation mit PK und/oder primären und sekundären Endpunkten bei Studienbeginn und über die Zeit • Beziehung zwischen Wirksamkeit, Verträglichkeit, PK, Immunogenität oder anderen Biomarker-Endpunkten und genetischen Polymorphismen an Loci, einschließlich, aber nicht beschränkt auf VEGF-A und Ang-2 • Beziehung zwischen anatomischen Ausgangsdaten und der Veränderung in der BCVA oder anderer Endpunkte (z. B. Häufigkeit der Verabreichung des Studienmedikaments) über die Zeit • Beziehung zwischen anatomischen Messwerten und Sehschärfe • Beziehung zwischen LLD und/oder BCVA bei niedriger Leuchtdichte und BCVA oder anderen Endpunkten (z. B. anatomische Marker) zu Baseline, Woche 48 und Woche 112 <p>Analog zur primären Analyse wurden für die finale Analyse die genannten Endpunkte zu Woche 112 (gemittelt über die Wochen 104, 108 und 112) und/oder über die Zeit für eine aktualisierte Analyse definiert.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Endpunkt Anteil der Patienten mit Abwesenheit von intraretinalen Zysten</p> <p>Der Anteil der Patienten, bei denen im Laufe der Zeit keine intraretinalen Zysten auftraten, war geplant aber nicht ausgewertet, da die Abwesenheit von IRF und das Fehlen von intraretinalen Zysten durch dieselbe Variable bei der Einstufung durch das Lesezentrum beschrieben werden.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Gemäß Protokoll war der Einschluss von insgesamt 640 auswertbaren Patienten (320 pro Behandlungsarm) geplant. 31 zusätzliche Patienten wurden eingeschlossen. Nach Studienbericht (CSR, Clinical study report) wurden insgesamt 671 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei 334 Patienten in Arm A (Faricimab bis zu Q16W) und 337 Patienten in Arm B (Aflibercept Q8W) randomisiert wurden.</p> <p>Die Bestimmung der Stichprobengröße basiert auf den Patienten, die in der globalen Aufnahmephase rekrutiert wurden: In der globalen Rekrutierungsphase war geplant etwa 640 Patienten aufzunehmen.</p> <p>Eine Stichprobengröße von etwa 320 Patienten in jedem Arm bietet mehr als 90 % Power, um die Nicht-Unterlegenheit von Faricimab gegenüber Aflibercept in der Intention to treat (ITT)-Population unter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verwendung einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von vier Buchstaben und unter den folgenden Annahmen nachzuweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Unterschied zwischen der mittleren Veränderung in der BCVA zwischen den beiden Behandlungsgruppen • Standardabweichung (SD, Standard deviation) von 14 Buchstaben für die Veränderung in der BCVA gegenüber Baseline gemittelt über Woche 40, 44 und 48 • Zweistichproben-<i>t</i>-Test • 2,5 % einseitige Fehlerrate vom Typ I • 10 % Abbrecherquote <p>Für jede nicht-maskierte Sicherheitsüberprüfung durch den iDMC, die vor der primären Analyse durchgeführt wird, wird ein nominaler Typ-I-Fehler von 0,0001 herangezogen, sodass Wirksamkeitsanalysen mit einem familienweisen Signifikanzniveau von 0,0497 durchgeführt werden (siehe Abschnitt 3.3 im SAP). Es wird nicht erwartet, dass sich diese Typ-I-Fehleranpassung auf die Stichprobengröße oder die Aussagekraft auswirken.</p> <p>Das Studienprotokoll sieht vor, dass der Sponsor die Rekrutierung von Patienten in bestimmten Baseline-BCVA-Strata begrenzen kann, um eine angemessene Patientenrepräsentation zu gewährleisten. Zudem wird angegeben, dass der Sponsor die Stichprobengröße vor Abschluss der Rekrutierung in verdeckter Weise neu schätzen kann. Die Neuschätzung des Stichprobenumfangs wurde jedoch nicht durchgeführt, und der Stichprobenumfang wurde nicht geändert, da die Rekrutierung schneller als erwartet war.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Interimanalysen</u></p> <p>Es wurden keine Zwischenanalysen zur Wirksamkeit oder zur Futility geplant. Der iDMC wird die Zwischenanalysen zur Sicherheit etwa alle sechs Monate überprüfen.</p> <p>Analysen zu Woche 60</p> <p>Für die Zwecke des Zulassungsantrags bei der EMA wurden einige Wirksamkeitseindpunkte in der Woche 60 im SAP vorgegeben, und die Analyseergebnisse wurden in die Zusammenfassung der klinischen Wirksamkeit der ursprünglichen EU-/Internationalen Zulassungsanträge aufgenommen.</p> <p><u>Abbruch der Studienbehandlung</u></p> <p>Die Patienten mussten bei einem der folgenden Punkte die Studienbehandlung dauerhaft abbrechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten eines medizinischen Zustands, der nach Ansicht des Prüfers oder des Sponsors die Sicherheit des Patienten gefährden könnte, wenn er die Behandlung im Rahmen der Studie fortsetzt • Der Prüfer oder der Sponsor entscheidet im besten Interesse des Patienten • Schwangerschaft

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der Hauptgrund für den Abbruch der Studienbehandlung sollte auf dem entsprechenden elektronischen Prüfbogen (eCRF, Electronic Case Report File) dokumentiert werden. Patienten, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrechen, werden nicht ersetzt und dürfen die Studienbehandlung nicht wieder aufnehmen. Sie sollten jedoch nachdrücklich ermutigt werden, ihre Studienteilnahme fortzusetzen und so viele Studienvisiten wie möglich zu absolvieren, wobei der Schwerpunkt auf den Visiten in Woche 40, 44, 48, 60 und 112 liegt.</p> <p><u>Abbruch der Studie durch den Patienten</u></p> <p>Die Patienten haben das Recht jederzeit und ohne Angabe von Gründen freiwillig aus der Studie auszusteigen. Darüber hinaus haben der Prüfer und der Sponsor das Recht, einen Patienten jederzeit aus der Studie auszuschließen. Gründe für den Ausstieg aus der Studie können unter anderem die folgenden sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Zustimmung durch den Patienten • Abbruch der Studie oder Schließung des Zentrums • Jeder medizinische Zustand, der nach Ansicht des Prüfers die Sicherheit des Patienten gefährden könnte, wenn er oder sie die Studie fortsetzt • Der Prüfer oder der Sponsor entscheidet im besten Interesse des Patienten • Nichteinhaltung des Prüfplans durch den Patienten, definiert als Nichteinhaltung der Anforderungen des Prüfplans, wie durch den Prüfer oder Sponsor festgestellt <p>Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um Informationen über Patienten zu erhalten, die aus der Studie aussteigen. Der Hauptgrund für den Ausstieg aus der Studie sollte auf dem entsprechenden eCRF dokumentiert werden.</p> <p>Wenn ein Patient aus der Studie ausgeschieden ist, aber seine Einwilligung nicht zurückgezogen hatte, sollte die Prüfstelle alle Anstrengungen unternehmen, um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Todesfälle und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nachzuverfolgen. Um einen Verlust der Nachbeobachtung zu vermeiden, sollte der Prüfer den Patienten zu Beginn der Studie nach den Kontaktdaten eines Verwandten oder Freundes fragen, der kontaktiert werden kann, falls der Patient nicht erreicht werden kann. Die Patienten wurden jedoch nicht weiterverfolgt, nachdem sie ihre Einwilligung zurückgezogen haben. Wenn ein Patient beantragte, aus der Studie auszusteigen, musste dieser Wunsch in den Originalunterlagen dokumentiert und vom Prüfer unterzeichnet werden. Patienten, die aus der Studie ausschieden, wurden nicht ersetzt.</p> <p>Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausschieden, aber ihre Einwilligung nicht zurückgezogen hatten, sollten zu einer Studienvisite</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zur vorzeitigen Beendigung der Studie kommen nachdem mindestens 28 Tage nach der letzten Studienbehandlung verstrichen waren.</p> <p><u>Abbruch der Studie</u></p> <p>Der Sponsor hatte das Recht, diese Studie jederzeit abubrechen. Gründe für die Beendigung der Studie konnten unter anderem die folgenden sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Auftreten oder der Schweregrad von UE in dieser oder anderen Studien deutet auf eine potenzielle Gesundheitsgefährdung für Patienten hin • Die Patientenrekrutierung ist nicht zufriedenstellend <p>Der Sponsor wird den Prüfer benachrichtigen, wenn er beschließt, die Studie abubrechen.</p> <p><u>Abbruch der Studie an einem Standort</u></p> <p>Der Sponsor hatte das Recht, einen Standort jederzeit zu schließen. Gründe für die Schließung eines Standortes können unter anderem die folgenden sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übermäßig langsame Rekrutierung • Schlechte Befolgung des Protokolls • Ungenaue oder unvollständige Datenerfassung • Nichteinhaltung des Leitfadens des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) für Good clinical practice (GCP) • Keine Studienaktivität (d. h. alle Patienten haben die Studie abgeschlossen und alle Verpflichtungen wurden erfüllt)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	<p>Zuweisung zur Behandlung</p> <p>Nach Einholung der schriftlichen Einwilligung nach Aufklärung erhielten alle Patienten eine Screening-Nummer, die durch das IxRS zugewiesen wurde. Ein Patient musste alle Zulassungskriterien (siehe Abschnitte 4.1.1 und 4.1.2) erfüllen, bevor er über das IxRS randomisiert wurde. Als Teil des Screening-Prozesses wertete das zentrale Lesezentrum (CRC, Central Reading centre) die CFPs, FFA und OCT-Bilder aus um eine objektive, maskierte Bewertung der Eignung der Patienten vorzunehmen. Nachdem alle Patienten bestätigt waren, kontaktierte das Personal vor Ort das IxRS an Tag 1, um eine Patientenidentifikationsnummer zu erhalten (eine von der Screening-Nummer abweichende Nummer). Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in eine der beiden Gruppen randomisiert</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faricimab bis zu Q16W • Aflibercept Q8W <p>Nach der Randomisierung und bei jeder Studienvsiste (d. h. einschließlich Tag 1) wies das IxRS das entsprechende Behandlungskit zu, das verwendet werden soll. Die Patienten wurden am selben Tag randomisiert, an dem die Studienbehandlung eingeleitet wurde (Tag 1).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Methodik der Behandlungszuweisung</p> <p>Die Randomisierung erfolgte durch ein IxRS.</p> <p>Pro Patient wurde nur ein Auge als Studienaue zugewiesen. Wenn beide Augen als geeignet angesehen werden, wird das Auge mit der schlechteren BCVA bei der Untersuchung als Studienaue ausgewählt, es sei denn, der Prüfarzt hielt das andere Auge für geeigneter für die Behandlung in der Studie.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Randomisierung mit permutierten Blöcken</p> <p>Es wurde ein stratifiziertes permutiertes Block Randomisierungsschema verwendet, um ein 1:1 Verhältnis zwischen den Behandlungsgruppen insgesamt und innerhalb jeder der unten genannten Strata zu erhalten.</p> <p>Die Randomisierung wurde unter Berücksichtigung der Baselinewerte der folgenden Stratifizierungsfaktoren an Tag 1 stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score (≥ 74 Buchstaben, 73 - 75 Buchstaben und ≤ 54 Buchstaben) • LLD < 33 Buchstaben und ≥ 33 Buchstaben). • Geografische Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und Rest der Welt)
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	<p>Das Personal des CRC, die Lieferanten der Studie, der Sponsor und seine Vertreter sowie das Personal vor Ort waren gegenüber der Behandlungszuweisung der Patienten verblindet, mit Ausnahme der Personen, die zur Erfüllung ihrer Aufgaben während der klinischen Studie Zugang zu den Behandlungszuweisungen benötigten. Zu diesen Personen gehörten die Manager der klinischen Versorgungskette, das Personal für die Probenhandhabung, das Personal der operativen Testgruppe, der IxRS-Dienstleister, die Mitarbeiter der klinischen Forschung, die für die Arzneimittelbuchhaltung zuständig waren, der Bildkoordinator, die Mitglieder des unabhängigen Datenkoordinationszentrums (iDCC, Independent data coordinating center) und des iDMC sowie ein interner Demaskierungsstatistiker (diese Person gehörte zur Demaskierungsgruppe des Sponsors und befolgte die Standardarbeitsverfahren des Sponsors befolgen, um die Umsetzung des Randomisierungsschemas zu überprüfen; diese Person wird nicht an anderen studienbezogenen Aktivitäten beteiligt sein).</p> <p>Nachdem alle Zulassungsbedingungen für die Patienten bestätigt wurden, erhielten die Mitarbeiter vor Ort am ersten Tag von dem IxRS, eine Patientenidentifikationsnummer (eine von der Screening Nummer abweichende Nummer). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf einen der zwei Behandlungsarme der Studie randomisiert (Faricimab bis zu Q16W oder Aflibercept Q8W). Nach der Randomisierung und bei Behandlung (d. h. einschließlich Tag 1) wies das IxRS das entsprechende zu verwendende Behandlungskit zu. Die Patienten wurden am selben Tag randomisiert, an dem die Behandlung eingeleitet wurde (Tag 1 Visite).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	Nachdem die Eignung der Patienten zur Teilnahme an der Studie bestätigt wurde, griffen die Mitarbeiter vor Ort am ersten Tag auf das IxRS zu. Das System teilte den Patienten eine von der Screening Nummer abweichende Patientenidentifikationsnummer zu und randomisierte sie im Verhältnis 1:1 auf einen der zwei Behandlungsarme. Das IxRS wies den Patienten das dem Behandlungsarm entsprechende zu verwendende Behandlungskit zu.
11	Verblindung	Es handelt sich um eine doppelt-maskierte Phase-III-Studie. Es mussten mindestens zwei Prüfer pro Zentrum und bei jeder geplanten Studienvsiste anwesend sein, um die Verblindungsanforderungen dieser Studie zu erfüllen.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Verblindung der Patienten</p> <p>Die Patienten waren während der Studie und bis zum Abschluss der Studie hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet, bis der Sponsor angab, dass die Verblindung der Studie aufgehoben werden konnte.</p> <p>b) Verblindung derjenigen, die die Behandlung durchführten</p> <p><u>Studienleiter (Principal Investigator)</u></p> <p>Der Studienleiter, ein Netzhautspezialist (oder ein gleichwertiger Spezialist in Ländern außerhalb der USA) muss eine verblindete Rolle einnehmen, da er die gesamte Durchführung der Studie an seinem oder ihrem Zentrum beaufsichtigen musste und für die Behandlungszuweisung der Patienten maskiert sein musste. Darüber hinaus konnte der Studienleiter jede andere verblindete Rolle übernehmen, für die er qualifiziert ist, mit Ausnahme der Aufgaben des BCVA-Prüfers.</p> <p><u>Behandelnder Arzt</u></p> <p>Mindestens ein Prüfarzt wurde als Behandlungsadministrator benannt und war für die Behandlungszuweisung der Patienten nicht verblindet. Der behandelnde Arzt war ein Netzhautspezialist (oder ein gleichwertiger Facharzt in Ländern außerhalb der USA). Darüber hinaus konnten Augenärzte, die eine mindestens zweijährige Facharztausbildung in Augenheilkunde abgeschlossen hatten (oder gleichwertig in Ländern außerhalb der USA) nach Genehmigung durch den Sponsor die Rolle des behandelnden Arztes übernehmen. Der behandelnde Arzt/die behandelnden Ärzte, der/die die Studienbehandlung verabreichte/n (Faricimab, Aflibercept oder Scheinbehandlung) haben auch die Sehtests nach der Behandlung durchgeführt (Fingerzählen und ggf. Handbewegungs- und/oder Lichtwahrnehmungstests) und haben die Behandlung von UE</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durchgeführt, die während oder kurz nach der Verabreichung der Studienbehandlung auftreten. Die Person in dieser Rolle hat jedoch nicht die Ursache der unerwünschten Ereignisse bewertet. Dafür war der/die verblindete(n) Prüfer zuständig. Der behandelnde Arzt hat auch die Messung des intraokularen Drucks (IOP, Intraocular pressure) nach der Behandlung sowie die optionale Probenahme von Kammerwasser durchgeführt. Darüber hinaus konnte der qualifizierte behandelnde Arzt das Screening und die Visite an Tag 1 durchführen oder bei der Durchführung unterstützen. Der behandelnde Arzt durfte an keinem anderen Aspekt der Studie beteiligt sein und durfte die Behandlungszuweisung an niemanden weitergeben.</p> <p><u>Fotograf(en) und OCT-Techniker</u></p> <p>Wenn entsprechend qualifiziert, konnten die Fotografen und OCT-Techniker jede der anderen verblindeten Rollen übernehmen, mit Ausnahme der Aufgaben, die der BCVA-Prüfer durchführte.</p> <p><u>Studienkoordinator(en)</u></p> <p>Wenn entsprechend qualifiziert, konnten der/die Studienkoordinator(en) alle anderen verblindeten Aufgaben übernehmen, mit Ausnahme der Aufgaben, die vom BCVA-Prüfer ausgeführt wurden.</p> <p><u>Phlebotomist (Person, die Blutproben von den Patienten nimmt)</u></p> <p>Die Aufgaben des Phlebotomisten konnten, mit Ausnahme des BCVA-Prüfers, von einer qualifizierten Person mit oder ohne Verblindung ausgeführt werden.</p> <p><u>Unverblindete Assistenten und Apotheker</u></p> <p>Falls gewünscht, konnten die Prüfzentren qualifizierte unverblindete Assistenten benennen, die, z. B. das Behandlungsmaterial für die Studie zusammenstellten, das sterile Feld vorbereiteten, das Studienauge des Patienten für die Behandlung vorbereiteten, alle Injektionsmaterialien (d. h. Spritzen und Nadeln) unmittelbar nach der Studienbehandlung entsorgten und das Fläschchen in die Kit-Box legten. Der/Die qualifizierte(n) unverblindete(n) Assistenten konnten mit der Messung des IOP nach der Injektion beauftragt werden. Wenn die Prüfstelle eine Apotheke verwendete, dann wurde die unverblindete Rolle auch dem Apotheker zugewiesen, der Prüfpräparat-bezogene Aufgaben übernehmen konnte, die gemäß dem Protokoll der Befugnisübertragung zutrafen. Darüber hinaus konnten qualifizierte unverblindete Assistent(en) bei der Durchführung des Screenings und der Beurteilungen an der Tag 1 Visite assistieren und diese durchführen.</p> <p>c) Verblindung derjenigen, die die Zielgrößen beurteilten</p> <p><u>Begutachtender Arzt</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mindestens ein Prüfartz, der ein Netzhautspezialist ist (oder ein gleichwertiger Arzt in Ländern außerhalb der USA) wurde als begutachtender Arzt benannt. Er oder sie war verblindet für die Behandlungszuweisung der Patienten und beurteilte alle Untersuchungen vor der Behandlung sowie alle Untersuchungen, die beim Screening, an Tag 7 und bei der endgültigen Studienuntersuchung oder bei der Visite zum vorzeitigen Studienabbruch durchgeführt wurden. Der begutachtende Arzt beurteilte auch die Ursache aller unerwünschten Ereignisse, die vom behandelnden Arzt gemeldet wurden. Wenn entsprechend qualifiziert, konnte diese Rolle auch die Aufgaben jeder der anderen verblindeten Rollen übernehmen, mit Ausnahme der Aufgaben des BCVA-Prüfers.</p> <p><u>BCVA-Prüfer</u></p> <p>Die BCVA-Prüfer der Studie wurden von einem externen Anbieter (Clinical Edge) für das BCVA-Bewertungsverfahren geschult und zertifiziert. Der BCVA-Prüfer war sowohl für den zugewiesenen Behandlungsarm als auch für die Position des Studienauges (rechts oder links) verblindet. Der BCVA-Prüfer hatte keinen Zugang zu den Krankenakten der Patienten oder zu den VA-Werten früherer Untersuchungen, sondern nur zu den Refraktionsdaten der Patienten aus früheren Untersuchungen. Der BCVA-Prüfer durfte keine anderen Aufgaben im Zusammenhang mit der direkten Patientenversorgung wahrnehmen.</p> <p>Zahl der unverblindeten Mitarbeiter pro Standort</p> <p>Um die Integrität dieser verblindeten Studie zu gewährleisten, mussten alle Anstrengungen unternommen werden, um die Zahl der unverblindeten Studienteilnehmer zu begrenzen. Es sollten nicht mehr als sechs unverblindete Mitglieder des Personals (z. B. behandelnde Ärzte und ggf. Assistenten) an einem Prüfzentrum gleichzeitig anwesend sein. Unter bestimmten Umständen konnte die Gesamtzahl des unverblindeten Personals nach Rücksprache mit und mit Genehmigung des medizinischen Monitors erhöht werden. Wenn die Prüfstelle einen Apotheker einsetzte, konnte diese Person zusätzlich zu dem verblindeten Personal im Prüfzentrum gehören.</p> <p>Rollenwechsel</p> <p>Sobald Personal, das einer bestimmten unmaskierten Rolle zugewiesen ist, unmaskierte Rollen durchführen, können sie während der Studie nicht in eine maskierte Rolle wechseln. Der Wechsel von einer maskierten Rolle in eine unmaskierte Rolle kann möglich sein und muss im Delegationsprotokoll dokumentiert werden.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Faricimab wurde vom Sponsor als sterile Flüssigkeit zur IVT-Injektion in Glasfläschchen für den einmaligen Gebrauch bereitgestellt.</p> <p>Aflibercept wurde vom Sponsor als sterile Flüssigkeit zur IVT-Injektion in Glasfläschchen zur einmaligen Verwendung bereitgestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sowohl Faricimab als auch Aflibercept wurden als IVT-Injektion verabreicht. Die Verabreichungen unterschieden sich in den angewendeten Behandlungsintervallen:</p> <p><u>Faricimab bis zu Q16W</u></p> <p>Die Behandlung bestand aus mindestens 4 Einleitungsinjektionen (6,0 mg Faricimab Q4W für die ersten 4 Dosen²). Danach wurde abhängig von der Beurteilung der Krankheitsaktivität zu Woche 20/Woche 24 das Behandlungsintervall auf Q8W, Q12W oder Q16W verlängert und dieses bis zu Woche 60 beibehalten. Ab Woche 60 bis Woche 108 wurden Patienten in einem PTI-Behandlungsschema behandelt (Details zu dem Schema und den Kriterien zur Zuweisung siehe Item 5 dieser Tabelle)</p> <p><u>Aflibercept Q8W</u></p> <p>Die Behandlung bestand aus drei Injektionen zu Beginn (2,0 mg Aflibercept Q4W bis Woche 8), gefolgt von Erhaltungsinjektionen (2,0 mg Aflibercept Q8W zwischen Woche 16 und Woche 104).</p> <p>Die zwei Behandlungsarme (Faricimab bis zu Q16W und Aflibercept Q8W) behielten die Q4W-Studienvisiten während der gesamten Studiendauer bei.</p> <p><u>Scheininjektionen</u></p> <p>Um die Maskierung der randomisierten Behandlungsarme zu erhalten, wurde bei den Patienten der beiden Behandlungsgruppen eine Scheinbehandlung bei den Studienvisiten durchgeführt, wenn sie nicht mit Faricimab oder Aflibercept entsprechend dem Behandlungsplans ihres Behandlungsarms behandelt wurden.