

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Faricimab (Vabysmo<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

**Modul 4 A**

*Diabetisches Makulaödem*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.10.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik .....	22
4.2.1 Fragestellung .....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	29
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	31
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	32
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	35
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	65
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	67
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	90
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	92
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT .....	93
4.3.1.3.1.1 Injektionsbedingter Behandlungsaufwand – RCT.....	96
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT .....	102

4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	116
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit – RCT .....	124
4.3.1.3.1.5	Mortalität – RCT .....	132
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	133
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	148
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	149
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	149
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	149
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	149
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	150
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	150
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	152
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	153
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	153
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	153
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	153
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	154
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	154
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	156
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	156
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	156
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	156
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	157
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	157
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	157
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	158
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	158
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	158
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	158
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	160
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	164
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	164
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	164
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	165
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	165
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	165
4.6	Referenzliste.....	166
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>176</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>180</b>

<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>184</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>186</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>190</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>299</b>
<b>Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse .....</b>	<b>331</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suchen nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Faricimab für einen direkten Vergleich .....	15
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suchen nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Faricimab für einen direkten Vergleich .....	27
Tabelle 4-3: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in den Studien RHINE und YOSEMITE in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten in den nutzenbewertungsrelevanten Studienarmen .....	55
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische und allgemeine Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus RCT RHINE und YOSEMITE sowie der gepoolten Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel, nutzenbewertungsrelevante Studienarme der FAS-Population.....	74
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – Okulare Charakteristika (Studienauge) und nicht-okulare Charakteristika zu Studienbeginn aus RCT RHINE und YOSEMITE sowie der gepoolten Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel, nutzenbewertungsrelevante Studienarme der FAS-Population.....	76
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Behandlungsintervall .....	96
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Behandlungsintervall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Anteil der Patienten auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- oder Q16W-Behandlungsintervall bis zu Jahr 2 im Faricimab-Arm aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme.....	98

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 RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme .....	100
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Bestkorrigierte Sehschärfe .....	102
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Bestkorrigierte Sehschärfe in RCT RHINE und YOSEMITE mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	103
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Veränderung der BCVA von Baseline zu Jahr 2 aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme.....	104
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem Gewinn von $\geq 10$ Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2 aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme .....	105
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von $\geq 10$ Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2 vermieden werden kann, aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme.....	105
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zentrale Subfelddicke .....	106
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CST in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Veränderung der CST aus RCT mit Faricimab zu Jahr 2 – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme.....	108
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Abwesenheit des DMÖ .....	110
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abwesenheit des DMÖ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Patienten mit einer Abwesenheit des DMÖ zu Jahr 2 aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme .....	112
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Abwesenheit von intaretinaler Flüssigkeit.....	113
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abwesenheit von IRF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Patienten mit Abwesenheit von IRF über die Zeit aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme.....	115
Tabelle 4-33: Operationalisierung von NEI VFQ-25.....	116
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NEI VFQ-25 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-35: Anteil der Patienten mit Bewertung des NEI VFQ-25 – Gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme .....	118
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 15$ Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen des NEI VFQ-25 über die Zeit aus	

RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme .....	122
Tabelle 4-37: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse .....	124
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme.....	127
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme .....	127
Tabelle 4-40: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – ausgewählte okuläre UE (Studienauge) aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme .....	131
Tabelle 4-41: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – AESI aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme.....	131
Tabelle 4-42: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der gepoolten Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme .....	134
Tabelle 4-43: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen (SBG V Subgruppen) je Endpunkt für die gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme .....	136
Tabelle 4-44: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen (Weitere Subgruppen) je Endpunkt der Domänen Morbidität und PROs für die gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme .....	138
Tabelle 4-45: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen (Weitere Subgruppen) je Endpunkt der Domäne Verträglichkeit für die gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme .....	141
Tabelle 4-46: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests .....	143
Tabelle 4-47: Übersicht Anzahl Interaktionstests (Subgruppen und Studie).....	144
Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen – RCT – Detailanalyse für Subgruppen mit p-Wert des Interaktionstests < 0,05 und > 10 Patienten basierend auf der gepoolten Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme .....	146
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	150
Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	150
Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	151
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	151
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	152
Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	154

Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	154
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	155
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	155
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	157
Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	157
Tabelle 4-60: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	164
Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RHINE .....	190
Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie YOSEMITE .....	245
Tabelle 4-63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RHINE .....	300
Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie YOSEMITE .....	312

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Faricimab .....	65
Abbildung 4-2: Studienschema der Studien RHINE und YOSEMITE .....	83
Abbildung 4-3: Anteil der Patienten auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- oder Q16W- Intervall im Faricimab-Arm an den Studienvisiten 16 bis 96 im 4-wöchentlichen Abstand aus der gepoolten Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme.....	99
Abbildung 4-4: Veränderung der mittleren CST (in $\mu\text{m}$ ) aus der gepoolten Analyse der Studien RHINE/YOSEMITE (FAS-Population), nutzenbewertungsrelevante Studienarme	109
Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie RHINE, globale Studienpopulation, Datenschnitt vom 28.10.2021.....	244
Abbildung 4-6: Patientenfluss der Studie YOSEMITE, globale Studienpopulation, Datenschnitt vom 01.11.2021.....	298

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	Anti-Arzneimittel-Antikörper (Anti-drug-antibodies)
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse event of special interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
Ang-2	Angiopoeitin-2
APTC	Antiplatelet Trialists' Collaboration
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCVA	Bestkorrigierte Sehschärfe (Best corrected visual acuity)
BM	Bruch-Membran
CDE	China Center for Drug Evaluation
CEC	Clinical Events Committee
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CFP	Farbfundusfotografie (Color fundus photography)
CFU	Complete follow up
chir.	Chirurgisch
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
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
CTP	Klinisches Studienprotokoll
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DR	Diabetische Retinopathie
DRS	Diabetic Retinopathy Severity
DRSS	Diabetic Retinopathy Severity Scale

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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)
FU	Follow up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical practice
HbA1c	Hämoglobin A1c
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act
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)
INN	International Non-proprietary Name
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
kard.	Kardial

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KI	Konfidenzintervall
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
n.d.	Nicht durchgeführt
NE	Nicht bewertbar (not evaluable)
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item version
n.i.	Nicht interpretierbar
NPDR	Nicht-proliferative DR
OCT	Optische Kohärenztomographie (Optical coherence tomography)
OCT-A	Optische Kohärenztomographie Angiographie (Optical coherence tomography angiography)
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
PDR	Proliferative diabetische Retinopathie
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patientenberichtetes Ergebnis (Patient reported outcome)
PRP	Panretinale Photokoagulation
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
RBR	Research Biosample Repository

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RCT	Randomized Controlled Trial
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 optische Kohärenztomographie (Spectral domain optical coherence tomography)
SE	Standardfehler (Standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T&E	Treat and Extend
TN	Therapienaiv
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Zeit bis zum Ereignis (Time-to-event)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UWF	Ultraweitwinkel (Ultra wide field)
VA	Sehschärfe (Visual acuity)
vask.	Vaskulär
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular endothelial growth factor)
VEGF(-A)	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (Vascular endothelial growth factor A)
VerfO	Verfahrensordnung
VG	Vorgeschichte
WHO	World Health Organization

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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 einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (1).

##### Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Faricimab zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Aflibercept zu bewerten?

##### Datenquellen

Die Fragestellung wird anhand der Zulassungsstudien RHINE und YOSEMITE beantwortet. Beide Studien sind doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudien der Phase III. Zwischen den beiden identischen Studien wurde keine Heterogenität festgestellt. 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 einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Patienten mit Makulaödem und/oder Visusbeeinträchtigung infolge einer anderen Ursache sowie 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 <sup>a</sup> in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart 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><sup>a</sup> gemäß Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) durch den G-BA; Aflibercept vom pU aus der Liste der ZVT ausgewählt.</p> <p><b>Abkürzungen:</b> CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; DMÖ = Diabetisches Makulaödem; E/A = Einschluss-/Ausschlusskriterium; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; 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 RHINE und YOSEMITE erfolgte anhand der Studienprotokolle, der statistischen Analysepläne (SAP) und der Studienberichte in zwei Schritten: Extraktion bewertungsrelevanter Studiencharakteristika und darauf basierende Bewertung des studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. Durch Zusammenfassung beider Studien auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) liegt Evidenz der Stufe Ia vor. Die Studien sind damit hinreichend für die Kategorie „Beleg“ bei der Ergebnissicherheit.

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

### *Studiendesign und Studienpopulation*

Die beiden Studien RHINE und YOSEMITE sind drei-armige, doppelt-maskierte, aktiv-kontrollierte, randomisierte, multizentrische, globale Studien der Phase III, aus denen die zwei Arme B und C nutzenbewertungsrelevant sind. Im Arm B wurde Faricimab nach einem personalisierten Behandlungsintervall (PTI, Personalised treatment interval)) angewendet und im Arm C wurde Aflibercept alle 8 Wochen (Q8W) angewendet. Das Dosierungsschema in Arm B (Faricimab PTI) entspricht dem zugelassenen Treat and Extend (T&E) -Dosierungsschema (2), während das Q8W-Schema (Arm A) für Faricimab nicht zulassungsrelevant war und daher nicht im Dossier dargestellt ist. Bei der Darstellung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT, Randomized controlled trial) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1) wird der Arm B als Faricimab-Arm und der Arm C als Aflibercept-Arm bezeichnet.

### Studienarm B – Faricimab PTI

Die Anzahl der intravitrealen (IVT) -Injektionen von Faricimab, die den Patienten im PTI-Arm verabreicht wurden, variierte. Das Schema bestand aus mindestens 4 initialen IVT-Injektionen (6,0 mg Faricimab alle 4 Wochen [Q4W] bis Woche 12), gefolgt von Erhaltungsinjektionen, die in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität individuell angepasst wurden (6,0 mg Faricimab zwischen Woche 16 und Woche 96).

### Studienarm C – Aflibercept Q8W

Die Behandlung bestand aus 5 initialen IVT-Injektionen (2,0 mg Aflibercept Q4W bis Woche 16), gefolgt von Erhaltungsinjektionen, die alle 8 Wochen verabreicht wurden (2,0 mg Aflibercept Q8W zwischen Woche 20 und Woche 96).

### Studienvisiten

Alle 3 Behandlungsarme (Faricimab Q8W, Faricimab PTI und Aflibercept Q8W) behielten die Q4W Studienvisiten während der 100-wöchigen Studiendauer bei.

### Scheinbehandlung

Um die Maskierung der randomisierten Behandlungsarme zu erhalten, wurde bei den Patienten aller drei Behandlungsgruppen eine Scheinbehandlung bei den Studienvisiten durchgeführt, wenn sie nicht mit Faricimab oder Aflibercept entsprechend dem Behandlungsplan ihres Studienarms behandelt werden. 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***

Bei Diabetes mellitus-Patienten ist das DMÖ ursächlich für einen Verlust der Sehkraft bis hin zur Erblindung. Mit vorhandenen Arzneimitteln, die auf Inhibition des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF, Vascular endothelial growth factor) basieren, wird die Sehfähigkeit verbessert, allerdings ist die Wirkdauer einer Injektion 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, dem zeitlichen, finanziellen und organisatorischen Aufwand für die Patienten und die Begleitpersonen sowie der Organisation der Behandlung von Grund- und Begleiterkrankung(en). Diese Barrieren führen dazu, dass nur etwa die Hälfte der Patienten mit einem DMÖ ihre IVT anti-VEGF-Therapie gemäß des Behandlungsplans einhalten, und unvollständige Behandlungen führen zum erneuten Verlust der durch die initiale Behandlung gewonnenen Sehkraft.

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.

Der Zusatznutzen von Faricimab beim DMÖ wird gegenüber der ZVT Aflibercept anhand der zwei doppelt-maskierten, multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Parallelgruppenstudien der Phase III – RHINE und YOSEMITE – abgeleitet. 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 Bewertung 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. Zum Ableiten des Zusatznutzens wird der Faricimab PTI-Arm herangezogen. Zwischen den beiden identischen Studien wurde keine Heterogenität festgestellt. 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. Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Faricimab werden die Ergebnisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse zu Jahr 2 in Abschnitt 4.3.1.3 herangezogen.

## **Injektionsbedingter Behandlungsaufwand**

### ***Behandlungsintervall***

Im Faricimab-Arm erreichte nach 2 Jahren ein Anteil von 78,1 % der Patienten ein Behandlungsintervall von 12 Wochen oder länger. Für Aflibercept ist aus der VIOLET-Studie bekannt, dass im Aflibercept T&E-Arm nur 40,8 % der Patienten ein Intervall von 12 Wochen oder länger erreichen. Dies bedeutet, dass Faricimab für einen größeren Anteil der Patienten eine Intervallverlängerung auf 12 Wochen oder länger ermöglicht. 62,4 % der Patienten erreichten unter Faricimab sogar ein Behandlungsintervall von 16 Wochen. 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 (61,8 %) dieses auch über einen langen Zeitraum beibehalten kann.

Im Faricimab-Arm erreichte nach 1 Jahr ein Anteil von 72,6 % der Patienten ein Behandlungsintervall von 12 Wochen oder länger. Die Fachinformation von Aflibercept sieht zu diesem Zeitpunkt eine Q8W-Dosierung vor (3). Dies bedeutet, dass nach 1 Jahr lediglich Faricimab eine Intervallverlängerung erlaubt. 51,9 % der Patienten erreichten sogar bereits nach 1 Jahr unter Faricimab ein Behandlungsintervall von 16 Wochen, was im Vergleich zu Aflibercept eine enorme Reduktion des Behandlungsaufwands bedeutet.

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 der Sehfähigkeit 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 Behandlungserfolgs ausschlaggebend ist. Die Verlängerung der Therapieintervalle kann die Therapieadhärenz erleichtern und damit einen langfristigen Erhalt der Sehfähigkeit ermöglichen. Daraus ergibt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

## **Morbidität**

### ***Bestkorrigierte Sehschärfe***

In den beiden Nicht-Unterlegenheitsstudien RHINE und YOSEMITE 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”, “Anteil der Patienten mit Abwesenheit des DMÖ” und “Anteil der Patienten mit Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit”***

Alle ergänzenden Morbiditätsendpunkte zeigen signifikante Vorteile unter Faricimab. Faricimab führt zu einer schnelleren und stärkeren Reduktion der zentralen Subfelddicke (CST, Central subfield thickness) als Aflibercept und mehr Patienten erreichen eine Abwesenheit des DMÖ sowie die Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit (IRF). In der Gesamtschau stellen die ergänzenden Morbiditätsendpunkte eine in hohem Maße klinisch relevante Reduktion der Flüssigkeit und Wiederherstellung der physiologischen Anatomie dar,

da sie eine Stabilisierung der Erkrankung zeigen und den Behandlungserfolg von Faricimab dokumentieren.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Faricimab zeigt eine gegenüber Aflibercept vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen als Anteil der Patienten mit einer  $\geq 15$ -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 Unterschiede 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 Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Bei Diabetes mellitus-Patienten ist das DMÖ ursächlich für einen Verlust der Sehkraft bis hin zur Erblindung. Mit vorhandenen Arzneimitteln, die auf der VEGF-Inhibition basieren, wird die Sehfähigkeit verbessert, allerdings ist die Wirkdauer einer Injektion 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 nach 2 Jahren für 78,1 % der Patienten eine Intervallverlängerung auf 12 Wochen oder länger,

- ermöglicht nach 2 Jahren für 62,4 % 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 nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. Der Zusatznutzen wurde über zwei randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien gezeigt, die auf Basis von IPD zusammengefasst wurden. Die Ergebnissicherheit wird aufgrund der Aussagekraft der Nachweise als Beleg eingeschätzt.

Faricimab zeigt damit einen **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

## 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 Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ erstmalig ein bi-spezifischer Antikörper als neue Therapieoption zur Verfügung, der im Gegensatz zu bisherigen anti-vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A, Vascular endothelial growth factor A) -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 einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zur ZVT zu bewerten?

Die dargestellte Analyse zielt auf die Untersuchung der Fragestellung und die Quantifizierung des Zusatznutzens mit Hilfe von Methoden der evidenzbasierten Medizin ab. Die Fragestellung wurde anhand folgender Kriterien zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens festgelegt:

**Patientenpopulation**

Für die Bewertung von Faricimab werden erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ betrachtet (1).

**Intervention**

Die zu bewertende Intervention für die Darstellung des Nutzens und des Nachweises des Zusatznutzens umfasst entsprechend der Fachinformation eine zulassungskonforme Dosierung von 6,0 mg Faricimab verabreicht als IVT-Injektion. Laut Fachinformation kann Faricimab zur Behandlung eines DMÖ wie folgt eingesetzt werden:

- Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg, angewendet als IVT-Injektion Q4W für die ersten 4 Dosen. Anschließend wird die Behandlung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität (T&E) individuell angepasst. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und/oder visuellen Befunde des Patienten kann das Dosierungsintervall in Schritten von Q4W auf bis zu 16 Wochen (Q16W) verlängert werden. Wenn sich die anatomischen und/oder visuellen Befunde ändern, ist das Behandlungsintervall entsprechend anzupassen und eine Intervallverkürzung ist vorzunehmen, wenn sich anatomische und/oder visuelle Befunde verschlechtern (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (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 am 03.05.2021 statt, G-BA Beratungsanforderung 2021-B-044 (4–6). Im Rahmen des Beratungsgesprächs wurde vom G-BA für den Nachweis eines Zusatznutzens die folgende ZVT festgelegt:

- Ranibizumab oder Aflibercept

Roche stimmt der vom G-BA bestimmten ZVT zu und zieht für die Nutzenbewertung die Therapie mit Aflibercept als ZVT heran.

**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 des DMÖ
  - Anteil der Patienten mit Abwesenheit von IRF

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Anteil der Patienten mit einer  $\geq 15$ -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 einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ (1).

### **Intervention**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet soll Faricimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ zulassungskonform in einer Dosierung von 6,0 mg IVT gemäß Fachinformation verabreicht werden (1):

- Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg, angewendet als IVT-Injektion Q4W für die ersten 4 Dosen. Anschließend wird die Behandlung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität (T&E) individuell angepasst. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und/oder visuellen Befunde des Patienten kann das Dosierungsintervall in Schritten von bis zu 4 Wochen auf bis zu Q16W verlängert werden. Wenn sich die anatomischen und/oder visuellen Befunde ändern, ist das Behandlungsintervall entsprechend anzupassen und eine Intervallverkürzung ist vorzunehmen, wenn sich anatomische und/oder visuelle Befunde verschlechtern (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (1).

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

### **Vergleichstherapie**

Der Zusatznutzen von Faricimab wird über den Vergleich zu einer der beiden vom G-BA als ZVT festgelegten Wirkstoffe dargestellt und quantifiziert. Die Vergleichstherapie ist die vom G-BA am 03. Mai 2021 im Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2021-B-044 festgelegte ZVT (4):

- Ranibizumab oder Aflibercept

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 in einem zugelassenen Dosierungsschema eingesetzt wird.

### **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 (5). 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:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit

### **Studientyp**

Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich RCT zur Darstellung des Zusatznutzens berücksichtigt, da klinische Studien mit diesem Design der Evidenzgrad 1 zugeordnet wird (7) (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 Verfahrensordnung (5)).

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 Aflibercept 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 einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Patienten mit Makulaödem und/oder Visusbeeinträchtigung infolge einer anderen Ursache sowie 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 <sup>a</sup> in der zugelassenen Dosierung und Anwendungsart 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
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	

<sup>a</sup> gemäß Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) durch den G-BA; Aflibercept vom pU aus der Liste der ZVT ausgewählt.  
**Abkürzungen:** CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; DMÖ = Diabetisches Makulaödem; E/A = Einschluss-/Ausschlusskriterium; pU = pharmazeutischer Unternehmer; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie

### 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 (8). Die vollständigen Suchstrategien sind inklusive der Trefferzahl in Anhang 4-A dargestellt.

Die bibliografische Literaturrecherche identifizierte insgesamt zwei geeignete, direkt mit der ZVT Aflibercept vergleichende Studien: die RCT RHINE und YOSEMITE. Die Ergebnisse der systematischen Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Da direkt vergleichende Studien gegenüber der ZVT Aflibercept vorliegen, 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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](http://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.

Für die über die systematischen Suchen in Literaturdatenbanken und Studienregistern identifizierten Einträge wurde eine Suche nach Ergebnisberichten im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Für die in Abschnitt 4.3.1.1.1, Tabelle 4-4 angegebenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurde am 08.08.2022 eine Suche auf der Website des G-BA durchgeführt.

---

<sup>1</sup> 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

Die Website des G-BA wurde mittels des Suchfelds nach allen Namen und Nummern der bereits zuvor als relevant identifizierten Studien RHINE und YOSEMITE 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-B). Die Selektion anhand der einzelnen relevanten Endpunkte fand auf Volltextbasis statt. Beide Schritte wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. 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 der eingeschlossenen Studien RHINE und YOSEMITE erfolgte anhand der Studienprotokolle, der SAP und der Studienberichte in zwei Schritten: Extraktion bewertungsrelevanter Studiencharakteristika und darauf basierende Bewertung des studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.

**A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Studienpersonals und des untersuchenden Prüfpersonals

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind tabellarisch in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zusammengefasst.

### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

#### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT erfolgte entsprechend der durch den CONSORT-Statements vorgegebenen Standards. Auf Basis der Angaben in Studienprotokoll, Analyseplan, Studienbericht inklusive eventueller Addenda und zusätzlicher Analysen wurden alle Informationen zum Studiendesign und zu den

---

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

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

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

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 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 eingeschlossenen 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 RHINE und YOSEMITE 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 100 Wochen. Die primäre Analyse wurde durchgeführt, sobald alle Patienten entweder die Studie bis zur Woche 56 (Jahr 1) abgeschlossen hatten oder vor der Woche 56 aus der Studie ausgeschieden waren, je nachdem, was später der Fall war. Die finale Analyse erfolgte, sobald alle entweder die Studie bis zur Woche 100 (Jahr 2) abgeschlossen hatten oder frühzeitig aus der Studie ausgeschieden waren. Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Faricimab zum Zeitpunkt der finalen Analyse zu Jahr 2 in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt. Die Ergebnisse für das 1. Jahr werden ergänzend im Anhang 4-G gezeigt und werden nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

### **Populationen**

Die Studienpopulationen der RCT RHINE und YOSEMITE umfassen erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ und entsprechen den Einschlusskriterien zur Studienelektion.

Im Folgenden sind die Analysepopulationen der beiden Phase-III-Studien RHINE und YOSEMITE definiert, die in Abschnitt 4.3.1.1.5 als relevante RCT identifiziert wurden. Dabei wird auf die präspezifizierten und für die Nutzenbewertung relevanten Populationen Full-Analysis-Set (FAS) (Wirksamkeitsendpunkte) und Safety-Evaluable (Verträglichkeitsendpunkte) eingegangen.

#### ***Für die Nutzenbewertung 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 RHINE und YOSEMITE berichteten 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 erhaltenen Behandlung wie folgt zugeordnet:

- Wenn ein Patient als einzige aktive Behandlung am Studienauge Aflibercept erhielt, war die Behandlungsgruppe des Patienten Aflibercept Q8W.

- Wenn ein Patient als einzige aktive Behandlung am Studienauge Faricimab erhielt, war die Behandlungsgruppe des Patienten wie randomisiert, wenn der Patient in einen der Faricimab-Arme randomisiert worden war. Andernfalls war die Behandlungsgruppe des Patienten Faricimab Q8W.
- Wenn der Patient eine Kombination verschiedener aktiver Behandlungen am Studienauge erhielt (Faricimab und Aflibercept), war die Behandlungsgruppe des Patienten wie randomisiert.

### ***Für die Nutzenbewertung berücksichtige Studienarme***

In den Studien RHINE und YOSEMITE wurde Faricimab in den Studienarmen A und B in zwei unterschiedlichen Dosierungsschemata untersucht (Arm A: Q8W, Arm B: PTI). Entsprechend der Fachinformation wird Faricimab nach dem Dosierungsschema angewendet, das in Arm B untersucht wurde. Daher wird auch nur der Arm B (im Folgenden als Faricimab-Arm bezeichnet) als relevant für die Nutzenbewertung angesehen und für die vergleichenden Analysen mit Arm C (Aflibercept-Arm) berücksichtigt.

### ***Für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigte Populationen***

#### ***China-Erweiterungskohorte***

Aufgrund der Erwartung, dass die Rekrutierung in China mehr Zeit in Anspruch nehmen würde, wurde eine erweiterte China-Einschlussphase geplant. Damit konnten nach Abschluss der globalen Rekrutierungsphase zusätzliche Patienten eingeschlossen werden, um eine ausreichende Patientenzahl zu generieren, die eine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet in China unterstützen sollte. Dazu plante der Sponsor in der Studie RHINE insgesamt etwa 120 Patienten (globale und chinesische Rekrutierungsphase) an 15 Studienzentren auf dem chinesischen Festland einzuschließen. Diese China-Erweiterungskohorte umfasst alle auf dem chinesischen Festland sowie die in Taiwan und Hongkong eingeschlossenen Patienten.

Aufgrund der längeren Rekrutierungsphase liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch keine Daten für die China-Erweiterungskohorte vor. Die 1-Jahresdaten werden frühestens 2023 erwartet. Daher werden die Ergebnisse dieser Kohorte für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens nicht herangezogen. Alle chinesischen Patienten, die während der globalen Einschlussphase rekrutiert wurden, sind in der primären Analyse eingeschlossen worden.

### **Patientencharakteristika**

Die folgenden demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika wurden in den Studien RHINE und YOSEMITE 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 DMÖ Diagnose
- Baseline BCVA- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Buchstaben Score (Stratifikationsfaktor)
- Baseline CST
- Ischämische Nicht-Perfusion der Makula
- Makula Leckage
- Vorherige anti-VEGF-Behandlung (Stratifikationsfaktor)
- Zeit seit der letzten anti-VEGF-Behandlung bei zuvor behandelten Patienten
- Baseline Status der Diabetischen Retinopathie (DR)

### *Nicht-okulare Charakteristika*

- Diabetes mellitus-Typ (Typ-1 oder Typ-2)
- Hämoglobin A1c (HbA1c)-Wert

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

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Gemäß der aktuellen VerFO des G-BA (5. Abschnitt: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach §§ 35a und 35b SGB V, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) sollen für den Nachweis des Zusatznutzens eines Arzneimittels patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, welche eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität abbilden (5).

Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse zu den folgenden patientenrelevanten Endpunkten berichtet:

- Injektionsbedingter Behandlungsaufwand
  - Jeweiliger Anteil der Patienten im Faricimab-Arm auf einem Q4W-, Q8W-, alle 12 Wochen (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  $\geq 10$  Buchstaben
    - Anteil der Patienten, bei denen eine Verschlechterung um  $\geq 10$  Buchstaben vermieden werden kann
  - Ergänzende Morbiditätsendpunkte
    - Veränderung der CST
    - Anteil der Patienten mit Abwesenheit des DMÖ
    - Anteil der Patienten mit Abwesenheit von IRF
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Anteil der Patienten mit einer  $\geq 15$  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 Studienaue und Nicht-Studienaue)
- Okulare SUE (nach Studienaue und Nicht-Studienaue)
- Spezifische Verträglichkeit
  - Ausgewählte okulare UE (nach Studienaue und Nicht-Studienaue)
  - 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. Daten aus der Studie von Weiss et al. 2018 bestätigen, dass geplante Therapietermine – unabhängig von der Therapiestrategie – von DMÖ-Patienten oft nur unzureichend wahrgenommen werden. Hauptursache verpasster Behandlungen in dieser Studie waren Begleiterkrankungen, und es zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Therapieadhärenz und Erhalt der gewonnenen Sehschärfe. Daher ist eine längere Wirkdauer von IVT-Interventionen von großer Bedeutung für den Therapieerfolg in dieser relativ alten und morbiden Patientenpopulation (9).

Neben Alter und Komorbiditäten sind vor allem auch schwerwiegende Nebenwirkungen der Therapie und die Anzahl an Vor- und Kontrollbehandlungen sowie die Länge der Behandlung als Risikofaktoren für eine geringe Therapieadhärenz beschrieben (10, 11). 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 (11, 12). Die Therapiebelastung kann sich in einer mit der IVOM-assoziierten Angst, in Einschränkungen der Unabhängigkeit und Selbstständigkeit durch Fahruntauglichkeit und Abhängigkeit von Fremdhilfe widerspiegeln (13–15). 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, Komplikationen oder Nebenwirkungen wie z. B. okulare Entzündungen bezieht (16).

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. 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. 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 (17). 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 (18).

Die Veränderung der BCVA wird von den Zulassungsbehörden (EMA, Food and Drug Administration [FDA]) als Wirksamkeitsendpunkt für die Zulassung mit einer minimalen von Patienten wahrnehmbaren Veränderung von mindestens zehn ETDRS-Buchstaben gegenüber Baseline akzeptiert (19, 20). 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 (19, 21–23). 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  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben ist analog zu der Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  Buchstaben 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. Verschlechterung der Sehschärfe akzeptiert (24). Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Aflibercept wurde die in den herangezogenen klinischen Studien VISTA und VIVID erhobene BCVA vom IQWiG und vom G-BA als patientenrelevant akzeptiert (21, 24).

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 der BCVA für das vorliegende Anwendungsgebiet bestätigt (21, 23).

### ***Ergänzende Morbiditätsendpunkte***

#### *Zentrale Subfelddicke (CST), Abwesenheit des DMÖ und Abwesenheit von IRF*

Die CST ist definiert als Abstand zwischen der internen Grenzmembran (ILM, Internal limiting membrane) und der Bruch-Membran (BM). Die Erfassung der Abwesenheit der DMÖ wird durch das Erreichen eines prädefinierten CST-Wertes ( $CST < 325 \mu\text{m}$  für Spectralis Spektraldomänen optische Kohärenztomographie (SD-OCT, Spectral domain optical coherence tomography) oder  $< 315 \mu\text{m}$  für Cirrus SD-OCT oder Topcon SD-OCT) definiert. 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 des DMÖ regelhaft angewendet. Dabei sind insbesondere die Bestimmung der CST, die Abwesenheit des DMÖ sowie die Beurteilung der IRF von hoher klinischer Relevanz und werden daher ergänzend dargestellt.

Der CST-Wert dient der quantitativen und qualitativen Beurteilung der Ödem-Ausprägung und -Lokalisation. Eine aktuelle Studie zeigt, dass DMÖ-Patienten mit starken Schwankungen in der CST schlechtere Ergebnisse in der Sehschärfe haben (25).

Ebenso ist die Beurteilung des Vorhandenseins eines klinisch signifikanten DMÖ (Grenzwert  $CST \geq 325 \mu\text{m}$ ) von hoher klinischer Relevanz hinsichtlich der weiteren Therapiesteuerung. Der Schwellenwert für die Diagnose eines DMÖ im SD-OCT wird üblicherweise definiert als die mittlere OCT (maschinenspezifisch) -gemessene Dicke von normativen Augen einer Person mit Diabetes ohne Makulaödem plus zwei Standardabweichungen (SD, Standard deviation) und wurde für die Indikation validiert (26, 27). Der Grenzwert von  $\geq 325 \mu\text{m}$  war auch als eines der Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studien RHINE und YOSEMITE als Kriterium für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Makulaödems formuliert.

Das Vorhandensein von retinaler Flüssigkeit ist ein Hinweis auf eine Krankheitsaktivität. Langfristig führt eine Nichtbehandlung der Erkrankung bei Anwesenheit von retinaler Flüssigkeit zu einer Verschlechterung der Sehschärfe (28, 29). Insbesondere bei der Weiter- bzw. Wiederbehandlung eines DMÖ sollte die Anwesenheit von retinaler Flüssigkeit als frühes Anzeichen einer Erkrankung berücksichtigt werden und insbesondere die Anwesenheit von IRF, da diese zu einem neurosensorischen Funktionsmangel und einer zystischen Degeneration der Netzhaut mit resultierendem Sehverlust führt (30–33). Die genaue Quantifizierung der intraretinalen Flüssigkeitsextravasation ist darüber hinaus auch eine wichtige Voraussetzung für die Beurteilung der fovealen Ödem-Beteiligung und dient als Grundlage für eine adäquate Therapie-Steuerung (18, 34–36).

***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 Studienendpunkts (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 (12). Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird von der EMA als sekundärer Endpunkt in klinischen Studien ausdrücklich empfohlen. Gemäß Kapitel 5 §3 Abs. 1 Verfo des G-BA ist eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität direkt als patientenrelevant einzustufen (5).

Der NEI VFQ-25 ist ein validiertes Messinstrument zur Erhebung der mit der Sehkraft verbundenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei vielen chronischen Augenerkrankungen, einschließlich des DMÖ (37–40). Der Fragebogen besteht aus 25 Fragen, welche die Grundlage für elf Subskalen darstellen, aus denen sich ein Gesamtscore berechnen lässt (39, 41). Durch seine Verwendung in klinischen Studien können alltagsrelevante Sehbeeinträchtigungen der Patienten abgebildet werden, die durch verschiedene Augenerkrankungen verursacht werden. In der IQWiG-Dossierbewertung des Wirkstoffes Aflibercept in der Indikation DMÖ wurde die Auswertung des NEI VFQ-25 Gesamtscores als Parameter bezeichnet, welcher das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität adäquat abbildet (24). Für die Studien RHINE und YOSEMITE wurde eine Responderanalyse des NEI VFQ-25 Gesamtscore mit einem Schwellenwert von  $\geq 4$  Punkten Verbesserung von Baseline zu Jahr 1 als Responder-Analyse prädefiniert. Zur Bestimmung einer klinisch relevanten Veränderung wird die  $\geq 15\%$  Änderung der Skalenspannweite als vom IQWiG anerkanntes Maß als adäquat bewertet und daher im Dossier zur Auswertung herangezogen (7). Die Responder-Analysen mit dem prädefinierten Wert von  $\geq 4$  Punkten Verbesserung werden ergänzend im Anhang 4-G dargestellt.

***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 der 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 oder nicht schwere 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 sehr bedeutsamen 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 daher im Allgemeinen nicht als separater Endpunkt erhoben.

In den relevanten RCT RHINE und YOSEMITE 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 Ableitung des Zusatznutzens werden die Studien RHINE und YOSEMITE herangezogen. Im Folgenden werden die verwendeten statistischen Methoden für die beiden Einzelstudien beschrieben. Zwischen den beiden identischen Studien wurde keine Heterogenität festgestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Dementsprechend bezieht sich das Dossier auf die Ergebnisse der gepoolten Analysen (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 zu Tag 1 ( $\geq 64$  Buchstaben vs.  $< 64$  Buchstaben), vorherige IVT anti-VEGF-Therapie (Ja vs. Nein) und geografische Region (Vereinigte Staaten 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 geplante 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. Das MMRM-Modell ging von einer unstrukturierten Kovarianzmatrix aus. 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 B (Faricimab PTI) vs. Arm C (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 100 in die Analyse ein. Die Veränderung zu Baseline wird gemittelt über die Zeitpunkte Woche 92, 96 und 100 berechnet.

#### ***Jahr 1:***

Alle Visiten, in denen Daten zu den entsprechenden Endpunkten erhoben wurden, gingen bis einschließlich zu Woche 56 in die Analyse ein. Die Veränderung zu Baseline wird gemittelt über die Zeitpunkte Woche 48, 52 und 56 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 (7). Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem RR. 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 Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Mortalität 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<sup>®</sup> und der Prozedur GENMOD durchgeführt.

#### *Jahr 2:*

Es wurden zunächst der Mittelwert des Parameters der Patienten an den entsprechenden Zeitpunkten (Woche 92, 96 und 100) 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 48, 52 und 56) 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 100 (Woche 56) 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 (7) 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.

#### *Jahr 1:*

Es wurden alle UE, die bis einschließlich Woche 56 erhoben wurden, analysiert.

#### ***Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)***

Für die Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant waren, wurden Tests auf Interaktionen durchgeführt. Die Interaktionstests für das RR wurden in SAS<sup>®</sup> mit Hilfe des Verfahrens PROC GENMOD durchgeführt, die p-Werte wurden mittels eines Likelihood Ratio-Tests auf Interaktion des Behandlungseffekts in einem logistischen Modell berechnet. Subgruppenkategorien wie „Missing“ oder „Unknown“ wurden für die Berechnung des p-Wertes ausgeschlossen. Die Effektschätzer in den Subgruppenkategorien wurden in SAS<sup>®</sup> berechnet, indem die Subgruppen mit einem BY Statement in das jeweilige Modell ergänzt wurden.

Für eine belastbare Analyse über mögliche Unterschiede der Behandlungseffekte bei verschiedenen Subgruppen muss eine ausreichend hohe Patientenzahl vorhanden sein. Daher wurden Subgruppen und entsprechende Tests auf Interaktion nur dann in den kombinatorischen Überlegungen berücksichtigt, wenn die Subgruppenkategorien über alle Studienarme hinweg jeweils mindestens zehn Patienten umfassen und jeweils mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> 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 verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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 (5, 7). Das vorliegende Dossier basiert auf zwei RCT (RHINE und YOSEMITE), 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 RHINE und Studie YOSEMITE) 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 auf Basis von IPD gepoolte Analyse wurde über einen separaten SAP präspezifiziert. Die Ergebnisse der gepoolten Analyse sind in der Summary of Clinical Efficacy (SCE) und der Summary of Clinical Safety (SCS) zusammengefasst.

Unterschiede zwischen den Studien bestehen in folgenden Punkten:

- Erweiterungskohorten

---

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

In der Studie RHINE wurde eine China-Erweiterungskohorte gemäß Studienprotokoll präspezifiziert. In der Studie YOSEMITE war ursprünglich die Rekrutierung einer Japan-Erweiterungskohorte präspezifiziert, da aufgrund einer zu erwartenden längeren Rekrutierungsphase für diese Länder weitere Patienten rekrutiert werden sollten, um eine ausreichende Anzahl an Patienten für die Zulassung sicherzustellen. Die in der Studie YOSEMITE geplante Japan-Erweiterungskohorte wurde letztlich nicht implementiert, da alle für die lokalen regulatorischen Anforderungen notwendigen Patienten aus Japan bereits während der globalen Rekrutierungsphase in die Studie eingeschlossen wurden. Alle Patienten, die während der globalen Rekrutierung in diesen Ländern in die Studie aufgenommen wurden, wurden gemäß SAP in die Hauptanalyse aufgenommen. Für die Studie RHINE hingegen wurde die Erweiterungskohorte wie präspezifiziert implementiert. Aufgrund der längeren Rekrutierungsphase liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch keine Daten für die China-Erweiterungskohorte vor. Die 1-Jahresdaten werden frühestens 2023 erwartet. Daher werden die Ergebnisse dieser Kohorte für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens nicht herangezogen. Die Auswertung der Kohorte erfolgt gemäß SAP als separate Analyse und umfasst alle Patienten, die in China während der globalen Phase und Erweiterungsphase aufgenommen wurden. Da die China-Erweiterungskohorte separat ausgewertet wird, hat dies keine Konsequenzen für die Vergleichbarkeit der Studien RHINE und YOSEMITE und damit auch keinen Einfluss auf die Durchführbarkeit einer gepoolten Analyse.

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. Forest-Plots sind im Anhang 4-G 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 dargestellt. Die präsentierten Ergebnisse basieren auf zwei RCT (RHINE und YOSEMITE), denen ein identischer Prüfplan zugrunde lag.

Die Ergebnisse sind auf den Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Dies gilt für alle Endpunkte.

### **Subgruppenanalysen im Rahmen der gepoolten Analyse**

Die oben festgelegten Hauptanalysen wurden für die einzelnen Subgruppenkategorien wiederholt und jeweils gepoolt zusammengefasst. Hinsichtlich der Berechnung wurde dabei analog zur Beschreibung in Abschnitt 4.2.5.2 vorgegangen.

Zur Bewertung der Homogenität wird – bei der Verwendung von IPD – jeweils der p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) berechnet und dargestellt. In einem weiteren Schritt wird der p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-subgroup) unter Verwendung von IPD dargestellt.

### 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 RHINE und YOSEMITE 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.*

Nachfolgend werden die ergänzenden Analysen für die patientenrelevanten Endpunkte beschrieben. Die Operationalisierung wird in Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben. Für die ergänzenden Analysen wurden Subgruppenanalysen nicht in Abschnitt 4.3.1.3.2 aufgeführt.

### Analysen zu Jahr 1

Die Hauptanalysen für die unter Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte stellen die Analysen zu Jahr 2 bzw. über die Zeit (bis zu Woche 100) dar. Analog zu der jeweils dargestellten Operationalisierung der Analysen zu Jahr 2 bzw. über die Zeit (bis zu Woche 100) wurden Analysen zu Jahr 1 bzw. über die Zeit (bis zu Woche 56) durchgeführt. Die Ergebnisse für das 1. Jahr werden ergänzend im Anhang 4-G gezeigt und werden nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

### BCVA

Gemäß SAP wurde eine Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit einem Buchstaben Gewinn von  $\geq 15$  Buchstaben, respektive  $\geq 10$  Buchstaben jeweils als sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Weiterhin wurde jeweils eine Responderanalyse zum Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von  $\geq 15$ , respektive  $\geq 10$  Buchstaben vermieden werden kann, als sekundäre Endpunkte präspezifiziert. Die Analysen zu Verbesserung von  $\geq 10$  Punkten, respektive Vermeidung des Verlusts von  $\geq 10$  Buchstaben sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 dargestellt. Die Ergebnisse der Analysen zur MID von 15 Punkten befinden sich im Anhang 4-G.

### **NEI VFQ-25**

Die mittlere Veränderung der Scores des NEI VFQ-25 über die Zeit wurde mittels MMRM-Modell untersucht. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS® und der Prozedur PROC MIXED durchgeführt. Eine weitere Darstellung der mittleren Veränderung der Scores über die Zeit (bis zu Woche 100) erfolgte anhand von Mittelwert-Plots (Mean Plots). Abgebildet wurde dabei der mittlere Score (mitsamt 95 %-KI) der Patienten, die an der entsprechenden Visite einen Wert haben. Ergebnisse der MMRM-Analysen und Mean Plots befinden sich in Anhang 4-G.

Gemäß SAP wurde eine Responder-Analyse für den NEI VFQ-25 Composite Score und der Subskalen mit einer Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten als explorativer Endpunkt präspezifiziert. Die Hauptanalyse stellt, entsprechend den aktuellen Vorgaben in der Modulvorlage, die Verbesserung von  $\geq 15$  Punkten über die Zeit dar (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Ergebnisse der präspezifizierten Responder-Analyse mit einer MID von 4 Punkten befinden sich als ergänzende Analyse im Anhang 4-G.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

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

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nach klinischem Studienprotokoll und SAP vorgesehene Subgruppen werden im Rahmen der CONSORT-Tabelle detailliert beschrieben (siehe dazu Tabelle 4-61 und Tabelle 4-62).