</p> <p>Das Scheinfläschchen blieb leer während der gesamten Scheinbehandlung. Die Scheinbehandlung ist ein Verfahren, welches eine IVT-Injektion imitiert und bei dem das stumpfe Ende einer leeren Spritze (ohne Nadel) gegen das anästhesierte Auge gedrückt wird.</p> <p>Prä- und Post-Behandlung</p> <p>Bei allen drei Behandlungsarten (Faricimab, Aflibercept und Scheininjektion) wurden die gleichen Prä- und Post-Behandlungen vorgenommen.</p> <p>Bei der Prä-Behandlung wurde das Auge mit einem der folgenden Anästhetika betäubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anästhesie durch Proparacain- oder Tetracain-basierte Mittel • Anästhesie durch subkonjunktivale Injektion von Lidocain • Anästhesie durch Lidocain-Gel <p>Folgende Post-Behandlungen wurden durchgeführt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Antimikrobielle Augentropfen, die in das Studienauge eingeträufelt werden • Fingerzähltest (± 15 Minuten), Handbewegungs- und Lichtwahrnehmungstests • IOP-Messungen nach der Behandlung (30 ± 15 Minuten)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Die primären und sekundären Wirksamkeitsanalysen basieren auf der ITT-Population, sofern nicht anders angegeben und gruppiert nach zugewiesener Behandlung bei der Randomisierung. Zusätzliche Analysen auf der Grundlage der Per-Protocol-Population wurden auch für den primären Endpunkt durchgeführt.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, werden die Analysen der Wirksamkeitsergebnisse stratifiziert nach BCVA-ETDRS-Buchstabenwert am Tag 1 (≥ 74 Buchstaben, 73 - 55 Buchstaben, und ≤ 54 Buchstaben), LLD (< 33 Buchstaben und ≥ 33 Buchstaben), und Geografische Region (USA und Kanada, Asien). Es wurden die im IxRS erfassten Stratifikationsfaktoren verwendet.</p> <p>Kontinuierliche Ergebnisse werden mit einem mixed model repeated measures (MMRM) analysiert. Binäre sekundäre Endpunkte werden unter Verwendung einer stratifizierten Schätzung für binomiale Proportionen ausgewertet. Die Schätzer und KIs werden für den Mittelwert (bei kontinuierlichen Variablen) oder den Anteil (bei binären Variablen) für jede Behandlungsgruppe sowie für die Differenz der Mittelwerte oder Anteile zwischen zwei Behandlungsgruppen angegeben. Alle KI's werden zweiseitig und auf dem Niveau von 95,03 % angegeben.</p> <p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Veränderung der BCVA gegenüber Baseline, gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48. Der BCVA-Ergebniswert basiert auf der ETDRS-VA-Tafel, die bei einer initialen Entfernung von 4 Metern gemessen wurde.</p> <p>Der primäre Vergleich wird die Nichtunterlegenheit von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept in der ITT-Population prüfen. Eine zusätzliche Analyse auf der Grundlage der Per-Protocol Population wird ebenfalls durchgeführt werden.</p> <p>Testung der Hypothese und Kontrolle des Fehlers 1. Art</p> <p>Der Nicht-Unterlegenheits-Test für den Faricimab-Arm im Vergleich mit dem Aflibercept Q8W-Arm wird mit einer Nichtunterlegenheitsgrenze von vier Buchstaben und einem einseitigem Signifikanzlevel von 0,02485 durchgeführt.</p> <p>Die Nullhypothese, $H_0: \mu^{\text{Faricimab}} - \mu^{\text{Aflibercept}} \leq -4$ Buchstaben, und die Alternativhypothese, $H_a: \mu^{\text{Faricimab}} - \mu^{\text{Aflibercept}} > -4$ Buchstaben, getestet,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wobei $\mu^{\text{Faricimab}}$ die erwartete Veränderung in der BCVA gegenüber Baseline gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48 für die Behandlungsgruppe (Faricimab bis zu Q16W) und $\mu^{\text{Aflibercept}}$ die erwartete Veränderung des BCVA gegenüber Baseline gemittelt über die Wochen 40, 44 und für die aktive Vergleichsgruppe (Aflibercept Q8W) ist.</p> <p>Analysemethoden</p> <p>Die primäre Analyse wurde mit Hilfe eines MMRM-Modells durchgeführt. Das Modell umfasste die Veränderung in der BCVA von der Baseline in Woche 4 - 48 als Response-Variable und die kategorialen Kovariaten Behandlungsgruppe, Visite, Behandlungs-Visite Gruppeninteraktion sowie die kontinuierlichen Variablen BCVA-Baseline und Randomisierungsstratifizierungsfaktoren als feste Effekte.</p> <p>Die Vergleiche zwischen den beiden Behandlungsarmen erfolgte unter Verwendung eines composite contrast über die Wochen 40, 44 und 48. Das MMRM-Modell ging von einer unstrukturierten Kovarianzstruktur aus. Bei Konvergenzproblemen mit dem Modell konnte stattdessen eine heterogene, symmetrische Kovarianzstruktur oder eine AR(1)-Kovarianzstruktur wie im SAP vorgegeben, angepasst werden.</p> <p>Fehlende Daten werden implizit unter Verwendung des MMRM-Modells imputiert, wobei von einem missing at random Mechanismus für fehlende Daten ausgegangen wird (d. h. die Wahrscheinlichkeit, dass fehlende Daten von anderen beobachteten Variablen abhängen, nicht aber von den fehlenden Daten). Nicht standardisierte BCVA-Daten (bewertet durch ETDRS-BCVA-Test mit vorheriger Refraktion, Test durchgeführt von einem unmaskierten, zertifizierten ETDRS-BCVA-Prüfer, oder von einem nicht zertifizierten, erfahrenen ETDRS-BCVA-Prüfer) wurden von den Analysen ausgeschlossen. Die Daten von Patienten, die eine verbotene Therapie erhalten, werden zum Zeitpunkt der Anwendung der verbotenen Therapie zensiert. Daten von Patienten, die ein Studienmedikament nicht weiter einnehmen und nach Absetzen des Studienmedikaments keine verbotene Therapie erhalten, werden in die Analyse einbezogen.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Die folgende Sensitivitätsanalyse mit einem anderen Umgang mit fehlenden Daten wird für den primären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt, um die Robustheit der primären Analyse zu bewerten:</p> <p>a) Last observation carried forward (LOCF):</p> <p>Der Schätzwert und die Analysemethode sind die gleichen wie bei der primären Analyse, mit der Ausnahme, dass alle aus irgendeinem Grund fehlenden BCVA-Bewertungen unter Verwendung der letzten verfügbaren Beobachtung nach der Baseline vor dem Auftreten der fehlenden Daten imputiert werden. Zusätzlich werden die BCVA-Bewertungen nach einem COVID-19 bezogenen Zwischenereignis zensiert und mit der letzten verfügbaren Beobachtung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zwischen der Baseline Beobachtung und dem interkurrenten COVID-19-Ereignis imputiert.</p> <p>Ergänzende Analysen</p> <p>Für Vergleiche des primären Wirksamkeitsendpunkt wurde eine Reihe von zusätzlichen Analysen durchgeführt, um ein besseres Verständnis der Behandlungseffekte zu erhalten:</p> <p>a) Per-Protocol-Analyse:</p> <p>Die Per-Protocol-Analyse folgt denselben interkurrenten Ereignissen, dem Umgang mit interkurrenten Ereignissen und der Analysemethode wie die primäre Analyse, mit der Ausnahme, dass die Analyse auf der Per-Protocol-Population basiert. Patienten mit größeren Protokollabweichungen, die sich auf die Wirksamkeitsbewertung oder das Behandlungsintervall auswirken, unabhängig davon, ob sie mit COVID-19 zusammenhängen oder nicht, werden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>b) Analyse unter Anwendung der Treatment policy strategy für alle interkurrenten Ereignisse:</p> <p>Die Analysemethode, die Populationen und die Definition von interkurrenten Ereignissen sind dieselben wie bei der primären Analyse. Allerdings folgen alle interkurrenten Ereignisse einer Treatment policy stratgy, bei der alle beobachteten Werte genutzt werden, unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses.</p> <p>c) Analyse unter Verwendung der hypothetischen Strategie für alle interkurrenten Ereignisse:</p> <p>Die Analysemethode, die Populationen und die Definition der interkurrenten Ereignisse sind dieselben wie bei der primären Analyse. Allerdings folgen alle interkurrenten Ereignisse einer hypothetischen Strategie, bei der alle Werte nach dem Auftreten des interkurrenten Ereignisses zensiert werden.</p> <p>d) ANCOVA-Analyse:</p> <p>Für die Kovarianzanalyse (ANCOVA) werden die gleichen Populationen, interkurrente Ereignisse und die Behandlung interkurrenter Ereignisse wie in der primären Analyse verwendet. Die Analyse wird mit einem ANCOVA-Modell durchgeführt, mit der Adjustierung nach folgenden Kovariaten: Behandlungsgruppe, BCVA-Baseline (kontinuierlich) sowie Randomisierungs-Stratifizierungsfaktoren. Die abhängige Variable im ANCOVA-Modell ist der Durchschnitt der nicht fehlenden Werte der Wochen 40, 44 und 48 in Bezug auf die Veränderung des BCVA-Scores gegenüber Baseline (wenn mindestens eine Bewertung verfügbar ist, wird der Durchschnitt der nicht fehlenden Beurteilungen verwendet; Beurteilungen nach den COVID-19 bezogenen interkurrenten Ereignissen werden vor der Bildung des Durchschnitts ausgeschlossen). Fehlende Beobachtungen werden nicht imputiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>e) Analyse des getrimmten Mittelwerts:</p> <p>Die Analyse des getrimmten Mittelwerts wird herangezogen, um den Unterschied in der BVCA zwischen den beiden Behandlungsgruppen unter Verwendung einer trunkierten Verteilung, bei der Patienten mit dem schlechtesten Ergebnis trunkiert werden, wobei davon ausgegangen wird, dass Patienten das schlechteste Ergebnis nach nicht-COVID-19-bedingten interkurrenten Ereignissen haben.</p> <p>f) Multiple Imputation:</p> <p>Die Populationen, interkurrente Ereignisse und der Umgang mit interkurrenten Ereignissen sind die gleichen wie in der primären Analyse, jedoch werden fehlende Daten zum primären Endpunkt BCVA durch multiple Imputation ausgeglichen. Wie in der primären Analyse folgen interkurrente Ereignisse im Zusammenhang mit COVID-19 einer hypothetischen Strategie, bei der alle Werte nach dem interkurrenten Ereignis zensiert werden, und interkurrente Ereignisse, die nicht mit COVID-19 zusammenhängen, folgen einer treatment policy strategy, bei der alle beobachteten Werte unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses verwendet werden.</p> <p>Die Analyse wird mit einem ANCOVA-Modell durchgeführt in der gleichen Weise durchgeführt wie oben für die ANCOVA-Analyse beschrieben (Punkt d).</p> <p>Bei fehlenden BCVA-Daten, die auf interkurrente Ereignisse im Zusammenhang mit COVID-19 zurückzuführen sind, wird davon ausgegangen, dass sie zufällig fehlen (MAR, Missing at random). Fehlende BCVA-Daten aus Gründen, die nicht als interkurrentes Ereignis angegeben wurden, werden ebenfalls als MAR angenommen. Interkurrente Ereignisse die nicht mit COVID-19 zusammenhängen und zu fehlenden Daten führen, werden als nicht zufällig fehlend angenommen (MNAR, Missing not at random).</p> <p>Nicht-Unterlegenheitsgrenze</p> <p>Die Prüfung der Nicht-Unterlegenheitshypothese für den primären Endpunkt der Veränderung der BCVA im Vergleich zur BCVA-Baseline, gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48 wird unter Verwendung einer 4-Buchstaben Nicht-Unterlegenheitsgrenze durchgeführt, die auf der pivotalen Ranibizumab nAMD Studie MARINA und der supportiven Studie Ranibizumab Studie ANCHOR sowie den Studien VIEW1 und VIEW2 zu Aflibercept basiert. In der MARINA Studie wurde Ranibizumab bei 716 Patienten mit Sham (Placebo) verglichen. In der MARINA-Studie gewannen die Patienten, die jeden Monat 0,5 mg Ranibizumab erhielten, nach einem Jahr 6,3 Buchstaben gegenüber Baseline, während die Patienten in der Kontrollgruppe einen Verlust von 11,0 Buchstaben zeigten.</p> <p>Die Nichtunterlegenheitsmarge von 4 Buchstaben bewahrt etwa 70 % des geringsten geschätzten Nutzens von Ranibizumab. geschätzten Vorteils von Ranibizumab gegenüber der Scheinkontrolle in der MARINA-Studie. Außerdem wurde in der ANCHOR-Studie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ranibizumab mit der photodynamischen Therapie mit Verteporfin bei 423 Patienten verglichen. Nach einem Jahr hatten die Patienten in der ANCHOR-Studie, die 0,5 mg Ranibizumab erhielten, 11,0 Buchstaben gegenüber dem Baseline Wert gewonnen, während die Patienten in der Kontrollgruppe 8,5 Buchstaben gewannen.</p> <p>In den Studien VIEW1 und VIEW2 wurden verschiedene Dosierungen und Schemata von Aflibercept mit einer aktiven Kontrollgruppe von 0,5 mg Ranibizumab bei 2412 Patienten verglichen. VIEW1 wurde in den den Vereinigten Staaten und Kanada durchgeführt, während VIEW2 in Europa, Lateinamerika, dem Nahen Osten und im asiatisch-pazifischen Raum durchgeführt wurde. Nach einem Jahr waren in VIEW1 und VIEW2 gewonnen Patienten, die jeden Monat 0,5 mg Ranibizumab erhielten, 8,1 bzw. 9,4 Buchstaben gegenüber Baseline und die Patienten, die 2 mg Aflibercept Q8W erhielten, 7,9 bzw. 9,4 Buchstaben gegenüber Baseline, was die klinische Gleichwertigkeit dieser Behandlungen nachweist.</p> <p>Die 4-Buchstaben-Nichtunterlegenheitsgrenze behält auch etwa 70 % des geringsten geschätzten Vorteils von Ranibizumab gegenüber der Sham-Kontrolle in der MARINA Studie bei.</p> <p>Die Nichtunterlegenheitsgrenze sollte klein genug sein, um die Schlussfolgerung zuzulassen, dass die neue Behandlung der aktiven Kontrolle nicht in einem inakzeptablen Ausmaß unterlegen ist, und zwar auf der Grundlage einer Kombination aus klinischer Beurteilung und statistischer Argumentation. Aus klinischer Sicht sollte die Nichtunterlegenheitsgrenze weniger als fünf Buchstaben betragen, da ein Verlust von fünf Buchstaben (eine ETDRS-Linie) zwischen den Behandlungen als klinisch relevant angesehen werden würde.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Die wichtigsten sekundäre Endpunkte umfassten u. a. die Responder-Analysen des Buchstaben-Gewinns und Vermeidung des Buchstaben-Verlusts in der BCVA (jeweils ≥ 15, ≥ 10, oder ≥ 5 Buchstaben) von Baseline zu Woche 40/44/48 und über die Zeit sowie der Anteil der Patienten auf einem Q8W, Q12W und Q16W Behandlungsintervall zu Woche 20/24, 48 und über die Zeit. Weitere sekundäre Endpunkte sind in Item 6a dieser Tabelle gelistet.</p> <p>Analysemethoden</p> <p>Der primäre Vergleich für die sekundären Endpunkte war Faricimab (bis zu Q16W) gegenüber Aflibercept (Q8W).</p> <p>Kontinuierliche sekundären Endpunkte werden unter Verwendung des Schätzers, der Analysemethode und Datenverarbeitungsregeln, die denen für den primären Endpunkt entsprechen, sowie unter Verwendung der deskriptiven Statistik nach Zensierung der Beobachtungen nach COVID-19 verbundenen interkurrenten Ereignissen erfolgen. Binäre sekundären Endpunkte werden anhand der Population, der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>interkurrenten Ereignisse und die Behandlung von interkurrenten Ereignissen mit der folgenden Analyseverfahren analysiert.</p> <p>Der Anteil der Patienten in jeder Behandlungsgruppe und der Gesamtunterschied der Anteile zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des gewichteten Mittelwertes der beobachteten Anteile und der Unterschiede der beobachteten Proportionen über die durch die Randomisierungsfaktoren des Baseline-Scores definierten Strata (≥ 74 Buchstaben, 73 - 55 Buchstaben und. 63 Buchstaben oder schlechter), LLD (< 33 Buchstaben vs. ≥ 33 Buchstaben), und Geografische Region (USA und Kanada, Asien und der Rest der Welt) unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichte (CMH) (72, 73) geschätzt. KIs des Anteils der Patienten in jeder Behandlungsgruppe und der Gesamtdifferenz der Anteile zwischen den Behandlungsgruppen werden unter Verwendung der normalen Approximation an die gewichteten Proportionen berechnet (74). Wenn die Antwortquote niedrig ist, kann auch eine nicht-stratifizierte Analyse durchgeführt werden. Aufgrund der geringen Zahl der eingeschlossenen Patienten aus Asien werden die Regionen Asien und Rest der Welt zur Berechnung der CMH gewichteten Schätzungen und für die CMH-Analysen kombiniert. Darüber hinaus werden die binären Endpunkte mit Hilfe der deskriptiven Statistik zusammengefasst, nachdem die Zensurierung der Beobachtungen nach COVID-19 bezogenen interkurrenten Ereignissen, wie zuvor beschrieben, erfolgte.</p> <p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Die folgenden explorativen Endpunkte werden mithilfe von deskriptiven Statistiken zusammengefasst, indem einschließlich Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spanne für kontinuierliche Endpunkte, und Anzahl und Prozentsätze für kategoriale Endpunkte angegeben werden. Patienten mit COVID-19 bezogenen interkurrenten Ereignissen werden nach dem interkurrenten Ereignis zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) Composite Score gegenüber Baseline über die Zeit • Veränderung des CST (ILM-BM) im Vergleich zu Baseline, basierend auf einem Durchschnitt in den Wochen 40, 44 und 48 • Veränderung des CST (ILM-BM) über die Zeit gegenüber Baseline Veränderung der Abhebung des Pigmentepithels (PED, pigment epithel detachment)-Höhe gegenüber Baseline über die Zeit <p>Die Analyse für die folgenden Endpunkte wird durch die Zusammenfassung der verschiedenen Gerätetypen dargestellt, die zur Gewinnung der Bilder verwendet wurden. Wenn genügend befundbare Bilder verfügbar sind kann die Analyse nach Gerätetyp durchgeführt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Choriocapillaris-Ausfall im Laufe der Zeit bewertet mit OCT-A • Veränderung der Läsionsfläche gegenüber Baseline im Laufe der Zeit, ermittelt mit OCT-A

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Gefäßdichte im Laufe der Zeit gegenüber Baseline, bewertet mit OCT-A <p>Verträglichkeitsanalysen</p> <p>Die Verträglichkeitsanalysen werden auf der Grundlage der Safety-Evaluable Population durchgeführt.</p> <p>Die Verträglichkeit wird anhand einer deskriptiven Zusammenfassung der okularen und systemischen (nicht-okularen) unerwünschten Ereignisse, Todesfälle und okularen Bewertungen (z. B. Augeninnendruck) erfasst. Klinisch signifikante Laboranomalien und klinisch signifikante Abweichungen der Vitalparameter werden als unerwünschte Ereignisse gemeldet und im Rahmen der Bewertung der unerwünschten Ereignisse ausgewertet. Für die Zwecke des Zulassungsantrags bei der EMA werden auch die Sicherheitsdaten auf der Grundlage der kumulativen Daten der Woche 60 in der Safety-Evaluable-Population zusammengefasst. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse werden die Sicherheitszusammenfassungen auf der Grundlage der kumulativen Daten der Woche 112 in der Safety-Evaluable Population erstellt.</p> <p>Die Baseline für Verträglichkeitsanalysen ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Exposition gegenüber dem Studienmedikament.</p> <p>Exposition des Studienmedikaments</p> <p>Die Exposition gegenüber dem Studienmedikament (Anzahl der Verabreichungen des Studienmedikaments und Dauer der Behandlung) wird nach Behandlungsgruppen für das Studienauge in der Safety-Evaluable Population zusammengefasst. Die Dauer der Behandlung ist die Zeit vom ersten Studienmedikament (Faricimab oder Aflibercept) bis zum früheren der beiden folgenden Zeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum des Abbruchs der Behandlung oder Datum des Abschlusses der Studienbehandlung • Der Datenschnitt für die Analyse <p>Pre-Randomisierung und begleitende systemische Medikamente, okulare Medikamente für das Studienauge und okulare Medikamente für das Nicht-Studienauge werden getrennt nach Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Wörtliche Beschreibungen von Termen zu unerwünschten Ereignissen werden mit der letzten Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und die Inzidenz und Schweregrad werden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. Für die Verträglichkeitsanalysen werden, sofern nicht anders angegeben, nur behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse in die Analysen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einbezogen. Ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes neu gemeldete unerwünschtes Ereignis oder jede Verschlimmerung eines bestehenden Zustands bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments. Unerwünschte Ereignisse (UE), bei denen das Datum des Beginns zum Teil fehlt, werden als behandlungsbedingte Ereignisse betrachtet. Unerwünschte Ereignisse mit zum Teil fehlendem Anfangsdatum werden ebenfalls als behandlungsbedingt eingestuft, wenn der Monat (falls aufgezeichnet) und das Jahr auf oder nach dem Monat und Jahr des Behandlungsbeginns der Studie liegen.</p> <p>Für diese Studie wurden potenzielle Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC)-Ereignisse ermittelt und an ein Independent Clinical Events Committee (CEC) an der Cleveland Clinic, USA weitergeleitet, wobei die Quelldokumente laufend zur proaktiven Beurteilung der von der APTC definierten arterial thromboembolic events weitergeleitet wurden. Die Aufgabe der CEC bestand in der Beurteilung potenzieller APTC-Ereignisse während des gesamten Studienverlaufs in einer konsistenten, verblindeten Weise. Die im CSR beschriebenen APTC-Ereignisse beruhen auf einer externen Bewertung.</p> <p>Häufigkeitstabellen, einschließlich der Inzidenzraten der Patienten nach Behandlungsarm, werden für im Folgenden aufgelisteten Ereignisse vorgelegt. Darüber hinaus werden gegebenenfalls auch grafische Darstellungen eingeschlossen. Bei okularen unerwünschten Ereignissen werden die Ereignisse am Studienaugh und am Nicht-Studienaugh getrennt zusammengefasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Okulare UE und schwerwiegende UE (SUE) • Nicht-okulare UE und SUE • UE von besonderem Interesse nach der folgenden Definition: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fälle potenzieller arzneimittelinduzierter Leberschäden, die eine erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht, definiert durch „Hy’s law“ ○ Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch das Studienmedikament ○ Sehkraft-bedrohende UE • UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führen • Behandlungsbedingte okulare UE und SUE, wie vom Prüfer bestimmt • Extern bewertete APTC-Ereignisse • Intraokulare Entzündung (IOI, Intraocular inflammation) • Gefäßverschlusserkrankung der Netzhaut • Tod <p>UE im Zusammenhang mit vermutetem oder bestätigtem COVID-19 werden ebenfalls angegeben.