Subgruppenanalysen wurden für sämtliche Hauptanalysen der patientenrelevanten Endpunkte, die für die Bewertung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.3.1.3.2 herangezogen werden, dargestellt. Die Hauptanalysen beziehen sich auf die FAS-Population bzw. auf die Verträglichkeits (Safety-Evaluable)-Population für die Verträglichkeitsendpunkte und die für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkte. Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit beziehen sich auf alle UE, moderate UE, schwere UE, SUE, UE mit Todesfolge sowie Behandlungsabbruch aufgrund eines UE.

Subgruppen und mögliche Effektmodifikationen wurde im vorliegenden Dossier hinsichtlich folgender Aspekte betrachtet:

- I. Untersuchte Subgruppen mit Rationale für deren Auswahl
- II. Identifizierung von Subgruppen mit konsistenten Effekten, Herleitung via kombinatorischer Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen
- III. Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die signifikante Interaktionstests liefern (konsistenter Effekt)

### **Untersuchte Subgruppen mit Rationale**

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes von Faricimab im Vergleich mit Aflibercept zu erhalten, wurden im vorliegenden Dossier Subgruppen gemäß den aufgeführten Merkmalen analysiert bzw. potenzielle Effektmodifikatoren für die patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erläutert. Als Subgruppenmerkmale wurden zum einen die im Studienprotokoll definierten und bei der Randomisierung angewandten Stratifikationsfaktoren berücksichtigt, zum anderen alle zusätzlich im Protokoll und SAP für Subgruppenanalysen präspezifizierten Variablen für demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika als auch prognostisch und/oder prädiktiv relevante Parameter. Als Parameter für die Schwere der Erkrankung wurde der Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score herangezogen. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit wurden nur die nach SGB V relevanten Subgruppen Alter, Geschlecht, geografische Region und Schwere der Erkrankung anhand des Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Damit ergeben sich folgende Subgruppen für die Studien RHINE und YOSEMITE :

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Altersgruppe (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geografische Region (Asien-Pazifik, Europa, Amerika); *Stratifikationsfaktor*
- Ethnie (asiatisch, kaukasisch, andere, unbekannt)
- Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score (< 64 Buchstaben, ≥ 64 Buchstaben); *Stratifikationsfaktor*
- Baseline DR-Schwere (< 47, 47–53, > 53 und ≤ 53, > 53)
- Baseline HbA1c-Wert (≤ 8%, > 8%)
- Vorangegangene IVT anti-VEGF-Therapie (Ja, Nein); *Stratifikationsfaktor*
- Medizinische Vorgeschichte: Renale Erkrankung (Ja, Nein)
- Medizinische Vorgeschichte: Kardiale Erkrankung (Ja, Nein)
- Medizinische Vorgeschichte: Vaskuläre Erkrankung (Ja, Nein)

Die Begründungen für die Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte werden nachfolgend ausgeführt.

## **SBG V Subgruppen**

### ***Geschlecht***

Die Differenzierung des Faktors Geschlecht als Teil der Demografie erfolgte in den Studien RHINE und YOSEMITE nach den Kategorien weiblich und männlich. Männer und Frauen scheinen leicht unterschiedlich von einem DMÖ betroffen zu sein, jedoch lässt sich kein eindeutiger Trend feststellen. In der Gutenberg Gesundheitsstudie wurde ein Verhältnis von etwa 60 % Frauen und 40 % Männern unter DMÖ-Patienten beobachtet, während eine Sekundärdatenanalyse der deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung von einem umgekehrten Verhältnis berichtet (42). Es wurde untersucht, ob das Geschlecht einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat. Auch gemäß SGB V ist die geschlechtsspezifische Unterscheidung ein relevantes Subgruppenmerkmal im Hinblick auf die Verträglichkeit (43).

### ***Altersgruppe***

Der Trennpunkt zur Unterscheidung von jüngeren und älteren Patienten ist gemäß SAP der Studien RHINE und YOSEMITE die Altersgrenze von 65 Jahren. Zusätzlich wurde die Altersgrenze von 75 Jahren als Trennpunkt im SAP festgelegt. Sowohl die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde fordern ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung von älteren Patienten (44, 45). Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für die Entwicklung einer Diabetes mellitus-Erkrankung und folglich auch das Risiko für die Folgeerkrankung DMÖ (46). Daher wurde untersucht, ob das Alter einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat. Auch nach

SGB V stellt die altersgruppenspezifische Unterscheidung ein relevantes Subgruppenmerkmal im Hinblick auf die Verträglichkeit dar (43).

### ***Geografische Region (anstelle von Zentrums- und Ländereffekten)***

Im Hinblick auf Zentrums- und Ländereffekte erfolgten keine Subgruppenanalysen, da die Darstellung von Zentrums- und Ländereffekten in internationalen und multizentrischen Studien aus folgenden Gründen nicht immer sinnvoll ist:

- **Zentrumseffekt:** Bei einem hohen Anteil kleiner Zentren (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Zudem können Zentren zum Teil sehr heterogen sein (niedergelassener Arzt vs. große Klinik mit vielen unterschiedlichen Sub-Prüfärzten) und daher nicht als gleichwertig betrachtet werden (47).
- **Ländereffekt:** Bei einem hohen Anteil kleiner Länder (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Der Anteil der Patienten, die in einzelnen Ländern rekrutiert werden, hängt von der Rekrutierungsgeschwindigkeit und der Anzahl der teilnehmenden Zentren ab, sodass in internationalen Studien in einzelnen Ländern häufig nur sehr wenige Patienten vertreten sind (47).

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese als nicht sinnvoll erachtet (47). Speziell in Studien mit erwartungsgemäß kleinen Zentren, die überwiegend wenige Patienten pro Zentrum aufweisen, sollte deshalb ein „Pooling“ von Zentren präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflussfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariablen zu erhalten (47). Ein Pooling von kleinen Zentren über verschiedene geografische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren, ist deshalb nicht angebracht. Ein Pooling auf der Ebene „geografische Region“ hingegen ist in der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 angelegt.

Tabelle 4-3: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in den Studien RHINE und YOSEMITE in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw.  $\geq 10$  Patienten in den nutzenbewertungsrelevanten Studienarmen

Patienten in allen Armen	Zentrum			Länder			Region		
	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten
< 10	314	98,7	1.158 (92,0)	18	62,1	216 (17,2)	0	-	-
$\geq 10$	4	1,3	101 (8,0)	11	37,9	1.043 (82,8)	3	100,0	1.259 (100,0)
Gesamt	318	100,0	1.259 (100,0)	29	100,0	1.259 (100,0)	3	100,0	1.259 (100,0)

**Abkürzungen:** n = Anzahl  
 Die Zentren und Länder, in denen in einem Studienarm weniger als 10 Patienten eingeschlossen waren, wurden zur Kategorie < 10 Patienten pro Arm hinzugerechnet. Die Zentren und Länder, in denen in beiden Studienarmen  $\geq 10$  Patienten/Arm eingeschlossen waren, wurden zur Kategorie „ $\geq 10$  Patienten/Arm“ hinzugerechnet.

Für eine belastbare Analyse müssen ausreichend hohe Patientenzahlen vorhanden sein, um gesicherte Aussagen über mögliche Unterschiede zu machen. Erst auf der Ebene „Region“ haben alle Einheiten (d. h. Regionen) mehr als zehn Patienten pro Behandlungsarm. Ein Pooling unter der Ebene von Regionen ist zwar möglich, eine gesonderte Auswertung nach Zentrums- und Ländereffekten aufgrund der hohen Anzahl an Zentren mit jeweils wenigen Patienten aber weder sinnvoll noch belastbar interpretierbar (siehe Tabelle 4-3).

Die Studien RHINE und YOSEMITE wurden weltweit in den Regionen Europa, Amerika und Asien-Pazifik durchgeführt. Im Allgemeinen können zwischen unterschiedlichen Ländern und Regionen der Welt Unterschiede in medizinischen Standards aufgrund lokaler Vorgehensweisen bestehen. Generell zielt ein Studienprotokoll darauf ab, möglichst homogene Voraussetzungen für die Bewertung der Effektivität und Verträglichkeit einer neuen experimentellen Therapie zu gewährleisten, dies gilt insbesondere auch für die unterschiedlichen geografischen Regionen. Geografische Region war zudem eine im Studienprotokoll präspezifizierte Subgruppe, um potenzielle Unterschiede zu identifizieren.

### **Krankheitsschwere**

Der Faktor Krankheitsschwere wurde anhand des Merkmals Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score erfasst und beschreibt die Ausgangssehschärfe der Patienten zu Studienbeginn. Die Sehschärfe ist definiert als die Fähigkeit des Auges, zwei Punkte getrennt voneinander wahrzunehmen (17). Als Trennpunkt wurde in den Studien RHINE und YOSEMITE < 64 Buchstaben und  $\geq 64$  Buchstaben auf Basis des geschätzten Mittels zum Erreichen einer 50:50 Verteilung der beiden Gruppen gewählt. Eine post-hoc Analyse von neun klinischen Studien mit 1.616 Augen hat gezeigt, dass der Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score einen Einfluss auf den Effekt der anti-VEGF-Behandlung hat (48). Je niedriger die Baselinewerte, desto höher war der Buchstabengewinn nach einem Jahr Behandlung mit einem anti-VEGF-Inhibitor (48). Daher wurde ein potenzieller Einfluss

des Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Scores auf die Wirksamkeitsergebnisse untersucht. Der Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score war ein Stratifikationsfaktor in den Studien RHINE und YOSEMITE und gemäß SAP eine präspezifizierte Subgruppe für den primären Endpunkt der Studien.

## **Weitere Subgruppen**

### ***Ethnie***

Gemäß den amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden ist dies bei multinationalen Studien ein zu berücksichtigender Aspekt, da sich ethnische Subgruppen in Bezug auf Metabolismus oder Ausscheidung von Arzneimitteln unterscheiden können (49, 50). Auch unterscheiden sich ethnische Gruppen in Hinblick auf äußere Faktoren wie Umwelt oder Ernährung oder auch auf Kombinationen mehrerer dieser beschriebenen Differenzierungsmöglichkeiten. Die Subgruppe Ethnie wird als Teil der Demografie in den Studien RHINE und YOSEMITE untersucht.

### ***Baseline Diabetische Retinopathie (DR)-Schwere***

Die Baseline DR-Schwere anhand der Diabetic Retinopathy Severity Scale (DRSS) wird regelhaft zur Beschreibung des Schweregrads der DR und der Veränderung des Schweregrads über die Zeit verwendet. Die DRSS-Skala ist ausgehend von Level 10 (normal) bis Level 85 (Proliferative diabetische Retinopathie, PDR) in 12 Schritten unterteilt. Ein Anstieg des DRSS-Levels ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko, ein die Sehkraft-bedrohende PDR oder ein DMÖ zu entwickeln. Eine Reduktion des DRSS-Levels wird mit einem verbesserten Sehschärfe und Auflösung des DMÖ assoziiert (51). Für den zunehmenden Schweregrad der DR wurde ein Zusammenhang mit der Häufigkeit eines DMÖ nachgewiesen. Auch wenn das DMÖ in jedem Stadium der DR auftreten kann, ist mit zunehmendem Schweregrad der DR auch die Prävalenz der DMÖ höher (52). Als Trennpunkte für die Subgruppenanalysen wurden die Kategorien < 47, 47–53 und > 53 Punkte für die Studien RHINE und YOSEMITE präspezifiziert. Die Kategorien decken die verschiedenen Schweregrade der DR ab: Patienten mit einem DRSS-Level zwischen 47–53 sind vom Schweregrad zwischen moderat und schwer bis schwer von einer nicht-proliferativen DR (NPDR) betroffen und liegen an der Grenze zwischen PDR und NPDR. Diese Patienten haben ein hohes Risiko, eine PDR zu entwickeln. Bei Augen mit DRSS-Werten von 47–53 bei Studienbeginn werden 66 bzw. 80 % der Augen ohne Behandlung innerhalb von fünf Jahren zu PDR fortschreiten (53, 54). Patienten mit einem Level von < 47 sind mild bis moderat von einer NPDR betroffen, während Patienten mit einem DRSS-Level von > 53 Punkten eine PDR aufweisen. Zusätzlich zu den oben genannten Trennpunkten wurde im SAP die Trennpunkte  $\leq 53$  Punkte vs.  $> 53$  Punkte festgelegt. Dieser Trennpunkt entspricht dem Vergleich der Gruppen NPDR ( $\leq 53$  Punkte) und PDR ( $> 53$  Punkte).

### ***Baseline HbA1c-Wert***

Risikofaktoren für die Entstehung eines DMÖ sind vor allem die Dauer des Diabetes mellitus sowie eine unzureichende Blutzuckereinstellung der Patienten (55–57). Der Laborwert, der die Qualität der Blutzuckerkontrolle misst, ist der HbA1c-Wert. Dieser beschreibt, wie hoch der

Blutzucker in den letzten 8 bis 12 Wochen war. Die Güte der Einstellung des Blutzuckers, ausgedrückt durch den HbA1c-Wert, könnte einen Einfluss auf den Erfolg der IVT anti-VEGF-Therapie haben (18, 34, 58, 59). Für die anti-VEGF-Behandlung mit Bevacizumab wurde in einer Studie bei 37 Augen gezeigt, dass Probanden mit einem DMÖ und mit einer guten Einstellung des HbA1c-Wertes eine signifikant bessere Response auf die Therapie zeigten (Verbesserung der Sehschärfe und der CST) als Probanden mit höheren HbA1c-Werten (60). Als Trennpunkt für den HbA1c wurde 8 %, d. h.  $\leq 8\%$ ,  $> 8\%$  auf Basis des geschätzten Mittels zum Erreichen einer 50:50 Verteilung der beiden Gruppen gewählt. Der HbA1c-Wert wurde als Teil der Krankheitscharakteristika zu Baseline der Studien RHINE und YOSEMITE erhoben.

### ***Vorangegangene IVT anti-VEGF-Therapie***

In den Studien RHINE und YOSEMITE wurden behandlungsnaive und bereits mit einer IVT anti-VEGF-Therapie behandelte Probanden eingeschlossen. Der Anteil der vorbehandelten Patienten war gemäß Studienprotokoll in beiden Studien auf mind. 10 % bis maximal 25 % begrenzt. Die vorangegangene IVT anti-VEGF-Therapie war als Stratifikationsfaktor in den beiden Studien festgelegt und es waren Subgruppenanalysen für die behandlungsnaive Population für die Wirksamkeitsendpunkte für beide Studien vorgesehen. Es sollte untersucht werden, ob sich die Wirksamkeit der Therapie zwischen behandlungsnaiven Patienten und bereits vorbehandelten Patienten unterscheidet, da vermutet wurde, dass die Dauer der Erkrankung und damit der Zeitpunkt der Behandlung eine Rolle spielen könnte. Es besteht die Überlegung, dass ein bereits länger bestehendes DMÖ zu irreversiblen strukturellen Schädigungen führen könnte und sich daraus Implikationen hinsichtlich der adäquaten Behandlung ergeben könnten (61).

### ***Medizinische Vorgeschichte: Renale Erkrankung***

Eine diabetische Nephropathie zeigt sich im Rahmen eines fortgeschrittenen bzw. schon länger bestehenden und oftmals nicht ausreichend gut therapierten Diabetes mellitus. Die Nephropathie ist assoziiert mit einer höheren Krankheitsschwere des Diabetes mellitus. Daher wird das Vorliegen einer diabetischen Nephropathie grundsätzlich als therapeutisch beeinflussbarer Risikofaktor für eine Retinopathie und das Makulaödem klassifiziert (62). Das Risiko einer Retinopathie steigt mit dem Vorliegen einer Nephropathie bei Patienten mit Diabetes (Typ-1 oder Typ-2) an (62–65).

Gemäß SAP wurde die medizinische Vorgeschichte mit einer renalen Erkrankung (Ja; Nein) als Subgruppenanalyse festgelegt. Als renale Erkrankung wurden ein Nierenversagen und moderate bis schwere chronische Nierenerkrankungen klassifiziert. Die medizinische Vorgeschichte der Patienten, inklusive klinisch signifikanter Erkrankungen und chronischer oder anhaltender Zustände (z. B. Trauma, Krebs, kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und ophthalmologische Vorgeschichte), wurde zu Baseline der Studien RHINE und YOSEMITE erhoben.

***Medizinische Vorgeschichte: Kardiale Erkrankung***

Einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung bzw. Progression einer DR, neben einem erhöhten HbA1c-Wert und einer längeren Diabetesdauer, ist das Vorliegen bzw. der Grad einer Hypertonie (34, 66). Menschen mit Typ-1 oder Typ-2-Diabetes und bestehender Retinopathie weisen zudem ein signifikant höheres kardiovaskuläres Risiko auf (67).

Gemäß SAP wurde die medizinische Vorgeschichte mit einer kardialen Erkrankung (Ja; Nein) als Subgruppenanalyse festgelegt. Als kardiale Erkrankung wurden definiert Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit, systemische Hypertonie, Angina pectoris, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Glaukom in der okularen Vorgeschichte. Die medizinische Vorgeschichte der Patienten, inklusive klinisch signifikanter Erkrankungen und chronischer oder anhaltender Zustände (z. B. Trauma, Krebs, kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und ophthalmologische Vorgeschichte), wurde zu Baseline der Studien RHINE und YOSEMITE erhoben.

***Medizinische Vorgeschichte: Vaskuläre Erkrankung***

Die Erkrankung Diabetes mellitus geht mit krankhaften Veränderungen sowohl an den kleinen wie an den großen Gefäßen einher, welche als Mikro- und Makrovaskulopathie bezeichnet werden. Diese wiederum führen zu Multiorgankomplikationen. Dabei sind insbesondere das Herz und das Gefäßsystem insgesamt sowie die Niere und das periphere Nervensystem betroffen. Diese Komplikationen erhöhen auch das Mortalitätsrisiko für Patienten mit einem Diabetes mellitus (68, 69). Gemäß SAP wurde die medizinische Vorgeschichte mit einer vaskulären Erkrankung (Ja; Nein) als Subgruppenanalyse festgelegt. Vaskuläre Erkrankungen wurden definiert als transiente ischämische Attacke, zerebrovaskuläre Erkrankung, periphere vaskuläre Erkrankung, zerebrovaskuläre Anfälle (Schlaganfall), tiefe Venenthrombose, außerdem okulare Vorgeschichte eines retinalen Venenverschlusses. Die medizinische Vorgeschichte der Patienten, inklusive klinisch signifikanter Erkrankungen und chronischer oder anhaltender Zustände (z. B. Trauma, Krebs, kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und ophthalmologische Vorgeschichte), wurde zu Baseline der Studien RHINE und YOSEMITE erhoben.

***Studie***

Die Hauptanalyse ist die gepoolte Analyse der Studien RHINE und YOSEMITE. Zwischen den beiden identischen Studien wurde keine Heterogenität festgestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Dementsprechend bezieht sich das Dossier auf die Ergebnisse der gepoolten Analysen (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. Der Einfluss des Faktors Studie wurde für alle Endpunkte, wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, untersucht.

**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 darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> 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)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

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<sup>13, 14, 15</sup>

---

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

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

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

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

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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 4-4: 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
BOULEVARD NCT02699450	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen (+12 Wochen Nachbeobachtung)	<u>Arm A:</u> 0,3 mg Ranibizumab IVT <u>Arm B:</u> Faricimab 1,5 mg IVT, Q4W <u>Arm C:</u> Faricimab 6,0 mg IVT, Q4W
RHINE NCT03622593	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen; Auswertung primärer Endpunkt zu Jahr 1	<u>Arm A:</u> Faricimab 6,0 mg IVT, Q8W <u>Arm B:</u> Faricimab 6,0 mg IVT, PTI <u>Arm C:</u> Aflibercept 2,0 mg IVT, Q8W
YOSEMITE NCT03622580	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen; Auswertung primärer Endpunkt zu Jahr 1	<u>Arm A:</u> Faricimab 6,0 mg IVT, Q8W <u>Arm B:</u> Faricimab 6,0 mg IVT, PTI <u>Arm C:</u> Aflibercept 2,0 mg IVT, Q8W
<b>Abkürzungen:</b> IVT = Intravitreal; PTI = Personalisiertes Behandlungsintervall; Q4W = alle 4 Wochen; Q8W = alle 8 Wochen					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 Informationen in Tabelle 4-4 ist der 08.08.2022.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
BOULEVARD	Grund A2 (Intervention nicht gemäß Fachinformation verabreicht); Grund A3 (Komparator entspricht nicht der gewählten ZVT)

#### 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-B.*

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach 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 4.2.2) ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Prüfern unabhängig voneinander selektiert. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen (n = 55). Die verbliebenen Publikationen, die möglicherweise von Relevanz sein könnten (n = 13), 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 wurden sechs Treffer als relevant eingestuft; dabei handelte es sich um eine Volltextpublikation und sechs CENTRAL-Einträge für die zwei Studien RHINE und YOSEMITE (70–76). Gesamthaft ergibt sich daher eine Anzahl von zwei Studien, die für den direkten Vergleich identifiziert wurden. Der vollständige Screening-Prozess ist im Fluss-Diagramm in Abbildung 4-1 dargestellt.

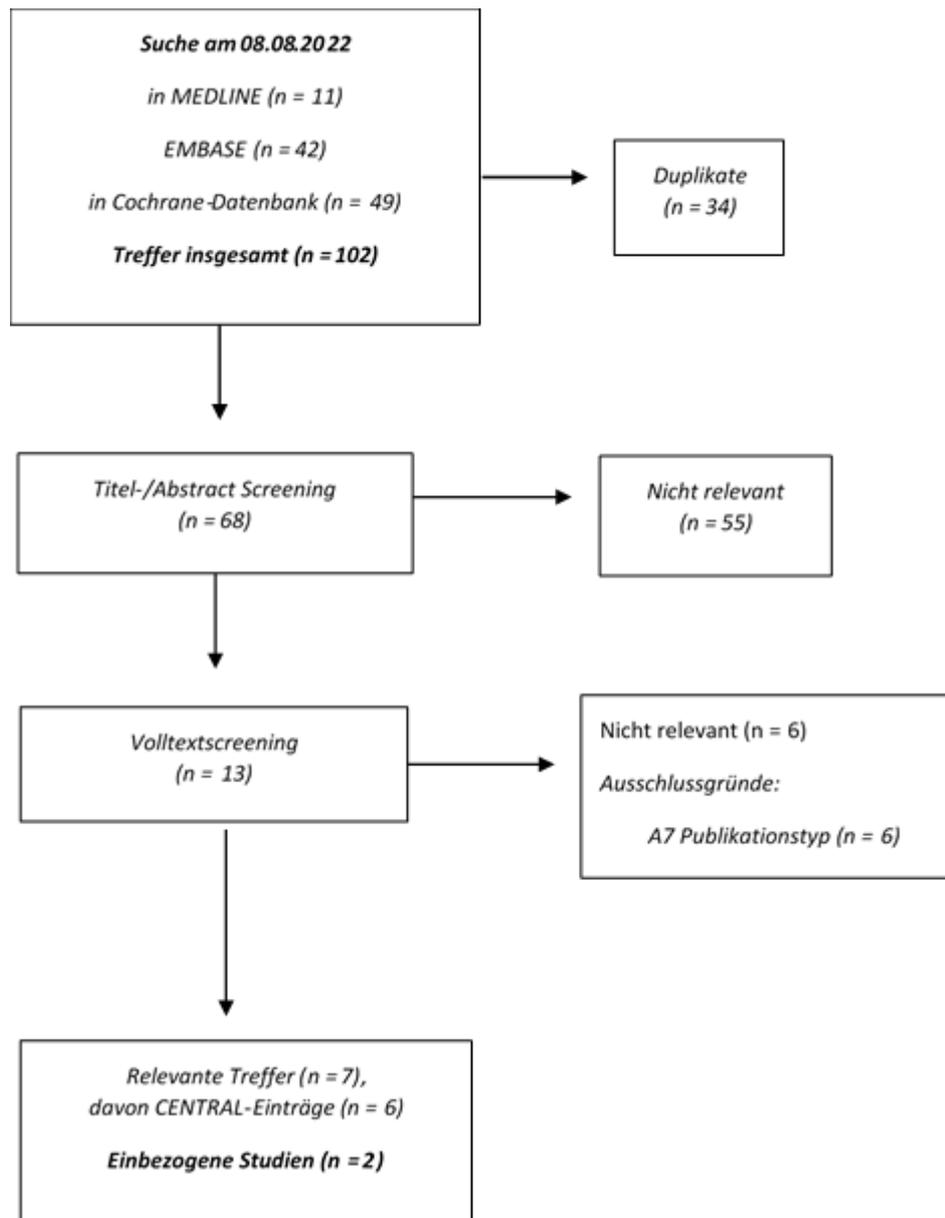


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Faricimab

#### 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 4-4) 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 4-6: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RHINE	ClinicalTrials.gov NCT03622593 (77)  EU-CTR 2017-005105-12 (78)  WHO ICTRP NCT03622593 (79)	ja	ja	abgeschlossen
YOSEMITE	ClinicalTrials.gov NCT03622580 (80)  EU-CTR 2017-005104-10 (81)  WHO ICTRP JPRN-JapicCTI-184151 (82)  PER-025-18 (83)  NCT03622580 (84)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

**Abkürzungen:** EU-CTR = EU Clinical Trials Register; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform; WHO = World Health Organization

*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 Tabelle 4-6 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 4-4) 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 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	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 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Suche nach direkt vergleichenden Studien in der für diese Bewertung relevanten Indikation auf der Internetseite des G-BA ergab keine relevanten Treffer für die bereits zuvor als relevant identifizierten Studien RHINE und YOSEMITE. Der Stand der Informationen 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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
RHINE	ja	ja	nein	ja (85, 86)	ja (77–79)	ja (70, 74, 76)
YOSE-MITE	ja	ja	nein	ja (87, 88)	ja (80–84)	ja (71–73, 75, 76)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

Tabelle 4-9: 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
RHINE	RCT, aktiv-kontrolliert, doppelt-maskiert, multizentrisch, parallel, 1:1:1 Randomisierung, Phase III	Erwachsene Patienten mit einer Visus-beeinträchtigung infolge eines DMÖ	<p><u>Arm A<sup>a</sup>:</u> 6,0 mg Faricimab IVT, Q8W Initial sechs IVT-Injektionen alle 4 Wochen, gefolgt von Erhaltungsinjektionen alle 8 Wochen bis Woche 96 (n = 317)</p> <p><u>Arm B:</u> 6,0 mg Faricimab IVT, PTI Initial 4 IVT-Injektionen alle 4 Wochen von Erhaltungsinjektionen, die in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität individuell angepasst wurden (Q4W-Q16W) bis Woche 96 (n = 319)</p> <p><u>Arm C:</u> 2,0 mg Aflibercept IVT, Q8W Initial 5 IVT-Injektionen alle 4 Wochen gefolgt Erhaltungsinjektionen</p>	<p><u>Screening Phase:</u> Tag -28 bis -1</p> <p><u>Behandlungszeitraum:</u> 96 Wochen</p> <p><u>1. Datenschnitt:</u> Jahr 1 19.10.2020</p> <p><u>2. Datenschnitt:</u> Jahr 2 28.10.2021</p> <p><u>Studienende:</u> 27.08.2021<sup>d</sup></p>	<p><u>Ort der Durchführung:</u> Weltweit an 174 Studienzentren in den folgenden 24 Ländern/Regionen (Anzahl Zentren): Argentinien (94), Australien (27), Brasilien (52), China (1), Dänemark (3), Deutschland (8), Frankreich (7), Hong Kong (11), Italien (11), Kanada (25), Polen (93), Portugal (21), Russische Föderation (23), Schweiz (1), Singapur (8), Spanien (31), Südkorea (29), Taiwan (21), Thailand (14), Tschechische Republik (67), Türkei (11), Ungarn (30), Vereinigtes Königreich (58), Vereinigte Staaten (305)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der BCVA von Baseline zu Jahr 1<sup>b</sup></li> </ul> <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BCVA: Veränderung der BCVA von Baseline über die Zeit; Jeweiliger Anteil der Patienten mit einem Gewinn/Vermeidung des Verlusts von <math>\geq 15</math>, <math>\geq 10</math> Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2<sup>c</sup></li> <li>• Behandlungsintervall im Faricimab-PTI-Arm</li> <li>• CST</li> <li>• Abwesenheit des DMÖ</li> <li>• Abwesenheit von IRF</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25)</li> <li>• Verträglichkeit (UE)</li> </ul>

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			alle 8 Wochen bis Woche 96(n = 315)		<u>Zeitraum der Durchführung:</u> 09.10.2018 – 27.08.2021 <sup>d</sup>	
YOSE-MITE	RCT, aktiv-kontrolliert, doppelt-maskiert, multizentrisch, parallel, 1:1:1 Randomisierung, Phase III	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	<p><u>Arm A<sup>a</sup>:</u> 6,0 mg Faricimab IVT, Q8W Initial sechs IVT-Injektionen alle 4 Wochen, gefolgt von Erhaltungsinjektionen alle 8 Wochen bis Woche 96 (n = 315)</p> <p><u>Arm B:</u> 6,0 mg Faricimab IVT, PTI Initial 4 IVT-Injektionen alle 4 Wochen von Erhaltungsinjektionen, die in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität individuell angepasst wurden (Q4W-Q16W) bis Woche 96 (n = 313)</p>	<p><u>Screening Phase:</u> Tag -28 bis -1</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u> 96 Wochen</p> <p><u>1. Datenschnitt:</u> Jahr 1 20.10.2020</p> <p><u>2. Datenschnitt:</u> Jahr 2 01.11.2021</p> <p><u>Studienende:</u> 03.09.2021<sup>d</sup></p>	<p><u>Ort der Durchführung:</u> Weltweit an 179 Studienzentren in den folgenden 16 Ländern/Regionen (Anzahl Zentren): Bulgarien (28), Deutschland (5), Frankreich (6), Israel (41), Italien (18), Japan (60), Mexiko (25), Österreich (9), Peru (15), Polen (101), Russische Föderation (15), Slowakei (29), Spanien (27), Türkei (6), Ungarn (52), Vereinigte Staaten (503)</p> <p><u>Zeitraum der Durchführung:</u> 05.09.2018 – 03.09.2021<sup>d</sup></p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der BCVA von Baseline zu Jahr 1<sup>b</sup></li> </ul> <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BCVA: Veränderung der BCVA von Baseline über die Zeit; Jeweiliger Anteil der Patienten mit einem Gewinn/Vermeidung des Verlusts von <math>\geq 15</math>, <math>\geq 10</math> Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2<sup>c</sup></li> <li>• Behandlungsintervall im Faricimab-PTI-Arm</li> <li>• CST</li> <li>• Abwesenheit des DMÖ</li> <li>• Abwesenheit von IRF</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25)</li> <li>• Verträglichkeit (UE)</li> </ul>

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	
			<p><u>Arm C:</u>                      2,0 mg Aflibercept IVT, Q8W                      Initial 5 IVT-Injektionen alle 4 Wochen gefolgt von Erhaltungsinjektionen alle 8 Wochen bis Woche 96 (n = 312)</p>				
<p>a: nicht zulassungsrelevant, b: gemittelt über die Visiten zu den Wochen 48, 52 und 56, c: gemittelt über die Visiten zu den Wochen 92, 96 und 100, d: Letzer Patient, letzte Visite  <b>Abkürzungen:</b> BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; CST = Zentrale Subfelddicke; DMÖ = Diabetisches Makulaödem; IRF = Intraretinale Flüssigkeit; IVT = Intravitreal; 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; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>							

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

Studie	Faricimab Q8W <sup>a</sup>	Faricimab PTI	Aflibercept Q8W	Behandlungscharakteristika
RHINE	6,0 mg IVT-Injektionen Faricimab Q8W bzw. Scheininjektionen <sup>b</sup>	6,0 mg IVT-Injektionen Faricimab Q4W bis mind. Woche 12, danach PTI (Q4W– Q16W) bzw. Scheininjektionen	2,0 mg IVT-Injektionen Aflibercept Q8W bzw. Scheininjektionen	<p><u>Prä- und Post-Behandlung</u></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"> <li>• Anästhesie durch Proparacain- oder Tetracain-basierte Mittel</li> <li>• Anästhesie durch subkonjunktivale Injektion von Lidocain</li> <li>• Anästhesie durch Lidocain-Gel</li> </ul>
YOSEMITE	6,0 mg IVT-Injektionen Faricimab Q8W bzw. Scheininjektionen	6,0 mg IVT-Injektionen Faricimab Q4W bis mind. Woche 12, danach PTI (Q4W– Q16W) bzw. Scheininjektionen	2,0 mg IVT-Injektionen Aflibercept Q8W bzw. Scheininjektionen	<p><u>Folgende Post-Behandlungen wurden durchgeführt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antimikrobielle Augentropfen, die in das Studienauge eingeträufelt werden</li> <li>• Fingerzähltest (± 15 Minuten) Handbewegungs- und Lichtwahrnehmungstests</li> <li>• IOP-Messungen nach der Behandlung (30/± 15 Minuten)</li> </ul>
<p>a: nicht zulassungsrelevant</p> <p>b: Die Scheininjektion ahmt eine IVT-Injektion nach, wobei das stumpfe Ende einer leeren Spritze an das anästhesierte Auge gedrückt wird</p> <p><b>Abkürzungen:</b> IOP = Intraokularer Druck; IVT = Intravitreale Injektion; PTI = Personalisiertes Behandlungsintervall; Q4W = alle 4 Wochen; Q8W = alle 8 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen</p>				

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische und allgemeine Charakteristika der Patienten zu Studienbeginn aus RCT RHINE und YOSEMITE sowie der gepoolten Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel, nutzenbewertungsrelevante Studienarme der FAS-Population

Baseline Charakteristikum	RHINE		YOSEMITE		Pooled	
	Faricimab (N = 319)	Aflibercept (N = 315)	Faricimab (N = 313)	Aflibercept (N = 312)	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 627)
Geografische Region, n (%)						
n	319	315	313	312	632	627
Rest der Welt	179 (56,1)	180 (57,1)	126 (40,3)	124 (39,7)	305 (48,3)	304 (48,5)
USA und Kanada	111 (34,8)	109 (34,6)	168 (53,7)	168 (53,8)	279 (44,1)	277 (44,2)
Asien	29 (9,1)	26 (8,3)	19 (6,1)	20 (6,4)	48 (7,6)	46 (7,3)
Alter (Jahre)						
n	319	315	313	312	632	627
Mittelwert (SD)	61,6 (10,1)	62,3 (10,1)	62,8 (10,0)	62,2 (9,6)	62,2 (10,1)	62,3 (9,8)
Median (Min–Max)	63,0 (26–87)	63,0 (28–86)	64,0 (24–85)	63,0 (28–84)	63,0 (24–87)	63,0 (28–86)
Geschlecht, n (%)						
n	319	315	313	312	632	627
Männlich	199 (62,4)	186 (59,0)	197 (62,9)	178 (57,1)	396 (62,7)	364 (58,1)
Weiblich	120 (37,6)	129 (41,0)	116 (37,1)	134 (42,9)	236 (37,3)	263 (41,9)

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

Baseline Charakteristikum	RHINE		YOSEMITE		Pooled	
	Faricimab (N = 319)	Aflibercept (N = 315)	Faricimab (N = 313)	Aflibercept (N = 312)	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 627)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)						
n	319	315	313	312	632	627
Nicht-hispanisch oder -Latino	232 (72,7)	240 (76,2)	268 (85,6)	272 (87,2)	500 (79,1)	512 (81,7)
Hispanisch oder Latino	78 (24,5)	67 (21,3)	40 (12,8)	37 (11,9)	118 (18,7)	104 (16,6)
Nicht berichtet	4 (1,3)	5 (1,6)	4 (1,3)	2 (0,6)	8 (1,3)	7 (1,1)
Unbekannt	5 (1,6)	3 (1,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	6 (0,9)	4 (0,6)
Ethnie, n (%)						
n	319	315	313	312	632	627
Ureinwohner Amerika oder Ureinwohner Alaska	0	1 (0,3)	5 (1,6)	7 (2,2)	5 (0,8)	8 (1,3)
Schwarz oder afroamerikanisch	23 (7,2)	24 (7,6)	25 (8,0)	12 (3,8)	48 (7,6)	36 (5,7)
Ureinwohner Hawaii oder andere Pazifikinsulaner	0	0	0	3 (1,0)	0	3 (0,5)
Kaukasisch	249 (78,1)	253 (80,3)	240 (76,7)	253 (81,1)	489 (77,4)	506 (80,7)
Mehrere	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0	2 (0,3)	0
Unbekannt	10 (3,1)	5 (1,6)	16 (5,1)	10 (3,2)	26 (4,1)	15 (2,4)
Asiatisch	36 (11,3)	32 (10,2)	26 (8,3)	27 (8,7)	62 (9,8)	59 (9,4)
<b>Abkürzungen:</b> n = Anzahl; PTI = Personalisiertes Behandlungsintervall; SD = Standardabweichung						
<b>Quelle:</b> Anhang 4-G						

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – Okulare Charakteristika (Studienauge) und nicht-okulare Charakteristika zu Studienbeginn aus RCT RHINE und YOSEMITE sowie der gepoolten Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel, nutzungsbewertungsrelevante Studienarme der FAS-Population

Baseline Charakteristikum	RHINE		YOSEMITE		Pooled	
	Faricimab (N = 319)	Aflibercept (N = 315)	Faricimab (N = 313)	Aflibercept (N = 312)	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 627)
<b>Okulare Charakteristika (Studienauge)</b>						
Studienauge						
n	319	315	313	312	632	627
Links	168 (52,7)	146 (46,3)	172 (55,0)	151 (48,4)	340 (53,8)	297 (47,4)
Rechts	151 (47,3)	169 (53,7)	141 (45,0)	161 (51,6)	292 (46,2)	330 (52,6)
Monate seit DMÖ Diagnose						
n	277	273	292	296	569	569
Mittelwert (SD)	20,7 (33,0)	20,3 (37,1)	17,6 (36,2)	17,5 (27,6)	19,1 (34,7)	18,9 (32,5)
Median (Min–Max)	6,6 (0–242)	6,8 (0–365)	2,3 (0–304)	3,4 (0–180)	4,3 (0–304)	4,7 (0–365)
Unbekannt	42	42	21	16	63	58
Monate seit DMÖ Diagnose (Kategorie), n (%)						
n	319	315	313	312	632	627
≤ 3 Monate	104 (32,6)	111 (35,2)	153 (48,9)	145 (46,5)	257 (40,7)	256 (40,8)
> 3 Monate	173 (54,2)	162 (51,4)	139 (44,4)	151 (48,4)	312 (49,4)	313 (49,9)
Unbekannt	42 (13,2)	42 (13,3)	21 (6,7)	16 (5,1)	63 (10,0)	58 (9,3)

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

Baseline Charakteristikum	RHINE		YOSEMITE		Pooled	
	Faricimab (N = 319)	Aflibercept (N = 315)	Faricimab (N = 313)	Aflibercept (N = 312)	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 627)
BCVA (ETDRS-Buchstaben)						
n	317	315	313	312	630	627
Mittelwert (SD)	62,5 (9,3)	62,1 (9,4)	61,9 (10,2)	62,2 (9,5)	62,2 (9,8)	62,1 (9,5)
Median (Min–Max)	65,0 (30–86)	65,0 (33–79)	65,0 (25–73)	64,0 (27–73)	65,0 (25–86)	65,0 (27–79)
Fehlend/Ungültig	2	0	0	0	2	0
BCVA (ETDRS-Buchstaben) Kategorien, n (%)						
n	319	315	313	312	632	627
≤ 38 (20/200 oder schlechter)	11 (3,4)	9 (2,9)	12 (3,8)	12 (3,8)	23 (3,6)	21 (3,3)
39 (besser als 20/200)– 63 (schlechter als 20/50)	132 (41,4)	132 (41,9)	126 (40,3)	132 (42,3)	258 (40,8)	264 (42,1)
≥ 64 (20/50 oder besser)	174 (54,5)	174 (55,2)	175 (55,9)	168 (53,8)	349 (55,2)	342 (54,5)
Fehlend/Ungültig	2 (0,6)	0	0	0	2 (0,3)	0
CST (ILM-BM) <sup>a</sup> (in µm)						
n	316	312	312	308	628	620
Mittelwert (SD)	471,3 (127,0)	477,5 (129,3)	485,8 (130,8)	484,4 (131,1)	478,5 (129,0)	480,9 (130,1)
Median (Min–Max)	442,0 (285–980)	449,0 (266–1.209)	461,5 (270–1.043)	458,0 (208–982)	452,5 (270–1.043)	454,0 (208–1.209)
Fehlend/Unbewertbar	3	3	1	4	4	7

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

Baseline Charakteristikum	RHINE		YOSEMITE		Pooled	
	Faricimab (N = 319)	Aflibercept (N = 315)	Faricimab (N = 313)	Aflibercept (N = 312)	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 627)
Ischämische Nicht-Perfusion der Makula, n (%)						
n	319	315	313	312	632	627
Ja	132 (41,4)	123 (39,0)	110 (35,1)	116 (37,2)	242 (38,3)	239 (38,1)
Nein	170 (53,3)	168 (53,3)	175 (55,9)	162 (51,9)	345 (54,6)	330 (52,6)
Fehlend/Unbewertbar	17 ( 5,3)	24 ( 7,6)	28 ( 8,9)	34 (10,9)	45 (7,1)	58 (9,3)
Makula Leckage, n (%)						
n	319	315	313	312	632	627
Ja	309 (96,9)	299 (94,9)	301 (96,2)	293 (93,9)	610 (96,5)	592 (94,4)
Nein	0	1 ( 0,3)	1 ( 0,3)	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Fehlend/Unbewertbar	10 ( 3,1)	15 ( 4,8)	11 ( 3,5)	19 ( 6,1)	21 (3,3)	34 (5,4)
Vorherige Behandlung mit anti-VEGF (abgeleitet), n (%)						
n	319	315	313	312	632	627
Ja	65 (20,4)	67 (21,3)	68 (21,7)	70 (22,4)	133 (21,0)	137 (21,9)
Nein	254 (79,6)	248 (78,7)	245 (78,3)	242 (77,6)	499 (79,0)	490 (78,1)
Zeit seit der letzten anti-VEGF-Behandlung bei zuvor behandelten Patienten (Monate)						
n	60	67	67	65	127	132
Mittelwert (SD)	15,4 (19,2)	19,9 (17,4)	17,5 (17,2)	16,6 (12,6)	16,5 (18,1)	18,3 (15,3)
Median (Min–Max)	8,8 (3–107)	11,9 (3–71)	13,2 (3–86)	12,9 (0–52)	10,4 (3–107)	12,9 (0–71)
Fehlend/Unbekannt	259	248	246	247	505	495

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

Baseline Charakteristikum	RHINE		YOSEMITE		Pooled	
	Faricimab (N = 319)	Aflibercept (N = 315)	Faricimab (N = 313)	Aflibercept (N = 312)	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 627)
DR-Status						
n (%)	319	315	313	312	632	627
1 - DRS Level 10, 12 (DR abwesend)	4 (1,3)	1 (0,3)	3 (1,0)	4 (1,3)	7 (1,1)	5 (0,8%)
2 - DRS Level 14A, 14B, 14C, 14Z, 15, 20 (DR fraglich/Nur Mikroaneurysmen)	10 (3,1)	6 (1,9)	6 (1,9)	10 (3,2)	16 (2,5)	16 (2,6)
3 - DRS Level 35A, 35B, 35C, 35D, 35E, 35F (Milde NPDR)	92 (28,8)	94 (29,8)	92 (29,4)	83 (26,6)	184 (29,1)	177 (28,2)
4 - DRS Level 43A, 43B (Moderate NPDR)	72 (22,6)	79 (25,1)	86 (27,5)	85 (27,2)	158 (25,0)	164 (26,2)
5 - DRS Level 47A, 47B, 47C, 47D (Moderate schwere NPDR)	63 (19,7)	54 (17,1)	59 (18,8)	54 (17,3)	122 (19,3)	108 (17,2)
6 - DRS Level 53A, 53B, 53C, 53D, 53E (Schwere NPDR)	36 (11,3)	51 (16,2)	40 (12,8)	49 (15,7)	76 (12,0)	100 (15,9)
7 - DRS Level 61A, 61B (Milde PDR)	26 (8,2)	11 (3,5)	11 (3,5)	9 (2,9)	37 (5,9)	20 (3,2)
8 - DRS Level 65A, 65B, 65C (Moderate PDR)	10 (3,1)	6 (1,9)	9 (2,9)	7 (2,2)	19 (3,0)	13 (2,1)
9 - DRS Level 71A, 71B, 71C, 71D (Hoch-Risiko PDR)	1 (0,3)	3 (1,0)	1 (0,3)	2 (0,6)	2 (0,3)	5 (0,8)
10 - DRS Level 75 (Hoch-Risiko PDR)	0	0	0	0	0	0
11 - DRS Level 81 (Fortgeschrittene PDR)	0	0	0	0	0	0
12 - DRS Level 85A, 85B (Fortgeschrittene PDR)	0	0	0	0	0	0

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

Baseline Charakteristikum	RHINE		YOSEMITE		Pooled	
	Faricimab (N = 319)	Aflibercept (N = 315)	Faricimab (N = 313)	Aflibercept (N = 312)	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 627)
90 - DRS Level 90 (Nicht bewertbar)	5 (1,6)	5(1,6)	5 (1,6)	7 (2,2)	10 (1,6)	12 (1,9)
Fehlend	0	5 (1,6)	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,2)	7 (1,1)
<b>Nicht-okulare Charakteristika</b>						
Baseline HbA1c (%)						
n	315	310	310	311	625	621
Mittelwert (SD)	7,7 (1,2)	7,7 (1,2)	7,6 (1,1)	7,6 (1,1)	7,7 (1,2)	7,6 (1,2)
Median (Min–Max)	7,6 (5–11)	7,6 (5–11)	7,6 (5–12)	7,5 (5–11)	7,6 (5–12)	7,5 (5–11)
Fehlend/Unbekannt	4	5	3	1	7	6
Baseline HbA1c (%), Kategorien						
n	319	315	313	312	632	627
< 6.5 %	49 (15,4)	55 (17,5)	46 (14,7)	46 (14,7)	95 (15,0)	101 (16,1)
≥ 6.5 % < 8 %	145 (45,5)	133 (42,2)	146 (46,6)	156 (50,0)	291 (46,0)	289 (46,1)
≥ 8 %	121 (37,9)	122 (38,7)	118 (37,7)	109 (34,9)	239 (37,8)	231 (36,8)
Fehlend/Nicht bewertbar	4 (1,3)	5 (1,6)	3 (1,0)	1 (0,3)	7 (1,1)	6 (1,0)
Typ-1-Diabetes						
n	319	315	313	312	632	627
Ja	19 ( 6,0)	17 ( 5,4)	16 ( 5,1)	13 ( 4,2)	35 ( 5,5)	30 ( 4,8)
Nein	300 (94,0)	298 (94,6)	297 (94,9)	299 (95,8)	597 (94,5)	597 (95,2)

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

Baseline Charakteristikum	RHINE		YOSEMITE		Pooled	
	Faricimab (N = 319)	Aflibercept (N = 315)	Faricimab (N = 313)	Aflibercept (N = 312)	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 627)
Typ-2-Diabetes						
n	319	315	313	312	632	627
Ja	300 (94,0)	298 (94,6)	299 (95,5)	299 (95,8)	599 (94,8)	597 (95,2)
Nein	19 (6,0)	17 (5,4)	14 (4,5)	13 (4,2)	33 (5,2)	30 (4,8)
<p>a: CST (ILM-BM) ist definiert als Abstand zwischen der ILM und der Bruch-Membran (BM)</p> <p><b>Abkürzungen:</b> BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; CRC = Zentrales Lesezentrum; CST = Zentrale Subfelddicke; DMÖ = Diabetisches Makulaödem; DR = Diabetische Retinopathie; DRS = Diabetic Retinopathy Severity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; HbA1c = Hämoglobin A1c; ILM = Interne Grenzmembran; n = Anzahl; NPDR = Nicht-proliferative DR; PDR = Proliferative DR; PTI = Personalisiertes Behandlungsintervall; SD = Standardabweichung; VEGF = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p> <p><b>Quelle:</b> Anhang 4-G</p>						

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

## **RHINE und YOSEMITE**

### ***Design der Studien***

Die beiden Studien RHINE und YOSEMITE sind drei-armige, doppelt-maskierte, aktiv-kontrollierte, randomisierte, multizentrische, globale Studien der Phase III, aus denen die zwei Arme B und C nutzenbewertungsrelevant sind. Im Arm B wurde Faricimab nach einem personalisierten Behandlungsintervall (PTI) angewendet und im Arm C wurde Aflibercept alle 8 Wochen (Q8W) angewendet. Das Dosierungsschema in Arm B (Faricimab PTI) entspricht dem zugelassenen T&E-Dosierungsschema (2), während das Q8W-Schema (Arm A) für Faricimab nicht zulassungsrelevant war und daher nicht im Dossier darzustellen ist. Bei der Darstellung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien (Abschnitt 4.3.1.3.1) wird der Arm B als Faricimab-Arm und der Arm C als Aflibercept-Arm bezeichnet.

Die Studien RHINE und YOSEMITE haben das identische Design und wurden im gleichen Zeitraum durchgeführt. Das Ziel der beiden Studien ist die Bewertung der Wirksamkeit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Immunogenität und optimalen Behandlungsfrequenz von Faricimab Q8W und Faricimab PTI gegenüber Aflibercept Q8W bei erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ. Eingeschlossene Patienten mussten eine Makulaverdickung sekundär zu einem DMÖ aufweisen, welches das Zentrum der Fovea einschließt, mit einem Screening CST-Wert von  $\geq 325 \mu\text{m}$ , gemessen mit Spectralis SD-OCT oder alternativ  $\geq 315 \mu\text{m}$ , gemessen mit Cirrus SD-OCT oder Topcon SD-OCT.

Ähnlich der Phase-II-Studie BOULEVARD, wurden in die Phase-III-Studien sowohl Patienten aufgenommen, die behandlungsnaiv gegenüber einer anti-VEGF-Therapie im Studienaue waren, als auch Patienten, die zuvor mit einer anti-VEGF-Therapie im Studienaue behandelt worden waren. Letztere wurden auf ein Minimum von 10 % und ein Maximum von 25 % der Rekrutierung begrenzt. Die Begrenzung der Anzahl der zuvor mit anti-VEGF behandelten Patienten beruht auf der heterogenen Natur dieser Population, die möglicherweise eine Vorgeschichte eines langjährigen DMÖ und irreversiblen Netzhautschäden haben, was die Möglichkeit der Erkennung zusätzlicher Sehschärfe-Verbesserungen einschränken könnte.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte im 1:1:1 Verhältnis in die drei Arme der Studie: den Faricimab-Q8W-Arm, den Faricimab-PTI-Arm oder den Aflibercept-Q8W-Arm. Die Randomisierung wurde unter Berücksichtigung der Baselinewerte des BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score ( $\geq 64$  Buchstaben vs.  $< 64$  Buchstaben), der vorherigen IVT anti-VEGF-Behandlung (ja vs. nein) und der geografischen Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und Rest der Welt) stratifiziert.

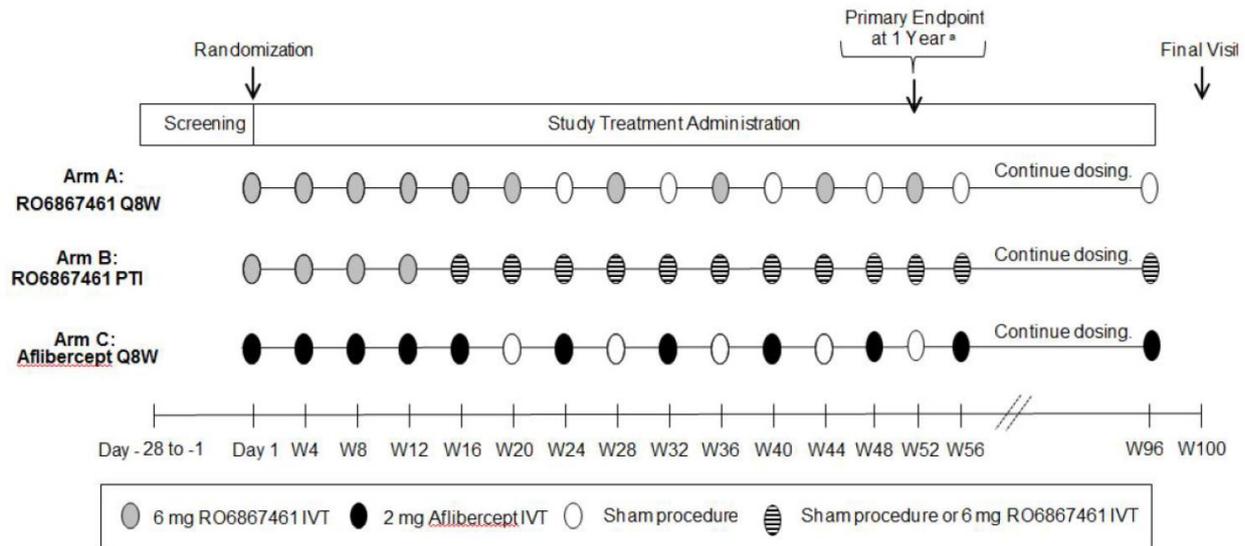


Abbildung 4-2: Studienschema der Studien RHINE und YOSEMITE

<sup>a</sup> Die für den primären Wirksamkeitsendpunkt verwendete Definition von einem Jahr (definiert als die Veränderung der BCVA, gemessen auf der ETDRS-Tafel bei einer Startdistanz von vier Metern zu Jahr 1) ist der Durchschnitt der Visiten in Woche 48, 52 und 56.

BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVT = Intravitreal; Q8W = alle 8 Wochen; PTI = Personalisiertes Behandlungsintervall; W = Woche.

### RHINE

Für die Studie RHINE wurden 1.715 Patienten gescreent. 764 Patienten wurden dabei aufgrund des Nichterfüllens der Einschlusskriterien ausgeschlossen. Insgesamt wurden 951 Patienten mit einem DMÖ aus weltweit 24 Ländern/Regionen und 174 Studienzentren 1:1:1 in die Studie randomisiert: 317 Patienten zum Faricimab-Q8W-Arm, 319 Patienten zum Faricimab-PTI-Arm und 315 Patienten zum Aflibercept-Q8W-Arm. Der erste Patient wurde am 9. Oktober 2018 in die Studie aufgenommen und der letzte Patient am 20. September 2019 randomisiert.

### YOSEMITE

Für die Studie YOSEMITE wurden 1.532 Patienten gescreent. 592 Patienten wurden dabei aufgrund des Nichterfüllens der Einschlusskriterien ausgeschlossen. Insgesamt wurden 940 Patienten mit einem DMÖ aus weltweit 16 Ländern/Regionen und 179 Studienzentren 1:1:1 in die Studie randomisiert: 315 Patienten zum Faricimab-Q8W-Arm, 313 Patienten zum Faricimab-PTI-Arm und 312 Patienten zum Aflibercept-Q8W-Arm. Der erste Patient wurde am 5. September 2018 in die Studie aufgenommen und der letzte Patient am 19. September 2019 randomisiert.

### **Studienmedikation**

#### *Studienarm A – Faricimab Q8W*

Die Behandlung bestand aus 6 initialen IVT-Injektionen (6,0 mg Faricimab Q4W bis Woche 20), gefolgt von Erhaltungsinjektionen, die alle 8 Wochen verabreicht wurden (6,0 mg Faricimab Q8W zwischen Woche 24 und Woche 96).

#### *Studienarm B – Faricimab PTI*

Die Anzahl der IVT-Injektionen von Faricimab, die den Patienten im PTI-Arm verabreicht wurden, variierte. Das Schema bestand aus 4 initialen IVT-Injektionen (6,0 mg Faricimab Q4W bis Woche 12), gefolgt von Erhaltungsinjektionen, die in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität individuell angepasst wurden (6,0 mg Faricimab zwischen Woche 16 und Woche 96).

Das Interactive voice/web response system (IxRS) konnte das Dosierungsintervall des Studienmedikaments in 4-Wochen-Schritten auf ein Maximum von Q16W und ein Minimum von Q4W einstellen. Der IxRS-Algorithmus für das Behandlungsintervall basierte auf der relativen Veränderung der CST und der absoluten Veränderung der BCVA im Vergleich zur Referenz-CST bzw. BCVA. Die Referenz-CST ist definiert als der CST-Wert, der den initialen CST-Schwellenwert-Kriterien erfüllt. Die Referenz-CST wurde angepasst, wenn die CST gegenüber der vorherigen Referenz-CST bei zwei aufeinanderfolgenden Dosierungen des Studienmedikaments um 10 % abnahm und die erhaltenen Werte innerhalb von 30 µm lagen. Der bei der letzten Visite ermittelte CST-Wert galt als neuer Referenz-CST-Wert. Der Referenz-BCVA ist definiert als der Mittelwert der drei besten BCVA-Werte, die bei einer früheren Visite zur Verabreichung des Studienmedikaments erzielt wurden.

Nach Festlegung der initialen Referenz-CST eines Patienten wurde das Dosierungsintervall des Studienmedikaments um 4 Wochen auf ein initiales Behandlungsintervall von Q8W durch das IxRS verlängert. Ab diesem Zeitpunkt wurde das Dosierungsintervall verlängert, reduziert oder beibehalten, basierend auf den Beurteilungen, die bei den Visiten zur Dosierung des Studienmedikaments vorgenommen wurden.

Das Intervall wurde um 4 Wochen verlängert:

- wenn der CST-Wert sich um  $\leq 10\%$  erhöhte oder verringerte, ohne eine damit verbundene  $\geq 10$ -Buchstaben-BCVA-Abnahme

Das Intervall wurde beibehalten:

- wenn der CST-Wert sich um  $> 10\%$  verringerte oder
- der CST-Wert sich um  $\leq 10\%$  erhöhte oder verringerte, mit einer damit verbundenen  $\geq 10$ -Buchstaben-BCVA-Abnahme oder
- der CST-Wert zwischen  $> 10\%$  und  $\leq 20\%$  lag ohne eine damit verbundene  $\geq 5$ -Buchstaben-BCVA-Abnahme

Das Intervall wurde um 4 Wochen reduziert:

- wenn sich der CST-Wert zwischen  $> 10\%$  und  $\leq 20\%$  erhöhte, mit einer damit verbundenen  $\geq 5$ - bis zu  $< 10$ -Buchstaben-BCVA-Abnahme oder
- der CST-Wert sich um  $> 20\%$  erhöhte, ohne dass damit eine Abnahme der BCVA um  $\geq 10$ -Buchstaben verbunden ist

Das Intervall wurde um 8 Wochen reduziert:

- wenn sich der CST-Wert um  $> 10\%$  erhöhte, mit einer damit verbundenen  $\geq 10$ -Buchstaben-BCVA-Abnahme

#### *Studienarm C – Aflibercept Q8W*

Die Behandlung bestand aus 5 initialen IVT-Injektionen (2,0 mg Aflibercept Q4W bis Woche 16), gefolgt von Erhaltungsinjektionen, die alle 8 Wochen verabreicht wurden (2,0 mg Aflibercept Q8W zwischen Woche 20 und Woche 96).

#### *Studienvisiten*

Alle drei Behandlungsarme (Faricimab Q8W, Faricimab PTI und Aflibercept Q8W) behielten die Q4W-Studienvisiten während der 100-wöchigen Studiendauer bei.

#### *Scheinbehandlung*

Um die Maskierung der randomisierten Behandlungsarme zu erhalten, wurde bei den Patienten aller drei Behandlungsgruppen eine Scheinbehandlung bei den Studienvisiten durchgeführt, wenn sie nicht mit Faricimab oder Aflibercept entsprechend dem Behandlungsplan ihres Studienarms behandelt werden. 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 Auswirkungen von Faricimab auf die BCVA.

Endpunkte sind u. A.:

Primärer Endpunkt

- Veränderung der BCVA von Baseline zu Jahr 1

Patientenrelevante sekundäre Endpunkte

- Veränderung der BCVA
- Anteil der Patienten mit einem Gewinn von  $\geq 15$  oder  $\geq 10$  Buchstaben in der BCVA

- Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von  $\geq 15$  oder  $\geq 10$  Buchstaben in der BCVA vermieden werden kann
- Anteil der Patienten im Faricimab-PTI-Arm auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- oder Q16W-Behandlungsintervall
- Veränderung der CST
- Anteil der Patienten mit Abwesenheit des DMÖ
- 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 erfolgte gemäß Protokoll über 96 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 oder stabil vom Prüfarzt bewertet wurde. Hinsichtlich des Follow-up von SUE, welche in Verbindung mit der Studienmedikation oder Studienverfahren stehen, sollte jede Anstrengung unternommen werden, diese nachzuverfolgen, bis ein finales Ergebnis dazu vorlag.

### ***Datenanalyse***

#### *RHINE*

1. Datenschnitt vom 19. Oktober 2020 (Präspezifizierte Datenanalyse für den primären Endpunkt Veränderung der BCVA von Baseline zu Jahr 1)
2. Datenschnitt vom 28. Oktober 2021 (2-Jahresdaten)

## *YOSEMITE*

1. Datenschnitt vom 20. Oktober 2020 (Präspezifizierte Datenanalyse für den primären Endpunkt Veränderung der BCVA von Baseline zu Jahr 1)
2. Datenschnitt vom 01. November 2021 (2-Jahresdaten)

Alle Analysen in diesem Nutzendossier wurden auf Basis des 2. Datenschnitts durchgeführt.

### ***Analysepopulationen***

Folgende Analysepopulationen wurden für die Studien definiert:

#### *FAS-Population*

Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die in die Studie randomisiert werden und entspricht der im 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 und bei denen keine schwerwiegende Protokollverletzung, welche sich auf die Bewertung der Wirksamkeit oder die Bestimmung des Behandlungsintervalls auswirken, vorliegt. Für Analysen, die sich auf diese Patientenpopulation beziehen, werden die Patienten nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung wie folgt gruppiert:

- Wenn die einzige aktive Behandlung, die ein Patient am Studienauge erhält, Aflibercept ist, wird die Behandlungsgruppe des Patienten Aflibercept Q8W sein.
- Wenn die einzige aktive Behandlung, die ein Patient am Studienauge erhält, Faricimab ist und der Patient zu einem der Faricimab-Arme randomisiert wurde, wird die Behandlungsgruppe des Patienten wie randomisiert sein. Andernfalls ist die Behandlungsgruppe des Patienten Faricimab Q8W.
- Wenn ein Patient eine Kombination verschiedener aktiver Behandlungen (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge erhält, wird die Behandlungsgruppe des Patienten wie randomisiert sein.

#### *Safety-Evaluable Population*

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

- Wenn die einzige aktive Behandlung, die ein Patient am Studienauge erhält, Aflibercept ist, wird die Behandlungsgruppe des Patienten Aflibercept Q8W sein.

- Wenn die einzige aktive Behandlung, die ein Patient am Studienauge erhält, Faricimab ist und der Patient zu einem der Faricimab-Arme randomisiert wurde, wird die Behandlungsgruppe des Patienten wie randomisiert sein, wenn der Patient zu einem der Faricimab-Arme randomisiert wurde. Andernfalls ist die Behandlungsgruppe des Patienten Faricimab Q8W.
- Wenn ein Patient eine Kombination verschiedener aktiver Behandlungen (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge erhält, wird die Behandlungsgruppe des Patienten wie randomisiert sein.

***Für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigte Studienarme:***

*Studienarm Faricimab Q8W (Studienarm A)*

Die Daten des Studienarms A mit Faricimab Q8W-Dosierungsintervall sind für die Nutzenbewertung nicht heranzuziehen, da das Q8W-Dosierungsschema nicht der Zulassung von Faricimab entspricht. Die Daten dieses Studienarms werden dementsprechend nicht im Nutzendossier dargestellt.

***Für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigte Populationen:***

*China-Erweiterungskohorte*

Aufgrund der Erwartung, dass die Rekrutierung in China mehr Zeit in Anspruch nehmen würde, wurde eine erweiterte China-Einschlussphase geplant. Damit konnten nach Abschluss der globalen Rekrutierungsphase zusätzliche Patienten eingeschlossen werden, um eine ausreichende Patientenzahl zu generieren, die eine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet in China unterstützen sollte. Dazu plante der Sponsor in der Studie RHINE insgesamt etwa 120 Patienten an 15 Studienzentren aus dem chinesischen Festland einzuschließen. Diese China-Erweiterungskohorte umfasst alle auf dem chinesischen Festland (d. h. sowohl während der globalen Rekrutierungsphase als auch in der erweiterten chinesischen Einschlussphase) sowie die in Taiwan und Hongkong eingeschlossenen Patienten.

Die Ergebnisse der Erweiterungskohorte werden nicht für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

*Behandlungsnaive Population*

Die behandlungsnaive Population ist definiert als alle Patienten, die an der Studie teilnehmen und die vor Tag 1 keine IVT anti-VEGF-Arzneimittel am Studienauge erhalten haben. Für Analysen, die auf dieser Patientenpopulation basieren, werden die Patienten nach der Behandlung gruppiert, die bei der Randomisierung zugewiesen wurde. Diese Population wird nicht gesondert dargestellt, sondern gemäß Modulvorlage in den Subgruppenanalysen betrachtet.

## ***Studienpopulation***

### *Zusammengefasste Patientencharakteristika der FAS-Population der Studien RHINE und YOSEMITE*

In der gepoolten Analyse der FAS-Population der Studien RHINE und YOSEMITE ergab sich insgesamt eine Anzahl von 1.891 randomisierten Patienten. Davon wurden 632 Patienten in den Faricimab-Q8W-Arm, 632 Patienten in den Faricimab-PTI-Arm und 627 Patienten in den Aflibercept-Q8W-Arm randomisiert. Im Folgenden werden die nutzenbewertungsrelevanten Studienarme Arm B (Faricimab PTI) und Arm C (Aflibercept) beschrieben.

Die demografischen Merkmale waren über beide Studien vergleichbar. Das mittlere Alter betrug 62,2 Jahre (SD 10,1) im Faricimab-PTI-Arm und 62,3 Jahre (SD 9,8) im Aflibercept-Q8W-Arm. Die Mehrheit der Patienten befand sich in der Alterskategorie < 65 Jahre, mit 55,7 % im Faricimab-PTI-Arm und 57,9 % im Aflibercept-Q8W-Arm. Die meisten Patienten waren männlich mit 62,7 % im Faricimab-PTI-Arm und 58,1 % im Aflibercept-Q8W-Arm. Der Großteil der Patienten war kaukasisch, mit 77,4 % im Faricimab-PTI-Arm und 80,7 % im Aflibercept-Q8W-Arm und von nicht-hispanischer oder nicht-Latino-ethnischer Zugehörigkeit (79,1 % vs. 81,7 %).

Hinsichtlich der okularen krankheitsspezifischen Charakteristika waren die beiden Studienarme ebenso vergleichbar. Wie im Studiendesign vorgesehen, war die Mehrheit der Patienten (etwa 78 %) naiv gegenüber einer anti-VEGF-Behandlung im Studienauge, wobei der Anteil der behandlungsnaiven Patienten in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar war (79,1 % im Faricimab-PTI-Arm und 78,1 % im Aflibercept-Q8W-Arm).

Die mittlere Zeit seit der DMÖ Diagnose betrug in der gepoolten FAS-Population im Faricimab-PTI-Arm 19,1 Monate (SD 34,7) und im Aflibercept-Q8W-Arm 18,9 Monate (SD 32,5). Damit sind die meisten Patienten in der Kategorie „> 3 Monate seit DMÖ Diagnose“ (49,4 % vs. 49,9 %).

In der gepoolten FAS-Population waren die mittleren Baseline BCVA Werte in dem Faricimab-PTI-Arm und dem Aflibercept-Q8W-Arm wie folgt: 62,2 Buchstaben (SD 9,8), respektive 62,1 Buchstaben (SD 9,5). Die meisten Patienten wurden der Kategorie „≥ 64 Buchstaben (20/50 oder besser)“ zugeordnet (55,2 % vs. 54,5 %). Die mittleren Baseline CST-Werte (ILM-BM) betrugen in der gepoolten FAS-Population 478,5 µm (SD 129,0) im Faricimab-PTI-Arm und 480,9 µm (SD 130,2) im Aflibercept-Q8W-Arm.

In dem Faricimab-PTI-Arm und dem Aflibercept-Q8W-Arm wiesen 38,3 %, respektive 38,1 % der Patienten eine ischämische Nicht-Perfusion der Makula auf und 96,5 %, respektive 94,4 % hatten eine Makula-Leckage.

Die nicht-okularen Charakteristika zeigen, dass in beiden Studienarmen überwiegend Typ-2-Diabetiker vertreten waren (94,8 % im Faricimab-PTI-Arm, 95,2 % im Aflibercept-Arm). Der Baseline HbA1c-Wert lag im Mittel bei 7,7 % (SD 1,2) im Faricimab-PTI-Arm und 7,6 % (SD 1,2) im Aflibercept-Arm.

In der Gesamtschau zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen der gepoolten Analyse (FAS-Population) der Studien RHINE und YOSEMITE in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12).

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse zu Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ auf den deutschen Versorgungskontext wird nachfolgend im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika und bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien bewertet:

Die FAS-Population der gepoolten Analyse der Studien RHINE und YOSEMITE umfasst erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ. Die Mehrzahl der Patienten wurde in Nordamerika und Europa eingeschlossen und war kaukasischer Abstammung. Dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Die Patienten waren im Durchschnitt 62 Jahre alt, was der höheren Prävalenz der Erkrankung mit steigendem Alter entspricht. Es wird ein durchschnittliches Erkrankungsalter von  $67,6 \pm 10,9$  Jahren angenommen (89), sodass bezüglich des Alters der Patienten von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist. Die okularen Charakteristika der Population entsprechen mit dem verminderten BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score und einer pathologischen Verdickung der CST dem Krankheitsbild einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ. Die in der Studie verwendeten Kriterien zur Bewertung des Vorliegens einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ entsprechen dem deutschen Versorgungskontext (18, 90, 91).

In der Gesamtschau ist die FAS-Population der gepoolten Analyse sehr gut vergleichbar mit dem Patientenkollektiv im deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### **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			
RHINE	ja	ja	ja	nein <sup>1</sup>	ja	ja	niedrig
YOSEMITE	ja	ja	ja	nein <sup>1</sup>	ja	ja	niedrig

<sup>1</sup> Behandelnde Person war nicht verblindet; Verblindetes Prüfpersonal führte die Endpunkterhebung durch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In den Studien RHINE und YOSEMITE erfolgte die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch ein 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 1:1:1 Verhältnis zu den Behandlungsarmen Faricimab Q8W, Faricimab PTI oder Aflibercept Q8W unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score ( $\geq 64$  Buchstaben vs.  $< 64$  Buchstaben), vorherige IVT anti-VEGF-Behandlung (Ja vs. Nein) und geografische Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und Rest der Welt) und es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet.

Bei den Studien RHINE und YOSEMITE 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 Behandlungsschemata sicherzustellen, wurden bei allen Patienten jeweils alle 4 Wochen geplante Studienvisiten über die Dauer der Studien von 100 Wochen durchgeführt, zu denen sie gemäß ihres Behandlungsplans bei zutreffenden Visiten (Visiten, zu denen sie keine IVT-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, sowie die vorgeschriebenen Sehtests nach der Behandlung (Fingerzähltest und ggf. Handbewegungs- und/oder Lichtwahrnehmungstests) durch 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 7 und bei der endgültigen Studienuntersuchung oder bei der Visite 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 Protokoll oder im SAP präspezifiziert wurden oder auf der Verfo des G-BA beruhen. Der Abgleich der jeweiligen Studienberichte 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 RHINE und YOSEMITE 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	RHINE	YOSEMITE
Injektionsbedingter Behandlungsaufwand		
Behandlungsintervall	ja	ja
Morbidität		
Bestkorrigierte Sehschärfe	ja	ja
Ergänzende Morbiditätsendpunkte		
Zentrale Subfelddicke	ja	ja

Endpunkt	RHINE	YOSEMITE
Abwesenheit des DMÖ	ja	ja
Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
NEI VFQ-25	ja	ja
Verträglichkeit	ja	ja
Mortalität	ja <sup>a</sup>	ja <sup>a</sup>
a: im Rahmen der Verträglichkeit erhoben (Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge)		
<b>Abkürzungen:</b> DMÖ = Diabetisches Makulaödem; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 item version;		

#### 4.3.1.3.1 Endpunkt – 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  $\geq 3$ ) 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
RHINE /YOSEMITE	<p><b>Instrument und Definition:</b> Die Erfassung der Anteile der Patienten im Faricimab-Arm auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- und Q16W-Intervall wurden in den Studien RHINE und YOSEMITE als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte definiert. Das Behandlungsintervall bei einer bestimmten Visite ist definiert als die bei dieser Visite getroffene Entscheidung über das Behandlungsintervall.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Das Behandlungsintervall der Patienten im Faricimab-Arm wurde anhand der zu jeder Studienvisite erhobenen Behandlung mit Faricimab berechnet.</p> <p><b>Analysepopulation:</b> FAS-Population</p> <p><b>Statistische Auswertung:</b></p> <p><b>Datenschnitt:</b> 28.10.2021(RHINE)/01.11.2021(YOSEMITE)</p> <p><b>Analysezeitpunkte:</b> Eine detaillierte Definition von Jahr 1 und Jahr 2 für die verschiedenen Analysen befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p><b>Hauptanalyse:</b> Jeweiliger Anteil der Patienten im Faricimab-Arm auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- und Q16W-Intervall bis zu Jahr 2 (in einem 4-wöchentlichen Abstand ab Woche 16 bis Woche 100). Die Dosierungsintervalle werden nur bis zu Woche 96 angegeben, da zu Woche 96 die letzte Visite mit Evaluation der Dosierungsfrequenz war.</p> <p>Der Anteil der Patienten im Faricimab-Arm, welcher das jeweilige Response-Kriterium zu den jeweiligen Zeitpunkten erfüllte, wurde nicht-adjustiert mittels deskriptiver Statistik ermittelt. Es gingen nur Patienten in die Analyse ein, welche die Studie bis zur jeweiligen</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Visite nicht abgebrochen hatten 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 (92, 93).</p> <p><u>Imputation und Zensierung:</u> Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Die primäre Analyse wurde entsprechend der Treatment policy strategy ausgewertet (94).</p> <p><b>Zusätzliche Analysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten im Faricimab-Arm, die bis zu Jahr 2 ein Intervall von Q12W oder Q16W erreichten, ohne Verkürzung des Behandlungsintervalls unter Q12W</li> </ul> <p>Der Anteil der Patienten im Faricimab-Arm, welcher das jeweilige Response-Kriterium zu Woche 100 erfüllte, wurde nicht-adjustiert mittels deskriptiver Statistik ermittelt. Es gingen nur Patienten in die Analyse ein, welche die Studie (vor Woche 100) nicht abgebrochen haben.</p> <p><b>Analysen zu Jahr 1 (Anhang 4-G)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alle genannten Analysen wurden analog auch für Jahr 1 durchgeführt und sind in Anhang 4-G dargestellt.</li> </ul>

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

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

Tabelle 4-16: 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
RHINE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
YOSEMITE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Behandlungsintervall im Faricimab-Arm wurde gemäß der Vorgaben im Studienprotokoll anhand eines präspezifizierten Algorithmus basierend auf der Beurteilung der relativen Veränderung der CST und der absoluten Veränderung der BCVA im Vergleich zur Referenz-CST bzw. -BCVA durch das IxRS (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) eingestellt. 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 Q4W 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; Forest-Plots der gepoolten Analyse sind in Anhang 4-G 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 Q4W-, Q8W-, Q12W- oder Q16W-Behandlungsintervall bis zu Jahr 2 im Faricimab-Arm aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Gepoolte Analyse	Faricimab (N=632)				
	Patienten N	Q4W	Q8W	Q12W	Q16W
Visite		Patienten mit Ereignis n/N (%)			
Woche 16	624	188/624 (30,1)	436/624 (69,9)	-	-
Woche 20	620	188/620 (30,3)	164/620 (26,5)	268/620 (43,2)	-
Woche 24	615	129/615 (21,0)	182/615 (29,6)	304/615 (49,4)	-
Woche 28	610	103/610 (16,9)	130/610 (21,3)	377/610 (61,8)	-
Woche 32	607	120/607 (19,8)	124/607 (20,4)	211/607 (34,8)	152/607 (25,0)
Woche 36	605	87/605 (14,4)	124/605 (20,5)	216/605 (35,7)	178/605 (29,4)
Woche 40	602	85/602 (14,1)	107/602 (17,8)	181/602 (30,1)	229/602 (38,0)
Woche 44	602	88/602 (14,6)	94/602 (15,6)	146/602 (24,3)	274/602 (45,5)
Woche 48	600	77/600 (12,8)	84/600 (14,0)	143/600 (23,8)	296/600 (49,3)
Woche 52	595	72/595 (12,1)	91/595 (15,3)	123/595 (20,7)	309/595 (51,9)
Woche 56	594	69/594 (11,6)	82/594 (13,8)	122/594 (20,5)	321/594 (54,0)
Woche 60	591	65/591 (11,0)	78/591 (13,2)	104/591 (17,6)	344/591 (58,2)

Gepoolte Analyse	Faricimab (N=632)				
	Patienten N	Q4W	Q8W	Q12W	Q16W
Visite		Patienten mit Ereignis n/N (%)			
Woche 64	589	65/589 (11,0)	78/589 (13,2)	94/589 (16,0)	352/589 (59,8)
Woche 68	588	63/588 (10,7)	80/588 (13,6)	88/588 (15,0)	357/588 (60,7)
Woche 72	581	53/581 (9,1)	94/581 (16,2)	75/581 (12,9)	359/581 (61,8)
Woche 76	574	57/574 (9,9)	82/574 (14,3)	79/574 (13,8)	356/574 (62,0)
Woche 80	572	61/572 (10,7)	71/572 (12,4)	80/572 (14,0)	360/572 (62,9)
Woche 84	568	54/568 (9,5)	74/568 (13,0)	84/568 (14,8)	356/568 (62,7)
Woche 88	565	55/565 (9,7)	63/565 (11,2)	87/565 (15,4)	360/565 (63,7)
Woche 92	562	57/562 (10,1)	66/562 (11,7)	85/562 (15,1)	354/562 (63,0)
Woche 96	559	48/559 (8,6)	74/559 (13,2)	88/559 (15,7)	349/559 (62,4)

**Abkürzungen:** n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; Q4W = alle 4 Wochen; Q8W = alle 8 Wochen; Q12W = alle 12 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen

**Quelle:** Anhang 4-G

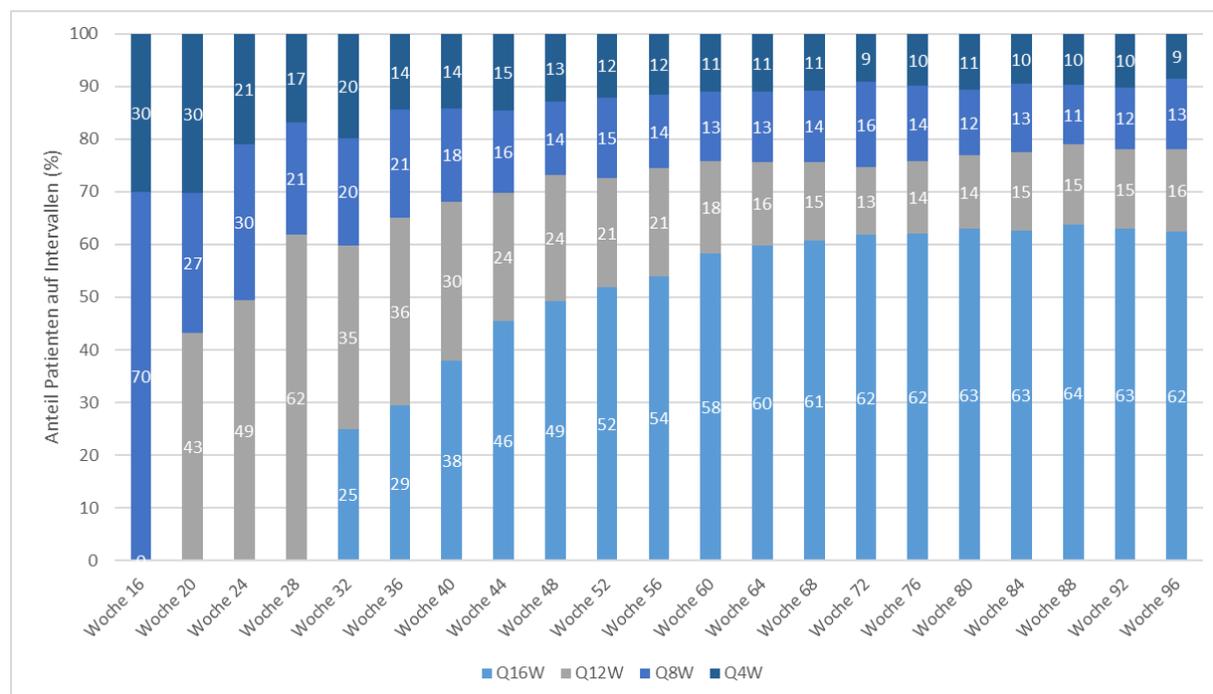


Abbildung 4-3: Anteil der Patienten auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- oder Q16W-Intervall im Faricimab-Arm an den Studienvisiten 16 bis 96 im 4-wöchentlichen Abstand aus der gepoolten Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

**Abkürzungen:** Q4W = alle 4 Wochen; 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 RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Gepoolte Analyse	Faricimab (N=632)	
		Q12W/Q16W
Visite	Patienten N	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Jahr 2	557	344/557 (61,8)
<b>Abkürzungen:</b> n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; Q4W = alle 4 Wochen; Q8W = alle 8 Wochen; Q12W = alle 12 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen <b>Quelle:</b> Anhang 4-G		

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

Die Analysen zum Anteil der Patienten auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- oder Q16W-Behandlungsintervall zwischen Woche 16–96 zeigen, dass über die Zeit der Anteil der Patienten auf einem langen Behandlungsintervall steigt. Nach 4 initialen Q4W-Behandlungen konnte das Behandlungsintervall ab Woche 16 entsprechend des PTI-Schemas auf Basis der Krankheitsaktivität ausgedehnt oder verkürzt (nicht kürzer als Q4W) werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Zu Woche 16 zeigt sich, dass bereits 69,9 % der Patienten auf einem Q8W-Intervall sind. Im weiteren zeitlichen Verlauf steigt der Anteil der Patienten mit einem Q12W-Intervall. Fast die Hälfte der Patienten mit Q12W in Woche 28 erreicht bereits ab Woche 32 eine Verlängerung auf Q16W. Der Anteil Patienten auf einem Q16W-Intervall steigt im weiteren Verlauf kontinuierlich und beträgt zu Woche 96 62,4 %. 78,1 % der Patienten haben zu diesem Zeitpunkt ein Behandlungsintervall von Q12W oder länger (15,7 % Q12W + 62,4 % Q16W) erreicht. Gleichzeitig sinkt der Anteil der Patienten auf einem Q4W- oder Q8W-Intervall über die Zeit deutlich (siehe Tabelle 4-17, Abbildung 4-3).

Die zusätzliche Analyse zum Anteil der Patienten, die zu Woche 100 ein Q12W- oder Q16W-Intervall erreichen, ohne Verkürzung des Intervalls unter Q12W, zeigt, dass ein Großteil der Patienten (61,8 %) diese langen Intervalle auch beibehalten (siehe Tabelle 4-18).

#### Analysen zu Jahr 1:

Zu Jahr 1 beträgt der Anteil Patienten auf einem Q16W-Intervall 51,9 %. 72,6 % der Patienten haben zu diesem Zeitpunkt ein Behandlungsintervall von Q12W oder länger (20,7 % Q12W + 51,9 % Q16W) erreicht (siehe Tabelle 4-17). Zu Jahr 1 erreichten 67,5 % der Patienten ein Q12W- oder Q16W-Intervall, ohne Verkürzung des Intervalls unter Q12W (siehe Anhang 4-G).