</p> <p>AESI für diese Studie waren wie folgt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Fälle potenzieller arzneimittelinduzierter Leberschäden, die eine erhöhte ALT oder AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht, wie nach dem Hy's Gesetz (siehe Protokoll, Abschnitt 5.3.5.6) • Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Stoffes durch das Studienmedikament, wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jeder Organismus, jedes Virus oder infektiöse Partikel (z. B. Prionprotein, dass die transmissible spongiforme Enzephalopathie überträgt), pathogen oder nicht-pathogen, wird als infektiöser Erreger angenommen. Der Verdacht auf eine Übertragung eines infektiösen Erregers kann sich aus klinischen Symptomen oder Laborbefunden ergeben, die auf eine Infektion bei einem Patienten, der einem Arzneimittel ausgesetzt war, hinweist. Dieser Begriff gilt nur, wenn eine Kontamination des Studienmedikaments vermutet wird. • Sehkraft-bedrohende UE: Eine UE gilt als sehkraftbedrohend und sollte umgehend gemeldet werden, wenn sie eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Es verursacht eine Abnahme der VA-Punktzahl um ≥ 30 Buchstaben (im Vergleich zur letzten Bewertung der VA vor der letzten Bewertung), die länger als 1 Stunde andauert. ○ Es erfordert einen chirurgischen oder medizinischen Eingriff (d. h. konventionelle Chirurgie, Vitrektomie, Glaskörperentnahme oder Biopsie mit IVT-Injektion von Antiinfektiva, Laser oder Netzhautkryopexie mit Gas oder Medikamenten), um einen dauerhaften Verlust des Sehvermögens zu verhindern. ○ Es ist mit einer schweren IOI verbunden (d. h. Endophthalmitis, 4+ Vorderkammerzellen/-flimmern oder 4+ Vitritis; siehe Protokoll, Abschnitt 5.3.5 und Anhang 3 für IOI-Bewertungsskalen). <p>Alle oben aufgeführten sehkraftbedrohenden UE wurden als SUE gemeldet, wobei die Ursache (falls bekannt) des Ereignisses als primärer Ereignisbegriff angegeben wurde.</p> <p>Okulare Bewertungen</p> <p>Die Ergebnisse der folgenden Augenuntersuchungen werden nach Behandlungsgruppe und nach Zeitpunkten, unter Verwendung von deskriptiven Zusammenfassungen und grafischen Darstellungen (soweit zutreffend) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IOP • Spaltlampenuntersuchung • Indirekte Ophthalmoskopie <p>Die Veränderungen gegenüber Baseline bei den IOP-Messungen vor der Dosis und Änderungen zwischen IOP-Messungen vor und nach der Dosis werden ebenfalls zusammengefasst. Das Vorhandensein von IOI und Glaskörperblutung, wie bei der Spaltlampenuntersuchung festgestellt, wird nach Grad (gemäß der Bewertungsskala für Flares und Zellen in Anhang 3 des Protokolls Version 3) tabellarisiert. Das</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vorhandensein eines Netzhautrisses oder einer Netzhautablösung, wie bei der Ophthalmoskopie festgestellt, wird tabellarisch erfasst.</p> <p>Labordaten</p> <p>Die Labordaten werden nur zu Studienbeginn und in Woche 48 erhoben (Abschnitt 4.5.7 des Protokolls Version 3). Die Laborwerte werden nach Behandlungsgruppen und Zeitpunkten in Form von deskriptiven Zusammenfassungen zusammengefasst.</p> <p>Vitalparameter</p> <p>Die Vitalparameter werden beim Screening, bei der Randomisierung, Woche 48, Woche 60 und in Woche 112 oder beim Besuch zur vorzeitigen Beendigung der Studie erhoben. Die Vitalparameter werden nach Behandlungsgruppe und nach Zeitpunkten anhand mittels deskriptiver Zusammenfassungen zusammengefasst.</p> <p>Pharmakokinetische Analysen</p> <p>Die PK-Analysen werden an der PK-auswertbaren Population durchgeführt.</p> <p>Ein nichtlinearer Modellierungsansatz mit gemischten Effekten (mit NONMEM-Software (75)) wird zur Analyse der Konzentrationszeitdaten für Faricimab und Aflibercept verwendet. Die primären PK-Parameter der Population und des Individuums (d. h. Clearance und Volumina) werden geschätzt. Die in dieser Studie erhobenen Plasmadaten können mit den Wirkstoffkonzentrationen im Kammerwasser und mit Daten aus früheren Studien zusammengeführt werden, um das aktuelle Populations-PK-Modell zu aktualisieren. Das Modell kann falls erforderlich überarbeitet werden. Ein Kovariaten-Modellierungsansatz mit Schwerpunkt auf der Parameterschätzung wird für die Kovariaten-Modellentwicklung implementiert. Potenzielle Kovariaten-Parameter Beziehungen werden auf der mechanistischen Plausibilität und basierend auf explorativen Grafiken ermittelt. Rückschlüsse auf Kovariateneffekte und ihre klinische Relevanz werden auf der Grundlage der resultierenden Parameterschätzungen und auf Messungen der Schätzgenauigkeit (asymptotische Standardfehler) basiert. PK-Parameter wie die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve und Maximalkonzentration werden aus den einzelnen Post-hoc-Vorhersagen abgeleitet.</p> <p>Pharmakodynamische Analysen</p> <p>Die PD-Analysen werden auf der Grundlage der für die Verträglichkeit auswertbaren Population durchgeführt. PD-Biomarker und die Veränderung gegenüber Baseline (absolute oder prozentuale Veränderung) werden nach Behandlungsarm und Zeitpunkt zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die in dieser Studie gesammelten Daten können mit Daten aus früheren Studien zusammengeführt werden. Die Auswirkung von Expositions- oder Dosierungsinformationen auf den Visus, dem freien VEGF-A und dem freien Ang-2 im Kammerwasser wird anhand eines Längsschnittmodells untersucht. Der Einfluss verschiedener Ausgangskovariaten auf die Modellparameter soll untersucht werden. Die PK-PD- oder Dosis-PD-Beziehung soll charakterisiert werden. Zusätzliche PD-Marker, wie z. B. anatomische Endpunkte, können einbezogen werden.</p> <p>Immunogenitätsanalysen</p> <p>Die Immunogenitätsanalysen werden auf der Grundlage der Immunogenitätsanalysepopulation durchgeführt.</p> <p>Die Anzahl und der Anteil der ADA-positiven Patienten und ADA-negativen Patienten zu Baseline (Baseline-Prävalenz) und nach Verabreichung des Medikaments (Post-Baseline-Inzidenz) werden nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Bei der Bestimmung der Post-Baseline-Inzidenz gelten Patienten als ADA-positiv, wenn sie zu Beginn der Behandlung ADA-negativ sind oder fehlende Daten zu Studienbeginn haben, aber nach der Verabreichung des Studienmedikaments eine ADA-Antwort entwickeln (behandlungsinduzierte ADA-Reaktion) oder wenn sie zu Studienbeginn ADA-positiv sind und der Titer einer oder mehrerer Proben nach der Dosis um eine wissenschaftlich vertretbare Spanne höher ist als der Titer der Ausgangsprobe. Patienten gelten als ADA-negativ, wenn sie bei Studienbeginn ADA-negativ sind oder fehlende Daten bei Studienbeginn haben und alle Proben nach Studienbeginn negativ sind, oder wenn sie bei Studienbeginn ADA-positiv sind, aber keine Proben nach der Ausgangsprobe einen Titer aufweisen, der den Titer der Ausgangsprobe mit einer wissenschaftlich vertretbaren Spanne übersteigt.</p> <p>Die Beziehung zwischen dem ADA-Status und den Endpunkten Verträglichkeit, Wirksamkeit, PK und Biomarker wird anhand von deskriptiven Statistiken analysiert und berichtet.</p> <p>Biomarker Analysen</p> <p>Biomarker-Analysen werden auf der Grundlage der Safety-Evaluable Population durchgeführt.</p> <p>Die Baseline Werte werden verwendet, um prädiktive Biomarker im Zusammenhang mit der Wirksamkeit, PK, Verträglichkeit und/oder Immunogenitätsendpunkte zu bewerten. Es werden deskriptive Zusammenfassungen nach Behandlung und Zeitpunkten erstellt.</p> <p>Die WGS-Daten werden im Rahmen dieser Studie analysiert und können zusammen mit Daten aus anderen Studien untersucht werden, um das Verständnis der Forscher für die Pathobiologie der Krankheit und das</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="616 271 1394 331">Ansprechen auf die Faricimab-Behandlung zu verbessern und für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze.</p> <p data-bbox="616 387 1166 416">Geplante Analysen Japan-Erweiterungskohorte</p> <p data-bbox="616 427 1394 591">Für die Japan-Erweiterungskohorte ist gemäß SAP geplant, eine separate Analyse durchzuführen, bei der Daten von allen Patienten, die in Japan eingeschlossen wurden (d. h. sowohl während der globalen Einschlussphase als auch während der Erweiterung von TENAYA) kombiniert und zusammengefasst werden.</p> <p data-bbox="616 602 1394 1070">Patienten, die während der globalen Zulassungsphase von TENAYA in Japan rekrutiert wurden, werden in die primäre Analyse der Studie einbezogen. Die Analysepopulation der Japan Erweiterung basiert nur auf Patienten, die in Japan eingeschlossen wurden. Zusammenfassungen der demografischen Daten, Stratifizierungsfaktoren, der Krankheitsgeschichte zu Baseline und der Behandlungsgeschichte der Patienten sollen, gemäß SAP, wie für die ITT-Population (globale Studienpopulation) beschrieben, erstellt werden. Die primären und wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte für die japanische Erweiterung sollen mit Hilfe von deskriptiven Statistiken nach Zensierung der Beobachtungen nach COVID-19 verbundenen interkurrenten Ereignissen zusammengefasst werden. In ähnlicher Weise sollen die wichtigsten PK-, ADA- und Verträglichkeitsdaten für die japanische Erweiterung zusammengefasst werden.</p> <p data-bbox="616 1081 1394 1415">Für die paarweisen Vergleiche zwischen dem aktiven Komparator (Aflibercept Q8W) und dem Faricimab-Arm für die japanische Erweiterung sind keine formalen statistischen Tests vorgesehen, und die klinischen Daten sollen deskriptiv zusammengefasst werden. Die Ergebnisse der japanischen Erweiterung sollen geplant im Kontext mit den Ergebnissen der globalen Rekrutierungsphase interpretiert werden. Daher ist geplant die Frage, ob die Daten der japanischen Erweiterung mit den Ergebnissen der primären Analyse übereinstimmen, auf der Grundlage der Gesamtheit der Daten, einschließlich der Richtung der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofile zu beantworten.</p> <p data-bbox="616 1471 1059 1500">Analysen zu Woche 112 (Update CSR)</p> <p data-bbox="616 1512 1394 1639">Für die Analysen zu Woche 112 wurden die selben Änderungen der geplanten Analysen, wie im primären CSR beschrieben, vorgenommen. Das Studienprotokoll und der SAP wurden seit dem primären CSR nicht aktualisiert.</p> <p data-bbox="616 1650 1394 1711">Folgende generelle Entscheidungen wurden für die Analysen zu Woche 112 (Update CSR) getroffen:</p> <ul data-bbox="663 1731 1394 1966" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="663 1731 1394 1895">• Baseline-Zusammenfassungen wurden nicht erneut erstellt, da keine Änderungen der Interpretation des primären CSR erwartet wurde und die Baseline-Analysen sich auf denselben Zeitpunkt bezogen, wie im primären CSR zusammengefasst ist. <li data-bbox="663 1906 1394 1966">• Für die Wirksamkeits-Endpunkte (definiert als Durchschnitt der Wochen 40, 44 und 48) in der primären Analyse wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die entsprechenden Endpunkte definiert als der Durchschnitt der Wochen 104, 108 und 112.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Wirksamkeitsanalyse wurden Subgruppen Forest-Plots für die BCVA erstellt, aber keine separaten Tabellen erstellt <p>Um die verlängerte Wirkdauer von Faricimab besser beschreiben zu können, wurden zusätzlich die folgenden Outputs erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten im Faricimab-Arm, die ein Behandlungsintervall von Q8W von Woche 60 bis Woche 112 beibehielten • Anteil der Patienten im Faricimab-Arm, die ein Behandlungsintervall von Q12W von Woche 60 bis Woche 112 beibehielten • Anteil der Patienten im Faricimab-Arm, die ein Behandlungsintervall von Q16W von Woche 60 bis Woche 112 beibehielten • Anteil der Patienten im Faricimab-Arm, die ein Behandlungsintervall von Q12W oder Q16W von Woche 60 bis Woche 112 beibehielten <p>Während zusätzlicher Experimente zur Validierung des arzneimittelfreien VEGF-A-Assays mit Patienten-Proben, die mit Aflibercept behandelt wurden, zeigte sich dass der Assay den arzneimittelfreien VEGF-A-Spiegel überschätzt. Daraus wurde geschlussfolgert, dass der Assay in Bezug auf Aflibercept ein teilweise arzneimittelfreier Assay ist. Daher sollten die Daten zu freiem VEGF von Patienten, die mit Aflibercept behandelt wurden, mit Vorsicht betrachtet werden und sind von den Analysen ausgeschlossen.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungs-Expositions-bereinigten Verträglichkeitsprofils wurden okuläre UE, schwerwiegende okuläre UE, AESI, IOI-Ereignisse, arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) und entschiedene APTC-definierte UE „pro 1000 Injektionen“ anstatt von „pro 1000 Patientenjahre“ präsentiert. Zusätzlich wurden „pro 100 Patientenjahre“ Outputs eingeschlossen um Zeit-adjustierte UE-Raten zu evaluieren.</p> <p>Für COVID-19 bezogene UE wurden zusätzlich zu den Auflistungen zusammenfassende Tabellen für folgendes erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit COVID-19 assoziiert bis Woche 112 • UE von bestätigtem oder vermuteten COVID-19 Infektionen bis Woche 112 • UE mit COVID-19 assoziiert, die zum Tod führten • UE mit COVID-19 assoziiert, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten • UE mit COVID-19 assoziiert, die zum Abbruch der Studie führten <p>Analysepopulationen</p> <p>Die in diesem Abschnitt verwendeten Analysepopulationen, wie z. B. die ITT-Population, basieren auf Patienten, die während der globalen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zulassungsphase eingeschlossen wurden, und schließen sofern nicht anders angegeben, die Japan-Erweiterungskohorte aus.</p> <p>ITT-Population</p> <p>Die ITT-Population wird alle Patienten umfassen, die in die Studie randomisiert werden. Für Analysen, die auf dieser Patientenpopulation basieren, werden die Patienten nach der Behandlung gruppiert, die bei der Randomisierung zugewiesen wurde.</p> <p>Per-Protocol Population</p> <p>Die Per-Protocol Population ist definiert als alle in die Studie randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und bei denen keine schwerwiegende Protokollverletzung vorliegt. Für Analysen, die sich auf diese Patientenpopulation beziehen, werden die Patienten nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung gruppiert.</p> <p>Erhält ein Patient irrtümlich eine Kombination verschiedener aktiver Studienmedikamente (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge, wird die Behandlungsgruppe des Patienten wie randomisiert sein.</p> <p>Safety-Evaluable-Population</p> <p>Die für die Verträglichkeit auswertbare Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Injektion der aktiven Studienbehandlung (Faricimab oder Aflibercept) erhalten haben. Für Analysen, die auf dieser Patientenpopulation basieren, werden die Patienten nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung gruppiert.</p> <p>Erhält ein Patient irrtümlich eine Kombination verschiedener aktiver Studienmedikamente (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge, wird die Behandlungsgruppe des Patienten wie randomisiert sein.</p> <p>Population mit auswertbarer Pharmakokinetik</p> <p>In die PK-Analysen werden Safety-relevante Patienten einbezogen, die mindestens eine Plasmaprobe haben und bei denen ausreichende Informationen über die Dosierung (Dosis und Dosierungszeit) vorliegen, wobei die Patienten nach tatsächlich erhaltener Behandlung gruppiert werden.</p> <p>Immunogenitätsanalysepopulation</p> <p>Die Immunogenitätsanalysepopulation für die besteht aus allen Patienten mit mindestens einer Plasmaprobe für die Bewertung von Antikörpern gegen das Arzneimittel. Die Patienten wurden in Gruppen nach Behandlung eingeteilt oder, falls vor Abbruch der Studie keine Behandlung erfolgte, nach der entsprechend zugewiesenen Behandlung.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B.	Zusätzliche Analysen nach SAP/CSR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgende zusätzliche Analyse, die einen anderen Umgang mit fehlenden Daten nutzt, wird für den primären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt, um die Robustheit der primären Analyse zu bewerten:</p> <p>a) Last observation carried forward (LOCF):</p> <p>Der Schätzer und die Analyseverfahren sind dieselben wie bei der primären Analyse, mit der Ausnahme, dass alle aus irgendeinem Grund fehlenden BCVA-Bewertungen unter Verwendung der letzten verfügbaren Beobachtung vor dem Auftreten der fehlenden Daten imputiert werden. Darüber hinaus werden die BCVA-Bewertungen nach den COVID-19-bezogenen interkurrenten Ereignissen zensiert und mit der letzten verfügbaren Beobachtung nach dem Studienbeginn vor dem COVID-19 interkurrenten Ereignis imputiert.</p> <p>Subgruppenanalysen nach SAP/CSR</p> <p>Die folgenden Subgruppen wurden im Hinblick auf den primären Wirksamkeitsendpunkt analysiert unter Anwendung derselben Methode wie oben für jeden jeweiligen Endpunkt beschrieben. Mit der Ausnahme, dass die Baseline-Stratifizierungsfaktor im Modell für den entsprechenden Subgruppenfaktor nicht adjustiert wurden. Zur Zusammenfassung der Ergebnisse wurden Forest Plots erstellt. Die Subgruppenkategorien, die im SAP definiert waren, wurden kombiniert, wenn keine ausreichende Repräsentation einer spezifischen Subpopulation gab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-BCVA (≥ 74 Buchstaben, 73–55 Buchstaben und ≤ 54 Buchstaben) • Geografische Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und der Rest der Welt) • LLD (< 33 Buchstaben und ≥ 33 Buchstaben) • Subtyp der CNV-Läsion (klassisch, minimal klassisch und okkult; der Subtyp überwiegend klassisch wurden aufgrund von limitierter Stichprobenzahl nicht analysiert, siehe Abschnitt 3.9.11 im CSR) • Fläche der CNV-Läsion ($< 1 \text{ mm}^2$, $1 - 3 \text{ mm}^2$ und $> 3 \text{ mm}^2$) • Gesamtfläche der CNV-Läsion (d. h. CNV-Läsion plus Blut, Atrophie und Fibrose; $< 1 \text{ mm}^2$, $1 - 3 \text{ mm}^2$ und $> 3 \text{ mm}^2$) • Alter (< 75 Jahre und ≥ 75 Jahre) • Geschlecht (weiblich und männlich) • Ethnie (kaukasisch, asiatisch und andere)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart unterhalb der Tabelle
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	In die Studie TENAYA wurden 989 Patienten gescreent. 318 Patienten wurden dabei ausgeschlossen, dies mehrheitlich aufgrund von Nichterfüllung der Einschlusskriterien (216 Patienten). Die

	<p>Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Hauptgründe für den Nicht-Einschluss war die Nichterfüllung der okularen Kriterien, unter Anderem subfovealen CNV oder juxtafoveale/extrafoveale CNV mit einer subfovealen Komponente (63 Patienten); CNV-Läsion jeder Art, die alle vier in Abschnitt 3.5.1.2 aufgeführten Merkmale aufweist (59 Patienten); BCVA von 78–24 Buchstaben einschließlich (39 Patienten) oder Erfüllung der Ausschlusskriterien bei FFA/CFP (40 Patienten).</p> <p>a) Randomisierte Patienten (n = 671)</p> <p>Insgesamt wurden 671 Patienten mit nAMD nach einem stratifizierten Permuted-Block-Schema 1:1 in die Studie in 15 Ländern an 149 Zentren randomisiert: 334 Patienten in den Faricimab-Arm (bis zu Q16W) und 337 Patienten in den Aflibercept-Q8W-Arm</p> <p>Faricimab 6,0 mg (bis zu Q16W): 334 Aflibercept 2,0 mg Q8W: 337</p> <p>b) Behandelte Patienten (n = 669)</p> <p>Ein Patient in der Aflibercept-Q8W-Gruppe wurde randomisiert, erhielt aber keine Behandlung. Dieser Patient wurde nicht behandelt. Als Grund wurde „Sonstige“ angegeben (nicht geeignet).</p> <p>Faricimab 6,0 mg (bis zu Q16W): 333 Aflibercept 2,0 mg Q8W: 336</p> <p>c) Population, die zur Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden:</p> <p>ITT-Population (n = 671)</p> <p>Faricimab 6,0 mg (bis zu Q16W): 334 Aflibercept 2,0 mg Q8W: 337</p> <p>Safety-Evaluable Population (n = 669)</p> <p>Faricimab 6,0 mg (bis zu Q16W): 333 Aflibercept 2,0 mg Q8W: 336</p> <p>Per-Protocol Population (n = 531)</p> <p>Faricimab 6,0 mg (bis zu Q16W): 266 Aflibercept 2,0 mg Q8W: 265</p> <p>Pharmakokinetisch auswertbare Population (n = 669)</p> <p>Faricimab 6,0 mg (bis zu Q16W): 333 Aflibercept 2,0 mg Q8W: 336</p> <p>Immunogenitätsanalysepopulation (n = 333)</p> <p>Faricimab 6,0 mg (bis zu Q16W): 333 Aflibercept 2,0 mg Q8W: 0</p>
--	---	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Patienten aus der ITT-Population, die vorzeitig aus der Behandlung ausgeschieden sind</p> <p>108 Patienten (16,1 %) schieden vor Woche 112 aus: 63 Patienten (18,9 %) im Faricimab-Arm und 45 Patienten (13,4 %) im Aflibercept-Arm.</p> <p>Patienten der ITT-Population, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind</p> <p>Insgesamt schieden 106 Patienten (15,8 %) vor Woche 112 aus der Studie aus: 60 Patienten (18,0 %) im Faricimab-Arm und 46 Patienten (13,6 %) im Aflibercept-Arm.</p> <p>Faricimab 6,0 mg (bis zu Q16W): Gesamt: 60 (18,0 %)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 6 (1,8 %) • Schwangerschaft: 0 • Tod: 13 (3,9 %) • Fehlende Wirksamkeit: 2 (0,6 %) • Lost to Follow-up: 7 (2,1 %) • Protokollabweichung: 0 • Rückzug der Einwilligung durch Patienten: 25 (7,5 %) • Entscheidung des Arztes: 5 (1,5 %) • Andere: 2 (0,6 %) <p>Aflibercept 2,0 mg Q8W: Gesamt: 46 (13,6 %)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 8 (2,4 %) • Schwangerschaft: 0 • Tod: 7 (2,1 %) • Fehlende Wirksamkeit: 0 • Lost to Follow-up: 8 (2,4 %) • Protokollabweichung: 0 • Rückzug der Einwilligung durch Patienten: 17 (5,0 %) • Entscheidung des Arztes: 2 (0,6 %) • Andere: 4 (1,2 %) <p>Ausschluss aus der Safety-Evaluable Population (n = 2)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zwei Patienten (jeweils ein Patient aus dem Faricimab- und dem Aflibercept-Arm) wurden randomisiert, aber nicht behandelt mit der Begründung „Arzt-Entscheidung“.</p> <p>Ausschluss aus der Per-Protocol Population (n = 140) Insgesamt wurden 140 Patienten von der Per-Protocol Population ausgeschlossen, (138 Patienten hatten wesentliche Protokollabweichungen und zwei Patienten wurde nicht dosiert).</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienzeitraum</p> <p>Aufnahme des ersten Patienten in die Studie: 19.02.2019 Randomisierung des letzten Patienten in die Studie: 19.11.2019 Erster Datenschnitt: 26.10.2020 Zweiter Datenschnitt: 19.10. 2021 Dritter Datenschnitt: 24.03.2022 Studienende (Letzter Patient, letzte Visite [globale Aufnahmephase]): 18.01.2022</p> <p>Studiendauer</p> <p>Screening-Phase: Tag -28 bis -1 Behandlungsphase: Tag 1 bis Woche 112 (108 Wochen) Studiendauer insgesamt: 112 Wochen</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