*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.*

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

### 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
RHINE/ YOSEMITE	<p><b>Definition und Instrument:</b> Die Erfassung der Veränderung der Sehschärfe wird in den Studien RHINE und YOSEMITE 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 zugeweilte 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><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Die BCVA wurde zu Baseline und zu jeder Studienvisite bis zu Jahr 2 oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch jeweils vor Dilatation der Pupille zur Verabreichung der IVT-Injektion erhoben.</p> <p><b>Analysepopulation:</b> FAS-Population</p> <p><b>Statistische Auswertung:</b> Datenschnitt: 28.10.2021 (RHINE)/01.11.2021 (YOSEMITE)</p> <p><b>Analysezeitpunkte:</b> Eine detaillierte Definition von Jahr 1 und Jahr 2 für die verschiedenen Analysen befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p><b>Hauptanalyse:</b> Veränderung der BCVA von Baseline zu Jahr 2. Die Hauptanalyse erfolgte mittels MMRM-Modell. Der primäre Vergleich ist der Vergleich zwischen dem aktiven Vergleichspräparat (Aflibercept) 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 standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) nach Hedges' g mit 95 %-KI angegeben.</p> <p><b>Imputation und Zensierung:</b> Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Nicht standardisierte BCVA-Daten (erhoben auf dem COVID-19 Formular für nicht protokollspezifizierte Sehschärfentests) wurden von den Analysen ausgeschlossen.</p> <p><b>Treatment policy strategy Estimand:</b> 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><b>Hypothetical strategy Estimand:</b> 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 Hypothetical strategy angewendet, bei der alle Werte nach dem interkurrenten Ereignis zensiert wurden.</p> <p><b>Zusätzliche Analysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Gewinn von <math>\geq 10</math> Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von <math>\geq 10</math> Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2 vermieden werden kann</li> </ul> <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><b>Ergänzende Analysen (Anhang 4-G)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit Buchstaben Gewinn von <math>\geq 15</math> Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2</li> <li>Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von <math>\geq 15</math> Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2 vermieden werden kann</li> </ul> <p><b>Analysen zu Jahr 1 (Anhang 4-G):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alle genannten Analysen wurden analog auch für Jahr 1 durchgeführt und sind in Anhang 4-G dargestellt.</li> </ul>

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der gesamten Studie 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 der Person sichergestellt, welche diese Zielgröße in der Studie erhoben hat. 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 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; Forest-Plots der gepoolten Analyse sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

### Hauptanalyse

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Veränderung der BCVA von Baseline zu Jahr 2 aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Gepoolte Analyse	Faricimab (N = 632)			Aflibercept (N = 627)			Statistische Analysen		
	Pat. total/ mit Base-line	Pat. in Analyse <sup>a</sup>	LS MW <sup>b</sup> (SE)	Pat. total/ mit Base-line	Pat. in Analyse <sup>a</sup>	LS MW <sup>b</sup> (SE)	LS MW-Differenz (SE) <sup>c</sup> [95 % -KI]	p-Wert <sup>d</sup>	Hedges' g [95 % -KI]
Jahr 2	630	552	10,41 (0,49)	627	513	10,33 (0,50)	0,08 (0,70) [-1,30; 1,46]	0,6011	0,01 [-0,11; 0,13]

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; 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  $\geq 10$  Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2 aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Anteil mit BCVA Veränderung – Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 627)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Gewinn von $\geq 10$ Buchstaben	305/553 (55,2)	311/513 (60,6)	-0,049 [-0,106; 0,009]	0,80 [0,63; 1,03]	0,93 [0,84; 1,02]	0,0870

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; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; OR = Odds Ratio  
**Quelle:** Anhang 4-G

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von  $\geq 10$  Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2 vermieden werden kann, aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Anteil mit BCVA Veränderung – Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 627)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Vermeidung des Verlusts von $\geq 10$ Buchstaben	531/553 (96,0)	498/513 (97,1)	-0,010 [-0,033; 0,012]	0,75 [0,39; 1,46]	0,99 [0,97; 1,01]	0,3948

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; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; OR = Odds Ratio  
**Quelle:** Anhang 4-G

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

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

Die zusätzlichen Analysen zum Anteil der Patienten mit Gewinn von  $\geq 10$  Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2 und zum Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von  $\geq 10$  Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Jahr 2 vermieden werden kann, zeigen unter Faricimab im Vergleich zu Aflibercept ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 4-22 und Tabelle 4-23).

*Analysen zu Jahr 1:*

Die Analysen zu Jahr 1 zeigen für den Endpunkt Veränderung der BCVA, sowie dem Anteil der Patienten mit Gewinn von  $\geq 10$  Buchstaben und bei denen ein Verlust von  $\geq 10$  Buchstaben in der BCVA vermieden werden kann, ebenfalls keine signifikanten Unterschiede von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept (siehe Anhang 4-G).

*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.*

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

**4.3.1.3.1.2.2 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
RHINE/ YOSEMITE	<p><b>Definition und Instrument:</b> Die Erfassung der Veränderung der zentralen Subfelddicke wird in den Studien RHINE und YOSEMITE durch die CST, definiert als Abstand zwischen der ILM und der BM (ILM-BM) operationalisiert. Die CST wird über die Messung mittels okularer Bildgebung über SD-OCT erfasst und ist in der Einheit <math>\mu\text{m}</math> angegeben. In den beiden Studien wurde die Veränderung der CST als einer der sekundären Wirksamkeitsendpunkte erhoben.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Die CST (ILM-BM) wurde zu Baseline und zu jeder Studienvisite bis zu Jahr 2 oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch erhoben.</p> <p><b>Analysepopulation:</b> FAS-Population</p> <p><b>Statistische Auswertung:</b></p> <p><b>Datenschnitt:</b> 28.10.2021 (RHINE)/01.11.2021 (YOSEMITE)</p> <p><b>Analysezeitpunkte:</b> Eine detaillierte Definition von Jahr 1 und Jahr 2 für die verschiedenen Analysen befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p><b>Hauptanalyse:</b> Veränderung der CST von Baseline zu Jahr 2.</p> <p>Der primäre Vergleich ist der Vergleich zwischen dem aktiven Vergleichspräparat (Aflibercept Q8W) und dem Faricimab-Arm.</p>

Studie	Operationalisierung
	<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 100) mit den Mittelwerten (<math>\pm</math> SD) grafisch dargestellt. Die deskriptive Analyse ist in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p><u>Imputation und Zensierung:</u> 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><b>Analysen zu Jahr 1 (Anhang 4-G):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alle genannten Analysen wurden analog auch für Jahr 1 durchgeführt und sind in Anhang 4-G dargestellt.</li> </ul>

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CST 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
RHINE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
YOSEMITE	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; Forest-Plots der gepoolten Analyse sind in Anhang 4-G 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 RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Gepoolte Analyse	Faricimab (N = 632)			Aflibercept (N = 627)			Statistische Analysen		
	Pat. total/ mit Base-line	Pat. in Analyse <sup>a</sup>	LS MW <sup>b</sup> (SE)	Pat. total/ mit Base-line	Pat. in Analyse <sup>a</sup>	LS MW <sup>b</sup> (SE)	LS MW-Differenz (SE) <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>	Hedges' g [95 %-KI]
Jahr 2	632/628	548	-200,98 (2,91)	627/620	508	-190,85 (2,97)	-10,12 (4,16) [-18,28; -1,97]	< 0,0001	-0,15 [-0,27; -0,03]

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; N = Anzahl der Patienten in der Studie; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler

**Quelle:** Anhang 4-G

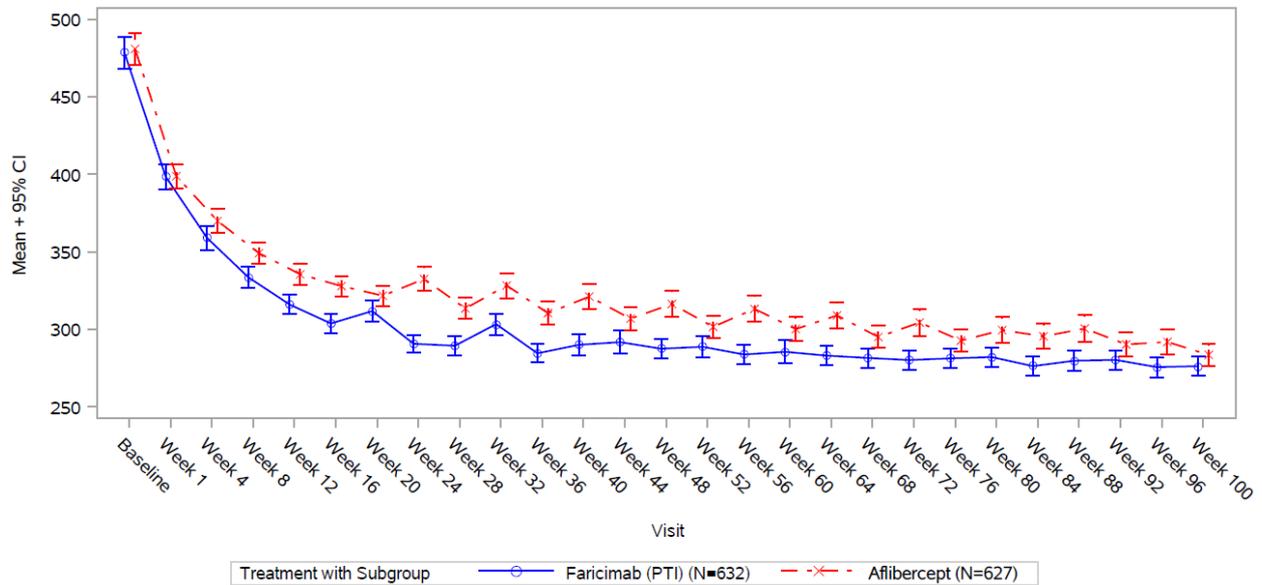


Abbildung 4-4: Veränderung der mittleren CST (in µm) aus der gepoolten Analyse der Studien RHINE/YOSEMITE (FAS-Population), nutzenbewertungsrelevante Studienarme

**Abkürzungen:** CI = Konfidenzintervall; CST = Zentrale Subfelddicke; PTI = Personalisiertes Behandlungsintervall; **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:  $< 0,0001$ ), 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 RHINE/YOSEMITE während der gesamten Studie. Faricimab führt zu einer schnelleren Reduktion der CST. Ab Woche 24 liegt die CST im Faricimab-Arm kontinuierlich unter einem Wert von  $300 \mu\text{m}$  (mit Ausnahme der Woche 32), wohingegen die CST im Aflibercept-Arm häufig über  $300 \mu\text{m}$  liegt und sich die Kurve erst gegen Ende der Studie (ab Woche 92) dem Faricimab-Arm annähert.

#### Analysen zu Jahr 1:

Hinsichtlich der Veränderung von Baseline zu Jahr 1 für den Endpunkt Veränderung der CST zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Faricimab ( $p$ -Wert:  $< 0,0001$ ) und der Schwellenwert von  $-0,2$  wird erreicht (Hedges'g) (siehe Anhang 4-G).

*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.*

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

### Abwesenheit des DMÖ – RCT

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Abwesenheit des DMÖ

Studie	Operationalisierung
RHINE/ YOSEMITE	<p><b>Definition und Instrument:</b> Die Erfassung der Abwesenheit des DMÖ wird in den Studien RHINE und YOSEMITE durch das Erreichen eines prädefinierten CST-Wertes (CST &lt; 325 µm für Spectralis SD-OCT oder &lt; 315 µm für Cirrus SD-OCT oder Topcon SD-OCT) operationalisiert. Die Messung der CST erfolgte mittels okularer Bildgebung über SD-OCT.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Die Beurteilung der Abwesenheit des DMÖ 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><b>Analysepopulation:</b> FAS-Population</p> <p><b>Statistische Auswertung:</b></p> <p><b>Datenschnitt:</b> 28.10.2021 (RHINE)/01.11.2021 (YOSEMITE)</p> <p><b>Analysezeitpunkte:</b> Eine detaillierte Definition von Jahr 1 und Jahr 2 für die verschiedenen Analysen befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p><b>Hauptanalyse:</b> Anteil der Patienten mit Abwesenheit des DMÖ zu Jahr 2. Der Anteil der Patienten, die das jeweilige Response-Kriterien zu Jahr 2 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 bezogen für das RR angegeben.</p> <p><b>Imputation und Zensierung:</b> 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><b>Analysen zu Jahr 1 (Anhang 4-G):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alle genannten Analysen wurden analog auch für Jahr 1 durchgeführt und sind in Anhang 4-G dargestellt.</li> </ul>

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abwesenheit des DMÖ 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
RHINE	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig
YOSEMITE	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Endpunktanalyse erfolgte in den beiden Studien 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 Abwesenheit des DMÖ wird als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Abwesenheit des DMÖ 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; Forest-Plots der gepoolten Analyse sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

## Hauptanalyse

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Patienten mit einer Abwesenheit des DMÖ zu Jahr 2 aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 627)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Jahr 2	465/552 (84,2)	404/513 (78,8)	0,051 [0,005; 0,098]	1,44 [1,05; 1,97]	1,0640 [1,0050; 1,1265]	<b>0,0217</b>

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; DMÖ = Diabetisches Makulaödem; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; NE = nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); OR = Odds Ratio

**Quelle:** Anhang 4-G

## Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt Abwesenheit des DMÖ

Für den Endpunkt Abwesenheit des DMÖ zeigt sich, dass zu Jahr 2 mit Faricimab im Vergleich zu Aflibercept ein signifikanter Vorteil besteht (p-Wert: 0,0217). Es erreichen unter Behandlung mit Faricimab 5,4 % mehr Patienten den Endpunkt Abwesenheit des DMÖ innerhalb des Beobachtungszeitraums als unter Aflibercept (siehe Tabelle 4-29).

### Analysen zu Jahr 1:

Für den Endpunkt Abwesenheit des DMÖ zeigt sich zu Jahr 1 ebenfalls ein signifikanter Vorteil für Faricimab (p-Wert: <0,001). Innerhalb des 1. Studienjahres erreichen unter Behandlung mit Faricimab 10,4 % mehr Patienten den Endpunkt Abwesenheit des DMÖ (siehe Anhang 4-G).

*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.*

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

**Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit – RCT**

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit

Studie	Operationalisierung
RHINE/ YOSEMITE	<p><b>Definition und Instrument:</b> Die Feststellung der Abwesenheit von IRF erfolgte in den Studien RHINE und YOSEMITE über die Messung mittels okularer Bildgebung über SD-OCT. Die IRF wurde im zentralen Subfeld (Zentrum 1 mm) gemessen.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Die Beurteilung der Abwesenheit von IRF erfolgte basierend auf der okularen Bildgebung mittels OCT, welche zu Baseline und zu jeder Studiervisite oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch erhoben wurde.</p> <p><b>Analysepopulation:</b> FAS-Population</p> <p><b>Statistische Auswertung:</b></p> <p><b>Datenschnitt:</b> 28.10.2021 (RHINE)/01.11.2021 (YOSEMITE)</p> <p><b>Analysezeitpunkte:</b> Eine detaillierte Definition von Jahr 1 und Jahr 2 für die verschiedenen Analysen befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p><b>Hauptanalyse:</b> Anteil der Patienten mit Abwesenheit von IRF über die Zeit. 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. 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><b>Analysen zu Jahr 1 (Anhang 4-G):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle genannten Analysen wurden analog auch für Jahr 1 durchgeführt und sind in Anhang 4-G dargestellt.</li> </ul>

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

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

Tabelle 4-31: 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
RHINE	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig
YOSEMITE	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Endpunktanalyse erfolgte in den beiden Studien 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 Abwesenheit von IRF wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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; Forest-Plots der gepoolten Analyse sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

### Hauptanalyse

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Patienten mit Abwesenheit von IRF über die Zeit aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 627)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Jahr 2	418/632 (66,1)	302/625 (48,3)	0,178 [0,124; 0,232]	2,08 [1,66; 2,62]	1,37 [1,24; 1,51]	< 0,0001

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; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; NE = nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); OR = Odds Ratio

**Quelle:** Anhang 4-G

### Beschreibung der Ergebnisse für die Abwesenheit von IRF

Für den Endpunkt Abwesenheit von IRF über die Zeit zeigt sich zu Jahr 2 ein signifikanter Vorteil unter Faricimab im Vergleich zu Aflibercept (p-Wert: < 0,0001) (siehe Tabelle 4-32). Unter Faricimab gab es 1,37-mal mehr Responder, die den Endpunkt Abwesenheit von IRF erreichten.

#### Analysen zu Jahr 1:

Auch zu Jahr 1 zeigt sich für den Endpunkt Abwesenheit von IRF ein signifikanter Vorteil für Faricimab (p-Wert: < 0,0001). Unter Faricimab gab es 1,14-mal mehr Responder, die den Endpunkt Abwesenheit von IRF im 1. Studienjahr erreichten (siehe Anhang 4-G).

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.*

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

##### 4.3.1.3.1.3.1 NEI VFQ-25 – RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung von NEI VFQ-25

Studie	Operationalisierung
RHINE/ YOSEMITE	<p><b>Definition und Instrument:</b> Die Untersuchung der mit der Sehleistung verbundenen Lebensqualität wird in den Studien RHINE und YOSEMITE durch den NEI VFQ-25 Fragebogen 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 (39, 41). 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 Sehen 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 (85, 87). In den Studien RHINE und YOSEMITE wurde sowohl der NEI VFQ-25 Composite Score ermittelt sowie Subskalen Scores zu 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 Sehschärfe [VA, Visual acuity] Prüfer) durchgeführt. Die Interviews wurden in der Landessprache des Patienten unter Verwendung linguistisch validierter Übersetzungen durchgeführt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der NEI VFQ-25 wurde zu Baseline und zu den Studienvisiten zu Woche 24, 52 sowie zur letzten Studienvisite (zu Woche 100) oder bei Abbruch der Studienmedikation vor Woche 100 zur Visite bei frühzeitigem Abbruch erhoben.</p> <p><b>Analysepopulation:</b> FAS-Population</p> <p><b>Statistische Auswertung:</b></p> <p><b>Datenschnitt:</b> 28.10.2021 (RHINE)/01.11.2021 (YOSEMITE)ou</p> <p><b>Analysezeitpunkte:</b> Eine detaillierte Definition von Jahr 1 und Jahr 2 für die verschiedenen Analysen befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p><b>Hauptanalyse:</b> Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen über die Zeit.</p> <p>Das Response-Kriterium ist eine Verbesserung um <math>\geq 15</math> 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 Behandlungssarmen mit entsprechendem 95 %-KI verglichen.</p> <p><b>Ergänzende Analysen (Anhang 4-G):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Composite Score und der Subskalen des NEI VFQ-25 von Baseline zu Jahr 2.</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>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 angegeben. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Für interkurrente Ereignisse wurde wie bei der Analyse des primären Endpunkts eine Treatment policy strategy oder eine hypothetical strategy für Nicht-COVID-19 bezogene Ereignisse und COVID-19-bezogene Ereignisse angewendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte im Composite Score über die Zeit. Diese Analyse erfolgte analog zur Hauptanalyse mit dem Response-Kriterium Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte</li> </ul> <p><b>Analysen zu Jahr 1 (Anhang 4-G):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle genannten Analysen wurden analog auch für Jahr 1 durchgeführt und sind in Anhang 4-G dargestellt</li> </ul>

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

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

Tabelle 4-34: 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
RHINE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
YOSEMITE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt zur patientenberichteten Lebensqualität wurde in den Studien RHINE und YOSEMITE 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 einem DMÖ 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.

### Anteil der Patienten mit Bewertung

Insgesamt war die Rücklaufquote für den Composite Score des NEI VFQ-25 zu den Studienvisiten mit Erhebung mit mehr als 80 % hoch (siehe Tabelle 4-35).

Tabelle 4-35: Anteil der Patienten mit Bewertung des NEI VFQ-25 – Gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Gepoolte Analyse	Faricimab		Aflibercept	
	Score/Subskala	N	Rücklaufquote NEI VFQ-25 n/N (%)	N
<b>Composite Score</b>				
Baseline	632	629/632 (99,5)	627	621/627 (99,0)
Woche 24	632	609/632 (96,4)	625	595/625 (95,2)
Woche 52	609	552/609 (90,6)	603	523/603 (86,7)
Woche 100	579	529/579 (91,4)	569	483/569 (84,9)
<b>Subskala allgemeiner Gesundheitszustand</b>				
Baseline	632	629/632 (99,5)	627	621/627 (99,0)
Woche 24	632	608/632 (96,2)	625	595/625 (95,2)
Woche 52	609	552/609 (90,6)	603	523/603 (86,7)
Woche 100	579	529/579 (91,4)	569	483/569 (84,9)
<b>Subskala allgemeine Sehkraft</b>				
Baseline	632	629/632 (99,5)	627	621/627 (99,0)
Woche 24	632	609/632 (96,4)	625	595/625 (95,2)
Woche 52	609	552/609 (90,6)	603	523/603 (86,7)
Woche 100	579	529/579 (91,4)	569	483/569 (84,9)

<b>Gepoolte Analyse</b>	<b>Faricimab</b>		<b>Aflibercept</b>	
<b>Score/Subskala</b>	<b>N</b>	<b>Rücklaufquote NEI VFQ-25 n/N (%)</b>	<b>N</b>	<b>Rücklaufquote NEI VFQ-25 n/N (%)</b>
<b>Subskala Augenschmerzen</b>				
Baseline	632	629/632 (99,5)	627	621/627 (99,0)
Woche 24	632	609/632 (96,4)	625	595/625 (95,2)
Woche 52	609	552/609 (90,6)	603	523/603 (86,7)
Woche 100	579	529/579 (91,4)	569	483/569 (84,9)
<b>Subskala Nahsicht</b>				
Baseline	632	628/632 (99,4)	627	621/627 (99,0)
Woche 24	632	608/632 (96,2)	625	595/625 (95,2)
Woche 52	609	551/609 (90,5)	603	523/603 (86,7)
Woche 100	579	528/579 (91,2)	569	483/569 (84,9)
<b>Subskala Fernsicht</b>				
Baseline	632	628/632 (99,4)	627	621/627 (99,0)
Woche 24	632	608/632 (96,2)	625	594/625 (95,0)
Woche 52	609	552/609 (90,6)	603	523/603 (86,7)
Woche 100	579	529/579 (91,4)	569	483/569 (84,9)
<b>Subskala sehbedingte soziale Funktionsfähigkeit</b>				
Baseline	632	629/632 (99,5)	627	621/627 (99,0)
Woche 24	632	607/632 (96,0)	625	595/625 (95,2)
Woche 52	609	552/609 (90,6)	603	523/603 (86,7)
Woche 100	579	529/579 (91,4)	569	483/569 (84,9)

<b>Gepoolte Analyse</b>	<b>Faricimab</b>		<b>Aflibercept</b>	
<b>Score/Subskala</b>	<b>N</b>	<b>Rücklaufquote NEI VFQ-25 n/N (%)</b>	<b>N</b>	<b>Rücklaufquote NEI VFQ-25 n/N (%)</b>
<b>Subskala sehbedingtes psychisches Befinden</b>				
Baseline	632	629/632 (99,5)	627	621/627 (99,0)
Woche 24	632	609/632 (96,4)	625	595/625 (95,2)
Woche 52	609	552/609 (90,6)	603	523/603 (86,7)
Woche 100	579	529/579 (91,4)	569	483/569 (84,9)
<b>Subskala sehbedingte Ausübung sozialer Rollen</b>				
Baseline	632	629/632 (99,5)	627	621/627 (99,0)
Woche 24	632	609/632 (96,4)	625	595/625 (95,2)
Woche 52	609	552/609 (90,6)	603	523/603 (86,7)
Woche 100	579	529/579 (91,4)	569	483/569 (84,9)
<b>Subskala sehbedingte Abhängigkeit von anderen</b>				
Baseline	632	629/632 (99,5)	627	621/627 (99,0)
Woche 24	632	609/632 (96,4)	625	595/625 (95,2)
Woche 52	609	552/609 (90,6)	603	523/603 (86,7)
Woche 100	579	529/579 (91,4)	569	483/569 (84,9)
<b>Subskala Probleme mit dem Autofahren</b>				
Baseline	632	438/632 (69,3)	627	454/627 (72,4)
Woche 24	632	418/632 (66,1)	625	428/625 (68,5)
Woche 52	609	379/609 (62,2)	603	376/603 (62,4)
Woche 100	579	379/579 (65,5)	569	353/569 (62,0)

<b>Gepoolte Analyse</b>	<b>Faricimab</b>		<b>Aflibercept</b>	
<b>Score/Subskala</b>	<b>N</b>	<b>Rücklaufquote NEI VFQ-25 n/N (%)</b>	<b>N</b>	<b>Rücklaufquote NEI VFQ-25 n/N (%)</b>
<b>Subskala peripheres Sehen</b>				
Baseline	632	629/632 (99,5)	627	620/627 (98,9)
Woche 24	632	609/632 (96,4)	625	593/625 (94,9)
Woche 52	609	552/609 (90,6)	603	522/603 (86,6)
Woche 100	579	528/579 (91,2)	569	483/569 (84,9)
<b>Subskala Farbsehen</b>				
Baseline	632	622/632 (98,4)	627	619/627 (98,7)
Woche 24	632	608/632 (96,2)	625	592/625 (94,7)
Woche 52	609	549/609 (90,1)	603	521/603 (86,4)
Woche 100	579	525/579 (90,7)	569	482/569 (84,7)
<b>Abkürzungen:</b> n = Anzahl der Patienten mit Wert zum Zeitpunkt; N = Anzahl der Patienten; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item version				
<b>Quelle:</b> Anhang 4-G				

*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; Forest-Plots der gepoolten Analyse sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

**Hauptanalyse**

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen des NEI VFQ-25 über die Zeit aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 627)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Anteil mit <math>\geq 15</math> Punkte Verbesserung im NEI VFQ-25</b>						
<b>Score/Subskala</b>						
Composite Score	196/632 (31,0)	182/626 (29,1)	0,020 [-0,030; 0,069]	1,10 [0,86; 1,40]	1,06 [0,90; 1,25]	0,4591
Subskala allgemeiner Gesundheitszustand	248/632 (39,2)	267/626 (42,7)	-0,035 [-0,089; 0,019]	0,87 [0,70; 1,09]	0,92 [0,81; 1,05]	0,2235
Subskala allgemeine Sehkraft	376/632 (59,5)	368/626 (58,8)	0,009 [-0,045; 0,063]	1,03 [0,82; 1,29]	1,02 [0,93; 1,12]	0,8109
Subskala Augenschmerzen	172/632 (27,2)	148/626 (23,6)	0,034 [-0,014; 0,081]	1,21 [0,93; 1,56]	1,16 [0,96; 1,40]	0,1497
Subskala Nahsicht	352/632 (55,7)	343/626 (54,8)	0,009 [-0,046; 0,063]	1,04 [0,83; 1,30]	1,01 [0,92; 1,12]	0,7518
Subskala Fernsicht	302/632 (47,8)	271/626 (43,3)	0,045 [-0,009; 0,100]	1,20 [0,96; 1,50]	1,10 [0,97; 1,24]	0,1104
Subskala sehbedingte soziale Funktionsfähigkeit	147/632 (23,3)	144/626 (23,0)	-0,003 [-0,049; 0,043]	1,01 [0,78; 1,32]	1,02 [0,84; 1,25]	0,9298
Subskala sehbedingtes psychisches Befinden	289/632 (45,7)	271/626 (43,3)	0,026 [-0,029; 0,080]	1,10 [0,88; 1,38]	1,05 [0,93; 1,19]	0,3828
Subskala sehbedingte Ausübung sozialer Rollen	264/632 (41,8)	254/626 (40,6)	0,013 [-0,041; 0,067]	1,05 [0,84; 1,32]	1,02 [0,90; 1,16]	0,6601
Subskala sehbedingte Abhängigkeit von anderen	209/632 (33,1)	207/626 (33,1)	0,002 [-0,049; 0,053]	1,00 [0,79; 1,27]	1,00 [0,85; 1,16]	0,9916
Subskala Probleme mit dem Autofahren	152/463 (32,8)	171/477 (35,8)	-0,032 [-0,092; 0,027]	0,88 [0,67; 1,16]	0,93 [0,78; 1,10]	0,3551

Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 627)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Anteil mit <math>\geq 15</math> Punkte Verbesserung im NEI VFQ-25</b>						
<b>Score/Subskala</b>						
Subskala peripheres Sehen	249/632 (39,4)	221/626 (35,3)	0,039 [-0,014; 0,092]	1,19 [0,95; 1,50]	1,12 [0,98; 1,30]	0,1328
Subskala Farbsehen	117/631 (18,5)	116/626 (18,5)	0,000 [-0,042; 0,042]	1,00 [0,75; 1,33]	1,01 [0,80; 1,26]	0,9891
<p>a: Cochran–Mantel–Haenszel Test. p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR)</p> <p>Treatment policy strategy und hypothetical strategy wurden auf Nicht-COVID-19 bezogene bzw. COVID-19 bezogene interkurrente Ereignisse angewendet.</p> <p><b>Abkürzungen:</b> ARR = Absolute Risikoreduktion; 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><b>Quelle:</b> 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  $\geq 15$  Punkte über die Zeit zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept (siehe Tabelle 4-36).

#### Analysen zu Jahr 1:

Die Analysen zu Jahr 1 zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept (siehe Anhang 4-G).

*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.*

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-37: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung						
RHINE/ YOSEMITE	<p><b>Definition und Instrument:</b> Die Verträglichkeit wird anhand der UE dargestellt. 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><b>Analysezeitpunkte:</b> 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> <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><b>Patienten mit UE:</b></p> <p>Für jedes UE erfolgte eine Einstufung des Schweregrades (Intensität des UE: moderat oder 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. Die Kausalität des Ereignisses wurde jedoch von dem Prüfer beurteilt, der maskiert war.</p> <p>Für die Einteilung der Schweregrad gilt:</p> <table border="1" data-bbox="379 925 1385 1131"> <thead> <tr> <th data-bbox="379 925 571 969">Schweregrad</th> <th data-bbox="579 925 1385 969">Beschreibung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="379 976 571 1048">Moderat</td> <td data-bbox="579 976 1385 1048">Unbehagen ausreichend, um die normalen täglichen Aktivitäten einzuschränken oder zu beeinflussen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="379 1055 571 1126">Schwer</td> <td data-bbox="579 1055 1385 1126">Beeinträchtigend mit Arbeitsunfähigkeit oder Unfähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Patienten mit SUE:</b></p> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens einem der ICH-Kriterien für schwerwiegende UE entsprach:</p> <ul data-bbox="427 1249 1316 1541" style="list-style-type: none"> <li>• tödlich,</li> <li>• lebensbedrohlich,</li> <li>• einen Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd,</li> <li>• zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend,</li> <li>• eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend,</li> <li>• medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</li> </ul> <p><b>Behandlungsabbruch wegen UE:</b></p> <p>Als Ereignis wurden UE gezählt, die den Abbruch der Studienmedikation zufolge hatten.</p> <p><b>UE mit Todesfolge:</b></p> <p>Jegliche Todesfälle, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung, wurden als Ereignis im eCRF berichtet.</p> <p><b>Okulare UE und SUE:</b></p> <p>Jegliche okulare UE und SUE wurden separat als okulare UE nach Studienauge und Nicht-Studienauge berichtet.</p> <p><i>Spezifische Verträglichkeit</i></p> <p><b>Ausgewählte okulare UE:</b></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
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intraokulare Entzündungen, definiert durch die folgenden PT: Vorderkammerflackern, Entzündung der vorderen Augenkammer, Chorioretinitis, Chorioiditis, Zyklitis, Augenentzündung, Iridozyklitis, Iritis, Keratische Präzipitate, Keratouveitis, Nicht-infektiöse Chorioretinitis, Nicht-infektiöse Endophthalmitis, Okuläre Vaskulitis, Entzündung nach einem Eingriff, Retinale Vaskulitis, Uveitis und Vitritis.</li> <li>• Retinale vaskuläre Verschlusskrankheit, definiert durch die folgenden PT: Netzhautvenenverschluss, Verschluss der Netzhautarterie und Embolie der Retinalarterie.</li> </ul> <p><b>AESI:</b></p> <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"> <li>• Sehkraft-bedrohende UE: Ein UE galt als sehkräftbedrohend, wenn es eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Es verursachte eine Abnahme der VA-Punktzahl um <math>\geq 30</math> Buchstaben (im Vergleich zur letzten Bewertung der VA vor der letzten Bewertung), die länger als 1 Stunde andauerte</li> <li>○ 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</li> <li>○ Es war mit einer schweren IOI verbunden (z. B. Endophthalmitis, 4+ Vorderkammerflackern/Zellen in der vorderen Augenkammer oder 4+ Vitritis)</li> </ul> </li> </ul> <p>Alle 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"> <li>• Extern bewertete Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) thromboembolische Ereignisse</li> </ul> <p>APTC wurden definiert als nicht-fataler myokardialer Infarkt, nicht-fataler Schlaganfall oder vaskulärer Tod (inklusive Tod aufgrund unbekannter Ursache).</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte/Zeitraum der Erfassung:</b> UE wurden zur ersten Studienbehandlung an Tag 1 und an Tag 7 (<math>\pm 3</math> Tage) und während der gesamten Studie bis zur finalen Studienvsiste 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 wurde, dass sie mit dem Prüfpräparat oder prüfungsbezogenen Verfahren zusammenhängen, so lange zu verfolgen, bis ein endgültiges Ergebnis berichtet werden konnte.</p> <p><b>Analysepopulation:</b> Verträglichkeits- (Safety-Evaluable) Population</p> <p><b>Statistische Analyse und Darstellung:</b></p> <p><b>Datenschnitt:</b> CFU – Beobachtungsdauer siehe Anhang 4-G</p>

Studie	Operationalisierung
	<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 die Zusammenfassung der Inzidenzen nach SOC/PT wurde jeweils das Ereignis mit dem höchsten Grad pro SOC/PT gezählt.</p> <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"> <li>• Jegliche UE</li> <li>• UE nach Schweregrad (moderat, schwer)</li> <li>• SUE</li> <li>• UE, die zum Behandlungsabbruch führten</li> <li>• UE mit Todesfolge</li> <li>• Okulare UE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge) im Anhang 4-G</li> <li>• Okulare SUE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge) im Anhang 4-G</li> </ul> <p><i>Spezifische Verträglichkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausgewählte okulare UE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge [im Anhang 4-G])</li> <li>• AESI</li> <li>• AESI nach Schweregrad (schwere, schwerwiegende) im Anhang 4-G</li> </ul> <p><b>Zusätzliche Analysen sind im Anhang 4-G dargestellt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOC/PT Analysen</li> </ul> <p><b>Analysen zu Jahr 1 (Anhang 4-G):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle genannten Analysen wurden auch für Jahr 1 durchgeführt und sind in Anhang 4-G dargestellt.</li> </ul>

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Verträglichkeitseindpunkte 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 RHINE und YOSEMITE als niedrig eingestuft.

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

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; Forest-Plots der gepoolten Analyse sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

#### Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 625)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Patienten mit UE	558/632 (88,3)	551/625 (88,2)	0,001 [-0,034; 0,037]	1,01 [0,72; 1,43]	1,00 [0,96; 1,04]	0,9425
Patienten mit moderaten UE	242/632 (38,3)	214/625 (34,2)	0,041 [-0,013; 0,094]	1,19 [0,95; 1,50]	1,12 [0,97; 1,30]	0,1354

Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 625)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Patienten mit schweren UE	143/632 (22,6)	145/625 (23,2)	-0,006 [-0,052; 0,041]	0,97 [0,74; 1,26]	0,98 [0,80; 1,19]	0,8090
Patienten mit SUE	199/632 (31,5)	193/625 (30,9)	0,006 [-0,045; 0,057]	1,03 [0,81; 1,31]	1,02 [0,87; 1,20]	0,8163
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	18/632 (2,8)	10/625 (1,6)	0,012 [-0,004; 0,029]	1,80 [0,83; 3,94]	1,78 [0,83; 3,83]	0,1340
Patienten mit UE mit Todesfolge	30/632 (4,7)	23/625 (3,7)	0,011 [-0,012; 0,033]	1,30 [0,75; 2,27]	1,29 [0,76; 2,20]	0,3469

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 unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis

**Quelle:** Anhang 4-G

### Patienten mit UE

Das Auftreten jeglicher UE ist im Faricimab-Arm (88,3 %) vergleichbar mit dem Aflibercept-Arm (88,2 %) (RR: 1,0; 95 %-KI: 0,96; 1,04). Hierbei bildete sich die überwiegende Mehrheit jeglicher UE im Beobachtungszeitraum zurück (Faricimab-Arm: 62,3 %; Aflibercept-Arm: 63,5 %).

Die in der Fachinformation (1) genannten häufigsten Nebenwirkungen von Faricimab traten in der im Dossier zum Vergleich herangezogenen Studienpopulation wie folgt auf: Katarakt (112 [17,7 %] Patienten), Bindehautblutung (57 [9,0 %] Patienten), erhöhter intraokularer Druck (IOP, Intraocular pressure) (27 [4,3 %] Patienten), Mouches volantes (23 [3,6 %] Patienten) und Augenschmerzen (21 [3,3 %] Patienten). Bezüglich keines der genannten UE bestand ein statistisch signifikanter oder quantitativ relevanter Unterschied zwischen Patienten unter Faricimab- bzw. Aflibercept-Therapie.

### Patienten mit moderaten UE

Das Auftreten moderater UE ist im Faricimab-Arm (38,3 %) vergleichbar mit dem Aflibercept-Arm (34,2 %) (RR: 1,12; 95 %-KI: 0,97; 1,30). Kein moderates UE auf PT-Ebene kam bei mehr als 8 % der Patienten in beiden Studienarmen vor.

### Patienten mit schweren UE

Das Auftreten schwerer UE ist im Faricimab-Arm (22,6 %) vergleichbar mit dem Aflibercept-Arm (23,2 %) (RR: 0,98; 95 %-KI: 0,80; 1,19). Kein schweres UE auf PT-Ebene kam bei mehr als 2 % der Patienten in beiden Studienarmen vor.

**Patienten mit SUE**

Das Auftreten von SUE ist im Faricimab-Arm (31,5 %) vergleichbar mit dem Aflibercept-Arm (30,9 %) (RR: 1,02; 95 %-KI: 0,87; 1,20). Die überwiegende Mehrheit der SUE bildete sich im Beobachtungszeitraum zurück (Faricimab-Arm: 67,5 %; Aflibercept-Arm: 71,4 %). Kein SUE auf PT-Ebene kam bei mehr als 3 % der Patienten in beiden Studienarmen vor.

Die schwerwiegendsten in der Fachinformation (1) genannten Nebenwirkungen von Faricimab traten in der im Dossier zum Vergleich herangezogenen Studienpopulation wie folgt auf: Uveitis (4 [0,6 %] Patienten), Vitritis (0 [0 %] Patienten), Endophthalmitis (5 [0,8 %] Patienten), Netzhaut einriss (3 [0,5 %] Patienten) und rhegmatogene Netzhautablösung (0 [0 %] Patienten). Bezüglich keines der genannten UE bestand ein statistisch signifikanter oder quantitativ relevanter Unterschied zwischen Patienten unter Faricimab- bzw. Aflibercept-Therapie.

**Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten**

Das Auftreten von UE, die zum Behandlungsabbruch führten, ist im Faricimab-Arm (2,8 %) vergleichbar mit dem Aflibercept-Arm (1,6 %) (RR: 1,78; 95 %-KI: 0,83; 3,83).

**Patienten mit UE mit Todesfolge**

Insgesamt wurden 53 Patienten mit UE mit Todesfolge (Faricimab-Arm: 30/632, 4,7 %; Aflibercept-Arm 23/635, 3,7 %) dokumentiert. Das Auftreten von UE mit Todesfolge war im Faricimab-Arm vergleichbar mit dem Aflibercept-Arm (RR: 1,29; 95 %-KI: 0,75; 2,20), auch auf PT-Ebene (siehe Anhang 4-G).

Es lässt sich feststellen, dass die überwiegende Mehrheit der UE mit Todesfolge in beiden Studien mit den häufigsten Todesursachen bei Diabetes mellitus-Patienten in Verbindung gebracht werden können (68).

Für keines der UE mit Todesfolge wurde vom Prüfarzt ein kausaler Zusammenhang mit Faricimab festgestellt (siehe Anhang 4-G).

**Okulare UE, SUE**

Auch bei der separaten Betrachtung von okularen UE und SUE kann eine Vergleichbarkeit in beiden Studienarmen, sowohl im Studienauge als auch im Nicht-Studienauge, beobachtet werden (siehe Anhang 4-G).

*Analysen zu Jahr 1:*

Es zeigten sich zu Jahr 1 keine statistisch signifikanten Unterschiede in der generellen Verträglichkeit zwischen Faricimab und Aflibercept (siehe Anhang 4-G).

**Zusammenfassende Beurteilung der generellen Verträglichkeit**

Allgemein sind die aufgetretenen UE im Faricimab-Arm vergleichbar mit den aufgetretenen UE im Aflibercept-Arm. Die Anzahl von moderaten, schweren und schwerwiegenden UE ist in beiden Armen ebenfalls vergleichbar. Auch in Bezug auf UE, die zum Behandlungsabbruch

fürten, und UE mit Todesfolge kann kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Die Anzahl an aufgetretenen UE, die bei mehreren Patienten auftraten, ist gering. Insgesamt gab es nur ein UE (Katarakt) im Faricimab-Arm auf PT-Ebene, welches bei  $\geq 10\%$  der Patienten auftrat. Zudem lässt sich kein einziges SUE auf PT-Ebene bei über 3 % der Patienten feststellen. Des Weiteren war der Großteil der aufgetretenen UE im Laufe der Studie reversibel und konnte gut behandelt werden.

Zusammenfassend ist das Verträglichkeitsprofil von Faricimab als vergleichbar zu dem von Aflibercept zu bewerten.

**Spezifische Verträglichkeit**

Tabelle 4-40: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – ausgewählte okuläre UE (Studienauge) aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 625)	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p- Wert <sup>a</sup>
Intraokulare Entzündung	11/632 (1,7)	7/625 (1,1)	0,006 [-0,007; 0,019]	1,56 [0,60; 4,06]	1,55 [0,61; 3,98]	0,3547
RVOD	6/632 (0,9)	4/625 (0,6)	0,003 [-0,007; 0,013]	1,49 [0,42; 5,30]	1,48 [0,42; 5,23]	0,5372

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; RVOD = Retinal vascular occlusive disease; UE = Unerwünschtes Ereignis

**Quelle:** Anhang 4-G

Tabelle 4-41: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – AESI aus RCT mit Faricimab – gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 625)	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p- Wert <sup>a</sup>
Sehkraft-bedrohende UE (Studienauge)						
Abnahme der VA-Punktzahl um $\geq 30$ Buchstaben, die länger als 1 h andauert	23/632 (3,6)	16/625 (2,6)	0,011 [-0,008; 0,030]	1,44 [0,75; 2,75]	1,42 [0,76; 2,66]	0,2700
erforderte einen chir. oder med. Eingriff um einen dauerhaften Verlust des Sehvermögens zu verhindern	8/632 (1,3)	4/625 (0,6)	0,006 [-0,004; 0,017]	1,99 [0,60; 6,64]	1,98 [0,60; 6,53]	0,2541
mit einer schweren IOI verbunden	5/632 (0,8)	1/625 (0,2)	0,006 [-0,001; 0,014]	4,98 [0,58; 42,71]	4,94 [0,58; 42,20]	0,1047

Gepoolte Analyse	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 632)	Aflibercept (N = 625)	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Kombinierte UE						
APTC Ereignisse	30/632 (4,7)	32/625 (5,1)	-0,004 [-0,028; 0,020]	0,92 [0,55; 1,54]	0,93 [0,57; 1,51]	0,7601

a: Cochran-Mantel-Haenszel Test

**Abkürzungen:** APTC = Antiplatelet Trialists' Collaboration; ARR = Absolute Risikoreduktion; chir. = chirurgischen; IOI = Intraokulare Entzündung; KI = Konfidenzintervall; 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

### Ausgewählte okulare UE und AESI

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 waren in den beiden Studienarmen vergleichbar. Auch im Nicht-Studienauge traten ausgewählte okulare UE und AESI in vergleichbarer Anzahl auf (siehe Anhang 4-G).