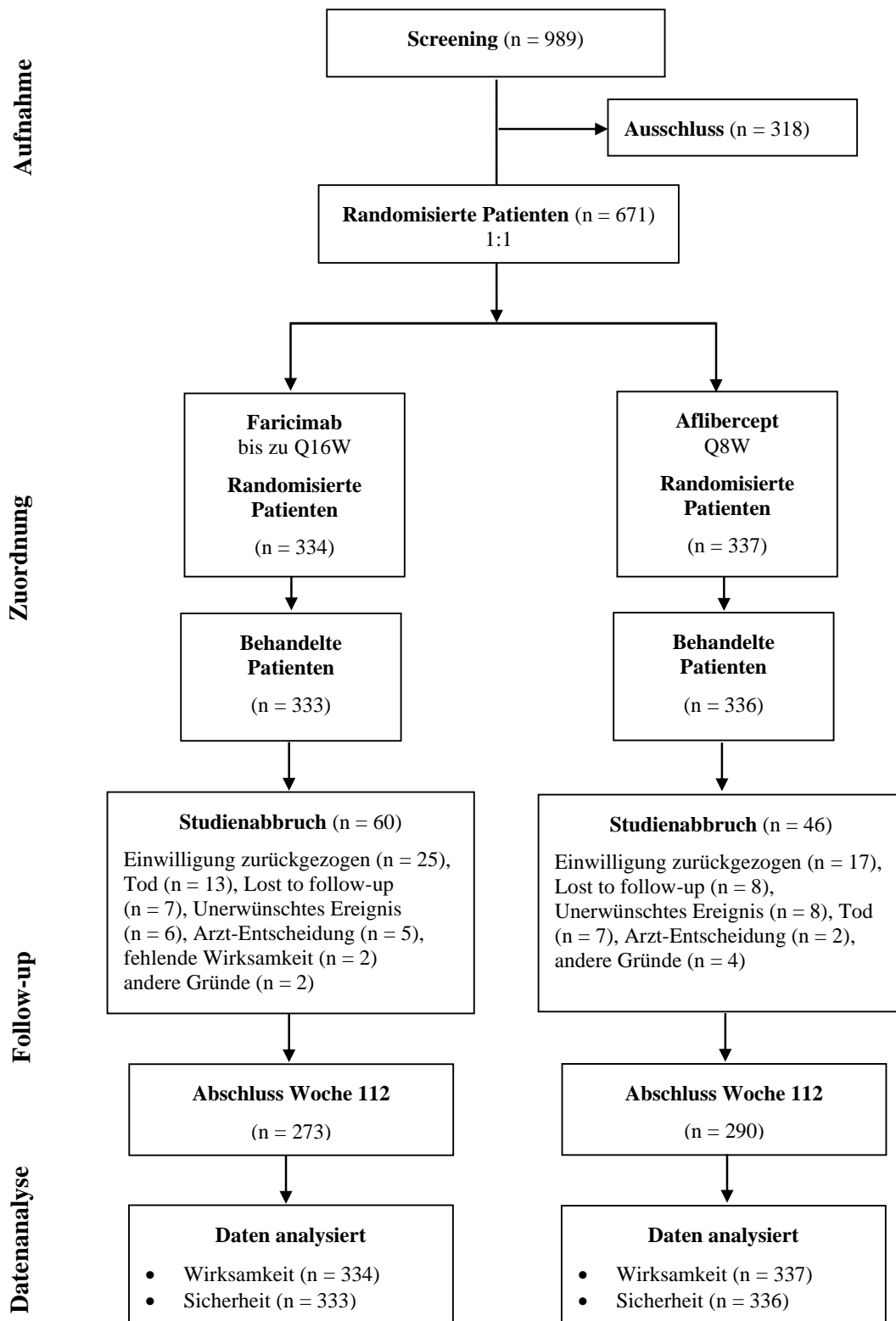


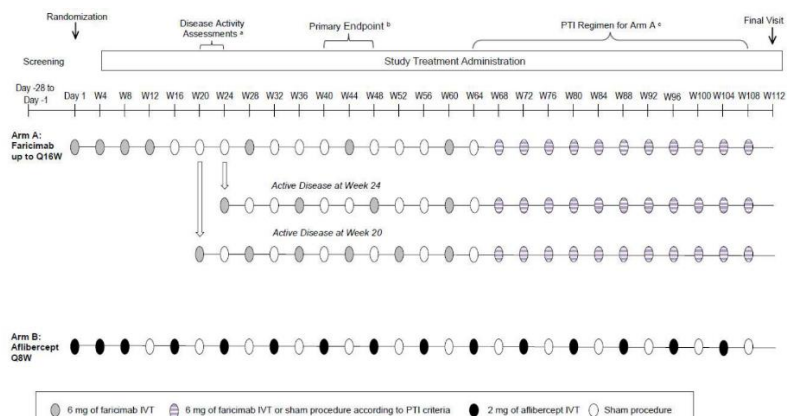
Abbildung 4-5: Patientenfluss in der Studie TENAYA gemäß CONSORT (Datenschnitt vom 24.03.2022)

Tabelle 4-51 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LUCERNE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Fragestellung</p> <p>Die Studie LUCERNE ist eine doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III zur Beurteilung der Wirksamkeit, Verträglichkeit, optimalen Behandlungsfrequenz und der Pharmakokinetik von Faricimab verabreicht durch intravitreale (IVT) Injektionen als personalisiertes Behandlungsintervall (PTI) bis zu einem 16-wöchentlichen Behandlungsintervall (Q16W) im Vergleich zu Aflibercept verabreicht durch IVT-Injektionen in 8-wöchentlichen Abständen (Q8W) in einem Zeitraum von etwa 112 Wochen bei Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)</p> <p>Ziele</p> <p><u>Primäres Zielkriterium zur Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Auswirkungen einer 6,0 mg-Dosis Faricimab auf die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA, Best corrected visual acuity) im Vergleich zu Aflibercept <p><u>Sekundäre Zielkriterien zur Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf zusätzliche BCVA-Ergebnisse • Beurteilung der Häufigkeit der Verabreichung des Studienmedikaments • Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf anatomische Parameter unter Verwendung der optischen Kohärenztomographie (OCT, Optical coherence tomography) • Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf anatomische Parameter unter Verwendung der Fluoreszenzangiographie (FFA, Fundus fluorescein angiography) <p><u>Zielkriterien zur Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der okularen und nicht-okularen Verträglichkeit von Faricimab <p><u>Explorative Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf patientenberichtete mit dem Sehen-verbundene Funktionalität und Lebensqualität unter Verwendung des National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item version (NEI VFQ-25) • Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf anatomische Ergebnismessungen unter Verwendung von OCT <p><u>Pharmakokinetische Zielkriterien</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung der systemischen Pharmakokinetik von Faricimab <p><u>Zielkriterien zur Immunogenität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Immunantwort auf Faricimab • Beurteilung potenzieller Effekte von Anti-Arzneimittel-Antikörpern (ADA, Anti-drug-antibodies) <p><u>Explorative Zielkriterien zur Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Biomarker</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung potenzieller Zusammenhänge zwischen ausgewählten Kovariaten und Exposition gegenüber Faricimab • Beurteilung der Arzneimittel-Konzentration (Exposition)-Effekt Beziehung für den freien vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) und freiem Angiopoietin 2 (Ang-2) • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Faricimab im Kammerwasser (optionale Teilstudie zur Probenahme) und im Glaskörper (optionale Teilstudie zur Probenahme) • Untersuchung der Konzentration-Effekt Beziehung für die Sehschärfe und andere Endpunkte (z.B. anatomische Marker) • Identifizierung von Biomarkern, die prädikativ sind für das Ansprechen auf Faricimab, die mit dem Fortschreiten der Erkrankung zu einem schwerwiegenderen Zustand assoziiert sind, die mit einer Anfälligkeit assoziiert sind unerwünschte Ereignisse (UE) zu entwickeln, die Beweise für die Aktivität von Faricimab liefern können oder die das Wissen und das Verstehen über die Biologie der Erkrankung erweitern können <p>Statistische Hypothese</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Der primäre Vergleich ist die Überprüfung der Nicht-Unterlegenheit von Faricimab (bis zu Q16W) im Vergleich zu Aflibercept (Q8W), gemessen am primären Endpunkt, der Veränderung in der BCVA von Baseline zum Durchschnitt der Wochen 40, 44 und 48 in der Intent-to-treat (ITT)-Population. Der Nicht-Unterlegenheitstest wurde mit einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von vier Buchstaben bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,02485 durchgeführt. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wird Faricimab als nicht unterlegen gegenüber Aflibercept angesehen, wenn die untere Grenze eines zweiseitigen 95,03 %-Konfidenzintervalls (KI) für die Differenz der bereinigten Mittelwerte der beiden Behandlungen größer als -4 Buchstaben ist (die Nichtunterlegenheitsgrenze).</p> <p>Die Nullhypothese: $H_0: \mu^{\text{faricimab}} - \mu^{\text{aflibercept}} \leq -4$ Buchstaben und die alternative Hypothese: $H_a: \mu^{\text{faricimab}} - \mu^{\text{aflibercept}} > -4$ Buchstaben, wird getestet, wenn $\mu^{\text{faricimab}}$ und $\mu^{\text{aflibercept}}$ die erwartete Veränderung von Baseline in der BCVA gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48 für die Faricimab- und die Aflibercept-Arme entsprechend sind.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für die Zwecke des Zulassungsantrags bei der European Medicines Agency (EMA) wurden einige Wirksamkeitsendpunkte in der Woche 60 im Statistischen Analyseplan (SAP) vorgegeben, und die Analyseergebnisse wurden in die Zusammenfassung der klinischen Wirksamkeit der ursprünglichen EU-/Internationalen Zulassungsanträge aufgenommen.</p> <p>Analysen zu Woche 112</p> <p>Analog zu den Zielen und korrespondierenden Endpunkten der primären Analyse (zu Woche 40/44/48) der Studie wurde die Analysen zu Woche 112 durchgeführt, als alle Patienten der globalen Kohorte entweder die Studie bis zu Woche 112 abgeschlossen hatten oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten, alle Daten aus der globalen Aufnahme phase in der Datenbank waren und bereinigt und verifiziert waren.</p> <p>China Erweiterungskohorte</p> <p>Der Sponsor plante eine spezifische Rekrutierung in China aufgrund der Annahme einer längeren Rekrutierungsdauer. Nach Abschluss der globalen Rekrutierungsphase der Studie, konnten zusätzliche Patienten in einer China-Erweiterungskohorte eingeschlossen werden, um eine ausreichende Gesamtzahl an Patienten für die Zulassung in der Volksrepublik China zu erreichen. Es wurde erwartet, dass ca. 90 Patienten an ca. 15 Zentren eingeschlossen werden würden. Alle chinesischen Patienten, die in der globalen Zulassungsphase der Studie aufgenommen wurden, sollten in die Primäranalyse der Studie einbezogen werden. Daten von Patienten, die während der Erweiterungsphase in China rekrutiert wurden, werden nicht in die primären Analysen einbezogen.</p> <p>Gemäß SAP wird für die Teilpopulation China eine separate Analyse durchgeführt werden, bei der Daten von allen Patienten, die in China rekrutiert wurden (d. h. sowohl während der globalen Einschlussphase als auch während der Erweiterung von LUCERNE) kombiniert und zusammengefasst werden. Patienten, die während der globalen Zulassungsphase von LUCERNE in China rekrutiert wurden, werden in die primäre Analyse der globalen Studie einbezogen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die LUCERNE Studie ist eine doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III, die die Wirksamkeit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und optimale Behandlungsfrequenz von Faricimab verabreicht über IVT-Injektionen (bis zu Q16W) über einen Zeitraum von 112 Wochen (ohne Screening-Periode) bei therapienaiven Patienten mit nAMD bewertet.</p> <p>Es wurde angestrebt, insgesamt etwa 640 Patienten in die Studie einzuschließen und in einem 1:1 Verhältnis in einen der folgenden beiden Behandlungsarme zu randomisieren. (stratifiziert nach drei Baseline-Faktoren):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Arm A: Faricimab, 6,0 mg IVT, bis zu Q16W • Arm B: Aflibercept, 2,0 mg IVT, Q8W <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Baseline-Faktoren (Tag 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline BCVA-Buchstaben-Score (≥ 74 Buchstaben, 73-55 Buchstaben und ≤ 54 Buchstaben) • Defizit bei niedriger Leuchtdichte (LLD, Low-luminance deficit < 33 Buchstaben und ≥ 33 Buchstaben) • Geografische Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und Rest der Welt) <p>Es wurde ein stratifiziertes Permuted-Block-Randomisierungsschema verwendet, um ein ungefähres 1:1-Verhältnis zwischen den Behandlungsgruppen insgesamt und innerhalb jeder der oben genannten Strata zu erhalten.</p> <p>Die Patienten in beiden Behandlungsarmen absolvierten während der gesamten Studiendauer (112 Wochen) planmäßige Studienvisiten in 4-wöchentlichen Intervallen.</p> <p>Um die Maskierung aufrechtzuerhalten, wurde bei Patienten, die gemäß ihrem Behandlungsplan weder mit Faricimab noch Aflibercept behandelt werden, in den beiden Studienarmen ein Scheinverfahren angewandt.</p> <p>Das Studiendesign wird in dem nachfolgenden Schema zusammengefasst:</p>  <p>The diagram illustrates the study timeline from Day -28 to Day -1 (Screening) through Week 112 (Final Visit). Key events include Randomization at Day -1, Disease Activity Assessments at Weeks 20 and 24, Primary Endpoint assessment at Week 24, and PTI Regimen for Arm A starting at Week 20. Arm A patients receive 6 mg of Faricimab IVT up to Week 16, then either continue with 6 mg or switch to a sham procedure based on PTI criteria. Arm B patients receive 2 mg of Aflibercept IVT every 8 weeks. A legend identifies the symbols for 6 mg Faricimab IVT, 6 mg Faricimab IVT or sham procedure, 2 mg Aflibercept IVT, and Sham procedure.</p> <p>BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVT = Intravitreal; PTI = Personalisiertes Behandlungsschema; Q8W = alle 8 Wochen; Q12W = alle 12 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen; W = Woche.</p> <p>a: Zu den Wochen 20 und 24 wird bei den Patienten eine Bewertung der Krankheitsaktivität durchgeführt. Patienten mit anatomischen und funktionellen Anzeichen von Krankheitsaktivität zu diesen Zeitpunkten erhalten eine Q8W oder eine Q12W Dosierung anstelle der Q16W Dosierung.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b: Der primäre Endpunkt ist die Veränderung in der BCVA gegenüber Baseline (bewertet anhand der ETDRS-Buchstaben Tafel bei einer Startdistanz von vier Metern), basierend auf einem Durchschnitt der Wochen 40, 44 und 48.</p> <p>c: Ab Woche 60 (wenn alle Patienten in Arm A das Studienmedikament voraussichtlich erhalten werden) werden die Patienten in Arm A nach einem PTI-Dosierungsschema behandelt (zwischen Q8W und Q16W).</p> <p>Nur ein Auge wurde als Studienauge zugewiesen. Wenn beide Augen als geeignet angesehen wurden (gemäß Einschluss- und Ausschlusskriterien), wurde das Auge mit der schlechteren BCVA, die bei der Untersuchung ermittelt wurde, als Studienauge ausgewählt, es sei denn, der Prüfarzt erachtete das andere Auge aus medizinischen Gründen als besser geeignet für die Behandlung in der Studie.</p> <p>Es gab mindestens zwei Prüfarzte pro Zentrum, um die Maskierungsanforderungen der Studie zu erfüllen. Mindestens ein Prüfarzt wurde als begutachtender Arzt benannt, der für die Behandlungszuweisung jedes Patienten maskiert war und der die Augenuntersuchungen auswertete. Mindestens ein weiterer Prüfarzt war unmaskiert und führte die Studienbehandlungen durch (behandelnder Arzt).</p> <p>Die Studie umfasste eine Screening-Phase von bis zu 28 Tagen (Tage -28 bis -1) Länge und einem etwa 108-wöchigen Behandlungszeitraum, gefolgt von einer abschließenden Studienuntersuchung in Woche 112 (mindestens 28 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung). Jedem untersuchten Patienten wurde über ein Interactive voice/web response system (IxRS) eine eindeutige Screening-Nummer zugewiesen.</p> <p>Die primäre Analyse wurde durchgeführt, wenn alle Patienten der globalen Rekrutierungsphase die Studie entweder bis Woche 48 abgeschlossen haben oder die Studie vor Woche 48 abgebrochen haben. Die Studie war zum Zeitpunkt der primären Analyse noch nicht abgeschlossen.</p> <p>Die Analyse zu Woche 112 wurde durchgeführt, sobald alle Patienten der globalen Rekrutierungsphase entweder die Studie bis Woche 112 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben.</p> <p>China-Erweiterungskohorte</p> <p>Aufgrund der Annahme einer längeren Rekrutierungsdauer plante der Sponsor eine spezifische Rekrutierung in China. Nach Abschluss der globalen Rekrutierungsphase der Studie, konnten zusätzliche Patienten in einer China-Erweiterung aufgenommen werden, um eine ausreichende Gesamtzahl an Patienten für die Zulassung in China zu erreichen. Es wurde erwartet, dass ca. 90 Patienten an ca. 15 Zentren aufgenommen werden würden. Die China-Erweiterungskohorte kann derzeitige Bewohner des chinesischen Festlandes China, Hongkong oder Taiwan einschließen, die an von dem China Center for Drug Evaluation (CDE)-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anerkannten Zentren aufgenommen werden. Es wurde geplant, alle chinesischen Patienten, die in der globalen Rekrutierungsphase der Studie aufgenommen werden, in die Primäranalyse der Studie einzubeziehen. Daten von Patienten, die während der Erweiterungsphase in China rekrutiert wurden, wurden nicht in die primären Analysen einbezogen.</p> <p>Aufgrund der längeren Rekrutierungsphase liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch keine Daten vor. Anfang 2023 werden ausschließlich die 1-Jahresdaten der China-Erweiterungskohorte erwartet. Daher werden die Ergebnisse dieser Kohorte nicht einbezogen.“</p>
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Protokoll-Änderungen</p> <p>Die erste Version des Studienprotokolls für LUCERNE vom 20. November 2018 wurde insgesamt zweimal überarbeitet. Die wesentlichen Änderungen werden nachfolgend dargestellt:</p> <p>Protokollversion 1 (20. November 2018)</p> <p>Originalprotokoll</p> <p>Protokollversion 2 (28. Februar 2019)</p> <p>Das Protokoll GR40844 wurde geändert, in Reaktion auf das Feedback aus dem Freiwilligen Harmonisierungsverfahrens. Die damit verbundenen Änderungen des Protokolls sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um die Patientensicherheit zu erhöhen und den Forderungen der Gesundheitsbehörden zu entsprechen, wurde klargestellt, dass Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Fluorescein von der Studie ausgeschlossen werden (Abschnitt 4.1.2.1). • Das Kriterium für die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Studienbehandlung nach einer intraokularen Entzündung wurde der Klarheit halber geändert (Abschnitt 5.1.4.1). <p>Protokollversion 3 (6. August 2019)</p> <p>Das Protokoll GR40844 Version 2 wurde aus den folgenden Gründen geändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Name des primären medizinischen Monitors wurde auf Carlos Quezada Ruiz, M.D. aktualisiert. (Deckblatt des Protokolls, Annahmeformular, Abschnitt 5.4.1). • Die Kriterien für die Verlängerung des Medikamentendosierungsintervalls während der Phase PTI wurde von einer qualitativen Bewertung des Vorhandenseins von Flüssigkeit zu einer quantitativen Bewertung der zentralen Subfelddicke (CST, Central subfield thickness) Stabilität (Abschnitt 3.1.1.5, Tabelle 2) geändert. • Die Einschlusskriterien für das Studienauge wurden geändert, um Patienten mit folgenden Merkmalen aufzunehmen: extrafovealen choroidalen neovaskulären Membranen (CNV) mit einer subfovealen Komponente, sekundär zur nAMD (Abschnitt 4.1.1.2) • Um eine angemessene Repräsentation der Patienten zu gewährleisten, kann der Sponsor beschließen, die Rekrutierung von Patienten mit bestimmten Baseline-BCVA-Strata zu begrenzen. Falls dies umgesetzt wird, werden die Details der Begrenzung im statistischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyseplan beschrieben (Abschnitt 4.1, Abschnitt 4.1.1.2, Abschnitt 6.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Berichterstattung über Medikationsfehler und damit verbundene UE in Abschnitt 5.4.4 wurde aktualisiert und nach Abschnitt 5.3.5.12 verschoben. Medikationsfehler werden nicht mehr unverzüglich (innerhalb von 24 Stunden) gemeldet, es sei denn, sie führen zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) oder zu einem UE von besonderem Interesse (AESI) (Abschnitt 5.3.5.12). <p>Darüber hinaus wurden die folgenden Klarstellungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 3.1.1.1: Zur besseren Lesbarkeit wurde der Abschnitt Screening, aktualisiert; außerdem wurde Text hinzugefügt, um die Bedingungen für den Screening-Prozess klarzustellen. • Abschnitt 3.1.2: Es wurde eine Klarstellung zum Umgang mit verpassten Besuchen hinzugefügt. • Abschnitt 3.1.3.1: Der Text, der die Verantwortlichkeiten für die OCT-Bilder in den Wochen 12–24 beschreibt, wurde hinzugefügt. • Abschnitt 4.1.2.3: Es wurde klargestellt, dass die okularen Ausschlusskriterien der Studie für das Nicht-Studienauge sowohl für das Screening als auch für Tag 1 gelten. • Abschnitt 4.4.2: Es wurde eine Klarstellung der zulässigen Therapien für die anti-VEGF-Behandlung am Nicht-Studienauge vorgenommen. • Abschnitt 4.2.2.2: Klärung der erforderlichen Mindesterfahrung eines Nicht-Retina-Spezialisten, um als Administrator für unmaskierte Behandlungen zugelassen zu werden; Außerdem wird klargestellt, dass der unmaskierte Arzthelfer das Auge für die IVT-Verabreichung vorbereiten darf. • Abschnitt 4.5.5: Der Abschnitt wurde aktualisiert, um darauf hinzuweisen, dass Ultraweitwinkelaufnahmen Fotografie nicht erlaubt ist. • Abschnitt 4.5.7: Es wurde klargestellt, dass Restproben spätestens fünf Jahre nach Fertigstellung des Abschlussberichts der klinischen Studie vernichtet werden. • Abschnitt 4.5.7.1: Der Abschnitt wurde geändert, um den inhaltlichen Ablauf und die Lesbarkeit zu verbessern. • Wie im gesamten Protokoll vorgesehen, wurde der Begriff „frei“ vor VEGF-A und Ang-2 hinzugefügt, um genauer zu beschreiben, was mit den Assays gemessen wurde und um mit den anderen Abschnitten des Protokolls in Einklang zu sein. • Abschnitt 4.5.9.6: Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, um klarzustellen, dass nach Rücknahme der Zustimmung zur Teilnahme am Research Biosample Repository (RBR) die verbleibenden RBR-Proben vernichtet werden oder nicht mehr mit dem Patienten in Verbindung gebracht werden. Einzelheiten zur Anweisung für den Widerruf der Zustimmung des Patienten zur Untersuchung seiner RBR-Proben nach Schließung des Zentrums wurden hinzugefügt. • Anhang 1, Zeitplan der Aktivitäten (SoA): Es wurde eine Klarstellung in den Fußnoten des SoA hinzugefügt, wonach die Indozyanin-Grün-Angiographie (ICGA), wenn sie sequenziell durchgeführt werden sollte, immer nach allen anderen Bildgebungsverfahren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durchgeführt werden sollte, aber falls es die Standardvorgehensweise des Zentrums ist, ICGA parallel zur FFA durchzuführen, dies ebenfalls akzeptabel ist.</p> <p>Änderungen im statistischen Analyseplan (SAP)</p> <p>Änderungen an den statistischen Methoden und den geplanten Analysen nach dem Datenbankschluss enthielten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei der Subgruppenanalyse des Subtyps der CNV-Läsion wurden statt der geplanten vier Subtypen (klassisch, überwiegend klassisch, minimal klassisch und okkult) aufgrund der begrenzten Stichprobengröße drei Subtypen von CNV-Läsionen (klassisch, minimal klassisch und okkult) analysiert. • Analysen zu den explorativen Endpunkten unter Verwendung von OCT-A (siehe SAP-Abschnitt 4.4.3) wurden aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht durchgeführt. • Der Anteil der Patienten, bei denen im Laufe der Zeit keine intraretinalen Zysten auftraten, war geplant aber nicht ausgewertet, da die Abwesenheit von IRF und das Fehlen von intraretinalen Zysten durch dieselbe Variable bei der Einstufung durch das Reading Center beschrieben werden. <p>COVID-19 Annex</p> <p>Eine Bewertung der Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf die Qualität, Integrität und Interpretierbarkeit der Daten ist im COVID-19 Annex enthalten.</p> <p>Die im COVID-19 Annex, Abschnitt 2.1, beschriebenen Maßnahmen wurden umgesetzt, um die Risiken für die Datenerhebung und -integrität durch COVID-19 zu mindern. Im Folgenden wird ein Überblick über die Ergebnisse der Folgenabschätzung gegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der SAP wurde vor dem Datenbank-Snapshot/der Demaskierung geändert, um mit zusätzlichen Analysen und Imputationsregeln COVID-19-bezogene fehlende Daten und interkurrente Ereignisse mit zusätzlichen Analysen unter Anwendung verschiedener Strategien zu berücksichtigen. • Trotz der Anzahl verpasster Visiten oder verpasster Dosen ergaben alle unterstützenden Analysen mit unterschiedlichen Regeln für die Behandlung fehlender Daten und/oder COVID-19-übergreifender Ereignisse übereinstimmende Ergebnisse mit der Hauptanalyse. • Darüber hinaus sorgten die angewandten Risikominderungsmaßnahmen für eine Minimierung der fehlenden Sicherheitsbewertungen und fehlender Sicherheitsdaten. • Das Nutzen-Risiko-Profil von Faricimab konnte schlüssig ermittelt werden, da sowohl Wirksamkeits- als auch Sicherheitsdaten trotz fehlender Daten interpretierbar waren.
4	Probanden / Patienten	Die Zielpopulation bestand aus erwachsenen Patienten mit nAMD. Die Studie rekrutierte Patienten, die therapienaiv hinsichtlich der nAMD waren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nur ein Auge wurde als Studienauge zugewiesen. Wenn beide Augen als geeignet erachtet wurden, wurde das Auge mit der schlechteren BCVA, wie beim Screening festgestellt, als Studienauge ausgewählt, es sei denn, der Prüfarzt hielt das andere Auge für die Behandlung in der Studie besser geeignet.</p> <p>Der Prüfplan erlaubte die Aufnahme von Männern und Frauen in die Studie, sofern die folgenden Einschlusskriterien (siehe 4a) erfüllt waren.</p>
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Generelle Einschlusskriterien</p> <p>Patienten, die alle der folgenden Kriterien erfüllten, waren für die Studienteilnahme geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung; Darüber hinaus müssen Patienten an US-Zentren eine Genehmigung nach dem Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) vorlegen, in anderen Ländern entsprechend gemäß den nationalen Gesetzen, wenn zutreffend. • Alter \geq 50 Jahre an Tag 1 • Fähigkeit, nach Einschätzung des Prüfarztes, sich an das Studienprotokoll zu halten • Bei gebärfähigen Frauen: Zustimmung zu sexueller Abstinenz (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder zur Anwendung kontrazeptiver Methoden mit einer Ausfallrate von $<$ 1 % pro Jahr während der Behandlungsperiode sowie für mindestens drei Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikamentes <ul style="list-style-type: none"> ○ Frauen werden als gebärfähig eingestuft, wenn sie postmenarcheal sind, nicht postmenopausal (\geq 12 Monate dauerhafte Amenorrhoe aufgrund keiner anderen bekannten Ursache als der Menopause) und nicht chirurgisch sterilisiert (Entfernung der Eierstöcke und/oder der Gebärmutter) sind. Die Definition des gebärfähigen Potenzials kann zur Anpassung an lokale Richtlinien oder Auflagen angepasst werden. ○ Beispiele für kontrazeptive Methoden umfassen bilaterale Tubusligatur, Sterilisation des Mannes, hormonell ovulationshemmende Kontrazeptiva, hormonfreisetzende und kupferhaltige Intrauterinpressare. ○ Verhütungsmethoden, die nicht zu einer Ausfallrate von $<$ 1 % pro Jahr führen, wie männliches oder weibliches Kondom mit oder ohne Spermizid; und Kappe, Diaphragma oder Schwamm mit Spermizid sind nicht akzeptabel. • Die Zuverlässigkeit der Einhaltung sexueller Abstinenz war in Relation zur Dauer der klinischen Studie sowie zum bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten zu bewerten. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethoden) und Widerruf sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. • Für Patienten, die in der China-Erweiterung an CDE-anerkannten Zentren in China eingeschlossen sind: Wohnsitz in China, Hongkong oder Taiwan.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Okulare Einschlusskriterien für das Studienauge:</p> <p>Patienten, die alle der folgenden okularen Kriterien erfüllten, waren für die Studienteilnahme geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsnaive CNV sekundär zu einer AMD (nAMD) • Subfoveale CNV oder juxtafoveale/extrafoveale CNV mit einer subfovealen Komponente in Verbindung mit der CNV-Aktivität, welche durch FFA oder OCT festgestellt wurde (wobei CNV-Aktivität definiert ist als Nachweis von subretinaler Flüssigkeit (SRF), subretinalem hyperreflektivem Material oder Leckagen) • CNV-Läsion jeglicher Art (d. h. prädominant klassisch, minimal klassisch oder okkult [einschließlich polypoidaler choroidaler Vaskulopathie und retinaler angiomatöser Proliferation]) die alle der folgenden Merkmale aufweisen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine Gesamtgröße der Läsion (einschließlich Blut, Atrophie, Fibrose und Neovaskularisation) von ≤ 9 Papillenflächen auf der FFA ○ Eine CNV-Komponentenfläche von $\geq 50\%$ der Gesamtgröße der Läsion bei der FFA ○ Aktive CNV mit einer FFA bestätigt (Nachweis von Leckagen) ○ CNV-Exsudation, bestätigt durch OCT (Vorhandensein von Flüssigkeit) • BCVA von 78 bis einschließlich 24 Buchstaben (20/32 bis 20/320 approximiertes Snellen-Äquivalent) unter Verwendung des Early Treatment Diabetic Retinopathy (ETDRS)-Protokolls und bewertet bei der initialen Testdistanz von 4 Metern (siehe BCVA-Handbuch für weitere Einzelheiten) an Tag 1 • Ausreichend klare Augenmedien und ausreichende Pupillenerweiterung, um Netzhautbilder von guter Qualität zur Bestätigung der Diagnose zu erhalten <p>Generelle Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, die eines der folgenden generellen Ausschlusskriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche schwere Krankheit oder ein größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 1 Monat vor dem Screening • Aktive Krebserkrankung innerhalb der letzten 12 Monate vor Tag 1 mit Ausnahme von angemessen behandeltem Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses, Nicht-Melanom-Hautkarzinom und Prostatakrebs mit einem Gleason-Score von ≤ 6 und einem seit > 12 Monaten stabiles prostataspezifisches Antigen • Erfordernis der kontinuierlichen Einnahme von Medikamenten und Behandlungen, die in Abschnitt 4.4.3, Verbotene Therapie genannt sind • Systemische Behandlung einer vermuteten oder aktiven systemischen Infektion an Tag 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Fortlaufende Anwendung einer prophylaktischen Antibiotikatherapie kann zulässig sein, wenn nach Diskussion mit dem medizinischen Monitor genehmigt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Unkontrollierter Blutdruck, definiert als systolischer Blutdruck > 180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg im Ruhezustand am Tag 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn der erste Messwert eines Patienten diese Werte überschreitet, kann ein zweiter Messwert zu einem späteren Zeitpunkt am selben Tag oder an einem anderen Tag während des Untersuchungszeitraums erfolgen. Wenn der Blutdruck durch blutdrucksenkende Medikamente kontrolliert wird, sollte der Patient diese Medikamente seit mindestens 30 Tagen vor dem ersten Tag kontinuierlich einnehmen. • Schlaganfall (zerebraler vaskulärer Unfall) oder Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor dem Tag 1 • Vorgeschichte einer anderen Erkrankung, Stoffwechselstörung, körperlicher Untersuchungsbefund oder historische oder aktuelle klinische Laborbefunde, die einen begründeten Verdacht auf einen Zustand, der die Anwendung des Prüfpräparats kontraindiziert oder die Interpretation der Ergebnisse der Studie beeinträchtigen könnte oder den Patienten einem hohen Risiko für Behandlungskomplikationen nach Ansicht des Prüfarztes aussetzt • Schwangerschaft oder Stillen, oder die Absicht, während der Studie schwanger zu werden <ul style="list-style-type: none"> ○ Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Urin-Schwangerschaftstest innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung vorweisen. Wenn der Urin-Schwangerschaftstest positiv ist, muss dies durch einen Serumschwangerschaftstest bestätigt werden. • Vorgeschichte einer schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktion auf ein biologisches Präparat oder bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil der Faricimab- oder Aflibercept-Injektionen, Zubereitungen für studienbezogene Verfahren (einschließlich Fluorescein), Dilatationstropfen oder eines der Anästhetika und antimikrobiellen Präparate, die der Patient während der Studie verwendet • Teilnahme an einer klinischen Studie, die eine Behandlung mit einem Medikament oder Gerät (mit Ausnahme von Vitaminen und Mineralien) innerhalb von drei Monaten vor Tag 1 <p>Okulare Ausschlusskriterien für das Studienauge</p> <p>Patienten, die eines der folgenden okularen Kriterien für das Studienauge erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CNV aufgrund anderer Ursachen als AMD, z. B. okuläre Histoplasmose, Trauma, pathologische Myopie, angioide Streifen, choroidale Ruptur oder Uveitis • Jede Makulopathologie in der Vorgeschichte, die nicht mit AMD zusammenhängt, die das Sehvermögen beeinträchtigt oder zum Vorhandensein von IRF oder SRF beiträgt • Vorhandensein einer zentralen serösen Chorioretinopathie bei der Untersuchung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Riss des retinalen Pigmentepithels mit Beteiligung der Makula an Tag 1 • Bei FFA/Farbfundusfotografie (CFP, Color fundus photography): <ul style="list-style-type: none"> ○ Subretinale Blutung von > 50 % der Gesamtfläche der Läsion und/oder mit Beteiligung der Fovea ○ Fibrose oder Atrophie auf > 50 % der Gesamtfläche der Läsion und/oder mit Beteiligung der Fovea • Jede gleichzeitige intraokulare Erkrankung (z. B. Amblyopie, Aphakie, Netzhautablösung, Katarakt, diabetische Retinopathie oder Makulopathie, oder epiretinale Membran mit Traktion) die nach Ansicht des Prüfarztes entweder das Potenzial für eine Sehverbesserung verringern oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff während der Studie erfordern • Aktuelle Glaskörperblutung an Tag 1 • Unkontrolliertes Glaukom • Sphärisches Äquivalent des Refraktionsfehlers, der mehr als 8 Dioptrien der Myopie aufweist <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei Patienten, die sich einer früheren refraktiven Operation oder einer Kataraktoperation unterzogen haben, sollte der präoperative Refraktionsfehler -8 Dioptrien der Myopie nicht überschreiten. • Jegliche vorherige oder begleitende Behandlung von CNV oder Anomalien der vitreomakulären Grenzfläche, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, IVT-Behandlung (z. B. anti-VEGF, Steroide, Gewebefibrinolyse, Ocriplasmin, C₃F₈, Luft), periokulare pharmakologische Intervention, Argonlaser-Photokoagulation, photodynamische Verteporfin-Therapie, Diodenlaser, transpupilläre Thermotherapie oder okulare chirurgische Eingriffe • Jegliche Kataraktoperation oder Behandlung von Komplikationen der Kataraktoperation mit Steroiden oder Yttrium-Aluminium-Granat (YAG)-Laser-Kapsulotomie innerhalb von drei Monaten vor Tag 1 • Jede andere intraokulare Operation (z. B. Pars-Plana-Vitrektomie, Glaukomoperation, Hornhauttransplantation oder Strahlentherapie) • Vorherige periokulare pharmakologische oder IVT-Behandlung (einschließlich anti-VEGF-Medikamente) für andere Netzhauterkrankungen <p>Okulare Ausschlusskriterien für das Nicht-Studienauge</p> <p>Patienten, die das folgende Ausschlusskriterium für das Partnerauge (Nicht-Studienauge) erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht funktionsfähiges Nicht-Studienauge, definiert als entweder: <ul style="list-style-type: none"> ○ BCVA der Handbewegung oder schlechter ○ Nicht-Vorhandensein des Nicht-Studienauges (d. h. monokular) <p>Ausschlusskriterien für beide Augen</p> <p>Patienten, die eines der folgenden Ausschlusskriterien für eines der beiden Augen erfüllen, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Verabreichung von IVT-Faricimab in eines der beiden Augen • Jegliche Vorgeschichte von idiopathischer oder immunvermittelter Uveitis an einem der beiden Augen • Aktive okuläre Entzündung oder vermutete oder aktive okuläre oder periokuläre Infektion in einem der beiden Augen an Tag 1 								
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Diese klinische Studie wird weltweit von der F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Schweiz, gesponsert. Der Sponsor war für das gesamte Studienmanagement (Monitoring), die Studienmedikation, das Datenmanagement, die statistische Analyse, die pharmakokinetische und pharmakodynamische Analyse, das zentrale Auslesen der Bilder, den Prozess der Arzneimittelsicherheit und das Medical Writing für den klinischen Studienbericht verantwortlich.</p> <p>Eine Liste der Aufgaben und Zuständigkeiten, die an externe Organisationen übertragen wurden, sowie Einzelheiten über den Ort der Herstellung und Freigabe des Arzneimittels in der Europäischen Union sind im Appendix angegeben.</p> <p>Ein unabhängiger Datenüberwachungsausschuss (iDMC, Independent data monitoring committee) wurde eingerichtet, um die Sicherheit und die Durchführung der Studie zu überwachen. Der iDMC arbeitete nach den in der iDMC-Charta festgelegten Regeln. Der iDMC überprüfte die unverblindeten Sicherheitszusammenfassungen (sowie Zusammenfassungen der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte für Nutzen-Risiko-Bewertungen), die von einem iDMC erstellt wurden. Die Mitglieder des iDMC waren Externe zum Sponsor.</p> <p>Globale Studienpopulation</p> <p>Patienten wurden an 122 Studienzentren in weltweit 20 Ländern/Regionen eingeschlossen.</p> <p>Anzahl der pro Land/Region rekrutierten und randomisierten Patienten mit der Anzahl der Zentren in Klammern:</p> <p>Argentinien 66 (7), Australien 38 (9), Brasilien 8 (2), Bulgarien 8 (2), Dänemark 7 (2), Deutschland 6 (4), Frankreich 26 (9), Hong Kong 9 (2), Italien 12 (6), Koreanische Republik 35 (8), Polen 46 (4), Portugal 9 (2), Österreich 14 (2), Russische Föderation 16 (4), Singapur 5 (2), Spanien 22 (6), Taiwan 19 (3), Türkei 12 (4), Ungarn 33 (3), Vereinigte Staaten 267 (41)</p>								
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Die Patienten erhielten die in nachfolgender Tabelle beschriebene Therapie</p> <table border="1" data-bbox="596 1899 1350 1939"> <thead> <tr> <th data-bbox="596 1899 695 1939">Arm</th> <th data-bbox="695 1899 874 1939">Bezeichnung</th> <th data-bbox="874 1899 1037 1939">Behandlung</th> <th data-bbox="1037 1899 1350 1939">Intervall</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Arm	Bezeichnung	Behandlung	Intervall				
Arm	Bezeichnung	Behandlung	Intervall							

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		A	Faricimab, bis zu Q16W	6,0 mg IVT Faricimab Injektionen	Q4W bis zu Woche 12 (4 Injektionen), gefolgt von Erweiterung des Intervalls auf bis zu Q16W in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität zu Woche 20/24 Ab Woche 60 PTI-Dosierung bis zu Woche 104 finale Studienvisite zu Woche 112
		B	Komparator Aflibercept Q8W	2,0 mg IVT Aflibercept	Q4W bis zu Woche 8 (3 Injektionen) gefolgt von Q8W Injektionen bis zu Woche 104 finale Studienvisite zu Woche 112
<p><u>Faricimab, bis zu Q16W (Arm A)</u></p> <p>Patienten, die in Arm A randomisiert wurden, erhalten 6,0 mg Faricimab IVT Q4W bis zu Woche 12 (4 Injektionen). In Woche 20 erfolgt eine protokolldefinierte Bewertung der Krankheitsaktivität der Patienten in Studienarm A. Patienten in Arm A mit aktiver Erkrankung (zu den Kriterien siehe Abschnitt 3.1.1.4) werden mit einem Q8W-Dosierungsschema von 6,0 mg Faricimab IVT behandelt (d. h. Injektionen in den Wochen 20, 28, 36, 44, 52 und 60).</p> <p>Eine zweite protokolldefinierte Bewertung der Krankheitsaktivität in Woche 24 erfordert bei Patienten in Arm A mit aktiver Erkrankung (siehe Abschnitt 3.1.1.4, ausgenommen Patienten mit aktiver Erkrankung in Woche 20 und daher mit einem Q8W-Dosierungsschema von 6 mg Faricimab IVT behandelt werden) die Behandlung mit einem Q12W-Dosierungsschema von 6,0 mg Faricimab, IVT (d. h. Injektionen in den Wochen 24, 36, 48 und 60).</p> <p>Patienten, die Faricimab erhalten und die nach den protokolldefinierten Kriterien (siehe Abschnitt 3.1.1.4) in Woche 20 oder Woche 24 keine aktive Erkrankung aufweisen, werden mit 6 mg Faricimab IVT Q16W (d. h. Injektionen in den Wochen 28, 44 und 60) behandelt.</p> <p>Ab Woche 60 (wenn alle Patienten in Arm A das Studienmedikament voraussichtlich erhalten werden) bis Woche 108 werden die Patienten in Arm A nach einem PTI-Dosierungsschema (zwischen Q8W und Q16W) behandelt. Bei den Besuchen zur Dosierung des Studienmedikaments können die Behandlungsintervalle basierend auf OCT, BCVA und der klinischen Beurteilung (Kriterien siehe weiter unten), beibehalten oder angepasst werden (d. h. um 4 Wochen verlängert oder um 4 oder 8 Wochen verkürzt), Die Patienten erhalten daher zwischen zehn und 16 Injektionen</p>					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie (Tag 1 bis Woche 108).</p> <p><u>Aflibercept Q8W (Arm B)</u></p> <p>Patienten, die in den Aflibercept-Behandlungsarm randomisiert wurden, erhalten geplant 15 IVT-Injektionen 2,0 mg Aflibercept während des 108-wöchigen Behandlungszeitraums. Die Behandlung besteht gemäß Studienprotokoll geplant aus 3 Injektionen zu Beginn (2,0 mg Aflibercept Q4W bis Woche 8), gefolgt von 12 Erhaltungsinjektionen (2,0 mg Aflibercept Q8W zwischen Woche 16 und Woche 104).</p> <p><u>Scheinbehandlung</u></p> <p>Um die Maskierung der randomisierten Behandlungsarme zu erhalten, wurde bei den Patienten der beiden Behandlungsgruppen eine Scheinbehandlung bei den Studienvisiten durchgeführt, wenn sie nicht mit Faricimab oder Aflibercept entsprechend dem Behandlungsplan ihres Studienarms behandelt wurden</p> <p>Die Scheinbehandlung ist ein Verfahren, das eine IVT-Injektion imitiert und bei dem das stumpfe Ende einer leeren Spritze (ohne Nadel) gegen das anästhesierte Auge gedrückt wird.</p> <p><u>Behandlungskriterien für Patienten im Faricimab Arm</u></p> <p>Patienten, welche zu dem Studienarm A randomisiert wurden, erhalten 6,0 mg Faricimab IVT Q4W bis zu Woche 12 (4 initiale Injektionen). Danach wurde wie im Protokoll definiert bis zu Woche 60 wie folgt vorgegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Krankheitsaktivität zu Woche 20: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einer aktiven Erkrankung werden mit einem Q8W Schema bis zu Woche 60 weiterbehandelt (d. h. Injektionen zu Woche 20, 28, 36, 44, 52 und 60). • Bewertung der Krankheitsaktivität zu Woche 24: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einer aktiven Erkrankung zu diesem Zeitpunkt (ausgenommen solche, die bereits zu Woche 20 eine aktive Erkrankung aufwiesen und das Q8W Schema erhalten) werden mit einem Q12W Behandlungsschema behandelt (d. h. Injektionen zu Woche 24, 36, 48 und 60). ○ Patienten ohne aktive Erkrankung werden mit einem Q16W Schema behandelt (d. h. Injektionen zu Woche 28, 44 und 60). <p>Die Bewertung der Krankheitsaktivität erfolgte basierend auf den nachstehend genannten Kriterien:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
		<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des CST-Wertes um $\geq 50 \mu\text{m}$ im Vergleich zum durchschnittlichen CST-Wert der letzten zwei geplanten Besuche (Woche 12 und 16 für die Bewertung in Woche 20 und Woche 16 und 20 für die Bewertung in Woche 24) oder • Erhöhung des CST-Wertes um $\geq 75 \mu\text{m}$ im Vergleich zum niedrigsten CST-Wert, der bei einem der beiden vorangegangenen planmäßigen Besuche ermittelt wurde oder • Abnahme um ≥ 5 Buchstaben in der BCVA im Vergleich zum durchschnittlichen BCVA-Wert bei den vorangegangenen zwei Besuchen aufgrund von nAMD-Krankheitsaktivität (wie vom Prüfarzt bestimmt) ermittelt wurde oder • Abnahme um ≥ 10 Buchstaben in der BCVA im Vergleich zum höchsten BCVA-Wert, der bei einem der vorangegangenen zwei Besuche aufgrund von nAMD-Krankheitsaktivität (wie vom Prüfarzt bestimmt) ermittelt wurde oder • Vorhandensein einer neuen Makulablutung (nach Feststellung des Prüfarztes), aufgrund von nAMD-Krankheitsaktivität <p><i>Zusätzliche Überlegungen in Woche 24:</i> Wenn in Woche 24 eine signifikante nAMD-Krankheitsaktivität auftritt, welche die oben genannten Kriterien nicht erfüllt, die aber nach Ansicht des Prüfarztes eine Behandlung rechtfertigen würde, erhalten die Patienten, die in Arm A randomisiert wurden, nach Benachrichtigung durch den Sponsor, in Woche 24 6,0 mg Faricimab und werden weiterhin im Q12W Schema behandelt. Patienten, die in Arm A randomisiert wurden und in Woche 20 die Kriterien für die Krankheitsaktivität erfüllen, bleiben in ihrem Q8W Dosierungsschema und erhalten in Woche 24 keine Behandlung.</p> <p>Ab Woche 60 (wenn alle Patienten ihren geplanten Studienbesuch hatten) bis zu Woche 108 werden alle Patienten in einem PTI Dosierungsschema (zwischen Q8W und Q16W) behandelt. Ab diesem Zeitpunkt wird das Dosierungsintervall verlängert, reduziert oder beibehalten, basierend auf den Beurteilungen, die bei den Besuchen zur Dosierung des Studienmedikaments vorgenommen wurden. Die Entscheidung zur Verlängerung, zur Beibehaltung und zur Verkürzung des Intervalls basiert auf den in folgenden Tabelle dargestellten Kriterien:</p> <table border="1" data-bbox="596 1688 1386 1926"> <thead> <tr> <th data-bbox="596 1688 951 1738">Dosierungsintervall</th> <th data-bbox="951 1688 1386 1738">Kriterien</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="596 1738 951 1926">Intervall um 4 Wochen verlängert (bis maximal Q16W)</td> <td data-bbox="951 1738 1386 1926"> <ul style="list-style-type: none"> • Stabile CST^a im Vergleich zum Durchschnitt der letzten zwei Studienbesuchen mit Medikamentendosierung und kein Anstieg $\geq 50 \mu\text{m}$ CST (im Vergleich zur niedrigsten </td> </tr> </tbody> </table>	Dosierungsintervall	Kriterien	Intervall um 4 Wochen verlängert (bis maximal Q16W)	<ul style="list-style-type: none"> • Stabile CST^a im Vergleich zum Durchschnitt der letzten zwei Studienbesuchen mit Medikamentendosierung und kein Anstieg $\geq 50 \mu\text{m}$ CST (im Vergleich zur niedrigsten
Dosierungsintervall	Kriterien					
Intervall um 4 Wochen verlängert (bis maximal Q16W)	<ul style="list-style-type: none"> • Stabile CST^a im Vergleich zum Durchschnitt der letzten zwei Studienbesuchen mit Medikamentendosierung und kein Anstieg $\geq 50 \mu\text{m}$ CST (im Vergleich zur niedrigsten 					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Messung zum Dosierungsbesuch) und</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine Abnahme in der BCVA^b um ≥ 5 Buchstaben im Vergleich zum Mittelwert der letzten beiden Studienbesuche mit Medikamentendosierung und keine Abnahme in der BCVA^b um ≥ 10 Buchstaben im Vergleich zur höchsten Messung zum Studienbesuch mit Medikamentendosierung und Keine neue Makulablutung^c
		<p>Intervall reduziert (bis auf ein Minimum von Q8W)</p> <p>Wenn eines der Kriterien erfüllt ist, wird der Abstand um 4 Wochen reduziert. Wenn zwei oder mehr Kriterien erfüllt sind oder ein Kriterium eine neue Makulablutung enthält, wird das Intervall auf ein 8-Wochen-Intervall reduziert.^d</p> <ul style="list-style-type: none"> Zunahme der CST um $\geq 50 \mu\text{m}$ im Vergleich zum Durchschnitt aus den letzten beiden Studienbesuchen mit Medikamentendosierung oder $\geq 75 \mu\text{m}$ verglichen mit der niedrigsten Messung an Studienbesuchen mit Medikamentendosierung oder Verringerung in der BCVA^b um ≥ 5 Buchstaben im Vergleich zum Durchschnitt der letzten beiden Studienbesuche mit Medikamentendosierung oder Abnahme um 10 Buchstaben in der BCVA^b im Vergleich zur höchsten Messung bei der Messung an Studienbesuchen mit Medikamentendosierung oder Neue Makulablutung^c
		<p>Intervall beibehalten</p> <p>Wenn die Kriterien zur Verlängerung oder Verkürzung der Intervalle nicht zutreffen haben.</p>