#### Analysen zu Jahr 1:

Auch zu Jahr 1 war sowohl das Auftreten von ausgewählten okularen UE als auch das Auftreten von AESI in den beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Anhang 4-G).

*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

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 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.<sup>16</sup>

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

---

<sup>16</sup> unbesetzt

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

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

Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen zu den vorliegenden patientenrelevanten Endpunkten der Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt, die für die Bewertung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 herangezogen werden.

Eine detaillierte Übersicht der a priori geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Subgruppenkategorien befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Tabelle 4-42 zeigt die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus der gepoolten Analyse aus den beiden Studien RHINE und YOSEMITE. Um Heterogenität zwischen den Studien zu untersuchen, wurde darüber hinaus die Variable Studie in die Analysen aufgenommen.

Tabelle 4-42: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der gepoolten Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Endpunkt Subgruppe	Mortalität	Morbidität	PRO	Verträglichkeit
<b>SGB V Subgruppen</b>				
Alter <sup>a</sup>	n.d.	✓	✓	✓
Geschlecht	n.d.	✓	✓	✓
Geografische Region	n.d.	✓	✓	✓
Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score	n.d.	✓	✓	✓
<b>Zusätzliche Subgruppen</b>				
Alter <sup>b</sup>	n.d.	✓	✓	n.d.
Ethnie	n.d.	✓	✓	n.d.
Baseline DR-Schwere <sup>c</sup>	n.d.	✓	✓	n.d.
Baseline DR-Schwere <sup>d</sup>	n.d.	✓	✓	n.d.
Baseline HbA1c	n.d.	✓	✓	n.d.
Vorherige IVT anti-VEGF- Therapie	n.d.	✓	✓	n.d.
Medizinische Vorgeschichte: Renale Erkrankung	n.d.	✓	✓	n.d.
Medizinische Vorgeschichte: Kardiale Erkrankung	n.d.	✓	✓	n.d.
Medizinische Vorgeschichte: Vaskuläre Erkrankung	n.d.	✓	✓	n.d.

Endpunkt Subgruppe	Mortalität	Morbidität	PRO	Verträglichkeit
a: Trennpunkte < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre; b: Trennpunkte < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre; c: Trennpunkte < 47, 47–53; d: Trennpunkte: ≤ 53, > 53 <b>Abkürzungen:</b> BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; DR = Diabetische Retinopathie; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; HbA1c = Hämoglobin A1c; IVT = Intravitreal, n.d. = nicht durchgeführt; PRO = Patientenberichtetes Ergebnis; SGB = Sozialgesetzbuch; VEGF = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor				

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-43 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.*

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

Tabelle 4-43: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen (SBG V Subgruppen) je Endpunkt für die gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Domäne Endpunkt	Geschlecht	Alter <sup>a</sup>	Geografische Region	Baseline BCVA Score
<b>Morbidität</b>				
Veränderung der BCVA zu Jahr 2	p = 0,5197	p = 0,9568	p = 0,1044	p = 0,8297
Anteil der Patienten mit Gewinn von $\geq 10$ Buchstaben zu Jahr 2	p = 0,5504	n.i.	p = 0,3110	p = 0,0999
Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von $\geq 10$ Buchstaben zu Jahr 2 vermieden werden kann	n.i.	n.i.	n.i.	p = 0,7233
Veränderung der CST zu Jahr 2	p = 0,7307	n.i.	p = 0,7578	p = 0,2156
Abwesenheit von IRF über die Zeit	p = 0,8979	p = 0,4841	p = 0,9689	p = 0,9333
Abwesenheit von des DMÖ zu Jahr 2	p = 0,2039	n.i.	n.i.	p = 0,3612
<b>PRO</b>				
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte im NEI VFQ-25 Composite Score	<b>p = 0,0155</b>	p = 0,6429	p = 0,2099	p = 0,6661
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand	p = 0,1880	p = 0,1926	p = 0,2847	p = 0,8906
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala Allgemeine Sehkraft	p = 0,6175	p = 0,8057	p = 0,9399	p = 0,5428
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala Augenschmerzen	p = 0,4613	p = 0,1015	p = 0,1038	p = 0,1308
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala Nahsicht	p = 0,3154	p = 0,0842	p = 0,8903	p = 0,4370
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala Fernsicht	p = 0,7059	p = 0,3079	p = 0,3213	p = 0,3865
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala zu sehbedingter sozialer Funktionsfähigkeit	p = 0,8846	p = 0,3945	p = 0,1596	p = 0,1550

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

Domäne Endpunkt	Geschlecht	Alter <sup>a</sup>	Geografische Region	Baseline BCVA Score
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala zu sehbedingtem psychischen Befinden	p = 0,2110	p = 0,7285	p = 0,8582	p = 0,1634
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala zur sehbedingten Ausübung sozialer Rollen	p = 0,0598	p = 0,9438	p = 0,9283	p = 0,2056
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala zur sehbedingten Abhängigkeit von anderen	p = 0,5448	p = 0,5896	p = 0,3984	p = 0,9872
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala Probleme mit dem Autofahren	p = 0,1038	p = 0,4386	p = 0,6931	p = 0,9806
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala peripheres Sehen	p = 0,1996	<b>p = 0,0280</b>	p = 0,4112	p = 0,4656
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala Farbsehen	p = 0,7587	p = 0,3805	p = 0,7933	p = 0,9636
<b>Verträglichkeit</b>				
Patienten mit UE	p = 0,8152	p = 0,1264	p = 0,9997	p = 0,9465
Patienten mit moderaten UE	p = 0,3899	p = 0,6675	p = 0,9057	p = 0,0819
Patienten mit schweren UE	p = 0,6337	p = 0,7621	p = 0,2643	p = 0,2141
Patienten mit SUE	p = 0,7457	p = 0,4364	p = 0,2072	p = 0,0801
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	p = 0,3161	p = 0,3806	n.i.	p = 0,0744
Patienten mit UE mit Todesfolge	p = 0,6811	p = 0,5165	n.i.	p = 0,6395
a: Trennpunkte < 65 Jahre; $\geq 65$ Jahre p-Werte der Interaktionstests aus Likelihood-Ratio Test <b>Abkürzungen:</b> BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; CST = Zentrale Subfelddicke; DMÖ = Diabetisches Makulaödem; IRF = Intraretinale Flüssigkeit; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item version; n.i. = nicht interpretierbar; PRO = Patientenberichtetes Ergebnis; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis <b>Quelle:</b> Anhang 4-G				

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

Tabelle 4-44: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen (Weitere Subgruppen) je Endpunkt der Domänen Morbidität und PROs für die gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Domäne Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Ethnie	Baseline DR Schwere <sup>b</sup>	Baseline DR Schwere <sup>c</sup>	Baseline HbA1c	Vorherige IVT anti- VEGF- Therapie	Med. VG: Renale Erkrankung	Med. VG: Kard. Erkrankung	Med. VG: Vask. Erkrankung	Studie
<b>Morbidität</b>										
Veränderung der BCVA zu Jahr 2	p = 0,7879	n.i.	p = n.i.	p = n.i.	<b>p = 0,0197</b>	p = 0,8038	p = 0,6528	p = 0,1190	p = 0,9787	p = 0,2861
Anteil der Patienten mit Gewinn von ≥ 10 Buchstaben zu Jahr 2	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	p = 0,4028	p = 0,2395	n.i.	p = 0,1280	p = 0,7951	p = 0,3206
Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben zu Jahr 2 vermieden werden kann	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	p = 0,8861
Veränderung der CST zu Jahr 2	n.i.	n.i.	p = 0,9289	p = 0,6925	p = 0,9446	n.i.	n.i.	p = 0,1160	p = 0,9367	p = 0,3360
Abwesenheit von IRF über die Zeit	p = 0,7132	p = 0,5523	n.i.	n.i.	p = 0,5845	p = 0,4049	p = 0,7510	p = 0,4241	p = 0,4263	p = 0,7127
Abwesenheit des DMÖ zu Jahr 2	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	p = 0,6179	p = 0,5955	n.i.	p = 0,8564	p = 0,4915	p = 0,7953
<b>PRO</b>										
Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte im NEI VFQ-25 Composite Score	p = 0,2761	n.i.	p = 0,5130	p = 0,7516	p = 0,7444	p = 0,1289	p = 0,1984	<b>p = 0,0414</b>	p = 0,9991	p = 0,6555
Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand	p = 0,2270	p = 0,5036	p = 0,7936	p = 0,5466	p = 0,6442	p = 0,1359	p = 0,2687	p = 0,3458	p = 0,9774	p = 0,3162

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

Domäne Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Ethnie	Baseline DR Schwere <sup>b</sup>	Baseline DR Schwere <sup>c</sup>	Baseline HbA1c	Vorherige IVT anti- VEGF- Therapie	Med. VG: Renale Erkrankung	Med. VG: Kard. Erkrankung	Med. VG: Vask. Erkrankung	Studie
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala Allgemeine Sehkraft	p = 0,9158	n.i.	n.i.	n.i.	p = 0,1824	p = 0,2548	p = 0,3940	p = 0,6297	p = 0,6486	p = 0,2026
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala Augenschmerzen	p = 0,7272	n.i.	<b>p = 0,0095</b>	p = 0,1255	p = 0,6681	p = 0,5280	p = 0,1878	p = 0,4046	p = 0,9772	p = 0,4035
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala Nahsicht	p = 0,4221	n.i.	n.i.	n.i.	p = 0,8859	p = 0,0782	n.i.	p = 0,6152	p = 0,8909	p = 0,2541
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala Fernsicht	p = 0,5679	p = 0,5880	p = 0,3964	p = 0,1857	p = 0,8318	p = 0,0778	p = 0,7921	p = 0,3620	p = 0,2280	p = 0,9875
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala zu sehbedingter sozialer Funktionsfähigkeit	p = 0,0626	n.i.	<b>p = 0,0396</b>	p = 0,8334	p = 0,7508	p = 0,2856	p = 0,8751	p = 0,4052	p = 0,3397	p = 0,1007
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala zu sehbedingtem psychischen Befinden	p = 0,4140	p = 0,8608	p = 0,4570	p = 0,2714	p = 0,3094	p = 0,8022	p = 0,6191	p = 0,9413	p = 0,1918	p = 0,3950

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

Domäne Endpunkt	Alter <sup>a</sup>	Ethnie	Baseline DR Schwere <sup>b</sup>	Baseline DR Schwere <sup>c</sup>	Baseline HbA1c	Vorherige IVT anti- VEGF- Therapie	Med. VG: Renale Erkrankung	Med. VG: Kard. Erkrankung	Med. VG: Vask. Erkrankung	Studie
Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala zur Ausübung sozialer Rollen	p = 0,7144	p = 0,7911	p = 0,6604	p = 0,3893	p = 0,5359	p = 0,3356	p = 0,2086	p = 0,3292	p = 0,2233	p = 0,9067
Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala zur sehbedingten Abhängigkeit von anderen	p = 0,9900	n.i.	p = 0,6464	p = 0,4409	p = 0,7490	<b>p = 0,0290</b>	p = 0,4259	p = 0,1144	p = 0,7214	p = 0,3907
Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala Probleme mit dem Autofahren	p = 0,2187	p = 0,9160	p = 0,6852	p = 0,5397	p = 0,7021	p = 0,1527	p = 0,2686	p = 0,8292	p = 0,2290	p = 0,4871
Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala peripheres Sehen	p = 0,4935	p = 0,2562	p = 0,8989	p = 0,6647	p = 0,2683	p = 0,3915	p = 0,9993	p = 0,9873	p = 0,7357	p = 0,2354
Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala Farbsehen	p = 0,1459	p = 0,4175	p = 0,5045	p = 0,7942	p = 0,6132	p = 0,3737	<b>p = 0,0405</b>	p = 0,2255	p = 0,1144	p = 0,5737
<p>a: Trennpunkte &lt; 75 Jahre; ≥ 75 Jahre; b: Trennpunkte &lt; 47, 47–53; c: Trennpunkte: ≤ 53, &gt; 53                      p-Werte der Interaktionstests aus Likelihood-Ratio Test  <b>Abkürzungen:</b> BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; CST = Zentrale Subfelddicke; DMÖ = Diabetisches Makulaödem; DR = Diabetische Retinopathie; HbA1c = Hämoglobin A1c;                      IRF = Intraretinale Flüssigkeit; IVT = Intravitreal; kard. = kardial; Med. = Medizinisch; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item version; n.i. = nicht                      interpretierbar; PRO = Patientenberichtetes Ergebnis; vask. = Vaskulär; VEGF = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VG = Vorgeschichte  <b>Quelle:</b> Anhang 4-G</p>										

Tabelle 4-45: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen (Weitere Subgruppen) je Endpunkt der Domäne Verträglichkeit für die gepoolte Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Domäne Endpunkt	Studie
<b>Verträglichkeit</b>	
Patienten mit UE	p = 0,2376
Patienten mit moderaten UE	p = 0,2479
Patienten mit schweren UE	p = 0,1603
Patienten mit SUE	<b>p = 0,0095</b>
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	p = 0,9904
Patienten mit UE mit Todesfolge	p = 0,2941
p-Werte der Interaktionstests aus Likelihood-Ratio Test	
<b>Abkürzungen:</b> SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis	
<b>Quelle:</b> Anhang 4-G	

*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.*

### **Interaktionstests für Subgruppen**

In diesem Nutzendossier sollen Interaktionstests für alle wichtigen Subgruppenanalysen (Treatment-by-subgroup) für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt werden. In die Betrachtung fließen die von Roche als patientenrelevant erachteten Endpunkte ein. Über diese Endpunkte und deren Relevanz entscheidet letztendlich der G-BA am Ende des Verfahrens.

Es erfolgt die inhaltliche Prüfung auf Konsistenz der Interaktionen mittels kombinatorischer, statistischer Aspekte. Dies beinhaltet:

- Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg
- Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen
- Umfang der verfügbaren Information (z. B. limitierte Anzahl von zeitabhängigen Ereignissen bei bestimmten Subgruppen)

Die Anzahl der inhaltlich sinnvollen Interaktionstests lässt sich wie folgt darstellen (siehe Tabelle 4-46).

Tabelle 4-46: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests

	MMRM	Verträglichkeit <sup>a</sup>	Responder	Insgesamt
Anzahl der Endpunkte	2	8	15	25
Anzahl der Subgruppen <sup>b</sup>	14	5	14	-
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	28	40	210	278
Durchgeführte Subgruppenanalysen <sup>c</sup>	21	37	200	258
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$	1,05	1,85	10,00	12,90

<sup>a</sup> Es wurden alle Endpunkte der generellen Verträglichkeit beachtet

<sup>b</sup> Studie wurde in der Berechnung als „Subgruppe“ gezählt.

<sup>c</sup> Auf Berücksichtigung von nicht interpretierbaren Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Der p-Wert eines Interaktionstests waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in mindestens einer der Subgruppenkategorien weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren. Diese Analysen hätten einzig eine Beschreibung der Häufigkeiten der Ereignisse in den Subgruppenkategorien eines Behandlungsarms als Information.

**Abkürzungen:** KI = Konfidenzintervall; MMRM = Mixed effect Model Repeat Measures

Damit ergeben sich insgesamt 258 medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau, sondern gemäß  $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^k$  mit ( $\alpha = 0,05$  [zweiseitig] und  $k =$  Anzahl der Vergleiche) einem Niveau von mehr als 99,9 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung 100 %. Deshalb wird als methodisches Kriterium für Konsistenz eines Subgruppeneffekts über Endpunkte hinweg lediglich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einem möglichen Signal ausgegangen. Gleichzeitig muss die Basis für das jeweilige Ergebnis eine ausreichend große Zahl von Patienten oder Ereignissen sein.

Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

Der folgende Algorithmus findet Anwendung, um Subgruppen zu detektieren, die in jedem Fall auf medizinische Relevanz hin überprüft werden müssen. Dazu werden zwei Kriterien näher untersucht:

- a) Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg
- b) Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen

Tabelle 4-47: Übersicht Anzahl Interaktionstests (Subgruppen und Studie)

	Anzahl durchgeführter Tests				Anzahl Interaktionen				Anzahl falsch positiver Test-ergebnisse bei $\alpha = 0,05^*$	Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen **
	MMRM (M)	Responder (R)	Verträglichkeit (V)	Gesamtanzahl (M+R+V)	MMRM (M)	Verträglichkeit (V)	Responder (R)	Gesamtanzahl (M+V+R)		
Alter <sup>a</sup>	1	14	8	23	0	0	1	1	1,1	nein
Geschlecht	2	16	8	26	0	0	1	1	1,3	nein
Geografische Region	2	15	5	22	0	0	0	0	1,1	nein
Baseline BCVA Score	2	17	8	27	0	0	0	0	1,3	nein
Alter <sup>b</sup>	1	14	0	15	0	0	0	0	0,7	nein
Ethnie	0	8	0	8	0	0	0	0	0,4	nein
Baseline DR-Schwere <sup>c</sup>	1	11	0	12	0	0	0	0	0,6	nein
Baseline DR-Schwere <sup>d</sup>	1	11	0	12	0	0	2	2	0,6	ja
Baseline HbA1c	2	16	0	18	0	0	1	1	0,9	**
Vorherige IVT anti-VEGF-Therapie	2	16	0	18	0	0	1	1	0,9	**
Medizinische Vorgeschichte: Renale Erkrankung	1	13	0	14	0	0	1	1	0,7	**
Medizinische Vorgeschichte: Kardiale Erkrankung	2	16	0	18	1	0	0	1	0,9	**
Medizinische Vorgeschichte: Vaskuläre Erkrankung	2	16	0	18	0	0	0	0	0,9	nein
Studie	2	17	8	27	0	1	0	1	1,35	nein

	Anzahl durchgeführter Tests				Anzahl Interaktionen				Anzahl falsch positiver Test-ergebnisse bei $\alpha = 0,05^*$	Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen **
	MMRM (M)	Responder (R)	Verträglichkeit (V)	Gesamtanzahl (M+R+V)	MMRM (M)	Verträglichkeit (V)	Responder (R)	Gesamtanzahl (M+V+R)		
<p>* Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei <math>\alpha = 0,05</math> in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, berücksichtigt wurden die Signifikanztests der durchführbaren Subgruppenanalysen der Wirksamkeits-, Verträglichkeits- sowie PRO-Endpunkte (relevante Beobachtungszeitpunkte "Ende der Therapie" und "Ende FU" berücksichtigt).</p> <p>** Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.</p> <p>a: Trennpunkte &lt; 65 Jahre; <math>\geq 65</math> Jahre; b: Trennpunkte &lt; 75 Jahre; <math>\geq 75</math> Jahre;  c: Trennpunkte &lt; 47, 47–53; d: Trennpunkte: <math>\leq 53</math>, <math>&gt; 53</math></p> <p><b>Abkürzungen:</b> BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; DR = Diabetische Retinopathie; FU = Follow up; HbA1c = Hämoglobin A1c; IVT = Intravitreal; MMRM = Mixed effect Model Repeat Measures; PRO = Patientenberichtetes Ergebnis; VEGF = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>										

Für das Kriterium wurde geprüft, bei welchen Subgruppen sich unter Berücksichtigung der Endpunkte zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und zu patientenberichteten Ergebnissen eine überzufällige Häufung zeigt. Tabelle 4-46 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte dar. Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen wurde die Subgruppe „Baseline DR-Schwere“ (< 47, 47–53, > 53) als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert.

Für diese identifizierten Subgruppen erfolgte in einem weiteren Schritt eine genauere Betrachtung hinsichtlich der Art der Endpunkte mit signifikanten Interaktionen. Grundsätzlich wird abgewogen, ob sich der Effekt in der Subgruppe bei gleicher Effektrichtung in geringerer oder größerer Ausprägung als in der gesamten Zulassungspopulation zeigt oder ob sich entgegengesetzt gerichtete Effekte in der gesamten Zulassungspopulation und einer bestimmten Subgruppe oder in unterschiedlichen Subgruppen zeigen. Um aus medizinischer Sicht auf eine echte Effektmodifikation schließen zu können, sollte ein einheitliches Muster im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert werden.

#### **Baseline DR-Schwere (< 47, 47–53, > 53):**

Für die Subgruppe „Baseline DR-Schwere“ (< 47, 47–53, > 53): gab es lediglich zwei Endpunkte mit einem Hinweis auf eine Interaktion.

Bei den Endpunkten Anteil der Patienten mit Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala Augenschmerzen und Anteil der Patienten mit Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala zu sehbedingter sozialer Funktionsfähigkeit ergaben sich positive Interaktionstests.

In beiden Endpunkten ist die Altersgruppen < 47 Auslöser der Interaktion. Dieser Effekt überträgt sich nicht in den Composite Score. Auch bei allen anderen Endpunkten, die z. B. die Sehstärke betreffen, wurde bei der Altersgruppe < 47 keine Effektmodifikation im Sinne eines positiven Interaktionstests beobachtet. Insgesamt sind die beiden positiven Interaktionstests in den Subskalen des NEI VFQ-25 nicht als systematische Effektmodifikation zu bewerten.

### Fazit:

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigen somit ein homogenes Bild und es liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor. Insbesondere auf Studienebene wurde keine systematische Heterogenität festgestellt. Damit wird die gepoolte Analyse primär zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse der Einzelstudien werden in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen – RCT – Detailanalyse für Subgruppen mit p-Wert des Interaktionstests < 0,05 und > 10 Patienten basierend auf der gepoolten Analyse aus RHINE/YOSEMITE, nutzenbewertungsrelevante Studienarme

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenmerkmal	n/N (%)		Faricimab vs. Aflibercept		
			Faricimab	Aflibercept	Effektmaß [95 % KI]	p-Wert	p-Wert des Interaktionstests <sup>a</sup>
Veränderung der BCVA zu Jahr 2 <sup>b</sup>	Baseline HbA1c	≤ 8%	351	323	-0,02 [-0,17; 0,13 ]	0,1452	<b>0,0197</b>
		> 8	195	185	0,06 [-0,14; 0,26]	0,2479	
		Fehlende Angabe	7	5	c	c	
Anteil der Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte im NEI VFQ-25 Composite Score	Geschlecht	Männlich	104/396 (26,3)	106/364 (29,1)	0,88 [0,70; 1,11]	0,3297	<b>0,0155</b>
		Weiblich	92/236 (39,0)	76/262 (29,0)	1,35 [1,05; 1,72]	0,0188	
	Med. VG: Risikofaktoren für eine kard. Erkrankung	Ja	160/511 (31,3)	130/498 (26,1)	1,17 [0,97; 1,43]	0,1277	<b>0,0414</b>
		Nein	36/121 (29,8)	52/128 (40,6)	0,82 [0,59; 1,14]	0,1953	

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenmerkmal	n/N (%)		Faricimab vs. Aflibercept		
			Faricimab	Aflibercept	Effektmaß [95 % KI]	p-Wert	p-Wert des Interaktionstests <sup>a</sup>
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala Augenschmerzen	Baseline DR-Schwere	< 47	112/365 (30,7)	76/361 (21,1)	1,45 [1,13; 1,86]	0,0030	<b>0,0095</b>
		47 53	42/198 (21,2)	55/208 (26,4)	0,79 [0,56; 1,12]	0,3122	
		> 53	15/58 (25,9)	14/38 (36,8)	0,62 [0,35; 1,09]	0,1786	
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala zu sehbedingter sozialer Funktionsfähigkeit	Baseline DR-Schwere	< 47	83/365 (22,7)	63/361 (17,5)	1,31 [0,98; 1,75]	0,1326	<b>0,0396</b>
		47 53	44/198 (22,2)	64/208 (30,8)	0,74 [0,54; 1,03]	0,0557	
		> 53	17/58 (29,3)	14/38 (36,8)	0,79 [0,42; 1,49]	0,4069	
		Fehlende Angabe	3/11 (27,3)	3/19 (15,8)	c	c	
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala zur sehbedingten Abhängigkeit von anderen	Vorherige IVT anti-VEGF-Therapie	Ja	49/133 (36,8)	36/137 (26,3)	1,41 [0,98; 2,01]	0,0627	<b>0,0290</b>
		Nein	160/499 (32,1)	171/489 (35,0)	0,91 [0,77; 1,09]	0,3167	
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala peripheres Sehen	Alter	< 65 Jahre	137/352 (38,9)	113/363 (31,1)	1,35 [1,11; 1,64]	0,0152	<b>0,0280</b>
		$\geq 65$ Jahre	112/280 (40,0)	108/263 (41,1)	0,99 [0,80; 1,21]	0,8010	
Anteil der Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte in der NEI VFQ-25 Subskala Farbsehen	Med. VG: Risikofaktoren für eine renale Erkrankung	Ja	13/63 (20,6)	3/45 (6,7)	2,64 [0,79; 8,86]	0,1208	<b>0,0405</b>
		Nein	104/568 (18,3)	113/581 (19,4)	0,95 [0,75; 1,21]	0,6255	

Endpunkt	Subgruppe	Subgruppenmerkmal	n/N (%)		Faricimab vs. Aflibercept		
			Faricimab	Aflibercept	Effektmaß [95 % KI]	p-Wert	p-Wert des Interaktionstests <sup>a</sup>
Patienten mit SUE	Studie	RHINE	82/319 (25,7)	100/314 (31,8)	0,81 [0,63; 1,03]	0,0881	<b>0,0095</b>
		YOSEMITE	117/313 (37,4)	93/311 (29,9)	1,25 [1,00; 1,56]	0,0483	

a: Likelihood-Ratio Test  
b: Es wird dargestellt N: in Analyse eingeschlossen, Effektmaß: Hedges' g  
c: Nicht interpretierbar, da Modell nicht konvertiert

**Abkürzungen:** BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; DR = Diabetische Retinopathie; HbA1c = Hämoglobin A1c; IVT = Intravitreal; KI = Konfidenzintervall; med. = medizinisch; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.i. = nicht interpretierbar; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item version; PRO = Patientenberichtetes Ergebnis; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis; VEGF = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VG = Vorgeschichte

**Quelle:** Anhang 4-G

#### 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	Studienregistereintrag	Publikation
RHINE	Studienbericht: (85) Studienbericht Update (2-Jahresdaten): (86)	Studienprotokoll: (92) SAP: (95)	clinicaltrials.gov (77) EU-CTR (78) WHO-ICTRP (79)	(70, 74, 76)
YOSEMITE	Studienbericht (87) Studienbericht Update (2-Jahresdaten): (88)	Studienprotokoll: (93) SAP: (95)	clinicaltrials.gov (80) EU-CTR (81) WHO-ICTRP (82–84)	(71–73, 75, 76)
Gepoolte Analyse RHINE/YOSEMITE	SCE und SCS (2-Jahresdaten): (96, 97)	SAP SCE und SCS (gepoolte Analyse): (98)	-	-

**Abkürzungen:** 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 4-49: 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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-50: 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 4-51: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 4-53: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 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 4-54: 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 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-57: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

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

Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sind zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt die Anforderung für die Aussagesicherheit eines Belegs.

Die identischen Studien RHINE und YOSEMITE erfüllen die Anforderungen des IQWiG. RHINE und YOSEMITE sind randomisierte, doppelt-maskierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studien mit identischem Design und einer Studiendauer von jeweils 100 Wochen. Patienten wurden mittels IxRS im Verhältnis 1:1:1 in die Studienarme unabhängig und zentral randomisiert. Die Analysen wurden gemäß dem ICH e9 (R1) Addendum im Estimands Framework geplant und analysiert (94). Die primäre Analyse wurde entsprechend der

Treatment policy strategy ausgewertet. Für die Auswertung zur Verträglichkeit wurden alle Patienten entsprechend der tatsächlich angewendeten Medikation analysiert.

Die Patienten waren während der Studie und bis zum Abschluss der Studie hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.

Der Studienleiter, der die gesamte Durchführung der Studie an seinem Zentrum beaufsichtigte, war für die Behandlungszuweisung der Patienten maskiert.

Mindestens ein Prüfarzt wurde als Behandlungsadministrator benannt und war für die Behandlungszuweisung der Patienten nicht verblindet. Dieser Prüfarzt führte die Studienbehandlung, sowie die vorgeschriebenen Sehtests nach der Behandlung (Fingerzähltest und ggf. Handbewegungs- und/oder Lichtwahrnehmungstests) durch 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. Dafür war der verblindete Prüfarzt zuständig. 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 7 und bei der endgültigen Studienuntersuchung oder bei der Visite 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.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ergaben sich beim Abgleich mit der Publikation zu den Studien bzgl. der dort berichteten Punkte nicht. Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studienebene als auch für sämtliche Endpunkte mit „niedrig“ bewertet, da RHINE und YOSEMITE adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete RCT sind.

Die herangezogenen Endpunkte erlauben somit die Ableitung eines Zusatznutzens.

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.

Die Studienpopulationen von RHINE und YOSEMITE sind hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika und der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapierealität in Deutschland übertragbar. Zur Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Obwohl von einer Homogenität der beiden Studienpopulationen ausgegangen werden kann, wurde zur Bewertung der Homogenität der in den beiden Studien beobachteten Therapieeffekte unter der Verwendung von IPD jeweils der p-Wert des Interaktionsterms (Treatment-by-study) berechnet und dargestellt. Es lag kein Hinweis auf eine Heterogenität über alle herangezogenen

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

Die Zulassungsstudien RHINE und YOSEMITE entsprechen dem Evidenzgrad Stufe Ib und haben ein niedriges Verzerrungspotenzial. Daher ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Durch Zusammenfassung beider Studien auf Basis von IPD liegt Evidenz der Stufe Ia vor. Die Studien sind damit hinreichend für die Kategorie „Beleg“ bei der Ergebnissicherheit.

#### **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.*

Bei Diabetes mellitus-Patienten ist das DMÖ ursächlich für einen Verlust der Sehkraft bis hin zur Erblindung. Mit den vorhandenen Arzneimitteln, die auf der VEGF-Inhibition basieren, wird die Sehfähigkeit verbessert, allerdings ist die Wirkdauer einer Injektion 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, dem zeitlichen, finanziellen und organisatorischen Aufwand für die Patienten und die Begleitpersonen sowie der Organisation der Behandlung von Grund- und Begleiterkrankung(en). Diese Barrieren führen dazu, dass nur etwa die Hälfte der Patienten mit einem DMÖ ihre IVT anti-VEGF-Therapie gemäß des Behandlungsplans erhalten und unvollständige Behandlungen führen zum erneuten Verlust der durch die initiale Behandlung gewonnenen Sehkraft.

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.

Der Zusatznutzen von Faricimab beim DMÖ wird gegenüber der ZVT Aflibercept anhand der zwei doppelt-maskierten, multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Parallelgruppenstudien der Phase III – RHINE und YOSEMITE – abgeleitet. 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 Bewertung 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. Zum Ableiten des Zusatznutzens wird der Faricimab-PTI-Arm herangezogen. Zwischen den beiden identischen Studien wurde keine Heterogenität festgestellt. 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. Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Faricimab werden die Ergebnisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse zu Jahr 2 in Abschnitt 4.3.1.3 herangezogen.

## **Injektionsbedingter Behandlungsaufwand**

### ***Behandlungsintervall***

Im Faricimab-Arm erreichte nach 2 Jahren ein Anteil von 78,1 % der Patienten ein Behandlungsintervall von 12 Wochen oder länger. Für Aflibercept ist aus der VIOLET-Studie bekannt, dass im Aflibercept T&E-Arm nur 40,8 % der Patienten ein Intervall von 12 Wochen oder länger erreichen. Dies bedeutet, dass Faricimab für einen größeren Anteil der Patienten eine Intervallverlängerung auf 12 Wochen oder länger ermöglicht. 62,4 % der Patienten erreichten unter Faricimab sogar ein Behandlungsintervall von 16 Wochen. 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 (61,8 %) dieses auch über einen langen Zeitraum beibehalten kann.

Im Faricimab-Arm erreichte nach 1 Jahr ein Anteil von 72,6 % der Patienten ein Behandlungsintervall von 12 Wochen oder länger. Die Fachinformation von Aflibercept sieht zu diesem Zeitpunkt eine Q8W-Dosierung vor (3). Dies bedeutet, dass nach 1 Jahr lediglich Faricimab eine Intervallverlängerung erlaubt. 51,9 % der Patienten erreichten sogar bereits nach 1 Jahr unter Faricimab ein Behandlungsintervall von 16 Wochen, was im Vergleich zu Aflibercept eine enorme Reduktion des Behandlungsaufwands bedeutet.

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 der Sehfähigkeit 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 nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

## **Morbidität**

### ***Bestkorrigierte Sehschärfe***

In den beiden Nicht-Unterlegenheitsstudien RHINE und YOSEMITE 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”, “Anteil der Patienten mit Abwesenheit des DMÖ” und “Anteil der Patienten mit Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit”***

Alle ergänzenden Morbiditätsendpunkte zeigen signifikante Vorteile unter Faricimab. Faricimab führt zu einer schnelleren und stärkeren Reduktion der CST als Aflibercept und mehr Patienten erreichen eine Abwesenheit des DMÖ sowie die Abwesenheit von IRF. In der Gesamtschau stellen die ergänzenden Morbiditätsendpunkte eine in hohem Maße klinisch relevante Reduktion der Flüssigkeit und Wiederherstellung der physiologischen Anatomie dar, da sie eine Stabilisierung der Erkrankung zeigen und den Behandlungserfolg von Faricimab dokumentieren.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Faricimab zeigt eine gegenüber Aflibercept vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen als Anteil der Patienten mit einer  $\geq 15$ -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 Unterschiede 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**

Bei Diabetes mellitus-Patienten ist das DMÖ ursächlich für einen Verlust der Sehkraft bis hin zur Erblindung. Mit vorhandenen Arzneimitteln, die auf der VEGF-Inhibition basieren, wird die Sehfähigkeit verbessert, allerdings ist die Wirkdauer einer Injektion 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 adhärent zu bleiben und somit den Behandlungserfolg bei der Sehfähigkeit auch langfristig zu erhalten.

## Faricimab

- ermöglicht nach 2 Jahren für 78,1 % der Patienten eine Intervallverlängerung auf 12 Wochen oder länger,
- ermöglicht nach 2 Jahren für 62,4 % 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 nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. Der Zusatznutzen wurde über zwei randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien gezeigt, die auf Basis von IPD zusammengefasst wurden. Die Ergebnissicherheit wird aufgrund der Aussagekraft der Nachweise als Beleg eingeschätzt.

Faricimab zeigt damit einen **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

### 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 4-60: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Nicht quantifizierbar

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen*

*indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

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

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

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

quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 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. Eter N, Singh RP, Abreu F, Asik K, Basu K, Baumal C et al. YOSEMITE and RHINE: Phase 3 Randomized Clinical Trials of Faricimab for Diabetic Macular Edema: Study Design and Rationale. *Ophthalmology Science*; 2(1):100111, 2022. doi: 10.1016/j.xops.2021.100111.
3. Bayer AG. Fachinformation Eylea® (Aflibercept): Stand Juli 2021; 2021.

---

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

4. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-Nutzen-V; Beratungsanforderung 2021-B-044 - Faricimab zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ): 2021-B-044; 2021.
5. 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. 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](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2837/VerfO_2022-02-17_iK_2022-06-09.pdf) [aufgerufen am: 15.06.2022].
6. 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>.
7. IQWiG. Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022; 2022.
8. 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.
9. Weiss M, Sim DA, Herold T, Schumann RG, Liegl R, Kern C et al. COMPLIANCE AND ADHERENCE OF PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA TO INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY IN DAILY PRACTICE. Retina; 38(12):2293–300, 2018. doi: 10.1097/IAE.0000000000001892.
10. Zhou B, Mitchell TC, Rusakevich AM, Brown DM, Wykoff CC. Noncompliance in Prospective Retina Clinical Trials: Analysis of Factors Predicting Loss to Follow-up. Am J Ophthalmol; 210:86–96, 2020. doi: 10.1016/j.ajo.2019.10.012.
11. Lommatzsch A, Eter N, Ehlken C, Lanzl I, Kaymak H, Schuster AK et al. Adhärenz bei der Anti-VEGF-Therapie – Überlegungen und praktische Empfehlungen. Ophthalmologe, 2020. doi: 10.1007/s00347-020-01273-5.
12. DR Barometer. Explore the Data - Global Findings. URL: [https://drbarometer.com/docs/default-source/dr-barometer-study-finding-documents/drbarometer\\_global\\_report.pdf?sfvrsn=694f259f\\_2](https://drbarometer.com/docs/default-source/dr-barometer-study-finding-documents/drbarometer_global_report.pdf?sfvrsn=694f259f_2).
13. Boyle J, Vukicevic M, Koklanis K, Itsiopoulos C, Rees G. Experiences of patients undergoing repeated intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections for neovascular age-related macular degeneration. Psychol Health Med; 23(2):127–40, 2018. doi: 10.1080/13548506.2016.1274040.
14. Moisseiev E, Regenbogen M, Rabinovitch T, Barak A, Loewenstein A, Goldstein M. Evaluation of pain during intravitreal Ozurdex injections vs intravitreal bevacizumab injections. Eye (Lond); 28(8):980–5, 2014. doi: 10.1038/eye.2014.129.
15. 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.

16. 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.
17. Kanski JJ, Hrsg. KANSKI's Klinische Ophthalmologie: Ein systematischer Ansatz [S. 570-572]. 8. Auflage, korrigierte Studienausgabe; ISBN: 9783437234842. München: Elsevier Urban & Fischer; 2017.
18. Ziemssen F. Diabetes und Auge – ein Update zur Anti-VEGF-Therapie bei diabetischem Makulaödem. CME-Verlag, 2020.
19. European Medicines Agency. EU Regulatory Workshop – Ophthalmology – Summary and Report; 2012.
20. Csaky KG, Richman EA, Ferris FL. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 49(2):479–89, 2008. doi: 10.1167/iovs.07-1132.
21. Bayer Vital GmbH. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Aflibercept (neues Anwendungsgebiet: diabetisches Makulaödem); 2015.
22. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*; 103(12):1796–806, 1985.
23. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept (neues Anwendungsgebiet), 2015.
24. IQWiG. A14-32 - Aflibercept (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2014.
25. Starr MR, Salabati M, Mahmoudzadeh R, Patel LG, Ammar MJ, Hsu J et al. Fluctuations in central subfield thickness associated with worse visual outcomes in patients with diabetic macular edema in clinical trial setting. *Am J Ophthalmol*, 2021. doi: 10.1016/j.ajo.2021.06.030.
26. You QS, Tsuboi K, Guo Y, Wang J, Flaxel CJ, Bailey ST et al. Comparison of Central Macular Fluid Volume With Central Subfield Thickness in Patients With Diabetic Macular Edema Using Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol*; 139(7):734–41, 2021. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.1275.
27. Chalam KV, Bressler SB, Edwards AR, Berger BB, Bressler NM, Glassman AR et al. Retinal thickness in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy: Heidelberg Spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 53(13):8154–61, 2012. doi: 10.1167/iovs.12-10290.
28. Chung Y-R, Kim YH, Ha SJ, Byeon H-E, Cho C-H, Kim JH et al. Role of Inflammation in Classification of Diabetic Macular Edema by Optical Coherence Tomography. *J Diabetes Res*; 2019:8164250, 2019. doi: 10.1155/2019/8164250.

29. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*; 63:20–68, 2018. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006.
30. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*; 50:1–24, 2016. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.07.007.
31. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak G-G, Kundi M, Simader C. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*; 122(4):822–32, 2015. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.11.017.
32. 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.
33. Roberts PK, Vogl W-D, Gerendas BS, Glassman AR, Bogunovic H, Jampol LM et al. Quantification of Fluid Resolution and Visual Acuity Gain in Patients With Diabetic Macular Edema Using Deep Learning: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*; 138(9):945–53, 2020. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.2457.
34. BÄK, KBV, AWMF. Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes: AWMF-Register-Nr.: nvl-001b; 2015.
35. Leal J, Luengo-Fernandez R, Stratton IM, Dale A, Ivanova K, Scanlon PH. Cost-effectiveness of digital surveillance clinics with optical coherence tomography versus hospital eye service follow-up for patients with screen-positive maculopathy. *Eye (Lond)*; 33(4):640–7, 2019. doi: 10.1038/s41433-018-0297-7.
36. Heng LZ, Pefkianaki M, Pefianaki M, Hykin P, Patel PJ. Interobserver agreement in detecting spectral-domain optical coherence tomography features of diabetic macular edema. *PLoS One*; 10(5):e0126557, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0126557.
37. 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/archopht.116.11.1496.
38. 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.
39. 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/archopht.119.7.1050.
40. 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.

41. 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.
42. Gesundheitsforen Leipzig. Epidemiologie und Therapie von nAMD und DME in Deutschland: Sekundärdatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig im Auftrag der Roche Pharma AG; 2022.
43. BfJ. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 18. März 2022 (BGBl. I S. 473) geändert worden ist: Stand 18.03.2022; 2022.
44. European Medicines Agency. ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics - CPMP/ICH/379/95. Stand 03.1994.; 1994.
45. FDA. Guidance for Industry. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Questions and Answers. Stand: 02.2012.; 2012.
46. Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G et al. Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. *Diabet Med*; 26(12):1212–9, 2009. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02863.x.
47. European Medicines Agency. ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials.: Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96) [Stand 09.1998]; 1998.
48. Dugel PU, Hillenkamp J, Sivaprasad S, Vögeler J, Mousseau M-C, Wenzel A et al. Baseline visual acuity strongly predicts visual acuity gain in patients with diabetic macular edema following anti-vascular endothelial growth factor treatment across trials. *Clin Ophthalmol*; 10:1103–10, 2016. doi: 10.2147/OPHTH.S100764.
49. European Medicines Agency. ICH Topic E 5 (R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. Step 5: Note for Guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data (CHMP/ICH/289/95). Stand: 06.2006; 2006.
50. FDA. Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Stand: 10.2016; 2016.
51. Klein R, Klein BE, Moss SE. How many steps of progression of diabetic retinopathy are meaningful? The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*; 119(4):547–53, 2001. doi: 10.1001/archophth.119.4.547.
52. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian J Ophthalmol*; 66(12):1736–50, 2018. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1240\_18.
53. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early

- Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*; 98(5 Suppl):823–33, 1991.
54. Koh AH. Changing Clinical Paradigm in Diabetic Retinopathy. URL: <https://supplements.retinatoday.com/articles/ranibizumab-retinal-care-for-all-ages-rival-namd-to-rainbow-rop/changing-clinical-paradigm-in-diabetic-retinopathy/> [aufgerufen am: 25.04.2022].
  55. Lindert J. Diabetisches Makulaödem: Wenn die Netzhaut des Auges erkrankt; 2021.
  56. Lin K-Y, Hsieh W-H, Lin Y-B, Wen C-Y, Chang T-J. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*; 12(8):1322–5, 2021. doi: 10.1111/jdi.13480.
  57. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Dia Care*; 23(8):1084–91, 2000. doi: 10.2337/diacare.23.8.1084.
  58. Evans M, Crane M, Katz TA. Effect of baseline haemoglobin A1c and on-treatment blood pressure at week 100 in the VIVID and VISTA studies. *IDF World Diabetes Congress*; (S0116-P), 2015.
  59. Bansal AS, Khurana RN, Wieland MR, Wang P-W, van Everen SA, Tuomi L. Influence of Glycosylated Hemoglobin on the Efficacy of Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: A Post Hoc Analysis of the RIDE/RISE Trials. *Ophthalmology*; 122(8):1573–9, 2015. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.04.029.
  60. Sharma S, Joshi SN, Karki P. HbA1c as a predictor for response of bevacizumab in diabetic macular oedema. *BMJ Open Ophthalmol*; 5(1), 2020. doi: 10.1136/bmjophth-2020-000449.
  61. Sahni J, Patel SS, Dugel PU, Khanani AM, Jhaveri CD, Wykoff CC et al. Simultaneous Inhibition of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema: BOULEVARD Phase 2 Randomized Trial. *Ophthalmology*; 126(8):1155–70, 2019. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.03.023.
  62. Girach A, Vignati L. Diabetic microvascular complications--can the presence of one predict the development of another? *J Diabetes Complications*; 20(4):228–37, 2006. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2006.03.001.
  63. Klein R. *Diabetic Retinopathy and Nephropathy: Contemporary Diabetes: The Diabetic Kidney*: Humana Press Inc.; 2006.
  64. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Navarro-Gil R, Moreno-Ribas A, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R et al. Glomerular Filtration Rate and/or Ratio of Urine Albumin to Creatinine as Markers for Diabetic Retinopathy: A Ten-Year Follow-Up Study. *J Diabetes Res*; 2018:5637130, 2018. doi: 10.1155/2018/5637130.
  65. Hammes H-P, Welp R, Kempe H-P, Wagner C, Siegel E, Holl RW. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes-Results from the German/Austrian DPV Database. *PLoS One*; 10(7):e0132492, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0132492.

66. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*; 35(3):556–64, 2012. doi: 10.2337/dc11-1909.
67. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Dia Care*; 34(5):1238–44, 2011. doi: 10.2337/dc11-0079.
68. Li S, Wang J, Zhang B, Li X, Liu Y. Diabetes Mellitus and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Study. *Diabetes Metab J*; 43(3):319–41, 2019. doi: 10.4093/dmj.2018.0060.
69. Wiley FE, Ferris FL, Hrsg. *Nonproliferative Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema (Chapter 47)*. [Ryan's retina]; ISBN: 9780323401982. London: Elsevier; 2018.
70. Cochrane Library. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01661991/full> [aufgerufen am: 08.08.2022].
71. Cochrane Library. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema (YOSEMITE). URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01948641/full> [aufgerufen am: 08.08.2022].
72. Cochrane Library. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema (YOSEMITE). URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01661990/full> [aufgerufen am: 08.08.2022].
73. Cochrane Library. 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). URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01904551/full>.
74. Cochrane Library. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RO6867461 in Patients with Diabetic Macular Edema (RHINE). URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01907150/full> [aufgerufen am: 08.08.2022].
75. Cochrane Library. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RO6867461 in Patients with Diabetic Macular Edema (YOSEMITE). URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01949473/full> [aufgerufen am: 08.08.2022].
76. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, Basu K, Eichenbaum DA, Haskova Z et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *The Lancet*; 399(10326):741–55, 2022. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00018-6.

77. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema (RHINE): NCT03622593, GR40398|2017-005105-12. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03622593> [aufgerufen am: 08.08.2022].
78. EU-CTR. 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, GR40398. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-005105-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005105-12) [aufgerufen am: 08.08.2022].
79. ICTRP Registereintrag. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema (RHINE): 2017-005105-12;GR40398. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03622593> [aufgerufen am: 08.08.2022].
80. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema (YOSEMITE): NCT03622580, GR40349|2017-005104-10. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03622580> [aufgerufen am: 08.08.2022].
81. EU-CTR. 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, GR40349. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-005104-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005104-10) [aufgerufen am: 08.08.2022].
82. ICTRP Registereintrag. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema (YOSEMITE): NCT03622580. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184151> [aufgerufen am: 08.08.2022].
83. ICTRP Registereintrag. 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. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=025-18> [aufgerufen am: 08.08.2022].
84. ICTRP Registereintrag. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema (YOSEMITE): 2017-005104-10;GR40349. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03622580> [aufgerufen am: 08.08.2022].
85. Roche. CLINICAL STUDY REPORT: Primary CSR Study GR40398 (RHINE): A Phase III, Multicenter, RAnomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled

- Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Diabetic Macular Edema. Report No. 1102957. May 2021; 2021.
86. Roche. Update CSR Study GR40398 (RHINE) A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active-Comparator to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Patients with Diabetic Macular Edema. Report No. 1112142, January 2022; 2022.
  87. Roche. CLINICAL STUDY REPORT: Primary CSR Study GR40349 (Yosemite): A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Diabetic Macular Edema. Report No. 1102956. May 2021; 2021.
  88. Roche. Final CSR Study GR40349, (YOSEMITE) 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. Report No. 1111791. January 2022; 2022.
  89. Ziemssen F, Feltgen N, Holz FG, Guthoff R, Ringwald A, Bertelmann T et al. Demographics of patients receiving Intravitreal anti-VEGF treatment in real-world practice: healthcare research data versus randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol*; 17(1):7, 2017. doi: 10.1186/s12886-017-0401-y.
  90. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*; 237(4):185–222, 2017. doi: 10.1159/000458539.
  91. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft e. V. (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA). Stellungnahme: Therapie des diabetischen Makulaödems: Stand August 2019. URL: [https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/DMO%CC%88-Stellungnahme-Version-Langversion\\_zur-Konsentierung\\_final-9-19.pdf](https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/DMO%CC%88-Stellungnahme-Version-Langversion_zur-Konsentierung_final-9-19.pdf).
  92. 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 DIABETIC MACULAR EDEMA (RHINE): Version 3; 2019.
  93. 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 DIABETIC MACULAR EDEMA (YOSEMITE): Version 3; 2019.
  94. 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.
  95. 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 Diabetic Macular Edema (Yosemite and Rhine); 2020.

96. Roche. SUMMARY OF CLINICAL EFFICACY. Section 2.7.3: Faricimab - DME; 2-year; 2022.
97. Roche. SUMMARY OF CLINICAL SAFETY - Section 2.7.4: Faricimab - DME; 2-year; 2022.
98. Roche. STATISTICAL ANALYSIS PLAN: Summary of clinical efficacy and summary of clinical safety. Diabetic Macular Edema. Version 1.0; 8.12.2020.
99. Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Stat Med*; 28(4):586–604, 2009. doi: 10.1002/sim.3495.
100. Bretz F, Posch M, Glimm E, Klinglmueller F, Maurer W, Rohmeyer K. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. *Biom J*; 53(6):894–913, 2011. doi: 10.1002/bimj.201000239.
101. 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.
102. Cochran WG. Some Methods for Strengthening the Common  $\chi^2$  Tests. *Biometrics*; 10(4):417, 1954. doi: 10.2307/3001616.
103. 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.
104. 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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

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

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	08.08.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 – current	
<b>Suchfilter</b>	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.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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 QC4F7FKK71)	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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	08.08.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1947 – current	
<b>Suchfilter</b>	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.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/</a> Advanced Search	
<b>Datum der Suche</b>	08.08.2022	
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Beschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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:

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

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>	
<b>Datum der Suche</b>	08.08.2022	
<b>Suchstrategie</b>	<b>Basic Search; Suche in „Other Terms“</b>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
<b>1</b>	Faricimab	14
<b>2</b>	RO6867461	15
<b>3</b>	RO-6867461	15 <sup>1</sup>
<b>4</b>	„RO 6867461“	15 <sup>1</sup>
<b>5</b>	RG7716	14
<b>6</b>	RG-7716	14 <sup>1</sup>
<b>7</b>	„RG 7716“	14 <sup>1</sup>
<b>8</b>	RG77161	0
<b>9</b>	RG-77161	0
<b>10</b>	„RG 77161“	0
<b>11</b>	VA2	4
<b>12</b>	Vabysmo	7
<b>13</b>	QC4F7FKK7I	0
<b>14</b>	1607793-29-2	0
<b>15</b>	ROX1431441673557	0
<b>16</b>	Faricimab OR Vabysmo OR RO6867461 OR RG7716 OR VA2 [Other Terms]	<b>19<sup>2</sup></b>
<sup>1</sup> Identische Treffer zur anderen Schreibweise des Wortes identifiziert <sup>2</sup> Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 16 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie		

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a> (neuer Server)	
<b>Datum der Suche</b>	08.08.2022	
<b>Suchstrategie</b>	<b>Basic Search</b>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
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
<b>16</b>	<b>Faricimab OR RO6867461 OR RG7716 OR VA2 OR 1607793-29-2</b>	<b>93 records for 28 trials<sup>1</sup></b>
<sup>1</sup> Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 16 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie		

<b>Studienregister</b>	EUCTR	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>	
<b>Datum der Suche</b>	08.08.2022	
<b>Suchstrategie</b>	<b>Basic Search</b>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
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
<b>16</b>	<b>Faricimab OR RO6867461 OR RG7716 OR VA2 OR 1607793-29-2</b>	<b>9<sup>1</sup></b>
<sup>1</sup> 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	Hu, A., Willis, J. R., Haskova, Z., Silverman, D., Ives, J. et al. Primary results from two phase 3 trials of faricimab for diabetic macular edema (DME): Yosemite and rhine. Diabetes 2021; 70(SUPPL 1).	A7 – Publikationstyp
2	Wells, J. A., Lin, H., Haskova, Z., Willis, J. R., Wykoff, C. C. et al. Efficacy, durability, and safety of faricimab in diabetic macular edema (DME): One-year results from the phase 3 YOSEMITE and RHINE trials. Investigative Ophthalmology and Visual Science 2021; 62(8).	A7 – Publikationstyp
3	Cooper, B., Haskova, Z., Silverman, D., Ives, J., Basu, K. et al. EFFICACY, DURABILITY, AND SAFETY OF FARICIMAB IN DIABETIC MACULAR EDEMA (DME): 1-YEAR RESULTS FROM THE PHASE 3 YOSEMITE AND RHINE TRIALS. Diabetes Technology and Therapeutics 2022; 24(SUPPL 1): A51-A52.	A7 – Publikationstyp
4	Balaratnasingam, C., Jaffe, G. J., Gerendas, B., Asik, K., Scheidl, S. et al. Faricimab personalised treatment interval dosing dynamics illustrated with patient case profiles: YOSEMITE and RHINE phase 3 diabetic macular oedema trials. Clinical & experimental ophthalmology 2022; 49(8): 834-835.	A7 – Publikationstyp
5	Fraser-Bell, S., Haskova, Z., Silverman, D., Vines, J., Basu, K. et al. Faricimab in diabetic macular oedema: one-year results from the phase 3 RHINE and YOSEMITE trials. Clinical & experimental ophthalmology 2022; 49(8): 834-.	A7 – Publikationstyp
6	Eter, N., Lin, H., Abreu, F., Ruiz, C. Q., Willis, J. R. et al. Design and rationale of the YOSEMITE and RHINE trials: two phase 3 studies of faricimab in patients with diabetic macular edema. Investigative ophthalmology & visual science 2021; 62(8).	A7 – Publikationstyp

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	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-Naïve Participants With Diabetic Macular Edema Treated With Faricimab	NCT04597918	A2 - Intervention
3	Study to Evaluate Faricimab (RO6867461; RG7716) for Extended Durability in the Treatment of Neovascular Age Related Macular Degeneration	NCT03038880	A1 - Population
4	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration	NCT04777201	A1 - Population
5	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Participants With Diabetic Macular Edema	NCT04432831	A3 - Komparator
6	A Study of Faricimab (RO6867461) in Participants With Center-Involving Diabetic Macular Edema	NCT02699450	A3 - Komparator
7	A Proof-of-Concept Study of Faricimab (RO6867461) in Participants With Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD)	NCT02484690	A1 - Population
8	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion	NCT04740905	A1 - Population
9	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
10	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA)	NCT03823287	A1 - Population
11	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (LUCERNE)	NCT03823300	A1 - Population

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

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
12	A Study of RO6867461 Administered in Single- and Multiple-Ascending Doses in Patients With Wet Age-Related Macular Degeneration	NCT01941082	A1 - Population
13	A Real-World Study to Gain Clinical Insights Into Roche Ophthalmology Products	NCT05476926	A3 - Komparator
14	Antipruritic Effect of Acupuncture in Patients With Atopic Dermatitis	NCT02844452	A1 - Population
15	Virtual Autopsy for Quality Control on Intensive Care Medicine	NCT01541982	A1 - Population
16	Anterior Stromal Changes After PRK by Using Intraoperative Mitomycin C	NCT00599950	A1 - Population
17	Echinaforce Study to Investigate Explorative Pharmacology and Effectiveness to Prevent From Enveloped Virus Infections	NCT05002179	A1 - Population
EUCTR			
18	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	A3 - Komparator
19	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	A1 - Population
20	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	A1 - Population
21	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
22	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
23	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	A1 - Population
24	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	A3 - Komparator
WHO ICTRP			
25	A Study to Investigate Faricimab Treatment Response in Treatment-Naive, Underrepresented Patients With Diabetic Macular Edema	NCT05224102	A3 - Komparator

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
26	A study to evaluate the long-term safety and tolerability of faricimab administered in patients previously enrolled in Roche-sponsored studies	ISRCTN14123846	A3 - Komparator
27	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	A1 - Population
28	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
29	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration	NCT04777201	A1 - Population
30	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
31	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion	NCT04740905	A1 - Population
32	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Participants With Diabetic Macular Edema	JPRN-jRCT2031200318	A3 - Komparator
33	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	A3 - Komparator
34	A Study to Investigate Aqueous Humor and Multimodal Imaging Biomarkers in Treatment-Naïve Participants With Diabetic Macular Edema Treated With Faricimab	NCT04597918	A2 - Intervention
35	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
36	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
37	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
38	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
39	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
40	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Patients with Diabetic Macular Edema	EUCTR2020-000402-29-PT	A3 - Komparator

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
41	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA)	JPRN-JapicCTI-194698	A1 - Population
42	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA)	NCT03823287	A1 - Population
43	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (LUCERNE)	NCT03823300	A1 - Population
44	Study to Evaluate Faricimab (RO6867461; RG7716) for Extended Durability in the Treatment of Neovascular Age Related Macular Degeneration (nAMD)	NCT03038880	A1 - Population
45	A Study of Faricimab (RO6867461) in Participants With Center-Involving Diabetic Macular Edema	NCT02699450	A3 - Komparator
46	A Proof-of-Concept Study of Faricimab (RO6867461) in Participants With Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD)	NCT02484690	A1 - Population
47	A Study of RO6867461 Administered in Single- and Multiple-Ascending Doses in Patients With Wet Age-Related Macular Degeneration	NCT01941082	A1 - Population
48	Japan phase I Study of RO6867461	JPRN-JapicCTI-173634	A3 - Komparator

#### 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**

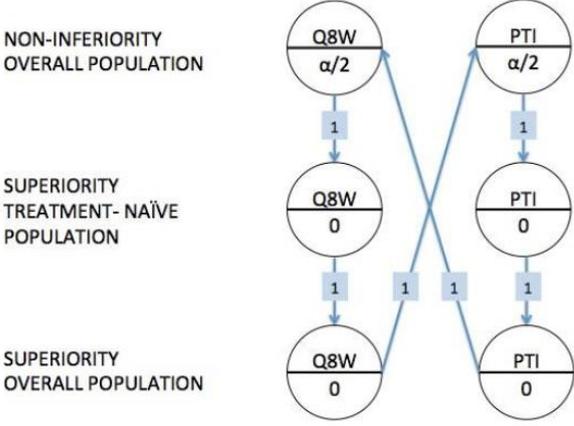
Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-61 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

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 4-61 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RHINE

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>Die Studie RHINE ist eine doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III, zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und der optimalen Behandlungsfrequenz von Faricimab, verabreicht durch intravitreale (IVT) Injektionen alle 8 Wochen (Q8W) oder als personalisiertes Behandlungsintervall (PTI, Personalised treatment interval) im Vergleich zu Aflibercept (Q8W) über einen Zeitraum von 100 Wochen bei Patienten mit diabetischem Makulaödem (DMÖ).</p> <p><b>Ziele</b></p> <p><u>Primäres Zielkriterium zur Wirksamkeit</u></p> <p>Beurteilung der Auswirkungen einer 6,0 mg-Dosis Faricimab auf die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA, Best corrected visual acuity)</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf den Schweregrad der diabetischen Retinopathie (DR)</li> <li>• Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf zusätzliche BCVA Resultate</li> <li>• Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf zusätzliche DR Resultate</li> <li>• Beurteilung der Faricimab-Behandlungsintervalle im PTI-Arm</li> <li>• Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf anatomische Parameter mittels spektraler optischer Kohärenztomographie (SD-OCT, Spectral domain optical coherence tomography)</li> <li>• Beurteilung der Wirksamkeit von Faricimab auf die von Patienten angegebene mit dem Sehkraft-bezogenen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität mit Hilfe des National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item version (NEI VFQ-25)</li> </ul> <p><u>Zielkriterien zur Sicherheit</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der okularen und systemischen Sicherheit und Verträglichkeit von Faricimab</li> </ul> <p><u>Explorative Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weitere Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf zusätzliche DR-Resultate</li> <li>• Weitere Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf anatomische Parameter unter Verwendung der Fluoreszenzangiographie (FFA, Fundus fluorescein angiography) und/oder der optischen Kohärenztomographie-Angiographie (OCT-A, Optical coherence tomography angiography)<sup>b</sup></li> <li>• Weitere Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf anatomische Parameter mittels Spektraldomänen OCT (SD-OCT)</li> <li>• Weitere Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf die von Patienten angegebene mit der Sehkraft-bezogenen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität mit Hilfe des NEI VFQ-25</li> </ul> <p><u>Pharmakokinetische Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung der systemischen Pharmakokinetik von Faricimab</li> </ul> <p><u>Immunogenetische Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Immunantwort auf Faricimab</li> <li>• Beurteilung potenzieller Effekte von Anti-Arzneimittel-Antikörpern (ADA, Anti-drug-antibodies)</li> </ul> <p><u>Explorative pharmakokinetische, pharmakodynamische und Biomarker Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifizierung von Biomarkern, die prädiktiv für das Ansprechen auf Faricimab sind, die mit dem Fortschreiten zu einem schwereren Krankheitszustand assoziiert sind, die mit der Anfälligkeit für die Entwicklung von unerwünschten Ereignissen assoziiert sind, die Hinweise auf die Aktivität von Faricimab liefern oder die das Wissen und das Verständnis über die Biologie der Krankheit erweitern können</li> <li>• Beurteilung möglicher Zusammenhänge zwischen ausgewählten Kovariaten und der Exposition gegenüber Faricimab</li> <li>• Charakterisierung der Pharmakokinetik von Faricimab im Kammerwasser (optional) und im Glaskörper (optional)</li> <li>• Beurteilung der Wirkstoffkonzentrations- (Expositions-) Wirkungs-Beziehung für den freien vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A, Vascular endothelial growth factor A) und freies Angiopoietin 2 (Ang-2)</li> <li>• Untersuchung der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung für die Sehschärfe und andere Endpunkte (z. B. anatomische Marker)</li> </ul> <p><b>Statistische Hypothese</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Primärer Endpunkt:</u>                      Änderung der BCVA von Baseline zum Mittel der Wochen 48, 52 und 56</p> <p>Für die beiden Faricimab-Arme (Q8W und PTI) werden die folgenden drei Hypothesen für jede Behandlungsgruppe separat auf einem Gesamtsignifikanzniveau von 0,0496 unter Verwendung eines grafisch basierten Testverfahrens nach Bretz et al. 2009, 2011 (99, 100) zur Kontrolle des gesamten Fehlers 1. Art getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-Unterlegenheit von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept Q8W in der Intent-to-Treat- (ITT-) Population mit einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von vier Buchstaben</li> <li>• Überlegenheit von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept Q8W in der therapienaiven (TN) Population</li> <li>• Überlegenheit von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept Q8W in der ITT-Population</li> </ul> <p><u>Wichtigster sekundärer Endpunkt:</u>                      Anteil der Patienten mit einer <math>\geq 2</math>-stufigen Verbesserung im DR Schweregrad auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Diabetic Retinopathy Severity Scale (DRSS) von Baseline zu Woche 52</p> <p>Hypothesentests für den wichtigsten sekundären Endpunkt werden für jeden Faricimab-Vergleich (Faricimab Q8W oder PTI) durchgeführt, in dem die Nicht-Unterlegenheit des primären Endpunkts im entsprechenden Behandlungsarm im Vergleich zu Aflibercept Q8W gezeigt werden konnte. Die Tests werden sequenziell auf dem 0,0496-Signifikanzniveau in der folgenden Reihenfolge durchgeführt:</p>  <p>PTI = Personalisiertes Behandlungsintervall, Q8W = alle 8 Wochen  <math>\alpha = 0,0496</math></p> <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für alle sekundären Endpunkte, die auf einer kontinuierlichen Skala gemessen werden, werden die gleichen Analysemethoden und Datenverarbeitungsregeln wie für den primären Endpunkt beschrieben verwendet. Für binäre sekundäre Endpunkte wird der Anteil der Patienten in jeder Behandlungsgruppe und die Gesamtdifferenz der Anteile zwischen den Behandlungsgruppen geschätzt, indem der gewichtete Mittelwert der beobachteten Anteile und der Unterschiede in den beobachteten Anteilen, über die durch Randomisierungsfaktoren definierten Strata unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Gewichte, geschätzt wird. Konfidenzintervalle (KI) des Anteils der Patienten in jeder Behandlungsgruppe und der Gesamtdifferenz der Anteile zwischen den Behandlungsgruppen werden anhand der Normal-Approximation an die gewichteten Anteile berechnet (101). Die Überlegenheit wird mit Hilfe eines CMH-Tests stratifiziert nach Randomisierungsstratifikationsfaktoren bewertet.</p> <p>Die Nicht-Unterlegenheit von Faricimab gegenüber Aflibercept wird für den Anteil der Patienten mit einer <math>\geq 2</math>-stufigen Verbesserung des DR-Schweregrads gegenüber Baseline auf dem ETDRS DRSS in Woche 52 geprüft, indem die asymptotische Normalverteilungseigenschaft der Differenz der gewichteten Anteile zwischen jedem Faricimab Arm (Faricimab Q8W oder PTI) und dem Aflibercept Q8W Arm mit einer erwarteten Differenz von 10 % unter der Nullhypothese angenommen wird.</p> <p>Alle sekundären Endpunkte werden zu Jahr 1 und zu weiteren Zeitpunkten während der Studie untersucht. Für die Zwecke der Analyse ist die Definition zu Jahr 1 der Durchschnitt der Visiten in den Wochen 48, 52 und 56.</p> <p><b>Finale Analysen (Jahr 2)</b></p> <p>Analog zu den Zielen und korrespondierenden Endpunkten zu Jahr 1 der Studie (primäre Analyse) wurden die finalen Analysen (zu Jahr 2) durchgeführt, als alle Patienten der globalen Kohorte entweder die Studie bis zu Woche 100 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><b>China-Erweiterungskohorte</b></p> <p>Der Sponsor plante eine spezifische Rekrutierung in China aufgrund der Annahme einer längeren Rekrutierungsdauer. Nach Abschluss der globalen Rekrutierungsphase von RHINE werden weitere Patienten in eine China-Erweiterungskohorte aufgenommen, um eine ausreichende Zahl an Patienten für die Zulassung in der Volksrepublik China zu erreichen. Es wird erwartet, dass ca. 120 Patienten an ca. 15 Standorten eingeschlossen werden (einschließlich Patienten, die bereits während der globalen Rekrutierungsphase aufgenommen wurden). Die China-Erweiterungskohorte kann auch Patienten mit Wohnsitz auf dem chinesischen Festland, in Hongkong oder Taiwan umfassen, die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>an einem von den durch das China Center for Drug Evaluation (CDE) anerkannten Zentren aufgenommen wurden. Die Daten der Patienten aus China, die während der globalen Rekrutierungsphase der Studie rekrutiert wurden, werden in die Primäranalyse der Studie einbezogen. Daten von Patienten, die während der Erweiterungsphase in China eingeschlossen wurden, werden nicht in die Primäranalyse einbezogen, sondern in der Analyse der China-Erweiterungskohorte berücksichtigt.</p> <p>Gemäß SAP wird für die China-Erweiterungskohorte eine separate Analyse durchgeführt, bei der Daten von allen Patienten, die in China rekrutiert wurden (d. h. sowohl während der globalen Einschlussphase als auch während der Erweiterung von RHINE) kombiniert und zusammengefasst werden. Patienten, die während der globalen Zulassungsphase von RHINE in China rekrutiert wurden, werden in die primäre Analyse der globalen Studie einbezogen.</p> <p>Aufgrund der längeren Rekrutierungsphase liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch keine Daten vor. Frühestens 2023 werden ausschließlich die 1-Jahresdaten der China-Erweiterungskohorte erwartet. Daher werden die Ergebnisse dieser Kohorte für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens nicht herangezogen.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die RHINE Studie ist eine doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III, die die Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und die optimale Behandlungsfrequenz von Faricimab, verabreicht durch IVT-Injektion Q8W oder als PTI über einen Zeitraum von etwa 100 Wochen (ohne Screening-Periode) bei Patienten mit einem DMÖ bewertet.</p> <p>Es wurde angestrebt insgesamt 900 Patienten in der Studie zu randomisieren. Das Zuteilungsverhältnis ist 1:1:1 in die folgenden drei Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm A: Faricimab, 6,0 mg IVT, Q8W</li> <li>• Arm B: Faricimab, 6,0 mg IVT, PTI</li> <li>• Arm C: Aflibercept, 2,0 mg IVT, Q8W</li> </ul> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Baseline-Faktoren (Tag 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline BCVA Buchstaben Score (<math>\geq 64</math> Buchstaben vs. <math>&lt; 64</math> Buchstaben)</li> <li>• Vorherige IVT anti-VEGF-Behandlung (Ja vs. Nein)</li> <li>• Geografische Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und Rest der Welt)</li> </ul> <p>Es wurde ein stratifiziertes Permuted-Block-Randomisierungsschema verwendet, um ein ungefähres 1:1:1 Verhältnis zwischen den</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppen insgesamt und innerhalb jeder der oben genannten Strata zu erhalten.</p> <p>Bei den Patienten aller drei Behandlungsarme wurden während der gesamten Studiendauer (100 Wochen) alle 4 Wochen geplante Studienvisiten durchgeführt. Um die Maskierung aufrechtzuerhalten, wurde bei Patienten, die gemäß ihres Behandlungsplans weder mit Faricimab noch Aflibercept behandelt werden, in allen drei Studienarmen ein Scheinverfahren angewandt.</p> <p>Das Studiendesign wird in folgendem Schema zusammengefasst:</p> <p>Nur ein Auge wurde als Studienauge zugewiesen. Wurden beide Augen als geeignet angesehen, wurde das Auge mit der schlechteren BCVA, die bei der Untersuchung ermittelt wurde, als Studienauge ausgewählt, es sei denn, der Prüfarzt hielt das andere Auge für die Studienbehandlung als geeigneter.</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 die Augenbeurteilungen 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) und einem etwa 96-wöchigen Behandlungszeitraum, gefolgt von der letzten Studienuntersuchung in Woche 100. Jedem untersuchten Patienten wurde durch ein „interactive voice or web-based response system“ (IxRS) eine eindeutige Screening-Nummer zugewiesen.</p> <p>Die primäre Analyse wurde durchgeführt, sobald alle Patienten der globalen Rekrutierungsphase entweder die Studie bis Woche 56 abgeschlossen oder die Studie vor Woche 56 abgebrochen haben. Zum</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeitpunkt der primären Analyse war die Studie noch nicht abgeschlossen.</p> <p>Die finale Analyse wurde durchgeführt, sobald alle Patienten der globalen Rekrutierungsphase entweder die Studie bis Woche 100 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben.</p> <p><b>China-Erweiterungskohorte</b></p> <p>Aufgrund der Annahme einer längeren Rekrutierungsdauer plante der Sponsor eine spezifische Rekrutierung in China. Nach Abschluss der globalen Rekrutierungsphase der Studie können weitere Patienten in eine China-Erweiterungskohorte aufgenommen werden, um eine erforderliche Gesamtzahl von Patienten für die Zulassung in der Volksrepublik China zu erreichen. Es wird erwartet, dass ca. 120 Patienten an ca. 15 Zentren in die Studie aufgenommen werden. Die China-Erweiterungskohorte kann derzeitige Bewohner des chinesischen Festlandes China, Hongkong oder Taiwan einschließen, die an von der CDE-anerkannten Zentren aufgenommen werden. Es ist geplant, dass alle chinesischen Patienten, die in der globalen Rekrutierungsphase der Studie rekrutiert wurden, in die primäre Analyse der Studie einbezogen werden. Daten von Patienten, die während der China-Erweiterungsphase eingeschlossen wurden, werden nicht in die primären Analysen einbezogen.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Protokoll-Änderungen</b></p> <p>Die erste Version des Studienprotokolls für RHINE vom 4. Juni 2018 wurde insgesamt zweimal überarbeitet. Die wesentlichen Änderungen werden nachfolgend dargestellt:</p> <p><b>Protokollversion 1 (4. Juni 2018)</b></p> <p>Originalprotokoll</p> <p><b>Protokollversion 2 (23. August 2018)</b></p> <p>Das Protokoll GR40398 wurde geändert, um zusätzliche verbotene Medikamente (Abschnitt 4.4.2) und ausführlichere Beispiele für Verhütungsmethoden für Frauen im gebärfähigen Alter (Abschnitt 4.1.1.1) aufzunehmen, um die Patientensicherheit zu erhöhen und den Anforderungen der Gesundheitsbehörden zu entsprechen, so dass dieses Protokoll weltweit durchgeführt werden kann.</p> <p>Weitere kleinere Änderungen wurden vorgenommen, um die Klarheit und Konsistenz zu verbessern.</p> <p>Ein China-spezifisches Addendum zum Protokoll GR40398, Version 2, zur Unterstützung der Aufnahme von Patienten aus China (sowohl in der globalen als auch in der chinesischen Erweiterungsphase) entfernte die folgenden optionalen Probenentnahmen von chinesischen Patienten: Kammerwasserprobe, Glaskörperprobe, Pharmakodynamik (PD)-Plasmaproben, Proben für das Forschungs-Bioproben-Repository und DNA-Proben.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Protokollversion 3 (20. Juni 2019)</b></p> <p>Das Protokoll GR40398 wurde vor allem aus den folgenden Gründen geändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RO6867461 (Faricimab) erhielt von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) den Status eines empfohlenen International Non-proprietary Name (INN) als "Faricimab" und wird im Folgenden als solcher bezeichnet. Beachten Sie, dass in einigen Abbildungslegenden, Studientiteln und Anhängen, auf den Namen "RO6867461" Bezug genommen wird und dieser als Synonym für Faricimab zu verstehen ist. Dies ist eine globale Änderung und wird nicht kursiv dargestellt.</li> <li>• Der Name des medizinischen Monitors wurde auf Zdenka Haskova, M.D., Ph.D. aktualisiert. (Deckblatt des Protokolls, Annahmeformular und Abschnitt 5.4.1).</li> <li>• Die Anzahl der Patienten und Zentren wurde für den Aufnahmeplan für China hinzugefügt (Abschnitte 3.1.1.4 und 6).</li> <li>• Das okulare Ausschlusskriterium für das Studienauge wurde dahingehend geändert, dass nun auch die vitreomakuläre Traktion (Abschnitt 4.1.2.2) berücksichtigt wird, die vom Zentralen Lesezentrum (CRC, Central reading center) für die Zulassung bewertet wird.</li> <li>• Das Ausschlusskriterium der gleichzeitigen Augenerkrankung wurde geändert und umfasst nun Netzhautembolie (Abschnitt 4.1.2.5).</li> <li>• Es wurde ein Abschnitt über Risiken im Zusammenhang mit Aflibercept hinzugefügt (Abschnitt 5.1.3).</li> <li>• Die Unterbrechung der Studienbehandlung aufgrund einer aktiven oder vermuteten Infektion wurde auf "vermutete okulare oder periokulare Infektionen" erweitert (Abschnitt 5.1.4.1, Tabelle 2).</li> <li>• Die Kriterien für die Unterbrechung der Studienbehandlung aufgrund einer intraokularen Entzündung wurden aktualisiert, so dass die Studienbehandlung später nach Ermessen des Prüfarztes wiederaufgenommen werden kann (Abschnitt 5.1.4.1; Tabelle 2).</li> <li>• Die Meldung von Medikationsfehlern und damit verbundenen unerwünschten Ereignissen (UE) in Abschnitt 5.4.4 wurde aktualisiert und in Abschnitt 5.3.5.12 verschoben. Die Medikationsfehler selbst werden nicht mehr beschleunigt (innerhalb von 24 Stunden) gemeldet. Wenn sie jedoch ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) oder ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (AESI) verursachen, werden diese weiterhin beschleunigt gemeldet.</li> <li>• Die beschleunigte Meldung von Medikationsfehlern und Überdosierungen wurde aus Abschnitt 5.4 gestrichen.</li> <li>• Die Formulierung wurde aktualisiert, um darauf hinzuweisen, dass therapeutische oder gewählte Schwangerschaftsabbrüche nicht als UE gelten, es sei denn, sie werden aufgrund einer zugrundeliegenden mütterlichen oder embryofetalen Toxizität durchgeführt. In solchen Fällen sollte die zugrundeliegende Toxizität als SUE gemeldet werden. Es wurde auch eine</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Formulierung hinzugefügt, um klarzustellen, dass alle Schwangerschaftsabbrüche auf dem Papierformular für die Meldung von Schwangerschaften im Rahmen klinischer Prüfungen gemeldet werden müssen (Abschnitt 5.4.3.2).</p> <p>Darüber hinaus wurden die folgenden Änderungen und/oder Klarstellungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt "Veränderung der CST im Zeitverlauf gegenüber Baseline" wurde dahingehend präzisiert, dass er die "Veränderung der CST im Vergleich zu Baseline nach 1 Jahr" umfasst (Abschnitt 2, Tabelle 1).</li> <li>• Es wurde ein exploratives Wirksamkeitsziel hinzugefügt, um die Auswirkungen von Faricimab auf anatomische Endpunkte unter Verwendung von SD-OCT zu beurteilen, die den bereits bestehenden Endpunkten der Veränderung der neurosensorischen CST und des Gesamtvolumen der Makula im Zeitverlauf entsprechen (Abschnitt 2, Tabelle 1).</li> <li>• Zur besseren Lesbarkeit wurden die Informationen für den kombinierten Screening/Tag-1-Visite (Abschnitt 3.1.1.1) erweitert; außerdem wurde Text hinzugefügt, um die Bedingungen für den Screening-Prozess klarzustellen.</li> <li>• Die Informationen zum Randomisierungs- und Visitenplan (Abschnitt 3.1.1.3) wurden erweitert, um das Verständnis der protokollspezifischen Anforderungen zu erhöhen.</li> <li>• Abschnitt 3.1.5 wurde erweitert, um zusätzliche Details zur Berichterstattung bereitzustellen, einschließlich Anweisungen für die unverzügliche Weiterleitung von OCT-Bildern einer Patientenvisite zur Studienbehandlung an das CRC.</li> <li>• Das Einschlusskriterium für die dokumentierte Diagnose von Diabetes mellitus umfasst nun Beispiele für andere injizierbare Arzneimittel (z. B. Dulaglutid und Liraglutid) (Abschnitt 4.1.1.1).</li> <li>• Ein zusätzliches Beispiel (Mikroimpulslaser) wurde dem Ausschlusskriterium für Makulalaser am Studienauge hinzugefügt (Abschnitt 4.1.2.2).</li> <li>• Der Vollständigkeit halber wurde in Abschnitt 4.3 eine Beschreibung des Scheinverfahrens hinzugefügt.</li> <li>• Weitere Beispiele (Argon/selektive Lasertrabekuloplastik und okulare Allergien) wurden aufgenommen, um zu erläutern, wann die kurzfristige Anwendung von topischen Kortikosteroiden am Auge eingesetzt werden kann (Abschnitt 4.4.1).</li> <li>• Die Beschreibungen für okulare Bilder wurden um Details ergänzt (Abschnitt 4.5.5).</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass übrig gebliebene Proben spätestens fünf Jahre nach Fertigstellung des Abschlussberichts der klinischen Studie vernichtet werden (Abschnitt 4.5.7).</li> <li>• Wie im gesamten Protokoll anzuwenden, wurde der Begriff "freies" vor VEGF-A und Ang-2 hinzugefügt, um genauer zu beschreiben, was mit den Assays gemessen wird und um mit den anderen Abschnitten des Protokolls konsistent zu sein.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Verbesserung des Inhalts und der Lesbarkeit wurde der Text der optionalen wässrigen und optionalen Plasmaproben geändert (Abschnitt 4.5.7.1).</li> <li>• Es wurden Details hinzugefügt, um eine bessere Beschreibung von Bewertungen potenzieller Biomarker zur Verfügung zu stellen, die für diese Studie durchgeführt werden können (Abschnitt 4.5.7.2).</li> <li>• 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 zu Anweisungen für den Widerruf der Zustimmung des Patienten zur Untersuchung seiner RBR-Proben nach Schließung des Zentrums wurden hinzugefügt (4.5.9.6).</li> <li>• Die in der Studie verbotenen Medikamente (die bereits in Abschnitt 4.4.2 aufgeführt sind) werden nun auch der Vollständigkeit halber in Abschnitt 5.1.4.1, Tabelle 2 aufgeführt.</li> <li>• Bevacizumab (Avastin) für die Behandlung des Nicht-Studienauges wurde in Abschnitt 4.4.1 hinzugefügt, um klarzustellen, dass nur anti-VEGFs, die von der Aufsichtsbehörde des Landes für die ophthalmische Anwendung zugelassen sind, am Nicht-Studienauge verabreicht werden dürfen.</li> <li>• Um den Inhalt und die Lesbarkeit zu verbessern, wurde die Definition des Berichtszeitraums für UE präzisiert (Abschnitt 5.6).</li> <li>• Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, um eine Übereinstimmung mit der aktuellen Datenaufbewahrung von Roche und zur Berücksichtigung strengerer lokaler Anforderungen sicherzustellen (falls zutreffend) (Abschnitt 7.5).</li> <li>• Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, die darauf hinweist, dass die Studie den geltenden lokalen, regionalen und nationalen Gesetzen entspricht (Abschnitt 8.1).</li> <li>• Eine Formulierung wurde überarbeitet, um klarzustellen, dass die Veröffentlichung von Daten nicht auf zwei Register für klinische Studien beschränkt ist, und um klarzustellen, dass redigierte CSRs nur bereitgestellt werden, wenn die Anforderungen der globalen Roche-Richtlinie zur gemeinsamen Datennutzung erfüllt sind (Abschnitt 9.5).</li> <li>• Die Bewertung für die optionale (Optos<sup>®</sup>) Ultraweitwinkel (UWF, Ultra wide field) Farbfundusfotografie (CFP, Color fundus photography) wurde in einer separaten Zeile des Leistungsverzeichnisses (Anhang 1) eingetragen, um die Übersichtlichkeit zu verbessern.</li> <li>• Aus Gründen der Konsistenz mit dem Haupttext wurden Details zur Studie hinzugefügt und der Zeitplan für die Aktivitäten (Anhang 1) klarer formuliert. Außerdem wurden kleinere Formatierungsänderungen und Korrekturen vorgenommen.</li> <li>• Die Aufzeichnung von Refraktionsdaten auf dem eCRF zu bestimmten Zeitpunkten wurde in Anhang 4 hinzugefügt.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Beschreibungen und Verfahren für die CFP und die FFA wurden in den Anhängen 5 bzw. 6 um weitere Einzelheiten ergänzt.</li> <li>• Das Akronym für "CRC" zur Beschreibung des zentralen Lesezentrums wurde im gesamten Protokoll eingeführt. Dies ist eine globale Änderung und wird nicht kursiv dargestellt.</li> </ul> <p>Weitere kleinere Änderungen und Korrekturen von Tippfehlern wurden vorgenommen, um Klarheit und Konsistenz zu verbessern. Wesentliche neue Informationen sind kursiv gedruckt. Das Amendment stellt eine Zusammenfassung der Änderungen des ursprünglichen Protokolls dar.</p> <p><b>Änderungen im statistischen Analyseplan (SAP)</b></p> <p>Änderungen der statistischen Methoden und geplanten Analysen nach dem Datenbankschluss enthielten:</p> <p>Die folgenden Subgruppen wurden im Hinblick auf okuläre UE am Studienauge, nicht-okuläre UE und SUE analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline DRS: <math>\leq 53</math> und <math>&gt; 53</math></li> <li>• Baseline Hämoglobin A1c (HbA1c): <math>\leq 8\%</math> und <math>&gt; 8\%</math></li> <li>• Alter: <math>&lt; 65</math>, <math>\geq 65</math>, <math>&lt; 75</math> und <math>\geq 75</math></li> <li>• Geschlecht: weiblich und männlich</li> <li>• Ethnie: Kaukasisch, asiatisch und andere</li> <li>• Medizinische Vorgeschichte: Nieren-, Herz- und Gefäßkrankheiten</li> </ul> <p>Die Subgruppenanalysen zur Wirksamkeit am Studienauge nach ADA-Status in der ITT- und TN-Population wurden für folgende Endpunkte durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung von Baseline in BCVA</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer <math>\geq 2</math>-stufigen DRS Verbesserung von Baseline in dem ETDRS DRSS</li> </ul> <p><b>COVID-19 Annex</b></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"> <li>• Der SAP wurde vor dem Datenbank-Snapshot/der Demaskierung geändert, um mit zusätzlichen Analysen und Imputationsregeln COVID-19-bezogene fehlende Daten und interkurrente Ereignisse unter Anwendung verschiedener Strategien zu berücksichtigen.</li> <li>• Trotz der Anzahl verpasster Visiten oder verpasster Dosen ergaben alle unterstützenden Analysen mit unterschiedlichen Regeln für die Behandlung fehlender Daten und/oder</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>COVID-19-übergreifender Ereignisse übereinstimmende Ergebnisse mit der Hauptanalyse.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Darüber hinaus sorgten die angewandten Risikominderungsmaßnahmen für eine Minimierung der fehlenden Sicherheitsbewertungen und fehlender Sicherheitsdaten.</li> <li>• Das Nutzen-Risiko-Profil von Faricimab konnte schlüssig ermittelt werden, da sowohl Wirksamkeits- als auch Sicherheitsdaten trotz fehlender Daten interpretierbar waren.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	<p>Die Zielpopulation bestand aus Patienten mit DR und einem DMÖ sekundär zu Diabetes mellitus (Typ-1 oder Typ-2). Die Studie rekrutierte Patienten mit einem DMÖ, die entweder anti-VEGF therapie-naiv oder mit einer anti-VEGF-Therapie im Studienauge vorbehandelt waren, vorausgesetzt, die letzte Behandlung lag mindestens drei Monate vor der Visite am ersten Tag (der ersten Studienbehandlung). Die Studienteilnahme von Patienten, die zuvor mit anti-VEGF behandelt wurden, war auf ein Minimum von 10 % und ein Maximum von 25 % der Rekrutierung begrenzt.</p> <p>Nur ein Auge wurde als Studienauge zugewiesen. Wenn beide Augen als geeignet erachtet wurden, wurde das Auge mit dem schlechteren BCVA, wie beim Screening festgestellt, als Studienauge ausgewählt, es sei denn, der Prüfarzt hält das andere Auge für die Behandlung in der Studie besser geeignet.</p> <p>Der Prüfplan erlaubt 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><b>Generelle Einschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, die alle der folgenden Kriterien erfüllten, waren für die Studienteilnahme geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>• Dokumentierte Diagnose eines Diabetes mellitus (Typ-1 oder Typ-2) nach den Kriterien der American Diabetes Association oder den WHO Kriterien und <ul style="list-style-type: none"> <li>○ gegenwärtige regelmäßige Verwendung von Insulin oder anderen injizierbaren Medikamenten (z. B. Dulaglutid und Liraglutid) zur Behandlung des Diabetes</li> </ul> und/oder <ul style="list-style-type: none"> <li>○ gegenwärtige regelmäßige Anwendung von oralen Antihyperglykämika zur Behandlung von Diabetes</li> </ul> </li> <li>• HbA1c-Wert von <math>\leq</math> 10 % innerhalb von zwei Monaten vor der ersten Studienvisite</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei gebärfähigen Frauen: Zustimmung zu sexueller Abstinenz (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder zur Anwendung kontrazeptiver Methoden mit einer Ausfallrate von &lt; 1 % pro Jahr während der Behandlungsperiode sowie für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikamentes <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Frauen werden als gebärfähig eingestuft, wenn sie postmenarcheal sind, nicht postmenopausal (<math>\geq 12</math> 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.</li> <li>○ Beispiele für kontrazeptive Methoden mit einer Ausfallrate &lt; 1 % pro Jahr umfassen bilaterale Tubusligatur, Sterilisation des Mannes, hormonell ovulationshemmende Kontrazeptiva, hormonfreisetzende und kupferhaltige Intrauterinpressare.</li> <li>○ 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.</li> <li>○ Die Zuverlässigkeit der Einhaltung sexueller Abstinenz war in Relation zur Dauer der klinischen Studie sowie zum bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten zu bewerten. Wenn ein Patient normalerweise nicht sexuell aktiv ist, aber aktiv wird, muss er, zusammen mit seinem Partner, die Anforderungen an die Empfängnisverhütung der Studie einhalten.</li> </ul> </li> <li>• Für Patienten, die in der China-Erweiterungskohorte an FDA-anerkannten Zentren in China eingeschlossen sind: Wohnsitz in China, Hongkong oder Taiwan</li> </ul> <p><b>Okulare Einschlusskriterien für das Studienauge:</b></p> <p>Patienten, die alle der folgenden okularen Kriterien erfüllten, waren für die Studienteilnahme geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdickung der Makula sekundär zu einem DMÖ mit Beteiligung des Zentrums der Fovea mit CST <math>\geq 325</math> <math>\mu\text{m}</math>, gemessen mit Spectralis SD-OCT, oder <math>\geq 315</math> <math>\mu\text{m}</math> gemessen mit Cirrus SD-OCT oder Topcon SD-OCT beim Screening</li> <li>• BCVA von 73 bis 25 Buchstaben einschließlich (20/40 bis 20/320 approximatives Snellen-Äquivalent) unter Verwendung des ETDRS-Protokolls bei der initialen Testentfernung von 4 Metern (siehe BCVA Handbuch für zusätzliche Details) an Tag 1</li> <li>• Ausreichend klare Augenmedien und ausreichende Pupillenerweiterung für die Erfassung des CFP von guter Qualität (einschließlich ETDRS sieben modifizierte Felder oder vier Weitwinkelfelder, um die Einstufung der DR und die Beurteilung der Netzhaut zu ermöglichen) und andere Bildgebungsmodalitäten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Generelle Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, die eines der folgenden generellen Ausschlusskriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Derzeit unbehandelter Diabetes mellitus oder zuvor unbehandelte Patienten, die innerhalb von drei Monaten vor Tag 1 eine orale oder injizierbare antidiabetische Medikation initiierten</li> <li>• Vorgeschichte einer Allergie oder Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Aflibercept und einen seiner Hilfsstoffe, Fluorescein oder andere für die Studienbehandlung vorgeschriebene Bestandteile (z. B. Desinfektionsmittel, Anästhetika usw.; siehe Apothekenhandbuch für weitere Details), die nicht behandelbar sind</li> <li>• Vorgeschichte einer schweren allergischen Reaktion oder anaphylaktischen Reaktion auf ein biologisches Präparat oder bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil von Faricimab oder Aflibercept-Injektionen, Behandlungsverfahren der Studie, Dilatationstropfen oder eines der anästhetischen und antimikrobiellen von einem Patienten während der Studie verwendete Präparate</li> <li>• Aktive Krebserkrankung innerhalb der letzten 12 Monate mit Ausnahme von angemessen behandeltem Karzinom in situ des Gebärmutterhalses, Nicht-Melanom-Hautkarzinom und Prostatakrebs mit einem Gleason-Score von &lt; 6 und ein stabiles prostataspezifisches Antigen seit &gt; 12 Monaten</li> <li>• Systemische Behandlung bei Verdacht auf oder bei aktiver systemischer Infektion. Die fortlaufende Anwendung einer prophylaktischen Antibiotikatherapie kann akzeptabel sein, muss aber mit dem medizinischen Monitor besprochen werden</li> <li>• Nierenversagen, das eine Nierentransplantation, Hämodialyse oder Peritonealdialyse erfordert oder Niereninsuffizienz, die eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie erforderlich macht</li> <li>• Anamnese mit einer anderen Erkrankung, einer anderen nicht-diabetischen Stoffwechselstörung, eines körperlichen Untersuchungsbefundes, eines historischen oder aktuellen klinischen Laborbefundes, der einen begründeten Verdacht auf einen Zustand begründet, der die Anwendung von Faricimab oder Aflibercept kontraindiziert oder die Interpretation der Ergebnisse der Studie beeinträchtigen könnte oder den Patienten einem hohen Risiko für Behandlungskomplikationen aussetzt</li> <li>• Unkontrollierter Blutdruck (definiert als systolischer Wert von &gt; 180 mmHg und/oder diastolischer Wert von &gt; 100 mmHg, während der Patient in Ruhe ist). Wenn der erste Messwert eines Patienten diese Werte überschreitet, kann ein zweiter Messwert später am selben Tag oder an einem anderen Tag während des Screening-Zeitraums durchgeführt werden. Wenn der Blutdruck des Patienten durch blutdrucksenkende Medikamente kontrolliert wird, sollte der Patient die gleiche Medikation mindestens 30 Tage vor Tag 1 kontinuierlich einnehmen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlaganfall (zerebraler vaskulärer Unfall) oder Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor dem Tag 1</li> <li>• Schwangerschaft oder Stillend, oder das Vorhaben, während der Studie schwanger zu werden. Gebärfähige Frauen müssen einen negativen Urin-Schwangerschaftstest innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung haben. Wenn der Urin Schwangerschaftstest positiv ist, muss dies durch einen Serum-Schwangerschaftstest bestätigt werden.</li> <li>• 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 beinhaltet</li> <li>• Verabreichung von systemischen pro-angiogenen Behandlungen, wie VEGF-basierte Therapien für die periphere oder koronare Ischämie (z. B. Extremitäten Ischämie oder Myokardinfarkt) innerhalb von drei Monaten oder fünf Halbwertszeiten vor Tag 1</li> <li>• Unfähigkeit zur Einhaltung von Studien- oder Nachsorgeverfahren</li> <li>• Erfordernis der kontinuierlichen Anwendung jeglicher Medikamente und Behandlungen, die als verbotene Therapie benannt sind wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Systemische anti-VEGF-Therapie</li> <li>○ Systemische Medikamente, für die bekannt ist, dass diese Makulaödeme induzieren können (Fingolimod, Tamoxifen)</li> <li>○ IVT anti-VEGF-Therapie (andere als die Studienmedikamente Faricimab oder Aflibercept) im Studienaue</li> <li>○ IVT, periokular (subtenon), Steroidimplantate (d. h. Ozurdex<sup>®</sup>, Illuvien<sup>®</sup>) oder chronische topische okuläre Kortikosteroide im Studienaue</li> <li>○ Verabreichung von Mikropuls- und fokalem oder Grid-Laser im Studienaue</li> <li>○ Andere experimentelle Therapien (ausgenommen solche, die Vitamine und Mineralien enthalten)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Okulare Ausschlusskriterien für das Studienaue</b></p> <p>Patienten, die eines der folgenden okularen Kriterien für das Studienaue erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoch-Risiko proliferative DR (PDR) im Studienaue unter Verwendung der folgenden Hoch-Risiko PDR Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jede vitreale oder pre-retinale Hämorrhagie</li> <li>○ Neovaskularisation an anderer Stelle <math>\geq 1/2</math> Papillenfläche innerhalb eines Bereichs, der den mydriatische ETDRS-7-Felder bei der klinischen Untersuchung oder der CFP entspricht</li> <li>○ Neovaskularisation an der Papille <math>\geq 1/3</math> Papillenfläche bei klinischer Untersuchung</li> </ul> </li> <li>• Traktive Netzhautablösung, präretinale Fibrose, vitreomakuläre Traktion oder epiretinale Membran mit Beteiligung der Fovea oder Störung der Makulaarchitektur im Studienaue, wie vom CRC bewertet</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive Rubeose</li> <li>• Unkontrolliertes Glaukom</li> <li>• Vorgeschichte einer Netzhautablösung oder Makula Loch (Stadium drei oder vier)</li> <li>• Aphakie oder Implantation einer Intraokularlinse der vorderen Kammer</li> <li>• IVT anti-VEGF-Behandlung innerhalb von drei Monaten vor Tag 1 (anwendbar auf Patienten deren Studienaugen zuvor mit IVT anti-VEGF-Agenzien behandelt wurden) oder jegliche IVT anti-VEGF-Agenzien am Studienauge vor Tag 1 (gilt für Patienten, die behandlungsnaiv sind)</li> <li>• Behandlung mit panretinaler Photokoagulation (PRP) innerhalb von drei Monaten vor Tag 1</li> <li>• Makula-Laser (fokal, Grid oder Mikropuls) innerhalb von drei Monaten vor Tag 1</li> <li>• Jegliche Kataraktoperation oder Behandlung von Komplikationen der Kataraktoperation mit Steroiden oder Yttrium-Aluminium-Granat (YAG)-Laser-Kapsulotomie innerhalb von drei Monaten vor Tag 1</li> <li>• Jede andere intraokulare Operation (z. B. Hornhauttransplantation, Glaukomfiltration, Pars plana Vitrektomie, Hornhauttransplantation oder Strahlentherapie)</li> <li>• Jede IVT- oder periokulare (subtenone) Kortikosteroid-Behandlung innerhalb von sechs Monaten vor dem Tag 1</li> <li>• Jegliche Verwendung von medikamentösen intraokularen Implantaten, einschließlich Ozurdex<sup>®</sup>, innerhalb von sechs Monaten vor Tag 1</li> <li>• Jegliche Verwendung von Iluvien<sup>®</sup> Implantaten zu jeder Zeit vor Tag 1</li> <li>• Behandlung von anderen Netzhauterkrankungen, die zu einem Makulaödem führen können</li> </ul> <p><b>Okulare Ausschlusskriterien für das Nicht-Studienauge</b></p> <p>Patienten, die das folgende Ausschlusskriterium für das Nicht-Studienauge erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht funktionsfähiges Nicht-Studienauge, definiert als entweder: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ BCVA der Handbewegung oder schlechter</li> <li>○ Nicht-Vorhandensein des Nicht-Studienauges (d. h. monokular)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien für beide Augen</b></p> <p>Patienten, die eines der folgenden Ausschlusskriterium für eines der beiden Augen erfüllen, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Verabreichung von IVT-Faricimab in eines der beiden Augen</li> <li>• Jegliche Vorgeschichte von idiopathischer oder immunvermittelter Uveitis an einem der beiden Augen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive okuläre Entzündung oder vermutete oder aktive okuläre oder periokuläre Infektion in einem der beiden Augen an Tag 1</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien für gleichzeitige okuläre Erkrankungen</b></p> <p>Patienten, die die folgenden Ausschlusskriterien in Bezug auf gleichzeitige Augenerkrankungen erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche aktuelle oder frühere Augenerkrankung außer einem DMÖ, die die Beurteilung der Makula beeinträchtigen oder das zentrale Sehen im Studienauge beeinflussen könnten (z. B. choroidale Neovaskularisation, altersbedingte Makuladegeneration, retinaler Venenverschluss, Uveitis, Angioid-Streifen, Histoplasmose, aktives oder inaktives Cytomegalovirus, pathologische Myopie, Netzhautablösung, Netzhautembolie, Makulatraktion, Makulaloch, und andere)</li> <li>• Jegliche aktuelle Augenerkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes derzeit zu einem irreversiblen Sehverlust aufgrund einer anderen Ursache als DMÖ am Studienauge führt oder beitragen könnte (z. B. foveale Atrophie, foveale Fibrose, Pigmentanomalien, dichte subfoveale harte Exsudate oder andere nicht-retinale Erkrankungen)</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Diese klinische Studie wird weltweit von der F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Schweiz, gesponsert. Sie kann jedoch in einzelnen Ländern von den lokalen Tochtergesellschaften von Roche durchgeführt werden, einschließlich Genentech, Inc. in den Vereinigten Staaten. 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. Drei zentrale Auslesezentren wurden für die maskierte okuläre Bild-Analyse und -Speicherung eingesetzt. 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> <p><b>Globale Studienpopulation</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																
		<p>Patienten wurden an 174 Studienzentren in weltweit 24 Ländern/Regionen eingeschlossen.</p> <p>Anzahl der pro Land/Region rekrutierten und randomisierten Patienten mit der Anzahl der Zentren in Klammern:</p> <p>Argentinien 94 (6), Australien 27 (7), Brasilien 52 (9), China 1 (1), Dänemark 3 (3), Deutschland 8 (7), Frankreich 7 (3), Hong Kong 11 (2), Italien 11 (5), Kanada 25 (10), Polen 93 (8), Portugal 21 (4), Russische Föderation 23 (4), Schweiz 1 (1), Singapur 8 (3), Spanien 31 (9), Südkorea 29 (5), Taiwan 21 (3), Thailand 14 (3), Tschechische Republik 67 (5), Türkei 11 (4), Ungarn 30 (4), Vereinigtes Königreich 58 (18), Vereinigte Staaten 305 (50)</p>																
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b>Dosierung und Art der Anwendung</b></p> <p>Die Patienten erhielten die in nachfolgender Tabelle beschriebene Therapie</p> <table border="1" data-bbox="635 857 1385 1514"> <thead> <tr> <th data-bbox="635 857 735 891">Arm</th> <th data-bbox="735 857 911 891">Bezeichnung</th> <th data-bbox="911 857 1078 891">Behandlung</th> <th data-bbox="1078 857 1385 891">Intervall</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="635 891 735 1059">A</td> <td data-bbox="735 891 911 1059">Faricimab Q8W</td> <td data-bbox="911 891 1078 1059">6,0 mg IVT Faricimab Injektionen</td> <td data-bbox="1078 891 1385 1059">Q4W bis zu Woche 20 Q8W bis zu Woche 96 finale Studienvisite zu Woche 100</td> </tr> <tr> <td data-bbox="635 1059 735 1283">B</td> <td data-bbox="735 1059 911 1283">Faricimab PTI</td> <td data-bbox="911 1059 1078 1283">6,0 mg IVT Faricimab Injektionen</td> <td data-bbox="1078 1059 1385 1283">Q4W bis mind. Woche 12 gefolgt von PTI- Dosierung bis zu Woche 96 finale Studienvisite zu Woche 100</td> </tr> <tr> <td data-bbox="635 1283 735 1514">C</td> <td data-bbox="735 1283 911 1514">Komparator Aflibercept Q8W</td> <td data-bbox="911 1283 1078 1514">2,0 mg IVT Aflibercept</td> <td data-bbox="1078 1283 1385 1514">Q4W bis zu Woche 16 gefolgt von Q8W Injektionen bis zu Woche 96 finale Studienvisite zu Woche 100</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Faricimab Q8W (Arm A)</u></p> <p>Patienten, die für die Q8W-Behandlung randomisiert wurden, erhalten geplant nach Studienprotokoll 15 IVT-Injektionen 6,0 mg Faricimab während des 96-wöchigen Behandlungszeitraums. Die Behandlung besteht geplant aus 6 initialen IVT-Injektionen (6,0 mg Faricimab Q4W bis Woche 20), gefolgt von neun Erhaltungsinjektionen (6,0 mg Faricimab Q8W zwischen Woche 24 und Woche 96).</p> <p><u>Faricimab PTI (Arm B)</u></p> <p>Die Anzahl der IVT-Injektionen von Faricimab, die den Patienten im PTI-Arm verabreicht werden, variiert, aber geplant nach Studienprotokoll werden mindestens 10 IVT-Injektionen 6,0 mg</p>	Arm	Bezeichnung	Behandlung	Intervall	A	Faricimab Q8W	6,0 mg IVT Faricimab Injektionen	Q4W bis zu Woche 20 Q8W bis zu Woche 96 finale Studienvisite zu Woche 100	B	Faricimab PTI	6,0 mg IVT Faricimab Injektionen	Q4W bis mind. Woche 12 gefolgt von PTI- Dosierung bis zu Woche 96 finale Studienvisite zu Woche 100	C	Komparator Aflibercept Q8W	2,0 mg IVT Aflibercept	Q4W bis zu Woche 16 gefolgt von Q8W Injektionen bis zu Woche 96 finale Studienvisite zu Woche 100
Arm	Bezeichnung	Behandlung	Intervall															
A	Faricimab Q8W	6,0 mg IVT Faricimab Injektionen	Q4W bis zu Woche 20 Q8W bis zu Woche 96 finale Studienvisite zu Woche 100															
B	Faricimab PTI	6,0 mg IVT Faricimab Injektionen	Q4W bis mind. Woche 12 gefolgt von PTI- Dosierung bis zu Woche 96 finale Studienvisite zu Woche 100															
C	Komparator Aflibercept Q8W	2,0 mg IVT Aflibercept	Q4W bis zu Woche 16 gefolgt von Q8W Injektionen bis zu Woche 96 finale Studienvisite zu Woche 100															