		<p>a. Stabilität ist definiert als eine Änderung der CST von weniger als $30 \mu\text{m}$.</p> <p>b. Die Veränderung in der BCVA sollte auf die Aktivität der nAMD-Krankheit zurückzuführen sein (wie vom Prüfarzt bestimmt).</p> <p>c. Bezieht sich auf eine Makulablutung, die auf die Aktivität der nAMD zurückzuführen ist (wie vom Prüfarzt bestimmt).</p> <p>d. Patienten, deren Behandlungsintervall um 8 Wochen von Q16W auf Q8W verkürzt wird, dürfen während der Studie nicht zu einem Q16W-Intervall zurückkehren.</p> <p>BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe; CST = zentrale Subfelddicke; nAMD = neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration; Q8W = alle 8 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	<u>Primäres Ziel</u> war die Beurteilung der Auswirkungen einer 6,0 mg-Dosis Faricimab auf die BCVA im Vergleich zu Aflibercept anhand des primären Endpunktes:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der BCVA (gemessen anhand der ETDRS-Tafel mit einer Startdistanz von vier Metern) gegenüber Baseline gemittelt zu Woche 40/44/48 <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der BCVA von Baseline über die Zeit • Anteil der Patienten mit Buchstaben Gewinn von ≥ 15, ≥ 10, ≥ 5 oder ≥ 0 Buchstaben in der BCVA von Baseline gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48 und über die Zeit • Anteil der Patienten, bei denen der Verlust von ≥ 15, ≥ 10 oder ≥ 5 Buchstaben in der BCVA von Baseline gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48 und über die Zeit vermieden werden kann • Anteil der Patienten mit einem BCVA-Snellen-Äquivalent von 20/40 (BCVA-ETDRS ≥ 69 Buchstaben) oder besser gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48 und über die Zeit • Anteil der Patienten mit Buchstaben Gewinn von ≥ 15 Buchstaben in der BCVA oder eine BCVA ≥ 84 Buchstaben gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48 und über die Zeit • Anteil der Patienten mit BCVA-Snellen-Äquivalent von 20/200 (BCVA-ETDRS ≤ 38 Buchstaben) oder schlechter gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48 und über die Zeit • Anteil der Patienten mit einem Q8W, Q12W oder Q16W Behandlungsintervall zu Woche 48, 60 und 112 • Anzahl der erhaltenen Injektionen des Studienmedikaments bis zu Woche 48, 60 und 112 • Veränderung von Baseline in der CST (Abstand zwischen der internen Grenzmembran [ILM, Internal limiting membrane] und dem retinalen Pigmentepithel [RPE] (ILM-RPE) basierend auf dem Durchschnitt der Wochen 40, 44 und 48 und über die Zeit • Anteil der Patienten mit Abwesenheit von IRF über die Zeit • Anteil der Patienten mit Abwesenheit von SRF über die Zeit • Anteil der Patienten mit Abwesenheit von IRF oder SRF über die Zeit • Anteil der Patienten mit Abwesenheit von Pigmentepithelablösung über die Zeit • Veränderung der Gesamtfläche der CNV-Läsion von Baseline zu Woche 48 und Woche 112 • Veränderung der Gesamtfläche der Leckage von Baseline zu Woche 48 und Woche 112 • Veränderung von Baseline im NEI VFQ-25 Composite Score über die Zeit <p><u>Zielkriterien der Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz und Schwere von okularen UE • Inzidenz und Schwere von nicht-okularen UE <p>Explorative Zielkriterien</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von Baseline im NEI VFQ-25 Composite Score über die Zeit • Veränderung der CST (Abstand zwischen ILM und Bruch-Membran [BM] [ILM-BM]) von Baseline basierend auf einem Durchschnitt zu den Wochen 40, 44 und 48 und im über die Zeit • Veränderung der Ablösungshöhe des Pigmentepithels von Baseline über die Zeit • Anteil der Patienten mit Choriocapillaris Dropout über die Zeit erfasst mit OCT-A • Veränderung in Läsionsfläche von Baseline über die Zeit, erfasst mit OCT-A • Veränderung der vaskulären Dichte von Baseline über die Zeit, erfasst mit OCT-A <p><u>Pharmakokinetische (PK) Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma-Konzentration von Faricimab über die Zeit <p><u>Immunogenetische Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Präsenz von ADA während der Studie im Vergleich zur Präsenz von ADA zu Baseline • Beziehung zwischen dem ADA Status und der Wirksamkeit, Verträglichkeit oder PK Endpunkten <p><u>Explorative pharmakokinetische, pharmakodynamische und Biomarker Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beziehung zwischen ausgewählten Kovariaten und Plasma- oder Kammerwasser- (fakultativ) Konzentration oder PK-Parametern für Faricimab • Beziehung zwischen der Pharmakokinetik von Faricimab und der Konzentration von freiem VEGF-A und freiem Ang-2 im Kammerwasser (fakultativ), Plasma, und/oder Glaskörper (fakultativ) über die Zeit • Kammerwasser- (fakultativ) und Glaskörper- (fakultativ) Konzentration von Faricimab über die Zeit • Pharmakokinetik von Faricimab und die Veränderung in der BCVA oder anderer Endpunkte (z. B. anatomische Marker) über die Zeit • Konzentration von Biomarkern der Angiogenese und Entzündung im Kammerwasser (optional) bei Studienbeginn und über die Zeit und ihre Korrelation mit PK und/oder primären und sekundären Endpunkten bei Studienbeginn und über die Zeit • Beziehung zwischen Wirksamkeit, Verträglichkeit, PK, Immunogenität oder anderen Biomarker-Endpunkten und genetischen Polymorphismen an Loci, einschließlich, aber nicht beschränkt auf VEGF-A und Ang-2 • Beziehung zwischen anatomischen Ausgangsdaten und der Veränderung der BCVA oder anderer Endpunkte (z. B. Häufigkeit der Verabreichung des Studienmedikaments) über die Zeit • Beziehung zwischen anatomischen Messwerten und Sehschärfe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Beziehung zwischen LLD und/oder Low-Luminance BCVA und BCVA oder anderen Endpunkten (z. B. anatomische Marker) zu Baseline, Woche 48 und Woche 112 <p>Analog zur primären Analyse wurden für die finale Analyse zusätzlich die genannten Endpunkte zu Woche 112 (gemittelt über die Wochen 104, 108 und 112) und/oder über die Zeit für eine aktualisierte Analyse definiert.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Endpunkt Anteil der Patienten mit Abwesenheit von intraretinalen Zysten</p> <p>Der Anteil der Patienten, bei denen im Laufe der Zeit keine intraretinalen Zysten auftraten, war geplant aber wurde nicht ausgewertet, da die Abwesenheit von IRF und das Fehlen von intraretinalen Zysten durch dieselbe Variable bei der Einstufung durch das Lesezentrum beschrieben werden.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Gemäß Protokoll war der Einschluss von insgesamt 640 auswertbaren Patienten (320 pro Behandlungsarm) geplant. 18 zusätzliche Patienten wurden eingeschlossen. Nach Studienbericht (CSR, Clinical study report) wurden insgesamt 658 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei 331 Patienten in Arm A (Faricimab bis zu Q16W) und 327 Patienten in Arm B (Aflibercept Q8W) randomisiert wurden.</p> <p>Die Bestimmung der Stichprobengröße basiert auf den Patienten, die in der globalen Aufnahmephase rekrutiert wurden: In der globalen Rekrutierungsphase war geplant etwa 640 Patienten aufzunehmen.</p> <p>Eine Stichprobengröße von etwa 320 Patienten in jedem Arm bietet mehr als 90 % Power, um die Nicht-Unterlegenheit von Faricimab gegenüber Aflibercept in der Intention to treat (ITT)-Population unter Verwendung einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von vier Buchstaben und unter den folgenden Annahmen nachzuweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Unterschied zwischen der mittleren Veränderung der BCVA zwischen den beiden Behandlungsgruppen • Standardabweichung (SD, Standard deviation) von 14 Buchstaben für die Veränderung in der BCVA gegenüber Baseline gemittelt über Woche 40, 44 und 48 • Zweistichproben-<i>t</i>-Test • 2,5 % einseitige Fehlerrate vom Typ I • 10 % Abbrecherquote <p>Für jede nicht-maskierte Sicherheitsüberprüfung durch den iDMC, die vor der primären Analyse durchgeführt wird, wird ein nominaler Typ-I-Fehler von 0,0001 herangezogen, sodass Wirksamkeitsanalysen mit einem familienweisen Signifikanzniveau von 0,0497 durchgeführt werden (siehe Abschnitt 3.3 im SAP). Es wird nicht erwartet, dass sich diese Typ-I-Fehleranpassung auf die Stichprobengröße oder die Aussagekraft auswirken.</p> <p>Das Studienprotokoll sieht vor, dass der Sponsor die Rekrutierung von Patienten in bestimmten Baseline-BCVA-Strata begrenzen kann, um eine angemessene Patientenrepräsentation zu gewährleisten. Zudem wird angegeben, dass der Sponsor die Stichprobengröße vor Abschluss der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rekrutierung in verdeckter Weise neu schätzen kann. Die Neuschätzung des Stichprobenumfangs wurde jedoch nicht durchgeführt, und der Stichprobenumfang wurde nicht geändert, da die Rekrutierung schneller war als erwartet..</p>
7b	<p>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p>	<p><u>Interimanalysen</u></p> <p>Es wurden keine Zwischenanalysen zur Wirksamkeit oder zur Futility geplant. Der iDMC wird die Zwischenanalysen zur Verträglichkeit etwa alle sechs Monate überprüfen.</p> <p><u>Analysen zu Woche 60</u></p> <p>Für die Zwecke des Zulassungsantrags bei der EMA wurden einige Wirksamkeitsendpunkte in der Woche 60 im SAP vorgegeben, und die Analyseergebnisse wurden in die Zusammenfassung der klinischen Wirksamkeit der ursprünglichen EU-/Internationalen Zulassungsanträge aufgenommen.</p> <p><u>Abbruch der Studienbehandlung</u></p> <p>Die Patienten mussten bei einem der folgenden Punkte die Studienbehandlung dauerhaft abbrechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten eines medizinischen Zustands, der nach Ansicht des Prüfers oder des Sponsors die Sicherheit des Patienten gefährden könnte, wenn er die Behandlung im Rahmen der Studie fortsetzt • Der Prüfer oder der Sponsor entscheidet im besten Interesse des Patienten • Schwangerschaft <p>Der Hauptgrund für den Abbruch der Studienbehandlung sollte auf dem entsprechenden elektronischen Prüfboden (eCRF, Electronic Case Report File) dokumentiert werden. Patienten, die die Studienbehandlung vorzeitig abbrechen, werden nicht ersetzt und dürfen die Studienbehandlung nicht wiederaufnehmen. Sie sollten jedoch nachdrücklich ermutigt werden, ihre Studienteilnahme fortzusetzen und so viele Studienvisiten wie möglich zu absolvieren, wobei der Schwerpunkt auf den Visiten in Woche 40, 44, 48, 60 und 112 liegt.</p> <p><u>Abbruch der Studie durch den Patienten</u></p> <p>Die Patienten haben das Recht jederzeit und ohne Angabe von Gründen freiwillig aus der Studie auszusteigen. Darüber hinaus haben der Prüfer und der Sponsor das Recht, einen Patienten jederzeit aus der Studie auszuschließen. Gründe für den Ausstieg aus der Studie können unter anderem die folgenden sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Zustimmung durch den Patienten • Abbruch der Studie oder Schließung des Zentrums • Jeder medizinische Zustand, der nach Ansicht des Prüfers die Sicherheit des Patienten gefährden könnte, wenn er oder sie die Studie fortsetzt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Der Prüfer oder der Sponsor entscheidet im besten Interesse des Patienten • Nichteinhaltung des Prüfplans durch den Patienten, definiert als Nichteinhaltung der Anforderungen des Prüfplans, wie durch den Prüfer oder Sponsor festgestellt <p>Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um Informationen über Patienten zu erhalten, die aus der Studie aussteigen. Der Hauptgrund für den Ausstieg aus der Studie sollte auf dem entsprechenden eCRF dokumentiert werden.</p> <p>Wenn ein Patient aus der Studie ausscheidet, aber seine Einwilligung nicht zurückgezogen hat, sollte die Prüfstelle alle Anstrengungen unternehmen, um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Todesfälle und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nachzuverfolgen. Um einen Verlust der Nachbeobachtung zu vermeiden, sollte der Prüfer den Patienten zu Beginn der Studie nach den Kontaktdaten eines Verwandten oder Freundes fragen, der kontaktiert werden kann, falls der Patient nicht erreicht werden kann. Die Patienten werden jedoch nicht weiterverfolgt, nachdem sie ihre Einwilligung zurückgezogen haben. Wenn ein Patient beantragt, aus der Studie auszusteigen, muss dieser Wunsch in den Originalunterlagen dokumentiert und vom Prüfer unterzeichnet werden. Patienten, die aus der Studie ausscheiden, werden nicht ersetzt.</p> <p>Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausscheiden, aber ihre Einwilligung nicht zurückgezogen haben, sollten zu einer Studienvisite zur vorzeitigen Beendigung der Studie kommen nachdem mindestens 28 Tage nach der letzten Studienbehandlung verstrichen sind.</p> <p><u>Abbruch der Studie</u></p> <p>Der Sponsor hat das Recht, diese Studie jederzeit abubrechen. Gründe für die Beendigung der Studie können unter anderem die folgenden sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Auftreten oder der Schweregrad von UE in dieser oder anderen Studien deutet auf eine potenzielle Gesundheitsgefährdung für Patienten hin • Die Patientenrekrutierung ist nicht zufriedenstellend <p>Der Sponsor wird den Prüfer benachrichtigen, wenn er beschließt, die Studie abubrechen.</p> <p><u>Abbruch der Studie an einem Zentrum</u></p> <p>Der Sponsor hat das Recht, ein Zentrum jederzeit zu schließen. Gründe für die Schließung eines Zentrums können unter anderem die folgenden sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übermäßig langsame Rekrutierung • Schlechte Befolgung des Protokolls • Ungenaue oder unvollständige Datenerfassung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Nichteinhaltung des Leitfadens des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) für Good clinical practice (GCP) Keine Studienaktivität (d. h. alle Patienten haben die Studie abgeschlossen und alle Verpflichtungen wurden erfüllt)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	<p>Zuweisung zur Behandlung</p> <p>Nach Einholung der schriftlichen Einwilligung nach Aufklärung erhielten alle Patienten eine Screening-Nummer, die durch das IxRS zugewiesen wurde. Ein Patient muss alle Zulassungskriterien (siehe Abschnitte 4.1.1 und 4.1.2) erfüllen, bevor er über das IxRS randomisiert wurde. Als Teil des Screening-Prozesses wertete das zentrale Lesezentrum (CRC, Central reading center) die CFPs, FFA und OCT-Bilder aus um eine objektive, maskierte Bewertung der Eignung der Patienten vorzunehmen. Nachdem alle Patienten bestätigt waren, kontaktierte das Personal vor Ort das IxRS an Tag 1, um eine Patientenidentifikationsnummer zu erhalten (eine von der Screening-Nummer abweichende Nummer). Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in eine der beiden Gruppen randomisiert</p> <ul style="list-style-type: none"> Faricimab bis zu Q16W Aflibercept Q8W <p>Nach der Randomisierung und bei jeder Studienvisite (d. h. einschließlich Tag 1) wies das IxRS das entsprechende Behandlungskit zu, das verwendet werden soll. Die Patienten wurden am selben Tag randomisiert, an dem die Studienbehandlung eingeleitet wurde (Tag 1).</p>
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Methodik der Behandlungszuweisung</p> <p>Die Randomisierung erfolgte durch ein IxRS.</p> <p>Pro Patient wurde nur ein Auge als Studienauge zugewiesen. Wenn beide Augen als geeignet angesehen werden, wird das Auge mit der schlechteren BCVA bei der Untersuchung als Studienauge ausgewählt, es sei denn, der Prüfarzt hielt das andere Auge für geeigneter für die Behandlung in der Studie.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Randomisierung mit permutierten Blöcken</p> <p>Es wurde ein stratifiziertes permutiertes Block Randomisierungsschema verwendet, um ein 1:1 Verhältnis zwischen den Behandlungsgruppen insgesamt und innerhalb jeder der unten genannten Strata zu erhalten.</p> <p>Die Randomisierung wurde unter Berücksichtigung der Baselinewerte der folgenden Stratifizierungsfaktoren an Tag 1 stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben Score (≥ 74 Buchstaben, 73 - 75 Buchstaben und ≤ 54 Buchstaben) LLD < 33 Buchstaben und ≥ 33 Buchstaben). Geografische Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und Rest der Welt)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Das Personal des CRC, die Lieferanten der Studie, der Sponsor und seine Vertreter waren gegenüber der Behandlungszuweisung der Patienten verblindet, mit Ausnahme der Personen, die zur Erfüllung ihrer Aufgaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>während der klinischen Studie Zugang zu den Behandlungszuweisungen benötigten. Zu diesen Personen gehörten die Manager der klinischen Versorgungskette, das Personal für die Probenhandhabung, das Personal der operativen Testgruppe, der IxRS-Dienstleister, die Mitarbeiter der klinischen Forschung, die für die Arzneimittelbuchhaltung zuständig waren, der Bildkoordinator, die Mitglieder des unabhängigen Datenkoordinationszentrums (iDCC, Independent Data Coordinating Center) und des iDMC sowie ein interner Demaskierungsstatistiker (diese Person gehörte zur Demaskierungsgruppe des Sponsors und befolgte die Standardarbeitsverfahren des Sponsors, um die Umsetzung des Randomisierungsschemas zu überprüfen; diese Person war nicht an anderen studienbezogenen Aktivitäten beteiligt).</p> <p>Nachdem alle Zulassungsbedingungen für die Patienten bestätigt wurden, erhielten die Mitarbeiter vor Ort am ersten Tag vom IxRS, eine Patientenidentifikationsnummer (eine von der Screening Nummer abweichende Nummer). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf einen der zwei Behandlungsarme der Studie randomisiert (Faricimab bis zu Q16W oder Aflibercept Q8W). Nach der Randomisierung und bei Behandlung (d. h. einschließlich Tag 1) wies das IxRS das entsprechende zu verwendende Behandlungskit zu. Die Patienten wurden am selben Tag randomisiert, an dem die Behandlung eingeleitet wurde (Tag 1 Besuch).</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nachdem die Eignung der Patienten zur Teilnahme an der Studie bestätigt wurde, griffen die Mitarbeiter vor Ort am ersten Tag auf das IxRS zu. Das System teilte den Patienten eine von der Screening Nummer abweichende Patientenidentifikationsnummer zu und randomisierte sie im Verhältnis 1:1 auf einen der zwei Behandlungsarme. Das IxRS wies den Patienten das dem Behandlungsarm entsprechende zu verwendende Behandlungskit zu
11	Verblindung	Es handelt sich um eine doppelt-maskierte Phase-III-Studie. Es mussten mindestens zwei Prüfer pro Zentrum und bei jeder geplanten Studienvisite anwesend sein, um die Verblindungsanforderungen dieser Studie zu erfüllen
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Verblindung der Patienten Die Patienten waren während der Studie und bis zum Abschluss der Studie hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet, bis der Sponsor angab, dass die Verblindung der Studie aufgehoben werden konnte.</p> <p>b) Verblindung derjenigen, die die Behandlung durchführten</p> <p><u>Studienleiter (Principal Investigator)</u> Der Studienleiter, ein Netzhautspezialist (oder ein gleichwertiger Spezialist in Ländern außerhalb der USA) muss eine verblindete Rolle einnehmen, da er die gesamte Durchführung der Studie an seinem oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ihrem Zentrum beaufsichtigen musste und für die Behandlungszuweisung der Patienten maskiert sein musste. Darüber hinaus konnte der Studienleiter jede andere verblindete Rolle übernehmen, für die er qualifiziert ist, mit Ausnahme der Aufgaben des BCVA-Prüfers.</p> <p><u>Behandelnder Arzt</u></p> <p>Mindestens ein Prüfarzt wurde als Behandlungsadministrator benannt und war für die Behandlungszuweisung der Patienten nicht verblindet. Der behandelnde Arzt war ein Netzhautspezialist (oder ein gleichwertiger Facharzt in Ländern außerhalb der USA). Darüber hinaus konnten Augenärzte, die eine mindestens 2-jährige Facharztausbildung in Augenheilkunde abgeschlossen hatten (oder gleichwertig in Ländern außerhalb der USA) nach Genehmigung durch den Sponsor die Rolle des behandelnden Arztes übernehmen. Der behandelnde Arzt/die behandelnden Ärzte, der/die die Studienbehandlung verabreichte/n (Faricimab, Aflibercept oder Scheinbehandlung) haben auch die Sehtests nach der Behandlung durchgeführt (Fingerzählen und ggf. Handbewegungs- und/oder Lichtwahrnehmungstests) und haben die Behandlung von UE durchgeführt, die während oder kurz nach der Verabreichung der Studienbehandlung auftreten. Die Person in dieser Rolle hat jedoch nicht die Ursache der UE bewertet. Dafür war der/die verblindete(n) Prüfer zuständig. Der behandelnde Arzt hat auch die Messung des intraokularen Drucks (IOP, Intraocular pressure) nach der Behandlung sowie die optionale Probenahme von Kammerwasser durchgeführt. Darüber hinaus konnte der qualifizierte behandelnde Arzt das Screening und den Besuch am Tag 1 durchführen oder bei der Durchführung unterstützen. Der behandelnde Arzt durfte an keinem anderen Aspekt der Studie beteiligt sein und durfte die Behandlungszuweisung an niemanden weitergeben.</p> <p><u>Fotograf(en) und OCT-Techniker</u></p> <p>Wenn entsprechend qualifiziert, konnten die Fotografen und OCT-Techniker jede der anderen verblindeten Rollen übernehmen, mit Ausnahme der Aufgaben, die der BCVA-Prüfer durchführte.</p> <p><u>Studienkoordinator(en)</u></p> <p>Wenn entsprechend qualifiziert, konnten der/die Studienkoordinator(en) alle anderen verblindeten Aufgaben übernehmen, mit Ausnahme der Aufgaben, die vom BCVA-Prüfer ausgeführt wurden.</p> <p><u>Phlebotomist (Person, die Blutproben von den Patienten nimmt)</u></p> <p>Die Aufgaben des Phlebotomisten konnten, mit Ausnahme des BCVA-Prüfers, von einer qualifizierten Person mit oder ohne Verblindung ausgeführt werden.</p> <p><u>Unverblindete Assistenten und Apotheker</u></p> <p>Falls gewünscht, konnten die Prüfzentren qualifizierte unverblindete Assistenten benennen, die, z. B. das Behandlungsmaterial für die Studie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zusammenstellten, das sterile Feld vorbereiteten, das Studienauge des Patienten für die Behandlung vorbereiteten, alle Injektionsmaterialien (d. h. Spritzen und Nadeln) unmittelbar nach der Studienbehandlung entsorgten und das Fläschchen in die Kit-Box legten. Der/Die qualifizierte(n) unverblindete(n) Assistenten konnten mit der Messung des IOP nach der Injektion beauftragt werden. Wenn die Prüfstelle eine Apotheke verwendete, dann wurde die unverblindete Rolle auch dem Apotheker zugewiesen, der Prüfpräparat-bezogene Aufgaben übernehmen konnte, die gemäß dem Protokoll der Befugnisübertragung zutrafen. Darüber hinaus konnten qualifizierte unverblindete Assistent(en) bei der Durchführung des Screenings und der Beurteilungen an der Tag 1 Visite assistieren und diese durchführen.</p> <p>c) Verblindung derjenigen, die die Zielgrößen beurteilten</p> <p><u>Begutachtender Arzt</u></p> <p>Mindestens ein Prüfarzt, der ein Netzhautspezialist ist (oder ein gleichwertiger Arzt in Ländern außerhalb der USA) wurde als begutachtender Arzt benannt. Er oder sie war verblindet für die Behandlungszuweisung der Patienten und beurteilte alle Untersuchungen vor der Behandlung sowie alle Untersuchungen, die beim Screening, an Tag 7 und bei der endgültigen Studienuntersuchung oder bei der Visite zum vorzeitigen Studienabbruch durchgeführt wurden. Der begutachtende Arzt beurteilte auch die Ursache aller unerwünschten Ereignisse, die vom behandelnden Arzt gemeldet wurden. Wenn entsprechend qualifiziert, konnte diese Rolle auch die Aufgaben jeder der anderen verblindeten Rollen übernehmen, mit Ausnahme der Aufgaben des BCVA-Prüfers.</p> <p><u>BCVA-Prüfer</u></p> <p>Die BCVA-Prüfer der Studie wurden von einem externen Anbieter (Clinical Edge) für das BCVA-Bewertungsverfahren geschult und zertifiziert. Der BCVA-Prüfer war sowohl für den zugewiesenen Behandlungsarm als auch für die Position des Studienauges (rechts oder links) verblindet. Der BCVA-Prüfer hatte keinen Zugang zu den Krankenakten der Patienten oder zu den VA-Werten früherer Untersuchungen, sondern nur zu den Refraktionsdaten der Patienten aus früheren Untersuchungen. Der BCVA-Prüfer durfte keine anderen Aufgaben im Zusammenhang mit der direkten Patientenversorgung wahrnehmen.