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Faricimab den Patienten während des 96-wöchigen Behandlungszeitraums verabreicht. Dies beinhaltet mindestens 4 initiale Injektionen (6,0 mg Faricimab Q4W bis Woche 12), gefolgt von mindestens 6 Erhaltungsinjektionen (6,0 mg Faricimab zwischen Woche 16 und Woche 96).</p> <p><u>Aflibercept Q8W (Arm C)</u></p> <p>Patienten, die in den Aflibercept-Behandlungsarm randomisiert wurden, erhielten 15 IVT-Injektionen 2,0 mg Aflibercept während des 96-wöchigen Behandlungszeitraums. Die Behandlung besteht gemäß Studienprotokoll geplant aus 5 IVT-Injektionen zu Beginn (2,0 mg Aflibercept Q4W bis Woche 16), gefolgt von 10 Erhaltungsinjektionen (2,0 mg Aflibercept Q8W zwischen Woche 20 und Woche 96).</p> <p>Alle drei Behandlungsarme (Faricimab Q8W, Faricimab PTI und Aflibercept Q8W) behalten die Q4W-Studienvisiten während der 100-wöchigen Studiendauer bei.</p> <p><u>Scheinbehandlung</u></p> <p>Um die Maskierung der randomisierten Behandlungsarme zu erhalten, wurde bei den Patienten aller drei 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.</p> <p><u>Behandlungsplan für Patienten im PTI-Arm</u></p> <p>Die Entscheidungen über das Dosierungsintervall des Studienmedikaments im PTI-Arm wurden automatisch vom IxRS auf der Grundlage des in diesem Abschnitt beschriebenen Algorithmus berechnet. Visiten zur Dosierung des Studienmedikaments sind Visiten, bei denen ein Patient Faricimab erhalten sollte.</p> <p>Patienten, die in den PTI-Arm (Arm B) randomisiert wurden, wurden mit Faricimab in einem Q4W Dosierungsintervall bis mindestens zur Visite in Woche 12 oder einer späteren Visite behandelt, wenn die CST den vordefinierten Referenz-CST-Schwellenwert (CST &lt; 325 µm für Spectralis SD-OCT, oder &lt; 315 µm für Cirrus SD-OCT oder Topcon SD-OCT), wie vom CRC festgelegt entspricht. Die Referenz-CST und Referenz BCVA (wie im folgenden Abschnitt erläutert) wird bei den Visiten zur Dosierung des Studienmedikaments vom IxRS für die Entscheidung über das Medikamentendosierungsintervall verwendet.</p> <p><i>Intervall für die Gabe des Studienmedikaments:</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das IxRS konnte das Dosierungsintervall des Studienmedikaments in 4-Wochen-Schritten auf ein Maximum von 16 Wochen (Q16W) und ein Minimum von Q4W einstellen. Der IxRS-Algorithmus für das Behandlungsintervall basiert auf der relativen Veränderung der CST und der absoluten Veränderung der BCVA im Vergleich zum Referenz-CST bzw. BCVA.</p> <p>Analog zu den Armen A und C erhielten die Patienten, die in den PTI-Arm (Arm B) randomisiert wurden, bei den Studienvisiten eine Scheinbehandlung, wenn sie keine Behandlung mit Faricimab erhielten.</p> <p>Nachdem die initiale Referenz-CST eines Patienten festgelegt wurde, wurde das Dosierungsintervall des Studienmedikaments um 4 Wochen auf ein initiales Dosierungsintervall von Q8W durch das IxRS verlängert. Ab diesem Zeitpunkt wurde das Dosierungsintervall verlängert, reduziert oder beibehalten, basierend auf den Beurteilungen, die bei den Visiten zur Dosierung des Studienmedikaments vorgenommen wurden. Die folgende Abbildung skizziert den Algorithmus, der von IxRS für die Intervallentscheidung verwendet wird. Der Algorithmus basiert auf der relativen Veränderung des CST und BCVA im Vergleich zum Referenz-CST und Referenz-BCVA.</p> <div data-bbox="718 1075 1292 1411" style="text-align: center;"> </div> <p>Alle Vergleiche wurden in Bezug auf die Referenz-CST* und die Referenz-BCVA** durchgeführt. Das IxRS bestimmt das Dosierungsintervall für das Studienmedikament anhand der CST- und BCVA-Daten, die bei den Visiten zur Verabreichung des Studienmedikaments erhoben wurden.</p> <p>*Referenzwert CST: der CST-Wert, wenn die anfänglichen CST-Schwellenwert-Kriterien erfüllt sind. Die Referenz-CST wird angepasst, wenn die CST gegenüber der vorherigen Referenz-CST bei zwei aufeinanderfolgenden Dosierungen des Studienmedikaments um 10 % abnimmt und die erhaltenen Werte innerhalb von 30 µm liegen. Der bei der letzten Visite ermittelte CST-Wert gilt als neuer Referenz-CST-Wert, und gilt ab sofort für diese Visite.</p> <p>**Referenzwert für die BCVA: der Mittelwert der drei besten BCVA-Werte, die bei einer früheren Visite zur Verabreichung des Studienmedikaments erzielt wurden.</p> <p><i>Das Intervall wird um 4 Wochen verlängert:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn sich der CST-Wert um <math>\leq 10\%</math> erhöht oder verringert, ohne eine damit verbundene <math>\geq 10</math>-BCVA-Buchstaben-Abnahme</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Das Intervall wird beibehalten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn sich der CST-Wert um &gt; 10 % verringert oder</li> <li>• der CST-Wert sich um ≤ 10 % erhöht oder verringert , mit einer damit verbundenen ≥ 10-BCVA-Buchstaben-Abnahme oder</li> <li>• der CST-Wert zwischen &gt; 10 % und ≤ 20 % liegt ohne eine damit verbundene ≥ 5-BCVA-Buchstaben-Abnahme</li> </ul> <p><i>Das Intervall wird um 4 Wochen reduziert:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn sich der CST-Wert zwischen &gt; 10 % und ≤ 20 % erhöht, mit einer damit verbundenen ≥ 5-bis zu &lt; 10-BCVA-Buchstaben-Abnahme oder</li> <li>• der CST-Wert sich um &gt; 20 % erhöhte, ohne dass damit eine Abnahme der BCVA um ≥ 10-BCVA-Buchstaben verbunden ist</li> </ul> <p><i>Das Intervall wird um 8 Wochen reduziert:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn sich der CST-Wert um &gt; 10 % erhöht , mit einer damit verbundenen ≥ 10-BCVA-Buchstaben-Abnahme</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Ziel</u> war die Beurteilung der Wirksamkeit von IVT-Injektionen mit der 6,0 mg-Dosis Faricimab auf BCVA-Resultate im Vergleich zu Aflibercept anhand des primären Endpunktes:</p> <p><u>Primäres Zielkriterium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der BCVA (gemessen anhand der ETDRS-Tafel mit einer Startdistanz von vier Metern) gegenüber Baseline zu Jahr 1<sup>c</sup></li> </ul> <p><u>Wichtigstes sekundäres Zielkriterium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer ≥ 2-stufigen DRS Verbesserung gegenüber Baseline auf dem ETDRS DRSS zu Woche 52</li> </ul> <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der BCVA (gemessen anhand der ETDRS-Tafel mit einer Startdistanz von vier Metern) gegenüber Baseline über die Zeit</li> <li>• Anteil der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15, ≥ 10, ≥ 5 oder ≥ 0 Buchstaben in der BCVA gegenüber Baseline über die Zeit und zu Jahr 1<sup>c</sup></li> <li>• Anteil der Patienten, die einen Verlust von ≥ 15, ≥ 10 oder ≥ 5 Buchstaben in der BCVA gegenüber Baseline über die Zeit und zu Jahr 1<sup>c</sup> vermeiden</li> <li>• Anteil der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben oder die eine BCVA von ≥ 84 Buchstaben über die Zeit und zu Jahr 1<sup>c</sup> erreichen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einem BCVA Snellen-Äquivalent von 20/40 (BCVA/ETDRS <math>\geq</math> 69 Buchstaben) oder besser über die Zeit und zu Jahr 1<sup>c</sup></li> <li>• Anteil der Patienten mit einem BCVA Snellen-Äquivalent von 20/200 (BCVA/ETDRS <math>\leq</math> 38 Buchstaben) oder schlechter über die Zeit und zu Jahr 1<sup>c</sup></li> <li>• Anteil der Patienten mit einer <math>\geq</math> 2-stufigen DRS Verbesserung von Baseline auf dem ETDRS DRSS über die Zeit</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer <math>\geq</math> 3-stufigen DRS Verbesserung von Baseline auf dem ETDRS DRSS über die Zeit und zu Woche 52</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer <math>\geq</math> 4-stufigen DRS Verbesserung von Baseline auf dem ETDRS DRSS über die Zeit</li> <li>• Anteil der Patienten, die über die Zeit eine neue PDR entwickeln</li> <li>• Anteil der Patienten, die zu Woche 52 eine neue PDR entwickeln</li> <li>• Anteil der Patienten, die über die Zeit eine Hochrisiko-PDR entwickeln</li> <li>• Anteil der Patienten, die zu Woche 52 eine Hochrisiko-PDR entwickeln</li> <li>• Anteil der Patienten im PTI-Arm mit einem Q4W, Q8W, Q12W oder Q16W Behandlungsintervall zu Woche 52, zu Woche 96 und über die Zeit</li> <li>• Anteil der Patienten im PTI-Arm zu Woche 52, die ein Q12W oder ein Q16W Behandlungsintervall erreichen ohne eine Reduktion des Injektionsintervalls unter Q12W</li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline in der CST zu Woche 52<sup>c</sup></li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline in der CST über die Zeit</li> <li>• Anteil der Patienten mit Abwesenheit des DMÖ (CST <math>&lt;</math> 325 <math>\mu</math>m für Spectralis SD OCT) über die Zeit und zu Woche 52<sup>c</sup></li> <li>• Anteil der Patienten mit Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit über die Zeit und zu Woche 52<sup>d</sup></li> <li>• Anteil der Patienten mit Abwesenheit von subretinaler Flüssigkeit über die Zeit und zu Woche 52<sup>d</sup></li> <li>• Anteil der Patienten mit Abwesenheit von intraretinaler und subretinaler Flüssigkeit über die Zeit und zu Woche 52</li> <li>• Anteil der Patienten mit „Netzhauttrockenheit (retinal dryness)“ über die Zeit <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Netzhauttrockenheit wird per CST definiert, wenn sie aufgrund von Abwesenheit qualitativer Flüssigkeitskompartimentmessungen auf der OCT angenommen wird (erreichen eines CST Wertes von <math>&lt;</math> 280 <math>\mu</math>m)</li> </ul> </li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline im NEI VFQ-25 Composite Score über die Zeit und zu Woche 52</li> </ul> <p><u>Zielkriterien der Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz und Schwere von okularen UE</li> <li>• Inzidenz und Schwere von nicht-okularen UE</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Explorative Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer <math>\geq 2</math>-stufigen, <math>\geq 3</math>-stufigen und <math>\geq 4</math>-stufigen DRS Verschlechterung von Baseline auf dem ETDRS DRSS über die Zeit</li> <li>• Anteil der Patienten, die eine Vitrektomie oder PRP (dargestellt als zwei separate Ergebnisse) während des ersten Jahres erhalten haben</li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline in der Makulafläche und der gesamten Netzhautfläche<sup>e</sup> der ischämischen Nicht-Perfusion (Kapillar Verlust) über die Zeit</li> <li>• Anteil der Patienten ohne ischämische Nicht-Perfusion (Kapillarverlust) in der Makula und in der gesamten Netzhautfläche<sup>e</sup> über die Zeit</li> <li>• Veränderung von Baseline der vaskulären Leckage in der Makula und in der gesamten Netzhautfläche<sup>e</sup> über die Zeit</li> <li>• Anteil der Patienten mit Auflösung der vaskulären Leckage in der Makula und in der gesamten Netzhautfläche<sup>e</sup> über die Zeit</li> <li>• Veränderung von Baseline in der Gefäßdicke in dem oberflächlichen Kapillarplexus zu Woche 52</li> <li>• Veränderung von Baseline in der Gefäßdicke in dem tiefen Kapillarplexus zu Woche 52</li> <li>• Veränderung von Baseline in der Fläche der fovealen avaskulären Zone zu Woche 52</li> <li>• Veränderung von Baseline der neurosensorischen CST über die Zeit</li> <li>• Veränderung des Gesamtvolumens der Makula im Vergleich zur Baseline über die Zeit</li> <li>• Veränderung von Baseline in den NEI VFQ-25 Subskalen zu Nahsicht, Fernsicht und Autofahren über die Zeit</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer <math>\geq 4</math>-Punkte Verbesserung gegenüber Baseline im NEI VFQ-25 Composite Score über die Zeit</li> </ul> <p><u>Pharmakokinetische Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma-Konzentration von Faricimab über die Zeit</li> </ul> <p><u>Immunogenetische Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein von ADA während der Studie im Vergleich zur Vorhandensein von ADA zu Baseline</li> <li>• Zusammenhang zwischen dem ADA Status und der Wirksamkeit, Sicherheit oder pharmakokinetischen Endpunkten</li> </ul> <p><u>Explorative pharmakokinetische, pharmakodynamische und Biomarker Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konzentration von Biomarkern der Angiogenese und Entzündung im Kammerwasser (optional) zu Baseline und über die Zeit und deren Korrelation mit pharmakokinetischen und/oder primären und sekundären Endpunkten zu Baseline und über die Zeit</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenhang zwischen Wirksamkeit, Sicherheit, PK, Immunogenität oder anderen Biomarker Endpunkten und genetischen Polymorphismen an Loci einschließlich, aber nicht beschränkt auf VEGF-A und Ang-2</li> <li>• Zusammenhang zwischen Baseline anatomischer Messungen und der Veränderung in BCVA oder anderen Endpunkten (z. B. die Frequenz der Gabe des Studienmedikaments) über die Zeit</li> <li>• Zusammenhang zwischen anatomischen Messungen und der Sehschärfe</li> <li>• Zusammenhang zwischen ausgewählten Kovariaten und Plasma- oder Kammerwasser (optional)-Konzentration oder pharmakokinetischen Parametern für Faricimab</li> <li>• Konzentration von Faricimab im Kammerwasser (optional) und im Glaskörper (optional) über die Zeit</li> <li>• Zusammenhang zwischen der Pharmakokinetik von Faricimab und der Konzentration von freiem VEGF-A und freiem Ang-2 im Kammerwasser (optional), Plasma und/oder Glaskörper (optional) über die Zeit</li> <li>• Pharmakokinetik von Faricimab und die Veränderung der BCVA oder anderen Endpunkten (z. B. anatomische Marker) über die Zeit</li> <li>• Pharmakokinetik von Faricimab und die Veränderung in BCVA oder anderen Endpunkten (z. B. anatomische Marker) über die Zeit</li> </ul> <p>Analog zur primären Analyse wurden für die finale Analyse die genannten Endpunkte zu Jahr 2 (gemittelt über die Wochen 92, 96 und 100) und/oder über die Zeit für eine aktualisierte Analyse definiert.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Im Protokoll-Amendment v3 vom 20. Juni 2019 wurden folgende Zielkriterien verändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt "Veränderung der CST über die Zeit gegenüber Baseline" wurde dahingehend präzisiert, dass er die "Veränderung der CST im Vergleich zu Baseline nach 1 Jahr" umfasst (Abschnitt 2, Tabelle 1).</li> <li>• Es wurde ein exploratives Wirksamkeitsziel hinzugefügt, um die Wirksamkeit von Faricimab auf anatomische Ergebnisse mittels SD-OCT zu untersuchen und den bereits bestehenden Endpunkten der Veränderung der neurosensorischen CST und des Gesamtvolumens der Makula über die Zeit zu entsprechen (Abschnitt 2, Tabelle 1).</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Gemäß Protokoll war der Einschluss von insgesamt 900 auswertbaren Patienten (300 pro Behandlungsarm) geplant. 51 zusätzliche Patienten wurden eingeschlossen. Nach CSR wurden insgesamt 951 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei 317 Patienten in Arm A (Faricimab Q8W), 319 Patienten in Arm B (Faricimab PTI) und 315 Patienten in Arm C (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 900 Patienten aufzunehmen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eine Stichprobengröße von etwa 300 Patienten in jedem Arm bietet mehr als 90 % Power, um die Nicht-Unterlegenheit von Faricimab gegenüber Aflibercept (paarweise Vergleiche zwischen dem aktiven Komparator und jedem der Faricimab-Arme) in der ITT-Population unter Verwendung einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von vier Buchstaben und unter den folgenden Annahmen nachzuweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardabweichung (SD, Standard deviation) von elf Buchstaben für die Veränderung der BCVA gegenüber Baseline gemittelt über Woche 48, Woche 52 und Woche 56</li> <li>• Zweistichproben-t-Test</li> <li>• 1,25 % einseitige Fehlerrate vom Typ I</li> <li>• 10 % Abbrecherquote</li> </ul> <p>Wenn man davon ausgeht, dass 75–90 % der rekrutierten Patienten behandlungsfrei sind, werden etwa 225–270 behandlungsnaive Patienten pro Arm rekrutiert. Eine Stichprobengröße von 225–270 Patienten pro Arm bietet eine Aussagekraft von mehr als 80 %, um eine Überlegenheit von 3,5 Buchstaben von Faricimab gegenüber Aflibercept (paarweise Vergleiche zwischen dem aktiven Komparator und den beiden Faricimab-Armen) in der behandlungsfreien Population unter Verwendung derselben SD-, Test- und Dropout-Annahmen und einer zweiseitigen Typ-I-Fehlerrate von 2,5 % nachzuweisen.</p> <p>Darüber hinaus bietet eine Stichprobengröße von etwa 300 Patienten pro Arm mehr als 80 % Power, um eine 3-Buchstaben-Überlegenheit von Faricimab gegenüber Aflibercept (paarweise Vergleich zwischen dem aktiven Komparator und jedem der Faricimab-Arme) in der ITT Population, unter den gleichen SD-, Test- und Dropout-Annahmen wie oben und einer zweiseitigen Typ-I-Fehlerrate von 2,5 % nachzuweisen.</p> <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 genommen, so dass Wirksamkeitsanalysen mit einem familienweisen Signifikanzniveau von 0,0496 durchgeführt werden (siehe Abschnitt 3.3). Es wird nicht erwartet, dass sich diese Typ-I-Fehleranpassung die Stichprobengröße oder die Aussagekraft auswirken.</p> <p>Das Studienprotokoll sieht vor, 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 war als erwartet.</p>
<b>7b</b>	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>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<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"> <li>• 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</li> <li>• Der Prüfer oder der Sponsor entscheidet im besten Interesse des Patienten</li> <li>• Schwangerschaft</li> </ul> <p>Der Hauptgrund für den Abbruch der Studienbehandlung sollte auf dem entsprechenden eCRF dokumentiert werden. Patienten, die die Studienbehandlung vorzeitig abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und durften 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 48, 52, 56 und 100 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"> <li>• Widerruf der Zustimmung durch den Patienten</li> <li>• Abbruch der Studie oder Schließung des Zentrums</li> <li>• Jeder medizinische Zustand, der nach Ansicht des Prüfers die Sicherheit des Patienten gefährden könnte, wenn er oder sie die Studie fortsetzt</li> <li>• Der Prüfer oder der Sponsor entscheidet im besten Interesse des Patienten</li> <li>• Nichteinhaltung des Prüfplans durch den Patienten, definiert als Nichteinhaltung der Anforderungen des Prüfplans, wie durch den Prüfer oder Sponsor festgestellt</li> </ul> <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</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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 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"> <li>• Das Auftreten oder der Schweregrad von UE in dieser oder anderen Studien deutet auf eine potenzielle Gesundheitsgefährdung für Patienten hin</li> <li>• Die Patientenrekrutierung ist nicht zufriedenstellend</li> </ul> <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 hatte das Recht, ein Zentrum jederzeit zu schließen. Gründe für die Schließung eines Zentrums konnten unter anderem die folgenden sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Übermäßig langsame Rekrutierung</li> <li>• Schlechte Befolgung des Protokolls</li> <li>• Ungenaue oder unvollständige Datenerfassung</li> <li>• Nichteinhaltung des Leitfadens des Internationalen Harmonisierungsrates (ICH, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Human Use) für Gute Klinische Praxis (GCP, Good Clinical Practice)</li> <li>• Keine Studienaktivität (d. h. alle Patienten haben die Studie abgeschlossen und alle Verpflichtungen wurden erfüllt)</li> </ul>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	<p><b>Zuweisung zur Behandlung</b></p> <p>Nach Einholung der schriftlichen Einwilligung erhielten alle Patienten eine Screening-Nummer, die durch das IxRS zugewiesen wurde. Ein Patient musste alle Zulassungskriterien erfüllen, bevor er über das IxRS randomisiert wurde. Als Teil des Screening Prozesses wertete das CRC die CFP und SD-OCT-Bilder aus, um eine objektive, verblindete Bewertung der Eignung der Patienten zu ermitteln. Nachdem alle</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Voraussetzungen für die Patienten bestätigt wurden, griff das Personal vor Ort am ersten Tag der Untersuchung auf das IxRS zu, um eine Patientenidentifikationsnummer zu erhalten (eine von der Screening-Nummer abweichende Nummer). Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf einen der drei Behandlungsarme der Studie (Faricimab Q8W, Faricimab PTI oder Aflibercept Q8W) randomisiert. Nach der Randomisierung und bei Studienbehandlung (d. h. einschließlich Tag 1) wies das IxRS das entsprechende Behandlungskit für die Studie zu. Die Patienten wurden am selben Tag randomisiert, an dem die Behandlung eingeleitet werden soll (Tag 1 Studiervisite).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm A: Faricimab, 6,0 mg IVT, Q8W (n = 317)</li> <li>• Arm B: Faricimab, 6,0 mg IVT, PTI (n = 319)</li> <li>• Arm C: Aflibercept, 2,0 mg IVT, Q8W (n = 315)</li> </ul>
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p><b>Methodik der Behandlungszuweisung</b></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><b>Randomisierung mit permutierten Blöcken</b></p> <p>Es wurde ein stratifiziertes permutiertes Block Randomisierungsschema verwendet, um ein 1:1:1 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"> <li>• Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score (<math>\geq 64</math> Buchstaben vs. <math>\leq 64</math> Buchstaben)</li> <li>• Vorherige IVT anti-VEGF-Behandlung (ja vs. keine).</li> <li>• Geografische Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und Rest der Welt)</li> </ul>
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 waren gegenüber der Behandlungszuweisung der Patienten maskiert, 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 gehört zur Demaskierungsgruppe des Sponsors und befolgte die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Standardarbeitsverfahren des Sponsors , um die Umsetzung des Randomisierungsschemas zu überprüfen).</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 1:1:1 auf einen der drei Behandlungsarme der Studie randomisiert (Faricimab Q8W, Faricimab PTI 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>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>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 1:1:1 auf einen der drei Behandlungsarme. Das IxRS wies den Patienten das dem Behandlungsarm entsprechende zu verwendende Behandlungskit zu.</p>
11	Verblindung	<p>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.</p>
11a	<p>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>	<p><b>a) Verblindung der Patienten</b></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>b) Verblindung derjenigen, die die Behandlung durchführten</b></p> <p><u>Studienleiter (Principal Investigator)</u></p> <p>Der Studienleiter, ein Netzhautspezialist (oder ein gleichwertiger Spezialist in Ländern außerhalb der USA) musste eine maskierte Rolle einnehmen, da er die gesamte Durchführung der Studie an seinem 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 war, mit Ausnahme der Aufgaben der BCVA-Prüfers.</p> <p><u>Behandelnder Arzt</u></p> <p>Mindestens ein Prüfartz wurde als Behandlungsadministrator benannt und war für die Behandlungszuweisung der Patienten nicht verblindet.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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 haben (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 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. Die qualifizierte(n) unverblindete(n) Assistenten konnten mit der Messung des IOP nach der IVT-Injektion beauftragt werden. Wenn</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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><b>c) Verblindung derjenigen, die die Zielgrößen beurteilten</b></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 UE, 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 Patientenvisiten, 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><b>Zahl der unverblindeten Mitarbeiter pro Standort</b></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>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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 Q8W</u></p> <p>Die Behandlung bestand aus sechs initialen IVT-Injektionen (6,0 mg Faricimab Q4W bis Woche 20), gefolgt von neun Erhaltungsinjektionen (6,0 mg Faricimab Q8W zwischen Woche 24 und Woche 96).</p> <p><u>Faricimab PTI</u></p> <p>Die Behandlung bestand aus mindestens 4 initialen IVT-Injektionen (6,0 mg Faricimab Q4W bis Woche 12), gefolgt von mindestens sechs Erhaltungsinjektionen (6,0 mg Faricimab zwischen Woche 16 und Woche 96).</p> <p><u>Aflibercept Q8W</u></p> <p>Die Behandlung bestand aus 5 IVT-Injektionen zu Beginn (2,0 mg Aflibercept Q4W bis Woche 16), gefolgt von 10 Erhaltungsinjektionen (2,0 mg Aflibercept Q8W zwischen Woche 20 und Woche 96).</p> <p>Alle drei Behandlungsarme (Faricimab Q8W, Faricimab PTI und Aflibercept Q8W) behielten die Q4W-Studienvisiten während der 100-wöchigen Studiendauer bei.</p> <p><u>Scheininjektionen</u></p> <p>Um die Maskierung der randomisierten Behandlungsarme zu erhalten, wurde bei Patienten aller drei 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 während der gesamten Scheinbehandlung leer. 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><u>Pre- und Post-Behandlung</u></p> <p>Bei allen drei Behandlungsarten (Faricimab, Aflibercept und Scheininjektion) wurden die gleichen Prä- und Post-Behandlungen vorgenommen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bei der Prä-Behandlung wurde das Auge mit einem der folgenden Anästhetika betäubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anästhesie durch Proparacain- oder Tetracain-basierte Mittel</li> <li>• Anästhesie durch subkonjunktivale Injektion von Lidocain</li> <li>• Anästhesie durch Lidocain-Gel</li> </ul> <p><u>Folgende Post-Behandlungen wurden durchgeführt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antimikrobielle Augentropfen, die in das Studienauge eingeträufelt werden</li> <li>• Fingerzähltest (<math>\pm 15</math> Minuten) Handbewegungs- und Lichtwahrnehmungstests</li> <li>• IOP-Messungen nach der Behandlung (<math>30/\pm 15</math> Minuten)</li> </ul>
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Wirksamkeitsanalysen</b></p> <p>Die primären und sekundären Wirksamkeitsanalysen basieren auf der ITT-Population und der behandlungsnaiven Population (TN), sofern nicht anders angegeben. Sowohl für die ITT-Population als auch für die TN Population werden die Patienten nach jener Behandlung gruppiert, der sie bei der Randomisierung zugeordnet wurden. Zusätzliche Analysen auf der Grundlage der Per-Protocol-Population werden auch für den primären und den wichtigsten sekundären Endpunkt durchgeführt.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, werden die Analysen der Wirksamkeitsmessungen nach dem BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score zu Beginn der Studie (64 Buchstaben oder besser vs. 63 Buchstaben oder schlechter), einer vorherigen IVT anti-VEGF-Therapie (ja vs. nein) und der geografischen Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und der Rest der Welt) stratifiziert. Es werden die im IxRS erfassten Stratifikationsfaktoren verwendet.</p> <p>Kontinuierliche Endpunkte werden mit einem MMRM-Modell analysiert. Binäre sekundäre Endpunkte werden unter Verwendung einer stratifizierten Schätzung für binomiale Proportionen ausgewertet. Die Schätzer und KI werden für den Mittelwert (bei kontinuierlichen Variablen) oder den Anteil (bei binären Variablen) für jeden der drei Behandlungsarme sowie für die Differenz der Mittelwerte oder Anteile zwischen den paarweisen Vergleichen des aktiven Komparators Aflibercept (Q8W) und jeder der Faricimab Arme (Q8W oder PTI) angegeben.</p> <p><b>Primäre Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Veränderung der BCVA gegenüber Baseline, gemittelt über die Wochen 48, 52 und 56. Der BCVA-Ergebniswert basiert auf der ETDRS-VA-Tafel, die bei einer initialen Entfernung von 4 Metern gemessen wurde.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die primären Vergleiche sind die paarweisen Vergleiche zwischen dem aktiven Vergleichspräparat (Aflibercept Q8W) und jedem der Faricimab-Arme (Q8W und PTI). Zusätzliche Analysen, die auf der Per-Protokoll-Population basieren, werden ebenfalls durchgeführt.</p> <p><b>Testung der Hypothese und Kontrolle des Fehlers 1. Art</b></p> <p>Für die beiden Faricimab-Arme (Q8W und PTI) werden die folgenden drei Hypothesen für jede Behandlungsgruppe separat auf einem Gesamtsignifikanzniveau von <math>\alpha = 0,0496</math> unter Verwendung eines grafik-basierten Testverfahrens (99, 100) getestet, um die Gesamtfehlerrate 1. Art zu kontrollieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-Unterlegenheit von Faricimab verglichen mit Aflibercept Q8W in der ITT Population</li> <li>• Überlegenheit von Faricimab verglichen mit Aflibercept Q8W in der behandlungsnaiven Population</li> <li>• Überlegenheit von Faricimab verglichen mit Aflibercept Q8W in der ITT Population</li> </ul> <p>Die Reihenfolge, in der die Hypothesentests für den primären Endpunkt durchgeführt werden, ist in der folgenden Abbildung dargestellt, wobei die Pfeile die Richtung der <math>\alpha</math>-Weitergabe angeben. Wenn alle Tests für eine Behandlungssequenz positiv ausfallen, wird <math>\alpha/2</math> an den Anfang der anderen Behandlungssequenz übertragen, die mit einem Signifikanzniveau von <math>\alpha = 0,0496</math> getestet wird. Die Nichtunterlegenheit wird mit der Hälfte des dargestellten Signifikanzniveaus einseitig wie folgt getestet.</p> <div style="text-align: center;"> <p>The diagram illustrates the testing sequence for three populations: NON-INFERIORITY OVERALL POPULATION, SUPERIORITY TREATMENT-NAÏVE POPULATION, and SUPERIORITY OVERALL POPULATION. For each population, there are two parallel paths for Q8W and PTI. In the top row (Non-inferiority), both start with <math>\alpha/2</math>. In the middle row (Superiority in treatment-naïve), both start with 0. In the bottom row (Superiority in overall population), both start with 0. Arrows labeled '1' indicate the flow of <math>\alpha</math> from the top row to the middle row, and from the middle row to the bottom row. Cross-connections between Q8W and PTI paths are also shown.</p> </div> <p>PTI = personalized treatment interval, Q8W = alle 8 Wochen  <math>\alpha = 0,0496</math></p> <p>Die Nicht-Unterlegenheits-Tests für den Faricimab-Q8W-Arm und den Faricimab-PTI-Arm im Vergleich mit dem Aflibercept-Q8W-Arm werden mit einer Nichtunterlegenheitsgrenze von vier Buchstaben durchgeführt. Für jede Faricimab-Gruppe (Q8W oder PTI) werden die Nullhypothese, <math>H_0: \mu^{\text{Faricimab}} - \mu^{\text{Aflibercept}} \leq -4</math> Buchstaben, und die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alternativhypothese, <math>H_a: \mu^{\text{Faricimab}} - \mu^{\text{Aflibercept}} &gt; -4</math> Buchstaben, getestet, wobei <math>\mu^{\text{Faricimab}}</math> die erwartete Veränderung der BCVA gegenüber Baseline gemittelt über die Wochen 48, 52 und 56 für die Behandlungsgruppe (Faricimab Q8W oder PTI) und <math>\mu^{\text{Aflibercept}}</math> die erwartete Veränderung der BCVA gegenüber Baseline gemittelt über die Wochen 48, 52 und 56 für die aktive Vergleichsgruppe (Aflibercept Q8W) ist.</p> <p><b>Analysemethoden</b></p> <p>Die primäre Analyse wird mit Hilfe eines MMRM-Modells durchgeführt. Das Modell umfasst die Veränderung der BCVA von der Baseline zu Woche 4- 56 als abhängige Variable und die kategoriellen Kovariaten Behandlungsgruppe, Visite, Behandlungs-Visite Gruppeninteraktion sowie die kontinuierlichen Variablen BCVA-Baseline und Randomisierungsstratifizierungs-faktoren als feste Effekte.