</p> <p>Zahl der unverblindeten Mitarbeiter pro Zentrum</p> <p>Um die Integrität dieser verblindeten Studie zu gewährleisten, mussten alle Anstrengungen unternommen werden, um die Zahl der unverblindeten Studienteilnehmer zu begrenzen. Es sollten nicht mehr als sechs unverblindete Mitglieder des Personals (z. B. behandelnde Ärzte und ggf. Assistenten) an einem Prüfzentrum gleichzeitig anwesend sein. Unter bestimmten Umständen konnte die Gesamtzahl des unverblindeten Personals nach Rücksprache mit und mit Genehmigung des medizinischen Monitors erhöht werden. Wenn die Prüfstelle einen Apotheker einsetzte,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>konnte diese Person zusätzlich zu dem verblindeten Personal im Prüfzentrum gehören.</p> <p>Rollenwechsel</p> <p>Sobald Personal, das einer bestimmten unmaskierten Rolle zugewiesen ist, unmaskierte Rollen durchführen, können sie während der Studie nicht in eine maskierte Rolle wechseln. Der Wechsel von einer maskierten Rolle in eine unmaskierte Rolle kann möglich sein und muss im Delegationsprotokoll dokumentiert werden.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Faricimab wurde vom Sponsor als sterile Flüssigkeit zur IVT-Injektion in Glasfläschchen für den einmaligen Gebrauch bereitgestellt.</p> <p>Aflibercept wurde vom Sponsor als sterile Flüssigkeit zur IVT-Injektion in Glasfläschchen zur einmaligen Verwendung bereitgestellt.</p> <p>Sowohl Faricimab als auch Aflibercept wurden als IVT-Injektion verabreicht. Die Verabreichungen unterschieden sich in den angewendeten Behandlungsintervallen:</p> <p><u>Faricimab bis zu Q16W</u></p> <p>Die Behandlung bestand aus mindestens 4 Einleitungsinjektionen (6,0 mg Faricimab Q4W für die ersten 4 Dosen). Danach wurde abhängig von der Beurteilung der Krankheitsaktivität zu Woche 20/Woche 24 das Behandlungsintervall auf Q8W, Q12W oder Q16W verlängert und dieses bis zu Woche 60 beibehalten. Ab Woche 60 bis Woche 108 wurden Patienten in einem PTI-Behandlungsschema behandelt (Details zu dem Schema und den Kriterien zur Zuweisung siehe Item 5 dieser Tabelle)</p> <p><u>Aflibercept Q8W</u></p> <p>Die Behandlung bestand aus 3 Injektionen zu Beginn (2,0 mg Aflibercept Q4W bis Woche 8), gefolgt von 12 Erhaltungsinjektionen (2,0 mg Aflibercept Q8W zwischen Woche 6 und Woche 104).</p> <p>Die zwei Behandlungsarme (Faricimab bis zu Q16W und Aflibercept Q8W) behielten die Q4W-Studiensitzungen während der gesamten Studiendauer bei.</p> <p><u>Scheininjektionen</u></p> <p>Um die Maskierung der randomisierten Behandlungsarme zu erhalten, wurde bei den Patienten der beiden Behandlungsgruppen eine Scheinbehandlung bei den Studiensitzungen durchgeführt, wenn sie nicht mit Faricimab oder Aflibercept entsprechend dem Behandlungsplans ihres Behandlungsarms behandelt wurden.</p> <p>Das Scheinfläschchen blieb leer während der gesamten Scheinbehandlung. Die Scheinbehandlung ist ein Verfahren, welches eine IVT-Injektion imitiert und bei dem das stumpfe Ende einer leeren Spritze (ohne Nadel) gegen das anästhesierte Auge gedrückt wird.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prä- und Post-Behandlung</p> <p>Bei allen drei Behandlungsarten (Faricimab, Aflibercept und Scheininjektion) wurden die gleichen Prä- und Post-Behandlungen vorgenommen.</p> <p>Bei der Prä-Behandlung wurde das Auge mit einem der folgenden Anästhetika betäubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anästhesie durch Proparacain oder Tetracain basierte Mittel • Anästhesie durch subkonjunktivale Injektion von Lidocain • Anästhesie durch Lidocain Gel <p>Folgende Post Behandlungen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antimikrobielle Augentropfen, die in das Studienauge eingeträufelt werden • Fingerzähltest (\pm 15 Minuten) Handbewegungs- und Lichtwahrnehmungstests • IOP-Messungen nach der Behandlung (30/\pm 15 Minuten)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Die primären und sekundären Wirksamkeitsanalysen basieren auf der ITT-Population, sofern nicht anders angegeben und gruppiert nach zugewiesener Behandlung bei der Randomisierung. Zusätzliche Analysen auf der Grundlage der Per-Protocol-Population werden auch für den primären Endpunkt durchgeführt.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, wurden die Analysen der Wirksamkeitsergebnisse stratifiziert nach BCVA-ETDRS-Buchstabenwert am Tag 1 (\geq 74 Buchstaben, 73-55 Buchstaben, und \leq 54 Buchstaben), LLD ($<$ 33 Buchstaben und \geq 33 Buchstaben), und Geografische Region (USA und Kanada, Asien). Es wurden die im IxRS erfassten Stratifikationsfaktoren verwendet.</p> <p>Kontinuierliche Ergebnisse werden mit einem mixed model repeated measures (MMRM) analysiert. Binäre sekundäre Endpunkte werden unter Verwendung einer stratifizierten Schätzung für binomiale Proportionen ausgewertet. Die Schätzer und KIs werden für den Mittelwert (bei kontinuierlichen Variablen) oder den Anteil (bei binären Variablen) für jede Behandlungsgruppe sowie für die Differenz der Mittelwerte oder Anteile zwischen zwei Behandlungsgruppen angegeben. Alle KIs werden zweiseitig und auf dem Niveau von 95,03 % angegeben.</p> <p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Veränderung der BCVA gegenüber Baseline, gemittelt über die Wochen 40,44 und 48. Der BCVA-Ergebniswert basiert auf der ETDRS-VA-Tafel, die bei einer initialen Entfernung von 4 Metern gemessen wurde.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der primäre Vergleich wird die Nichtunterlegenheit von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept in der ITT-Population prüfen. Eine zusätzliche Analyse auf der Grundlage der Per-Protocol-Population wird ebenfalls durchgeführt werden.</p> <p>Testung der Hypothese und Kontrolle des Fehlers 1. Art</p> <p>Der Nicht-Unterlegenheits-Test für den Faricimab-Arm im Vergleich mit dem Aflibercept Q8W-Arm wird mit einer Nichtunterlegenheitsgrenze von vier Buchstaben und einem einseitigem Signifikanzlevel von 0,02485 durchgeführt. Die Nullhypothese, $H_0: \mu^{\text{Faricimab}} - \mu^{\text{Aflibercept}} \leq -4$ Buchstaben, und die Alternativhypothese, $H_a: \mu^{\text{Faricimab}} - \mu^{\text{Aflibercept}} > -4$ Buchstaben, getestet, wobei $\mu^{\text{Faricimab}}$ die erwartete Veränderung des BCVA gegenüber Baseline gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48 für die Behandlungsgruppe (Faricimab bis zu Q16W) und $\mu^{\text{Aflibercept}}$ die erwartete Veränderung in der BCVA gegenüber Baseline gemittelt über die Wochen 40, 44 und für die aktive Vergleichsgruppe (Aflibercept Q8W) ist.</p> <p>Analysemethoden</p> <p>Die primäre Analyse wurde mit Hilfe eines MMRM-Modells durchgeführt. Das Modell umfasste die Veränderung der BCVA von der Baseline in Woche 4 - 48 als Response-Variable und die kategorialen Kovariaten Behandlungsgruppe, Visite, Behandlungs-Visite Gruppeninteraktion sowie die kontinuierlichen Variablen BCVA-Baseline und Randomisierungsstratifizierungsfaktoren als feste Effekte.</p> <p>Die Vergleiche zwischen den beiden Behandlungsarmen erfolgte unter Verwendung eines composite contrast über die Wochen 40, 44 und 48. Das MMRM-Modell ging von einer unstrukturierten Kovarianzstruktur aus. Bei Konvergenzproblemen mit dem Modell, konnte stattdessen eine heterogene, symmetrische Kovarianzstruktur oder eine AR(1)-Kovarianzstruktur wie im statistischen Analyseplan (SAP) vorgegeben, angepasst werden können.</p> <p>Fehlende Daten werden implizit unter Verwendung des MMRM imputiert, wobei von einem missing at random Mechanismus für fehlende Daten ausgegangen wird (d. h. die Wahrscheinlichkeit, dass fehlende Daten von anderen beobachteten Variablen abhängen, nicht aber von den fehlenden Daten). Nicht standardisierte BCVA-Daten (bewertet durch ETDRS-BCVA-Test mit vorheriger Refraktion, Test durchgeführt von einem unmaskierten, zertifizierten ETDRS-BCVA-Prüfer, oder von einem nicht zertifizierten, erfahrenen ETDRS-BCVA-Prüfer) wurden von den Analysen ausgeschlossen. Die Daten von Patienten, die eine verbotene Therapie erhalten, werden zum Zeitpunkt der Anwendung der verbotenen Therapie zensiert. Daten von Patienten, die ein Studienmedikament nicht weiter einnehmen und nach Absetzen des Studienmedikaments keine verbotene Therapie erhalten, werden in die Analyse einbezogen.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die folgende Sensitivitätsanalyse mit einem anderen Umgang mit fehlenden Daten wird für den primären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt, um die Robustheit der primären Analyse zu bewerten:</p> <p>a) Die letzte Beobachtung wird übertragen (LOCF, Last observation carried forward):</p> <p>Der Schätzwert und die Analysemethode sind die gleichen wie bei der primären Analyse, mit der Ausnahme, dass alle aus irgendeinem Grund fehlenden BCVA-Bewertungen unter Verwendung der letzten verfügbaren Beobachtung nach der Baseline vor dem Auftreten der fehlenden Daten imputiert werden. Zusätzlich werden die BCVA-Bewertungen nach einem COVID-19 bezogenen Zwischenereignis zensiert und mit der letzten verfügbaren Beobachtung zwischen der Baseline Beobachtung und dem interkurrenten COVID-19-Ereignis imputiert.</p> <p>Ergänzende Analysen</p> <p>Für Vergleiche des primären Wirksamkeitsendpunkts wurden eine Reihe von zusätzlichen Analysen durchgeführt, um ein besseres Verständnis der Behandlungseffekte zu erhalten:</p> <p>a) Per-Protocol-Analyse:</p> <p>Die Per-Protocol-Analyse folgt denselben interkurrenten Ereignissen, dem Umgang mit interkurrenten Ereignissen und der Analysemethode wie die primäre Analyse, mit der Ausnahme, dass die Analyse auf der Per-Protocol-Population basiert. Patienten mit größeren Protokollabweichungen, die sich auf die Wirksamkeitsbewertung oder das Behandlungsintervall auswirken, unabhängig davon, ob sie mit COVID-19 zusammenhängen oder nicht, werden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>b) Analyse unter Anwendung der Treatment policy strategy für alle interkurrenten Ereignisse:</p> <p>Die Analysemethode, die Populationen und die Definition von interkurrenten Ereignissen sind dieselben wie bei der primären Analyse. Allerdings folgen alle interkurrenten Ereignisse einer Treatment policy strategy, bei der alle beobachteten Werte genutzt werden, unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses.</p> <p>c) Analyse unter Verwendung der hypothetischen Strategie für alle interkurrenten Ereignisse:</p> <p>Die Analysemethode, die Populationen und die Definition der interkurrenten Ereignisse sind dieselben wie bei der primären Analyse. Allerdings folgen alle interkurrenten Ereignisse einer hypothetischen Strategie, bei der alle Werte nach dem Auftreten des interkurrenten Ereignisses zensiert werden.</p> <p>d) ANCOVA-Analyse:</p> <p>Für die Kovarianzanalyse (ANCOVA) werden die gleichen Populationen, interkurrente Ereignisse und die Behandlung interkurrenter Ereignisse wie in der primären Analyse verwendet. Die Analyse wird mit einem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ANCOVA-Modell durchgeführt, mit der Adjustierung nach folgenden Kovariate: Behandlungsgruppe, BCVA-Baseline (kontinuierlich) sowie Randomisierungs-Stratifizierungsfaktoren. Die abhängige Variable im ANCOVA-Modell ist der Durchschnitt der nicht fehlenden Werte der Wochen 40, 44 und 48 in Bezug auf die Veränderung des BCVA-Scores gegenüber Baseline (wenn mindestens eine Bewertung verfügbar ist, wird der Durchschnitt der nicht fehlenden Beurteilungen verwendet; Beurteilungen nach den COVID-19 bezogenen interkurrenten Ereignissen werden vor der Bildung des Durchschnitts ausgeschlossen). Fehlende Beobachtungen werden nicht imputiert.</p> <p>e) Analyse des getrimmten Mittelwerts: Die Analyse des getrimmten Mittelwerts wird herangezogen, um den Unterschied in der BVCA zwischen den beiden Behandlungsgruppen unter Verwendung einer trunkierten Verteilung, bei der Patienten mit dem schlechtesten Ergebnis trunkiert werden. Es wird davon ausgegangen dass Patienten das schlechteste Ergebnis nach nicht-COVID-19 bedingten interkurrenten Ereignissen haben.</p> <p>f) Multiple Imputation: Die Populationen, interkurrente Ereignisse und der Umgang mit interkurrenten Ereignissen sind die gleichen wie in der primären Analyse, jedoch werden fehlende Daten zum primären Endpunkt BCVA durch multiple Imputation ausgeglichen. Wie in der primären Analyse folgen interkurrente Ereignisse im Zusammenhang mit COVID-19 einer hypothetischen Strategie, bei der alle Werte nach dem interkurrenten Ereignis zensiert werden. Interkurrente Ereignisse, die nicht mit COVID-19 zusammenhängen, folgen einer Treatment policy strategy, bei der alle beobachteten Werte unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses verwendet werden.</p> <p>Die Analyse wird mit einem ANCOVA-Modell durchgeführt in der gleichen Weise durchgeführt wie oben für die ANCOVA-Analyse beschrieben (Punkt d).</p> <p>Bei fehlenden BCVA-Daten, die auf interkurrente Ereignisse im Zusammenhang mit COVID-19 zurückzuführen sind, wird davon ausgegangen, dass sie zufällig fehlen (MAR, Missing at random). Fehlende BCVA-Daten aus Gründen, die nicht als interkurrentes Ereignis angegeben wurden, werden ebenfalls als MAR angenommen. Interkurrente Ereignisse die nicht mit COVID-19 zusammenhängen und zu fehlenden Daten führen, werden als nicht zufällig fehlend (MNAR, Missing not at random) bewertet.</p> <p>Nicht-Unterlegenheitsgrenze Die Prüfung der Nicht-Unterlegenheitshypothese für den primären Endpunkt der Veränderung der BCVA im Vergleich zum BCVA-Baseline, gemittelt über die Wochen 40, 44 und 48 wird unter Verwendung einer 4-Buchstaben Nicht-Unterlegenheitsgrenze durchgeführt, die auf der pivotalen Ranibizumab nAMD Studie MARINA und der supportiven Studie Ranibizumab Studie ANCHOR sowie den</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studien VIEW1 und VIEW2 zu Aflibercept basiert. In der MARINA Studie wurde Ranibizumab bei 716 Patienten mit Sham (Placebo) verglichen. In der MARINA-Studie gewannen die Patienten, die jeden Monat 0,5 mg Ranibizumab erhielten, nach einem Jahr 6,3 Buchstaben gegenüber Baseline, während die Patienten in der Kontrollgruppe einen Verlust von 11,0 Buchstaben zeigten.</p> <p>Die Nichtunterlegenheitsmarge von 4 Buchstaben bewahrt etwa 70 % des geringsten geschätzten Nutzens von Ranibizumab. geschätzten Vorteils von Ranibizumab gegenüber der Scheinkontrolle in der MARINA-Studie. Außerdem wurde in der ANCHOR-Studie Ranibizumab mit der photodynamischen Therapie mit Verteporfin bei 423 Patienten verglichen. Nach einem Jahr hatten die Patienten in der ANCHOR-Studie, die 0,5 mg Ranibizumab erhielten, 11,0 Buchstaben gegenüber dem Baseline Wert gewonnen, während die Patienten in der Kontrollgruppe 8,5 Buchstaben gewannen.</p> <p>In den Studien VIEW1 und VIEW2 wurden verschiedene Dosierungen und Schemata von Aflibercept mit einer aktiven Kontrollgruppe von 0,5 mg Ranibizumab bei 2412 Patienten verglichen. VIEW1 wurde in den Vereinigten Staaten und Kanada durchgeführt, während VIEW2 in Europa, Lateinamerika, dem Nahen Osten und im asiatisch-pazifischen Raum durchgeführt wurde. Nach einem Jahr waren in VIEW1 und VIEW2 gewannen Patienten, die jeden Monat 0,5 mg Ranibizumab erhielten, 8,1 bzw. 9,4 Buchstaben gegenüber Baseline und die Patienten, die 2 mg Aflibercept Q8W erhielten, 7,9 bzw. 9,4 Buchstaben gegenüber Baseline, was die klinische Gleichwertigkeit dieser Behandlungen nachweist. Die 4-Buchstaben-Nichtunterlegenheitsgrenze behält auch etwa 70% des geringsten geschätzten Vorteils von Ranibizumab gegenüber der Sham-Kontrolle in der MARINA Studie bei.</p> <p>Die Nichtunterlegenheitsgrenze sollte klein genug sein, um die Schlussfolgerung zuzulassen, dass die neue Behandlung der aktiven Kontrolle nicht in einem inakzeptablen Ausmaß unterlegen ist, und zwar auf der Grundlage einer Kombination aus klinischer Beurteilung und statistischer Argumentation. Aus klinischer Sicht sollte die Nichtunterlegenheitsgrenze weniger als fünf Buchstaben betragen, da ein Verlust von fünf Buchstaben (eine ETDRS-Linie) zwischen den Behandlungen als klinisch relevant angesehen werden würde.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Die wichtigsten sekundäre Endpunkte umfassten u. a. die Responder-Analysen des Buchstaben-Gewinns und Vermeidung des Buchstaben-Verlusts im BCVA (jeweils ≥ 15, ≥ 10, ≥ 5 Buchstaben) von Baseline zu Woche 40/44/48 und über die Zeit sowie der Anteil der Patienten auf einem Q8W, Q12W und Q16W Behandlungsintervall zu Woche 20/24, 48 und über die Zeit. Weitere sekundäre Endpunkte sind in Item 6a dieser Tabelle gelistet.</p> <p>Analysemethoden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der primäre Vergleich für die sekundären Endpunkte war Faricimab (bis zu Q16W) gegenüber Aflibercept (Q8W).</p> <p>Kontinuierliche sekundären Endpunkte werden unter Verwendung des Schätzers, der Analyseverfahren und Datenverarbeitungsregeln, die denen für den primären Endpunkt entsprechen, sowie unter Verwendung der deskriptiven Statistik nach Zensierung der Beobachtungen nach COVID-19 verbundenen interkurrenten Ereignissen erfolgen. Binäre sekundären Endpunkte werden anhand der Population, der interkurrenten Ereignisse und die Behandlung von interkurrenten Ereignissen mit der folgenden Analyseverfahren analysiert.</p> <p>Der Anteil der Patienten in jeder Behandlungsgruppe und der Gesamtunterschied der Anteile zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des gewichteten Mittelwertes der beobachteten Anteile und der Unterschiede der beobachteten Proportionen über die durch die Randomisierungsfaktoren des Baseline-Scores definierten Strata (≥ 74 Buchstaben, 73–55 Buchstaben und 63 Buchstaben oder schlechter), LLD (< 33 Buchstaben vs. ≥ 33 Buchstaben), und Geografische Region (USA und Kanada, Asien und der Rest der Welt) unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichte (CMH) (72, 73) geschätzt. KIs des Anteils der Patienten in jeder Behandlungsgruppe und der Gesamtdifferenz der Anteile zwischen den Behandlungsgruppen werden unter Verwendung der normalen Approximation an die gewichteten Proportionen berechnet (74). Wenn die Antwortquote niedrig ist, kann auch eine nicht-stratifizierte Analyse durchgeführt werden. Aufgrund der geringen Zahl der eingeschlossenen Patienten aus Asien werden die Regionen Asien und Rest der Welt zur Berechnung der CMH gewichteten Schätzungen und für die CMH-Analysen kombiniert. Darüber hinaus werden die binären Endpunkte mit Hilfe der deskriptiven Statistik zusammengefasst, nachdem die Zensierung der Beobachtungen nach COVID-19 bezogenen interkurrenten Ereignissen, wie zuvor beschrieben, erfolgte.</p> <p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Die folgenden explorativen Endpunkte werden mithilfe von deskriptiven Statistiken zusammengefasst, indem einschließlich Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spanne für kontinuierliche Endpunkte, und Anzahl und Prozentsätze für kategoriale Endpunkte angegeben werden. Patienten mit COVID-19 bezogenen interkurrenten Ereignissen werden nach dem interkurrenten Ereignis zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) Composite Score gegenüber Baseline über die Zeit • Veränderung des CST (ILM-BM) im Vergleich zu Baseline, basierend auf einem Durchschnitt in den Wochen 40, 44 und 48 • Veränderung des CST (ILM-BM) über die Zeit gegenüber Baseline Veränderung der Abhebung des Pigmentepithels (PED, Pigment epithel detachment)-Höhe gegenüber Baseline über die Zeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Analyse für die folgenden Endpunkte wird durch die Zusammenfassung der verschiedenen Gerätetypen dargestellt, die zur Gewinnung der Bilder verwendet wurden. Wenn genügend befundbare Bilder verfügbar sind kann die Analyse nach Gerätetyp durchgeführt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Choriocapillaris-Ausfall im Laufe der Zeit bewertet mit OCT-A • Veränderung der Läsionsfläche gegenüber Baseline im Laufe der Zeit, ermittelt mit OCT-A • Veränderung der Gefäßdicke im Laufe der Zeit gegenüber Baseline, bewertet mit OCT-A <p>Verträglichkeitsanalysen</p> <p>Die Verträglichkeitsanalysen werden auf der Grundlage der Safety-Evaluable Population durchgeführt.</p> <p>Die Verträglichkeit wird anhand einer deskriptiven Zusammenfassung der okularen und systemischen (nicht-okularen) UE, Todesfälle und okularen Bewertungen (z. B. Augeninnendruck) erfasst. Klinisch signifikante Laboranomalien und klinisch signifikante Abweichungen der Vitalparameter werden als UE gemeldet und im Rahmen der Bewertung der UE ausgewertet. Für die Zwecke des Zulassungsantrags bei der EMA werden auch die Verträglichkeitsdaten auf der Grundlage der kumulativen Daten der Woche 60 in der Safety-Evaluable-Population zusammengefasst. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse werden die Verträglichkeitszusammenfassungen auf der Grundlage der kumulativen Daten der Woche 112 in der Safety-Evaluable-Population erstellt.</p> <p>Die Baseline für Verträglichkeitsanalysen ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Exposition gegenüber dem Studienmedikament.</p> <p>Exposition des Studienmedikaments</p> <p>Die Exposition gegenüber dem Studienmedikament (Anzahl der Verabreichungen des Studienmedikaments und Dauer der Behandlung) wird nach Behandlungsgruppen für das Studienauge in der Safety-Evaluable Population zusammengefasst. Die Dauer der Behandlung ist die Zeit vom ersten Studienmedikament (Faricimab oder Aflibercept) bis zum früheren der beiden folgenden Zeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum des Abbruchs der Behandlung oder Datum des Abschlusses der Studienbehandlung • Der Datenschnitt für die Analyse <p>Pre-Randomisierung und begleitende systemische Medikamente, okulare Medikamente für das Studienauge und okulare Medikamente für das Nicht-Studienauge werden getrennt nach Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Wörtliche Beschreibungen von Termen zu UE werden mit der letzten Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) codiert und die Inzidenz und Schweregrad werden für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. Für die Verträglichkeitsanalysen werden, sofern nicht anders angegeben, nur behandlungsbedingte UE in die Analysen einbezogen. Ein behandlungsbedingtes UE ist definiert als jedes neu gemeldete UE oder jede Verschlimmerung eines bestehenden Zustands bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments. UE, bei denen das Datum des Beginns zum Teil fehlt, werden als behandlungsbedingte Ereignisse betrachtet. UE mit zum Teil fehlendem Anfangsdatum werden ebenfalls als behandlungsbedingt eingestuft, wenn der Monat (falls aufgezeichnet) und das Jahr auf oder nach dem Monat und Jahr des Behandlungsbeginns der Studie liegen.</p> <p>Für diese Studie wurden potenzielle Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC)-Ereignisse ermittelt und an ein Independent Clinical Events Committee (CEC) an der Cleveland Clinic, USA weitergeleitet, wobei die Quelldokumente laufend zur proaktiven Beurteilung der von der APTC definierten arterial thromboembolic events weitergeleitet wurden. Die Aufgabe der CEC bestand in der Beurteilung potenzieller APTC-Ereignisse während des gesamten Studienverlaufs in einer konsistenten, verblindeten Weise. Die im CSR beschriebenen APTC-Ereignisse beruhen auf einer externen Bewertung.</p> <p>Häufigkeitstabellen, einschließlich der Inzidenzraten der Patienten nach Behandlungsarm, werden für die im Folgenden aufgelisteten Ereignisse vorgelegt. Darüber hinaus werden gegebenenfalls auch grafische Darstellungen eingeschlossen. Bei okularen UE werden die Ereignisse am Studienauge und am Nicht-Studienaughorn getrennt zusammengefasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Okulare unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Nicht-okulare UE und SUE • UE von besonderem Interesse nach der folgenden Definition: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fälle potenzieller arzneimittelinduzierter Leberschäden, die in Verbindung mit einer erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht, definiert durch "Hy's law" auftreten. ○ Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch das Studienmedikament ○ Sehkraft-bedrohende UE • UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führen • Behandlungsbedingte okulare UE und SUE, wie vom Prüfer bestimmt • Extern bewertete APTC-Ereignisse • Intraokulare Entzündung (IOI, Intraocular inflammation) • Gefäßverschlusskrankung der Netzhaut • Tod

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>UE im Zusammenhang mit vermutetem oder bestätigtem COVID-19 werden ebenfalls angegeben.</p> <p>AESI für diese Studie waren wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fälle potenzieller arzneimittelinduzierter Leberschäden, die eine erhöhte ALT oder AST in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht, wie nach dem Hy's Law (siehe Protokoll, Abschnitt 5.3.5.6) aufweisen • Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Stoffes durch das Studienmedikament, wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jeder Organismus, jedes Virus oder infektiöse Partikel (z. B. Prionprotein, dass die transmissible spongiforme Enzephalopathie überträgt), pathogen oder nicht-pathogen, wird als infektiöser Erreger angenommen. Der Verdacht auf eine Übertragung eines infektiösen Erregers kann sich aus klinischen Symptomen oder Laborbefunden ergeben, die auf eine Infektion bei einem Patienten, der einem Arzneimittel ausgesetzt war, hinweist. Dieser Begriff gilt nur, wenn eine Kontamination des Studienmedikaments vermutet wird. • Sehkraft-bedrohende UE: Eine UE gilt als sehkraftbedrohend und sollte umgehend gemeldet werden, wenn sie eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Es verursacht eine Abnahme der VA-Punktzahl um ≥ 30 Buchstaben (im Vergleich zur letzten Bewertung der VA vor der letzten Bewertung), die länger als 1 Stunde andauert. ○ Es erfordert einen chirurgischen oder medizinischen Eingriff (d. h. konventionelle Chirurgie, Vitrektomie, Glaskörperentnahme oder Biopsie mit IVT-Injektion von Antiinfektiva, Laser oder Netzhautkryopexie mit Gas oder Medikamenten), um einen dauerhaften Verlust des Sehvermögens zu verhindern. ○ Es ist mit einer schweren IOI verbunden (d. h. Endophthalmitis, 4+ Vorderkammerzellen/-flimmern oder 4+ Vitritis; siehe Protokoll, Abschnitt 5.3.5 und Anhang 3 für IOI-Bewertungsskalen). <p>Alle oben aufgeführten sehkraftbedrohenden UE wurden als SUE gemeldet, wobei die Ursache (falls bekannt) des Ereignisses als primärer Ereignisbegriff angegeben wurde.</p> <p>Okulare Bewertungen</p> <p>Die Ergebnisse der folgenden Augenuntersuchungen werden nach Behandlungsgruppe und nach Zeitpunkten, unter Verwendung von deskriptiven Zusammenfassungen und grafischen Darstellungen (soweit zutreffend) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IOP • Spaltlampenuntersuchung • Indirekte Ophthalmoskopie <p>Die Veränderungen gegenüber dem Baseline bei den IOP-Messungen vor der Dosis und Änderungen zwischen IOP-Messungen vor und nach der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dosis werden ebenfalls zusammengefasst. Das Vorhandensein von IOI und Glaskörperblutung, wie bei der Spaltlampenuntersuchung festgestellt, wird nach Grad (gemäß der Bewertungsskala für Flares und Zellen in Anhang 3 des Protokolls Version 3) tabellarisiert. Das Vorhandensein eines Netzhauttrisses oder einer Netzhautablösung, wie bei der Ophthalmoskopie festgestellt, wird tabellarisch erfasst.</p> <p>Labordaten</p> <p>Die Labordaten werden nur zu Studienbeginn und in Woche 48 erhoben (Abschnitt 4.5.7 des Protokolls Version 3). Die Laborwerte werden nach Behandlungsgruppen und Zeitpunkten in Form von deskriptiven Zusammenfassungen zusammengefasst.</p> <p>Vitalparameter</p> <p>Die Vitalparameter werden beim Screening, bei der Randomisierung, Woche 48, Woche 60 und in Woche 112 oder beim Besuch zur vorzeitigen Beendigung der Studie erhoben. Die Vitalparameter werden nach Behandlungsgruppe und nach Zeitpunkten anhand mittels deskriptiver Zusammenfassungen zusammengefasst.</p> <p>Pharmakokinetische Analysen</p> <p>Die PK-Analysen werden an der PK-auswertbaren Population durchgeführt.</p> <p>Ein nichtlinearer Modellierungsansatz mit gemischten Effekten (mit NONMEM-Software (75) wird zur Analyse der Konzentrationszeitdaten für Faricimab und Aflibercept verwendet. Die primären PK-Parameter der Population und des Individuums (d. h. Clearance und Volumina) werden geschätzt. Die in dieser Studie erhobenen Plasmatdaten können mit den Wirkstoffkonzentrationen im Kammerwasser und mit Daten aus früheren Studien zusammengeführt werden, um das aktuelle Populations-PK-Modell zu aktualisieren. Das Modell kann falls erforderlich überarbeitet werden. Ein Kovariaten-Modellierungsansatz mit Schwerpunkt auf der Parameterschätzung wird für die Kovariaten-Modellentwicklung implementiert. Potenzielle Kovariaten-Parameter Beziehungen werden auf der mechanistischen Plausibilität und basierend auf explorativen Grafiken ermittelt. Rückschlüsse auf Kovariateneffekte und ihre klinische Relevanz werden auf der Grundlage der resultierenden Parameterschätzungen und auf Messungen der Schätzgenauigkeit (asymptotische Standardfehler) basiert. PK-Parameter wie die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve und Maximalkonzentration werden aus den einzelnen Post-hoc-Vorhersagen abgeleitet.</p> <p>Pharmakodynamische Analysen</p> <p>Die PD-Analysen werden auf der Grundlage der für die Verträglichkeit auswertbaren Population durchgeführt. PD-Biomarker und die Veränderung gegenüber Baseline (absolute oder prozentuale</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Veränderung) werden nach Behandlungsarm und Zeitpunkt zusammengefasst.</p> <p>Die in dieser Studie gesammelten Daten können mit Daten aus früheren Studien zusammengeführt werden. Die Auswirkung von Expositions- oder Dosierungsinformationen auf den Visus, dem freien VEGF-A und dem freien Ang-2 im Kammerwasser wird anhand eines Längsschnittmodells untersucht. Der Einfluss verschiedener Ausgangskovariaten auf die Modellparameter soll untersucht werden. Die PK-PD- oder Dosis-PD-Beziehung soll charakterisiert werden. Zusätzliche PD-Marker, wie z. B. anatomische Endpunkte, können einbezogen werden.</p> <p>Immunogenitätsanalysen</p> <p>Die Immunogenitätsanalysen werden auf der Grundlage der Immunogenitätsanalysepopulation durchgeführt.</p> <p>Die Anzahl und der Anteil der ADA-positiven Patienten und ADA-negativen Patienten zu Baseline (Baseline-Prävalenz) und nach Verabreichung des Medikaments (Post-Baseline-Inzidenz) werden nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Bei der Bestimmung der Post-Baseline-Inzidenz gelten Patienten als ADA-positiv, wenn sie zu Beginn der Behandlung ADA-negativ sind oder fehlende Daten zu Studienbeginn haben, aber nach der Verabreichung des Studienmedikaments eine ADA-Antwort entwickeln (behandlungsinduzierte ADA-Reaktion) oder wenn sie zu Studienbeginn ADA-positiv sind und der Titer einer oder mehrerer Proben nach der Dosis um eine wissenschaftlich vertretbare Spanne höher ist als der Titer der Ausgangsprobe. Patienten gelten als ADA-negativ, wenn sie bei Studienbeginn ADA-negativ sind oder fehlende Daten bei Studienbeginn haben und alle Proben nach Studienbeginn negativ sind, oder wenn sie bei Studienbeginn ADA-positiv sind, aber keine Proben nach der Ausgangsprobe einen Titer aufweisen, der den Titer der Ausgangsprobe mit einer wissenschaftlich vertretbaren Spanne übersteigt.</p> <p>Die Beziehung zwischen dem ADA-Status und den Endpunkten Verträglichkeit, Wirksamkeit, PK und Biomarker wird anhand von deskriptiven Statistiken analysiert und berichtet.</p> <p>Biomarker Analysen</p> <p>Biomarker-Analysen werden auf der Grundlage der Safety-Evaluable Population durchgeführt.</p> <p>Die Baselinewerte werden verwendet, um prädiktive Biomarker im Zusammenhang mit der Wirksamkeit, PK, Verträglichkeit und/oder Immunogenitätspunkte zu bewerten. Es werden deskriptive Zusammenfassungen nach Behandlung und Zeitpunkten erstellt.</p> <p>Die whole genome sequencing (WGS)-Daten werden im Rahmen dieser Studie analysiert und können zusammen mit Daten aus anderen Studien</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>untersucht werden, um das Verständnis der Forscher für die Pathobiologie der Krankheit und das Ansprechen auf die Faricimab-Behandlung zu verbessern und für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze.</p> <p>Geplante Analysen China-Erweiterungskohorte</p> <p>Für die China-Erweiterungskohorte ist gemäß SAP geplant, eine separate Analyse durchzuführen, bei der Daten von allen Patienten, die in China eingeschlossen wurden (d. h. sowohl während der globalen Einschlussphase als auch während der Erweiterung von LUCERNE) kombiniert und zusammengefasst werden.</p> <p>Patienten, die während der globalen Zulassungsphase von LUCERNE in China rekrutiert wurden, werden in die primäre Analyse der Studie einbezogen. Die Analysepopulation der China Erweiterung basiert nur auf Patienten, die sich an einem vom CDE-anerkannten Zentrum in Festland-China, Hongkong oder Taiwan einschreiben. Zusammenfassungen der demografischen Daten, Stratifizierungsfaktoren, der Krankheitsgeschichte zu Baseline und der Behandlungsgeschichte der Patienten sollen gemäß SAP wie für die ITT-Population (globale Studienpopulation) beschrieben erstellt werden. Die primären und wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte für die chinesische Erweiterung sollen mit Hilfe von deskriptiven Statistiken nach Zensierung der Beobachtungen nach COVID-19 verbundenen interkurrenten Ereignissen zusammengefasst werden. In ähnlicher Weise ist geplant die wichtigsten PK-, ADA- und Verträglichkeitsdaten für die chinesische Erweiterungskohorte ebenfalls zusammenzufassen.</p> <p>Für die paarweisen Vergleiche zwischen dem aktiven Komparator (Aflibercept Q8W) und dem Faricimab-Arm sind für die chinesische Erweiterung keine formalen statistischen Tests vorgesehen. Die klinischen Daten sollen deskriptiv zusammengefasst werden. Die Ergebnisse der chinesischen Erweiterung sollen geplant im Kontext mit den Ergebnissen der globalen Rekrutierungsphase interpretiert werden. Daher ist geplant, die Frage, ob die Daten der chinesischen Erweiterung mit den Ergebnissen der primären Analyse übereinstimmen, auf der Grundlage der Gesamtheit der Daten, einschließlich der Richtung der Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile zu beantworten.</p> <p>Analysen zu Woche 112 (Update CSR)</p> <p>Für die Analysen zu Woche 112 wurden die selben Änderungen der geplanten Analysen, wie im primären CSR beschrieben, vorgenommen. Das Studienprotokoll und der SAP wurden seit dem primären CSR nicht aktualisiert.</p> <p>Folgende generelle Entscheidungen wurden für die Analysen zu Woche 112 (Update CSR) getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Zusammenfassungen wurden nicht erneut erstellt, da keine Änderungen der Interpretation des primären CSR erwartet wurde und die Baseline-Analysen sich auf denselben Zeitpunkt bezogen, wie im primären CSR zusammengefasst ist. • Für die Wirksamkeits-Endpunkte (definiert als Durchschnitt der Wochen 40, 44 und 48) in der primären Analyse wurden die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>entsprechenden Endpunkte definiert als der Durchschnitt der Wochen 104, 108 und 112.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Wirksamkeitsanalyse wurden Subgruppen Forest-Plots für die BCVA erstellt, aber keine separaten Tabellen erstellt <p>Um die verlängerte Wirkdauer von Faricimab besser beschreiben zu können, wurden zusätzlich die folgenden Outputs erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten im Faricimab-Arm, die ein Behandlungsintervall von Q8W von Woche 60 bis Woche 112 beibehielten • Anteil der Patienten im Faricimab-Arm, die ein Behandlungsintervall von Q12W von Woche 60 bis Woche 112 beibehielten • Anteil der Patienten im Faricimab-Arm, die ein Behandlungsintervall von Q16W von Woche 60 bis Woche 112 beibehielten • Anteil der Patienten im Faricimab-Arm, die ein Behandlungsintervall von Q12W oder Q16W von Woche 60 bis Woche 112 beibehielten <p>Während zusätzlicher Experimente zur Validierung des arzneimittelfreien VEGF-A-Assays mit Patienten-Proben, die mit Aflibercept behandelt wurden, zeigte sich dass der Assay den arzneimittelfreien VEGF-A-Spiegel überschätzt. Daraus wurde geschlussfolgert, dass der Assay in Bezug auf Aflibercept ein teilweise arzneimittelfreier Assay ist. Daher sollten die Daten zu freiem VEGF von Patienten, die mit Aflibercept behandelt wurden, mit Vorsicht betrachtet werden und sind von den Analysen ausgeschlossen.</p> <p>Zur Bewertung des Behandlungs-Expositions-bereinigten Sicherheitsprofils wurden okuläre UE, schwerwiegende okuläre UE, AESI, IOI-Ereignisse, arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) und entschiedene APTC-definierte UE „pro 1000 Injektionen“ anstatt von „pro 1000 Patientenjahre“ präsentiert. Zusätzlich wurden „pro 100 Patientenjahre“ Outputs eingeschlossen um Zeit-adjustierte UE-Raten zu evaluieren.</p> <p>Für COVID-19 bezogene UE wurden zusätzlich zu den Auflistungen zusammenfassende Tabellen für folgendes erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit COVID-19 assoziiert bis Woche 112 • UE von bestätigtem oder vermuteten COVID-19 Infektionen bis Woche 112 • UE mit COVID-19 assoziiert, die zum Tod führten • UE mit COVID-19 assoziiert, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten • UE mit COVID-19 assoziiert, die zum Abbruch der Studie führten <p>Analysepopulationen</p> <p>Die in diesem Abschnitt verwendeten Analysepopulationen, wie z. B. die ITT-Population, basieren auf Patienten, die während der globalen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zulassungsphase eingeschlossen wurden, und schließen, sofern nicht anders angegeben. die China-Erweiterungskohorte aus.</p> <p>ITT-Population</p> <p>Die ITT-Population wird alle Patienten umfassen, die in die Studie randomisiert werden. Für Analysen, die auf dieser Patientenpopulation basieren, werden die Patienten nach der Behandlung gruppiert, die bei der Randomisierung zugewiesen wurde.</p> <p>Per-Protocol-Population</p> <p>Die Per-Protocol-Population ist definiert als alle in die Studie randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und bei denen keine schwerwiegende Protokollverletzung vorliegt, welche sich auf die Bewertung der Wirksamkeit oder die Bestimmung des Behandlungsintervalls auswirken. Für Analysen, die sich auf diese Patientenpopulation beziehen, werden die Patienten nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung gruppiert.</p> <p>Erhält ein Patient irrtümlich eine Kombination verschiedener aktiver Studienmedikamente (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge, wird die Behandlungsgruppe des Patienten wie randomisiert sein.</p> <p>Safety-Evaluable-Population</p> <p>Die für die Verträglichkeit auswertbare Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Injektion der aktiven Studienbehandlung (Faricimab oder Aflibercept) erhalten haben. Für Analysen, die auf dieser Patientenpopulation basieren, werden die Patienten nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung gruppiert.</p> <p>Erhält ein Patient irrtümlich eine Kombination verschiedener aktiver Studienmedikamente (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge, wird die Behandlungsgruppe des Patienten wie randomisiert sein.</p> <p>Population mit auswertbarer Pharmakokinetik</p> <p>In die PK-Analysen werden Safety-auswertbare Patienten einbezogen, die mindestens eine Plasmaprobe haben und bei denen ausreichende Informationen über die Dosierung (Dosis und Dosierungszeit) vorliegen, wobei die Patienten nach tatsächlich erhaltener Behandlung gruppiert werden.</p> <p>Population Immunogenitätsanalyse</p> <p>Die Population für die Immunogenitätsanalyse besteht aus allen Patienten mit mindestens einer Plasmaprobe für die Bewertung von Antikörpern gegen das Arzneimittel (ADA). Die Patienten wurden in Gruppen nach Behandlung eingeteilt oder, falls vor Abbruch der Studie keine Behandlung erfolgte, nach der entsprechend zugewiesenen Behandlung.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B.	Sensitivitätsanalysen nach SAP/CSR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgende Sensitivitätsanalyse, die einen anderen Umgang mit fehlenden Daten nutzt, wird für den primären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt, um die Robustheit der primären Analyse zu bewerten:</p> <p>a) Last observation carried forward (LOCF):</p> <p>Der Schätzer und die Analyseverfahren sind dieselben wie bei der primären Analyse, mit der Ausnahme, dass alle aus irgendeinem Grund fehlenden BCVA-Bewertungen unter Verwendung der letzten verfügbaren Beobachtung vor dem Auftreten der fehlenden Daten imputiert werden. Darüber hinaus werden die BCVA-Bewertungen nach den COVID-19 bezogenen interkurrenten Ereignissen zensiert und mit der letzten verfügbaren Beobachtung nach dem Studienbeginn vor dem COVID-19 interkurrenten Ereignis imputiert.</p> <p>Subgruppenanalysen nach SAP/CSR</p> <p>Die folgenden Subgruppen wurden im Hinblick auf den primären Wirksamkeitsendpunkt analysiert unter Anwendung derselben Methode wie oben für jeden jeweiligen Endpunkt beschrieben, mit der Ausnahme, dass die Baseline-Stratifizierungsfaktor im Modell für den entsprechenden Subgruppenfaktor nicht adjustiert wurden. Zur Zusammenfassung der Ergebnisse wurden Forest Plots erstellt. Die Subgruppenkategorien, die im SAP definiert waren, wurden kombiniert, wenn keine ausreichende Repräsentation einer spezifischen Subpopulation gab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-BCVA (≥ 74 Buchstaben, 73–55 Buchstaben und ≤ 54 Buchstaben) • Geografische Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und der Rest der Welt) • LLD (< 33 Buchstaben und ≥ 33 Buchstaben) <ul style="list-style-type: none"> • Subtyp der CNV-Läsion (klassisch, minimal klassisch und okkult; der Subtyp überwiegend klassisch wurden aufgrund von limitierter Stichprobenzahl nicht analysiert, siehe Abschnitt 3.9.11 im CSR) • Fläche der CNV-Läsion ($< 1 \text{ mm}^2$, $1-3 \text{ mm}^2$ und $> 3 \text{ mm}^2$) <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtfläche der CNV-Läsion (d. h. CNV-Läsion plus Blut, Atrophie und Fibrose; $< 1 \text{ mm}^2$, $1-3 \text{ mm}^2$ und $> 3 \text{ mm}^2$) • Alter (< 75 Jahre und ≥ 75 Jahre) • Geschlecht (weiblich und männlich) • Ethnie (karakasisch, asiatisch und andere)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart unterhalb der Tabelle
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für	Für die Studie LUCERNE wurden 1.012 Patienten gescreent von denen 354 Patienten beim Screening ausgeschlossen wurden, dies mehrheitlich

<p>jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>aufgrund der Nichterfüllung der Einschlusskriterien (227 Patienten). Die Hauptgründe für den Nicht-Einschluss war die Nichterfüllung der okularen Kriterien, unter Anderem subfovealen CNV oder juxtafoveale/extrafoveale CNV mit einer subfovealen Komponente (65 Patienten); CNV-Läsion jeder Art, die alle vier in Abschnitt 3.5.1.2 aufgeführten Merkmale aufweist (70 Patienten); BCVA von 78-24 Buchstaben einschließlich (26 Patienten) oder Erfüllung der Ausschlusskriterien bei FFA/CFP (54 Patienten).</p> <p>a) Randomisierte Patienten (n = 658)</p> <p>Insgesamt wurden 658 Patienten mit nAMD nach einem stratifizierten Permuted-Block-Schema 1:1 in die Studie in 20 Ländern an 122 Zentren randomisiert: 331 Patienten in den Faricimab-Arm (bis zu Q16W) und 327 Patienten in den Aflibercept-Q8W-Arm.</p> <p>Faricimab 6,0 mg (bis zu Q16W): 331 Aflibercept 2,0 mg Q8W: 327</p> <p>b) Behandelte Patienten (n = 657)</p> <p>Ein Patient in der Aflibercept-Q8W-Gruppe wurde randomisiert, erhielt aber keine Behandlung. Dieser Patient wurde nicht behandelt. Als Grund wurde „Sonstige“ (nicht geeignet). angegeben.</p> <p>Faricimab 6,0 mg (bis zu Q16W): 331 Aflibercept 2,0 mg Q8W: 326</p> <p>c) Population, die zur Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden:</p> <p>ITT Population (n = 658)</p> <p>Faricimab 6,0 mg (bis zu Q16W): 331 Aflibercept 2,0 mg Q8W: 327</p> <p>Safety-Evaluable Population (n = 657)</p> <p>Faricimab 6,0 mg (bis zu Q16W): 331 Aflibercept 2,0 mg Q8W: 326</p> <p>Per-Protocol Population (n = 534)</p> <p>Faricimab 6,0 mg (bis zu Q16W): 263 Aflibercept 2,0 mg Q8W: 271</p> <p>Pharmakokinetisch auswertbare Population (n = 656)</p> <p>Faricimab 6,0 mg (bis zu Q16W): 331 Aflibercept 2,0 mg Q8W: 325</p> <p>Immunogenitätsanalysepopulation (n = 331)</p> <p>Faricimab 6,0 mg (bis zu Q16W): 331</p>
--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Aflibercept 2,0 mg Q8W: 0
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Patienten aus der ITT-Population, die vorzeitig aus der Behandlung ausgeschieden sind</p> <p>105 Patienten (16,0 %) schieden vor Woche 112 aus: 46 Patienten (13,9 %) im Faricimab-Arm und 59 Patienten (18,1 %) im Aflibercept-Arm.</p> <p>Patienten der ITT-Population, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind</p> <p>Insgesamt schieden 88 Patienten (13,4 %) vor Woche 112 aus der Studie aus: 34 Patienten (10,3 %) im Faricimab-Arm und 54 Patienten (16,5 %) im Aflibercept-Arm.</p> <p>Faricimab 6,0 mg (bis zu Q16W): Gesamt: 34 (10,3 %)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: 3 (0,9 %) • Schwangerschaft: 0 • Tod: 10 (3,0 %) • Fehlende Wirksamkeit: 1 (0,3 %) • Lost to Follow-up: 1 (0,3 %) • Protokollabweichung: 1 (0,3 %) • Rückzug der Einwilligung durch Patienten: 16 (4,8 %) • Entscheidung des Arztes: 1 (0,3 %) • Andere: 1 (0,3 %) <p>Aflibercept 2,0 mg Q8W: Gesamt: 54 (16,5 %)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: 5 (1,5 %) • Schwangerschaft: 0 • Tod: 14 (4,3 %) • Fehlende Wirksamkeit: 1 (0,3 %) • Lost to Follow-up: 3 (0,9 %) • Protokollabweichung: 1 (0,3 %) • Rückzug der Einwilligung durch Patienten: 22 (6,7 %) • Entscheidung des Arztes: 7 (2,1 %) • Andere: 1 (0,3 %) <p>Ausschluss aus der Safety-Evaluable Population (n = 1)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ein Patient im Aflibercept-Arm wurde randomisiert, aber nicht behandelt mit der Begründung „Sonstige“ (Nicht geeignet). Ausschluss aus der Per-Protocol Population (n = 124) Insgesamt wurden 124 Patienten von der Per-Protocol-Population ausgeschlossen, (123 Patienten hatten wesentliche Protokollabweichungen, die die Bewertung der Wirksamkeit oder die Bestimmung des Behandlungsintervalls beeinflussten und 1 Patient wurde nicht dosiert).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienzeitraum Aufnahme des ersten Patienten in die Studie: 11.03.2019 Randomisierung des letzten Patienten in die Studie: 01.11.2019 Erster Datenschnitt: 05.10.2020 Zweiter Datenschnitt: 19.01.2021 Dritter Datenschnitt: 23.03.2022 Ende der Studie (Letzter Patient, letzte Visite [globale Aufnahmephase]: 07.01.2022 Studiendauer Screening-Phase: Tag -28 bis -1 Behandlungsphase: Tag 1 bis Woche 112 (108 Wochen) Studiendauer insgesamt: 112 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

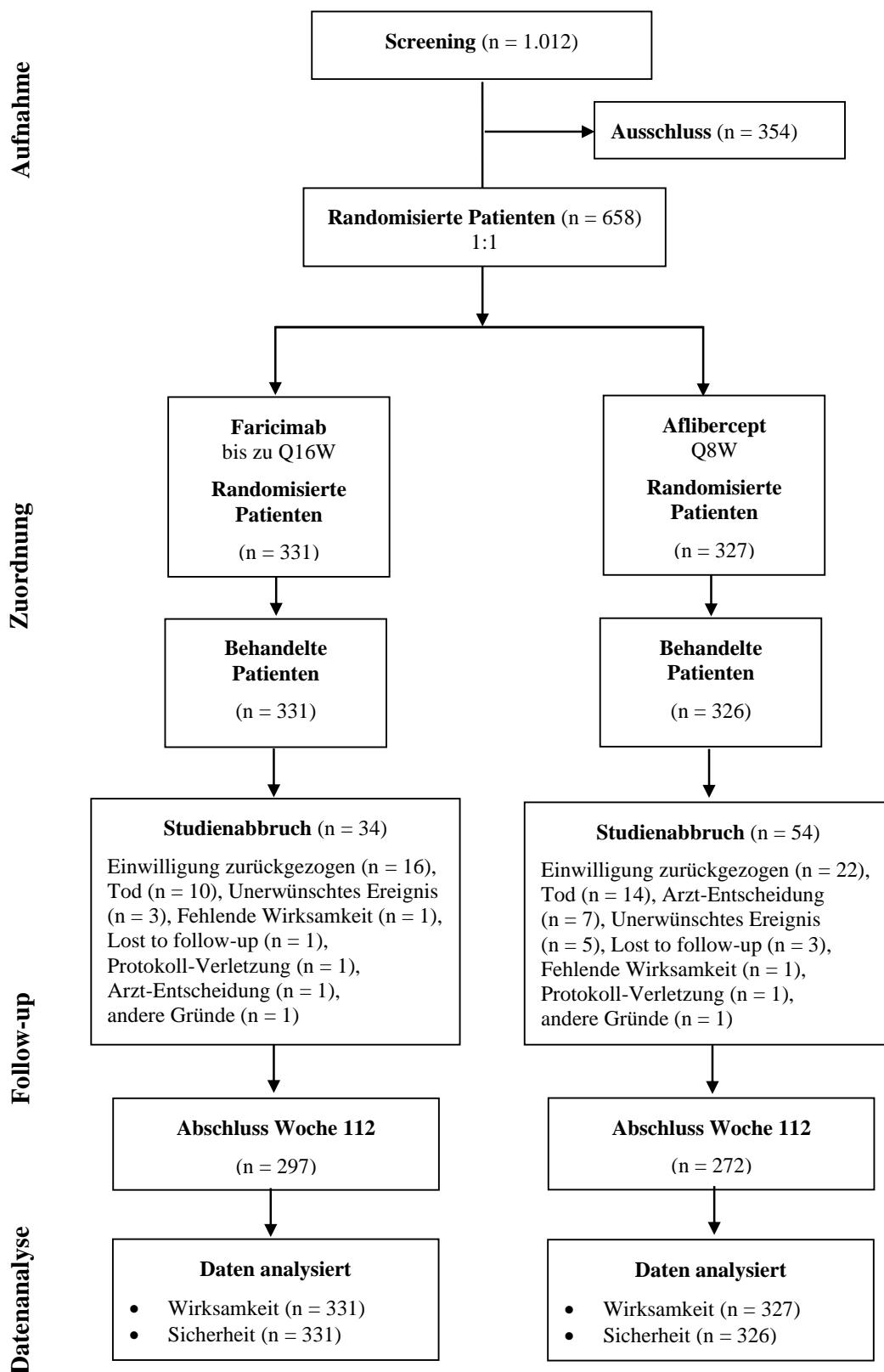


Abbildung 4-6: Patientenfluss in der Studie LUCERNE nach CONSORT (Datenschnitt vom 23.03.2022)

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 4-52 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Anhang 4-G wurde als separates Dokument eingereicht.