</p> <p>Die Vergleiche zwischen den einzelnen Faricimab-Armen und dem Aflibercept-Q8W-Arm erfolgen unter Verwendung eines composite contrast über die Wochen 48, 52 und 56. Das MMRM-Modell ging von einer unstrukturierten Kovarianzstruktur aus. Bei Konvergenzproblemen mit dem Modell kann stattdessen eine heterogene, symmetrische Kovarianzstruktur oder eine AR(1)-Kovarianzstruktur, wie im SAP vorgegeben, angepasst werden. Anzumerken ist, dass alle MMRM-Analysen für die primären und kontinuierlichen sekundären Endpunkte sowie für die Subgruppenanalysen eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwenden, mit Ausnahme der folgenden Subgruppenanalysen, bei denen es aufgrund der geringen Stichprobengröße Konvergenzprobleme gab und die mit einer AR(1)-Kovarianzstruktur durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der BCVA im Studienauge gegenüber Baseline, gemittelt über die Wochen 48, 52 und 56: MMRM-Methode, Subgruppe Asien (Region), TN-Population</li> <li>• Veränderung der BCVA im Studienauge gegenüber Baseline, gemittelt über die Wochen 48, 52 und 56: MMRM-Methode, Baseline DRS &gt; 53 ETDRS DR Schweregradskala (DRSS) Subgruppe, TN-Population</li> </ul> <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 oder Snellen-Daten (bewertet durch ETDRS BCVA-Test mit vorheriger Refraktion, erhoben von einem unmaskierten, zertifizierten ETDRS-BCVA-Prüfer, oder von einem nicht zertifizierten, erfahrenen ETDRS-BCVA-Prüfer). Ungültige BCVA-Daten (fehlerhaft durchgeführte BCVA-Tests) 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</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht weiter einnehmen und nach Absetzen des Studienmedikaments keine verbotene Therapie erhalten, werden in die Analyse einbezogen.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></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 Analyseverfahren 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 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><b>Ergänzende Analysen</b></p> <p>Für Vergleiche des primären Wirksamkeitsendpunkts werden 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 Analyseverfahren 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. Diese Analyse wird nur für die Bewertung der Nichtunterlegenheit durchgeführt.</p> <p>b) Analyse unter Anwendung der Treatment policy strategy für alle interkurrenten Ereignisse:</p> <p>Die Analyseverfahren, 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.c) Analyse unter Verwendung der hypothetischen Strategie für alle interkurrenten Ereignisse:</p> <p>Die Analyseverfahren, die Populationen und die Definition der interkurrenten Ereignisse sind dieselben wie bei der primären Analyse. Allerdings folgen alle interkurrenten Ereignisse einer hypothetischen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Strategie, bei der alle Werte nach dem Auftreten des interkurrenten Ereignisses zensiert werden.</p> <p>d) ANCOVA Analyse: Für die Kovarianzanalyse (ANCOVA) werden die gleichen Populationen, interkurrenten 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 48, 52 und 56 in Bezug auf die Veränderung des BCVA-Scores gegenüber Baseline (wenn mindestens eine Bewertung verfügbar ist, wird der Durchschnitt der nicht fehlenden Beurteilungen verwendet; BCVA-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 jeder Faricimab-Behandlungsgruppe und dem aktiven Komparator unter Verwendung einer trunkierten Verteilung, bei der Patienten mit dem schlechtesten Ergebnis trunkiert werden, zu bewerten. 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 mit einem ANCOVA Modell wird 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</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und zu fehlenden Daten führen, werden als nicht zufällig fehlend (MNAR, Missing not at random) bewertet.</p> <p><b>Nicht-Unterlegenheitsgrenze</b></p> <p>Die Prüfung der Nicht-Unterlegenheitshypothese für den primären Endpunkt der Veränderung der BCVA im Vergleich zur BCVA Baseline, gemittelt über die Wochen 48, 52 und 56, wird unter Verwendung einer 4-Buchstaben Nicht-Unterlegenheitsgrenze durchgeführt, die auf den DMÖ-Zulassungsstudien VISTA und VIVID zu Aflibercept basiert. In diesen Studien wurde Aflibercept mit einer Lasertherapie als Kontrolle verglichen. Die 4-Buchstaben-Nichtunterlegenheitsgrenze behält etwa 50 % des geringsten geschätzten Vorteils von Aflibercept gegenüber der Kontrolle in beiden VISTA- und VIVID-Studien einzeln bei.</p> <p>An der VISTA-Studie nahmen 466 Patienten in den Vereinigten Staaten teil und an der VIVID-Studie nahmen 406 Patienten in Europa, Japan und Australien teil. In Woche 52 der VISTA-Studie verbesserten sich Patienten, die 2,0 mg Aflibercept Q8W erhielten gegenüber Baseline um 10,7 Buchstaben, im Vergleich zu 0,2 Buchstaben bei Patienten in der Kontrollgruppe. Die entsprechenden Ergebnisse aus der VIVID-Studie ergab eine Verbesserung von 10,7 Buchstaben für Aflibercept gegenüber 1,2 Buchstaben für die Kontrollgruppe.</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 5 Buchstaben betragen, da ein Verlust von 5 Buchstaben (eine ETDRS-Linie) zwischen den Behandlungen als klinisch relevant angesehen werden würde.</p> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p>Der wichtigste sekundäre Endpunkt ist der Anteil der Patienten mit einer 2-stufigen Verbesserung des DR-Schweregrades auf dem ETDRS DRSS in Woche 52 gegenüber Baseline.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte sind in Item 6a dieser Tabelle gelistet.</p> <p><b>Testung der Hypothese und Kontrolle des Fehlers 1. Art</b></p> <p>Tests für den wichtigsten sekundären Endpunkt werden für jeden Faricimab-Vergleich durchgeführt, bei dem die Nicht-Unterlegenheit des primären Endpunkts im entsprechenden Behandlungsarm im Vergleich zu Aflibercept Q8W erreicht wird. Die Tests werden sequenziell mit einem 0,05-Signifikanzniveau in der folgenden Reihenfolge durchgeführt:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-Unterlegenheit von Faricimab verglichen mit Aflibercept in der ITT Population, mit einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 10 %</li> <li>• Überlegenheit von Faricimab verglichen mit Aflibercept in der behandlungsnaiven Population</li> <li>• Überlegenheit von Faricimab verglichen mit Aflibercept in der ITT Population</li> </ul> <p>Anzumerken ist, dass die Nichtunterlegenheit einseitig bei der Hälfte des festgelegten Signifikanzniveaus getestet wurde. Wenn die untere 97,52 %-Konfidenzgrenze für den Unterschied in den adjustierten Proportionen für die Behandlungsgruppe (Faricimab Q8W oder PTI) und der aktiven Vergleichsgruppe (Aflibercept Q8W) größer als -10% war, dann wurde die betreffende Faricimab-Behandlungsgruppe (Q8W oder PTI) als nicht unterlegen gegenüber Aflibercept angesehen.</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 (64 Buchstaben oder besser vs. 63 Buchstaben oder schlechter), vorherige IVT anti-VEGF-Therapie (ja vs. nein), und geografische Region (Vereinigte Staatend und Kanada, Asien und der Rest der Welt) unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichte (102, 103) geschätzt. KI des Anteils der Patienten in jeder Behandlungsgruppe und der Gesamtdifferenz der Anteile zwischen den Behandlungsgruppen werden unter Verwendung der Normal-Approximation der gewichteten Proportionen berechnet (Mehrota und Railkar 2000). Die Überlegenheit wird gegebenenfalls mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach den Randomisierungsstratifikationsfaktoren getestet. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten aus Asien wurden die Regionen Asien und der Rest der Welt zur Berechnung der gewichteten Cochran-Mantel-Haenszel-Schätzungen und für die Cochran-Mantel-Haenszel-Analysen kombiniert. Die Analyse basierte auf beobachteten Daten, fehlende ETDRS DRSS-Bewertungen wurden nicht imputiert.</p> <p><b>Ergänzende Analysen</b></p> <p>Die folgenden zusätzlichen Analysen werden für den wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt, um ein besseres Verständnis der Behandlungswirkung zu erhalten:</p> <p>a) Per-Protocol-Analyse:</p> <p>Die Per-Potocol-Analyse folgte denselben interkurrenten Ereignissen, demselben Umgang mit interkurrenten Ereignissen und der Analysemethode wie für den wichtigsten sekundären Endpunkt mit der Ausnahme, dass die Analyse auf der Per-Protocol-Population basiert. Patienten mit größeren Protokollabweichungen, die sich auf die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wirksamkeitsbewertung oder das Behandlungsintervall auswirkten, unabhängig davon, ob sie mit COVID-19 zusammenhängen oder nicht, werden von der Analyse ausgeschlossen. Diese Analyse wird nur für die Bewertung der Nicht-Unterlegenheit durchgeführt.</p> <p>b) Analyse unter Verwendung einer composite strategy für nicht-COVID-19-bezogene interkurrente Ereignisse: Die Populationen und die Analysemethode sind dieselben wie für den wichtigsten sekundären Endpunkt mit der Ausnahme, dass eine composite strategy verfolgt wird, bei der bei Patienten mit einem interkurrenten Ereignis vor Woche 52, das nicht auf COVID-19 zurückzuführen war, so bewertet werden, dass von einem Nicht-Erreichen einer <math>\geq 2</math>-stufigen Verbesserung des DRS gegenüber Baseline auf dem ETDRS DRSS zu Woche 52 (Behandlungsversagen) ausgegangen wird. Patienten mit COVID-19-bedingten interkurrenten Ereignissen werden nach dem interkurrenten Ereignis zensiert.</p> <p>c) Analyse unter Verwendung der Treatment policy strategy für alle interkurrenten Ereignisse: Die Analysemethode, die Populationen und die Definition von interkurrenten Ereignissen sind die gleichen wie für den wichtigsten sekundären Endpunkt. Allerdings folgen alle interkurrenten Ereignisse einer Treatment policy strategy, bei der alle beobachteten Werte unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses genutzt werden.</p> <p>d) Analyse unter Verwendung einer hypothetischen Strategie für alle interkurrenten Ereignisse: Die Analysemethode, die Populationen und die Definition von interkurrenten Ereignissen sind die gleichen wie für den wichtigsten sekundären Endpunkt. Allerdings folgen alle interkurrenten Ereignisse einer hypothetischen Strategie, bei der alle Werte nach dem Auftreten des interkurrenten Ereignisses zensiert werden.</p> <p><b>Zusätzliche sekundäre und explorative Wirksamkeitsendpunkte</b> Die binären sekundären Endpunkte werden unter Verwendung des Estimands, der Analysemethode und Datenverarbeitungsregeln, die denen für den wichtigsten sekundären Endpunkt entsprechen, sowie unter Verwendung der deskriptiven Statistik nach Zensierung der Beobachtungen nach COVID-19 verbundenen interkurrenten Ereignissen analysiert. Die kontinuierlichen sekundären Endpunkte werden unter Verwendung des Estimands, der Analysemethode und den Regeln für die Datenverarbeitungsregeln, die denen für den primären Endpunkt entsprechen sowie unter Verwendung der deskriptiven Statistik nach Zensierung der Beobachtungen nach COVID-19 bezogenen interkurrenten Ereignissen analysiert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die nach einem Jahr gemessenen Endpunkte entsprechen den Veränderungen gegenüber Baseline, gemittelt über die Wochen 48, 52 und 56.</p> <p>Explorative Endpunkte werden mit Hilfe der deskriptiven Statistik zusammengefasst, welche Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spanne für kontinuierliche Endpunkte sowie absolute und relative Häufigkeiten für kategorische Endpunkte umfasste. Patienten mit COVID-19-bezogenen interkurrenten Ereignissen werden nach dem interkurrenten Ereignis zensiert.</p> <p>Zusätzliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte und explorative Wirksamkeitsendpunkte werden in SAP-Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 beschrieben.</p> <p><b>Sicherheitsanalysen</b></p> <p>Die Sicherheitsanalysen werden auf der Grundlage der Safety-Evaluable Population durchgeführt.</p> <p>Die Sicherheit wird anhand einer deskriptiven Zusammenfassung der okularen und systemischen (nichtokularen) UE, Todesfälle und okularen Bewertungen (z. B. Augennendruck) erfasst. Klinisch signifikante Laboranomalien und klinisch signifikante Abweichungen der Vitalparameter werden als UE gemeldet und im Rahmen der Bewertung der UE ausgewertet.</p> <p>Zum Zeitpunkt der primären Analyse werden Zusammenfassungen zur Sicherheit auf der Grundlage der vollständigen Daten der Woche 56 in der Safety-Evaluable Population zusammengefasst. Darüber hinaus werden Zusammenfassungen für laufende Sicherheitsdaten (nach Woche 56 und bis zu einem einzigen festgelegten klinischen Stichtag) in der Safety-Evaluable Population erstellt. Zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse werden Zusammenfassungen zur Sicherheit auf der Grundlage der kumulativen Daten der Woche 100 in der Safety-Evaluable Population erstellt.</p> <p>Die Baseline für Sicherheitsanalysen ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Exposition gegenüber dem Studienmedikament.</p> <p><b>Exposition des Studienmedikaments</b></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"> <li>• Datum des Abbruchs der Behandlung oder Datum des Abschlusses der Studienbehandlung</li> <li>• Der Datenschnitt für die Analyse</li> </ul> <p>Vor Randomisierung begonnene sowie begleitende systemische Medikamente, okulare Medikamente für das Studienauge und okulare</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Medikamente für das Nicht-Studienauge werden getrennt nach Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p> <p><b>Unerwünschte Ereignisse</b></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 Sicherheitsanalysen 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 Startdatum zum Teil fehlt, werden als behandlungsbedingte Ereignisse betrachtet, wenn der Monat (falls aufgezeichnet) und das Jahr im oder nach dem Monat und Jahr des Beginns der Studienbehandlung auftritt.</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 folgende Ereignisse vorgelegt. Darüber hinaus werden gegebenenfalls auch grafische Darstellungen eingeschlossen. Bei okularen UE werden die Ereignisse am Studienauge und am Nicht-Studienauge getrennt zusammengefasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Okulare UE und SUE</li> <li>• Nicht-okulare UE und SUE</li> <li>• UE von besonderem Interesse nach der folgenden Definition: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fälle potenzieller arzneimittelinduzierter Leberschäden, die in Verbindung mit einer erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht, definiert durch 'Hy's Gesetz' auftreten</li> <li>○ Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch das Studienmedikament</li> <li>○ Sehkraft-bedrohende UE</li> </ul> </li> <li>• UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führen</li> <li>• Behandlungsbedingte okulare UE und SUE, wie vom Prüfer bestimmt</li> <li>• Extern bewertete APTC-Ereignisse</li> <li>• Intraokulare Entzündung (IOI, Intraocular inflammation)</li> <li>• Gefäßverschlusserkrankung der Netzhaut</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> </ul> <p>Okulare UE, nicht-okulare UE und SUE werden zusätzlich nach Schweregrad ausgewertet. 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"> <li>• 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</li> <li>• Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Stoffes durch das Studienmedikament, wie unten definiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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.</li> </ul> </li> <li>• Sehkraft-bedrohende UE: Ein UE gilt als sehkraftbedrohend und sollte umgehend gemeldet werden, wenn sie eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sie verursacht eine Abnahme der VA-Punktzahl um <math>\geq 30</math> Buchstaben (im Vergleich zur letzten Bewertung der VA vor der letzten Bewertung), die länger als 1 Stunde andauert.</li> <li>○ Sie 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.</li> <li>○ Sie ist mit einer schweren intraokularen Entzündung (IOI, intraocular inflammation) verbunden (d. h. Endophthalmitis, 4+ Vorderkammerzellen/-flimmern oder 4+ Vitritis; siehe Protokoll, Abschnitt 5.3.5 und Anhang 3 für IOI-Bewertungsskalen).</li> </ul> </li> </ul> <p>Alle oben aufgeführten sehkraftbedrohenden UE werden als SUE gemeldet, wobei die Ursache (falls bekannt) des Ereignisses als primärer Ereignisbegriff angegeben wurde.</p> <p><b>Okulare Bewertungen</b></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"> <li>• Intraokularer Druck</li> <li>• Spaltlampenuntersuchung</li> <li>• Indirekte Ophthalmoskopie</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Veränderungen gegenüber Baseline bei den IOP-Messungen vor der Dosis und Änderungen zwischen IOP-Messungen vor und nach der Dosis wurden ebenfalls zusammengefasst. Zusätzlich wurde eine Graphik der pre-dose IOP über die Zeit erstellt. 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><b>Labordaten</b></p> <p>Die Labordaten werden nur zu Studienbeginn und in Woche 56 erhoben (Abschnitt 4.5.7 des Protokolls Version 3). Die Laborwerte werden nach Behandlungsgruppen und Zeitpunkten in Form von deskriptiven Zusammenfassungen zusammengefasst.</p> <p><b>Vitalparameter</b></p> <p>Die Vitalparameter werden beim Screening, bei der Randomisierung und in Woche 100 oder bei der Visite zur vorzeitigen Beendigung der Studie erhoben. Diese Daten können zur Interpretation einiger Nebenwirkungen herangezogen werden, eine allgemeine Zusammenfassung ist nicht geplant.</p> <p><b>Pharmakokinetische Analysen</b></p> <p>Die PK-Analysen werden an der PK-auswertbaren Population durchgeführt. Einzelne Faricimab-Konzentrationen im Plasma und Kammerwasser werden nach Behandlungsarm mit zusammenfassenden Statistiken aufgelistet. Mittlere Faricimab-Konzentrationen im Plasma und im Kammerwasser werden gegen die Zeit aufgetragen.</p> <p>Ein nichtlinearer Modellierungsansatz mit gemischten Effekten (mit NONMEM-Software (104) 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</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unter der Konzentrations-Zeit-Kurve und Maximalkonzentration werden aus den einzelnen Post-hoc-Vorhersagen abgeleitet.</p> <p><b>Pharmakodynamische (PD)-Analysen</b></p> <p>Die PD-Analysen werden auf der Grundlage der Safety-Evaluable Population durchgeführt. PD-Biomarker und die Veränderung gegenüber Baseline (absolute oder prozentuale 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 (BCVA), die CST, freies VEGF-A und freies Ang-2 im Kammerwasser wird anhand eines Längsschnittmodells untersucht und Ergebnisse werden getrennt berichtet. 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><b>Immunogenitätsanalysen</b></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 Sicherheit, Wirksamkeit, PK und Biomarker wird anhand von deskriptiven Statistiken analysiert und berichtet.</p> <p><b>Biomarker Analysen</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Biomarker-Analysen werden auf der Grundlage der Safety Population durchgeführt.</p> <p>Es werden Analysen durchgeführt, um Biomarker zu identifizieren, die das Ansprechen auf Faricimab vorhersagen, mit dem Fortschreiten der Krankheit in Verbindung stehen, mit einer Anfälligkeit für das Auftreten von UE verbunden sind, Hinweise auf die Aktivität von Faricimab liefern oder das Wissen und Verständnis der Krankheitsbiologie verbessern können.</p> <p><b>Analysen China-Erweiterungskohorte</b></p> <p>Für die China-Erweiterungskohorte ist 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 RHINE) kombiniert und zusammengefasst werden. Patienten, die während der globalen Rekrutierungsphase von RHINE in China rekrutiert wurden, werden in die primäre Analyse der Studie einbezogen. Die Analysepopulation der China-Erweiterungskohorte basiert nur auf Patienten, die sich an einem vom CDE anerkannten Standort in Festlandchina, Hongkong oder Taiwan einschreiben. Gemäß des SAP ist geplant Zusammenfassungen der demografischen Daten, Stratifizierungsfaktoren, der Krankheitsgeschichte zu Baseline und der Behandlungsgeschichte der Patienten wie für die ITT-Population (globale Studienpopulation) beschrieben, erstellt werden. Die primären und wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte für die China-Erweiterungskohorte werden geplant mit Hilfe von deskriptiven Statistiken nach Zensurierung der Beobachtungen nach COVID-19 verbundenen interkurrenten Ereignissen zusammengefasst. In ähnlicher Weise werden die wichtigsten PK-, ADA- und Sicherheitsdaten für die China-Erweiterungskohorte zusammengefasst werden.</p> <p>Für die paarweisen Vergleiche zwischen dem aktiven Komparator (Aflibercept Q8W) und jedem der Faricimab-Arme (Q8W und PTI) sind für die China-Erweiterungskohorte keine formalen statistischen Tests vorgesehen. Die klinischen Daten werden deskriptiv zusammengefasst. Die Ergebnisse der China-Erweiterungskohorte werden im Zusammenhang mit den Ergebnissen der globalen Rekrutierungsphase interpretiert. Daher wird die Frage, ob die Daten der China-Erweiterungskohorte mit den Ergebnissen der primären Analyse übereinstimmen, auf der Grundlage der Gesamtheit der Daten, einschließlich der Richtung der Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile beantwortet.</p> <p><b>Finale Analysen (Jahr 2)</b></p> <p>Für die Analysen zu Jahr 2 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>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Folgende generelle Entscheidungen wurden für die Analysen zu Jahr 2 getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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> <li>• Für die Wirksamkeitsendpunkte wurde die TN-Population nur für die BCVA, CST und DR Endpunkte analysiert</li> <li>• Für die BCVA- und CST-Endpunkte zu Jahr 1 (definiert als Durchschnitt der Wochen 48, 52 und 56) in der primären Analyse wurden die entsprechenden Endpunkte zu Jahr 2 definiert als der Durchschnitt der Wochen 92, 96 und 100.</li> <li>• Die Dosierungsintervalle für den Faricimab-PTI-Arm wurden nur bis zur Studiervisite in Woche 96 dargestellt, da Woche 96 die letzte Visite war, bei dem die Dosierungsfrequenz ausgewertet wurde.</li> <li>• Für die Wirksamkeitsanalyse wurden Subgruppen Forest-Plots für BCVA zu Jahr 2 und DRSS-Verbesserung in Woche 96 erstellt, aber keine separaten Tabellen erstellt</li> <li>• KIs für die Wirksamkeitsendpunkte sind 2-seitig und definiert auf dem 95,04 % Level</li> </ul> <p>Um die verlängerte Wirkdauer von Faricimab besser beschreiben zu können, wurden zusätzlich die folgenden Outputs erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten im PTI-Arm, die ein Behandlungsintervall von Q12W oder Q16W erreichten ohne Verringerung des Injektionsintervalls unter Q12W in Woche 96 in der ITT- und TN-Population</li> <li>• Anteil der Patienten im PTI-Arm, die ein Behandlungsintervall von Q12W oder Q16W erreichten und abschlossen ohne Verringerung des Injektionsintervalls unter Q12W in Woche 96 in der ITT- und TN-Population</li> <li>• Anteil der Patienten im PTI-Arm, die ein Behandlungsintervall von Q16W erreichten ohne Verringerung des Injektionsintervalls unter Q16W in Woche 96 in der ITT- und TN-Population</li> <li>• Anteil der Patienten im PTI-Arm, die ein Behandlungszyklus von Q16W erreichten und abschlossen ohne Verringerung des Injektionsintervalls unter Q12W in Woche 96 in der ITT- und TN-Population</li> </ul> <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>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zur Bewertung des Behandlungs-Expositions-bereinigten Sicherheitsprofils wurden okulare UE, schwerwiegende okulare UE, AESI, IOI-Ereignisse, ATE-Ereignisse und entschiedene APTC-definierte UE „pro 1000 Injektionen“ anstatt von „pro 1000 Patientenzahre“ präsentiert. Zusätzlich wurden „pro 100 Patientenzahre“ 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"> <li>• UE mit COVID-19 assoziiert bis Woche 100</li> <li>• UE von bestätigtem oder vermuteten COVID-19 Infektionen bis Woche 100</li> <li>• UE mit COVID-19 assoziiert, die zum Tod führten</li> <li>• UE mit COVID-19 assoziiert, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten</li> <li>• UE mit COVID-19 assoziiert, die zum Abbruch der Studie führten</li> </ul> <p><b>Analysepopulationen</b></p> <p>Die in diesem Abschnitt verwendeten Analysepopulationen, wie z. B. die ITT-Population, basieren auf Patienten, die während der globalen Zulassungsphase eingeschlossen wurden, und schließen, sofern nicht anders angegeben, die China-Erweiterungskohorte aus.</p> <p><b>ITT-Population</b></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><b>Behandlungsnaive Population</b></p> <p>Die behandlungsnaive Population ist definiert als alle Patienten, die an der Studie teilnehmen und die vor Tag 1 keine IVT anti-VEGF-Arzneimittel am Studienauge erhalten haben. Für Analysen, die auf dieser Patientenpopulation basieren, werden die Patienten nach der Behandlung gruppiert, die bei der Randomisierung zugewiesen wurde.</p> <p><b>Per-Protocol Population</b></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, welche sich auf die Bewertung der Wirksamkeit oder die Bestimmung des Behandlungsintervalls auswirken, vorliegt. Für Analysen, die sich auf diese Patientenpopulation beziehen, werden die Patienten nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung wie folgt gruppiert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn die einzige aktive Behandlung, die ein Patient am Studienauge erhält, Aflibercept ist, wird die Behandlungsgruppe des Patienten Aflibercept Q8W sein.</li> <li>• Wenn die einzige aktive Behandlung, die ein Patient am Studienauge erhält, Faricimab ist und der Patient zu einem der Faricimab-Arme randomisiert wurde, entspricht die Behandlungsgruppe des Patienten der randomisierten Behandlungsgruppe; Andernfalls ist die Behandlungsgruppe des Patienten Faricimab Q8W.</li> <li>• Wenn ein Patient eine Kombination verschiedener aktiver Behandlungen (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge erhält, wird die Behandlungsgruppe des Patienten wie randomisiert sein.</li> </ul> <p><b>Safety-Evaluable Population</b></p> <p>Die Safety-Evaluable Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine IVT-Injektion der aktiven Studienbehandlung (Faricimab oder Aflibercept) erhalten haben. Für Analysen, die auf dieser Patientenpopulation basieren werden die Patienten nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung wie folgt eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn die einzige aktive Behandlung, die ein Patient am Studienauge erhält, Aflibercept ist, wird die Behandlungsgruppe des Patienten Aflibercept Q8W sein.</li> <li>• Wenn die einzige aktive Behandlung, die ein Patient am Studienauge erhält, Faricimab ist und der Patient zu einem der Faricimab-Arme randomisiert wurde, entspricht die Behandlungsgruppe des Patienten der randomisierten Behandlungsgruppe; Andernfalls ist die Behandlungsgruppe des Patienten Faricimab Q8W.</li> <li>• Wenn ein Patient eine Kombination verschiedener aktiver Behandlungen (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge erhält, wird die Behandlungsgruppe des Patienten wie die randomisierte Behandlungsgruppe sein.</li> </ul> <p><b>Population mit auswertbarer Pharmakokinetik</b></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 analog zur PP- und Safety-Evaluable Population nach tatsächlich erhaltener Behandlung bis zur Visite in Woche 56 gruppiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn die einzige aktive Behandlung, die ein Patient am Studienauge erhält, Aflibercept ist, wird die Behandlungsgruppe des Patienten Aflibercept Q8W sein.</li> <li>• Wenn die einzige aktive Behandlung, die ein Patient am Studienauge erhält, Faricimab ist und der Patient zu einem der Faricimab-Arme randomisiert wurde, entspricht die Behandlungsgruppe des Patienten der randomisierten Behandlungsgruppe; Andernfalls ist die Behandlungsgruppe des Patienten Faricimab Q8W.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn ein Patient eine Kombination verschiedener aktiver Behandlungen (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge erhält, wird die Behandlungsgruppe des Patienten wie die randomisierte Behandlungsgruppe sein.</li> </ul> <p><b>Immunogenitätsanalysepopulation</b></p> <p>Die Immunogenitätsanalysepopulation 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>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Zusätzliche Analysen</b></p> <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><b>Subgruppenanalysen nach SAP/CSR</b></p> <p>Die folgenden Subgruppen werden im Hinblick auf den primären Wirksamkeitsendpunkt und den wichtigsten sekundären Endpunkt analysiert unter Anwendung derselben Methode wie oben für jeden jeweiligen Endpunkt beschrieben. Zur Zusammenfassung der Ergebnisse werden Forest plots erstellt. Die Subgruppenkategorien, die im SAP definiert waren, werden kombiniert, wenn es keine ausreichende Repräsentation einer spezifischen Subpopulation gibt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline BCVA (<math>\geq 64</math> Buchstaben und <math>\leq 63</math> Buchstaben)</li> <li>• Geografische Region (U.S. und Kanada, Asien und Rest der Welt)</li> <li>• Vorherige IVT anti-VEGF-Therapie (Ja oder Nein)</li> <li>• Baseline DRS (<math>&lt; 47</math>, <math>47 - 53</math> und <math>&gt; 53</math> ETDRS DRSS)</li> <li>• Baseline HbA1c (<math>\leq 8\%</math> und <math>&gt; 8\%</math>)</li> <li>• Alter (<math>&lt; 65</math> Jahre und <math>\geq 65</math> Jahre)</li> <li>• Geschlecht (weiblich und männlich)</li> <li>• Ethnie (Kaukasisch, Schwarze oder Afroamerikaner, Asiatisch und andere)</li> </ul> <p>Darüber hinaus wird der Anteil der Patienten mit einer DRS-Verbesserung um mindestens zwei, drei oder vier Stufen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegenüber der ETDRS DRSS Baseline mit der gleichen Methode zusammengefasst, wie für den wichtigsten sekundären Endpunkt beschrieben, sowie mit Hilfe der deskriptiven Statistik in den folgenden Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Baseline DRSS 47 oder schlechter</li> <li>• Patienten mit PDR (DRSS 61 oder schlechter) bei Baseline unabhängig davon, ob sie vor der Studie eine PRP hatten</li> <li>• Patienten mit PDR (DRSS 61 oder schlechter) bei Baseline, die vor der Studie keine PRP hatten</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart unterhalb der Tabelle
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Insgesamt wurden 1715 Patienten gescreent von denen 764 Patienten beim Screening ausgeschlossen wurden, weil sie die die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Die Hauptgründe für das Scheitern des Screenings waren: kein BCVA von 73 bis einschließlich 25 Buchstaben (20/40 bis 20/320), gleichzeitige Ausschlussdiagnosen wie traktive Netzhautablösung, präretinale Fibrose oder epiretinale Membran, die die Fovea betrifft oder die Makulaarchitektur im Studienauge stört und die Nichterfüllung des Kriteriums der Makulaverdickung als Folge eines DMÖ mit Beteiligung des Zentrums der Fovea.</p> <p>Anmerkung: Die Informationen zum Screening-Versagen basieren auf den im IxRS erhobenen Informationen.</p> <p><b>a) Randomisierte Patienten (n = 951)</b></p> <p>Insgesamt wurden 951 Patienten mit einem DMÖ nach einem stratifizierten Permuted-Block-Schema 1:1:1 in die Studie randomisiert; 317 in den Faricimab-Q8W-Arm, 319 in den Faricimab-PTI-Arm und 315 in den Aflibercept-Q8W-Arm an 174 Standorten in 24 Ländern.</p> <p>Faricimab 6,0 mg Q8W: 317 Faricimab 6,0 mg PTI: 319 Aflibercept 2,0 mg Q8W: 315</p> <p><b>b) Behandelte Patienten (n = 950)</b></p> <p>Ein Patient in der Aflibercept Q8W-Gruppe wurde randomisiert, erhielt aber keine Behandlung. Dieser Patient wurde nicht behandelt, weil er fehlerhaft im IxRS registriert wurde.</p> <p>Faricimab 6,0 mg Q8W: 317 Faricimab 6,0 mg PTI: 319 Aflibercept 2,0 mg Q8W: 314</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>c) Population, die zur Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden:</b></p> <p><b>ITT Population (n = 951)</b>  Faricimab 6,0 mg Q8W: 317  Faricimab 6,0 mg PTI: 319  Aflibercept 2,0 mg Q8W: 315</p> <p><b>Safety-Evaluable Population (n = 950)</b>  Faricimab 6,0 mg Q8W: 317  Faricimab 6,0 mg PTI: 319  Aflibercept 2,0 mg Q8W: 314</p> <p><b>Per-Protocol Population (n = 708)</b>  Faricimab 6,0 mg Q8W: 227  Faricimab 6,0 mg PTI: 244  Aflibercept 2,0 mg Q8W: 237</p> <p><b>Behandlungsnaive Population (n = 756)</b>  Faricimab 6,0 mg Q8W: 254  Faricimab 6,0 mg PTI: 254  Aflibercept 2,0 mg Q8W: 248</p> <p><b>Pharmakokinetisch auswertbare Population (n = 946)</b>  Faricimab 6,0 mg Q8W: 315  Faricimab 6,0 mg PTI: 319  Aflibercept 2,0 mg Q8W: 312</p> <p><b>Immunogenitätsanalyse Population (n = 633)</b>  Faricimab 6,0 mg Q8W: 315  Faricimab 6,0 mg PTI: 318  Aflibercept 2,0 mg Q8W: 0</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Patienten aus der ITT Population, die vorzeitig aus der Behandlung ausgeschieden sind</b></p> <p>Insgesamt 125 Patienten (13,2 %) schieden vor Woche 100 aus der Behandlung aus, wobei ein geringerer Anteil (10,7 %) in der Faricimab PTI Gruppe beobachtet wurde im Vergleich zu den Gruppen Faricimab Q8W (13,9 %) und Aflibercept Q8W (15,0 %).</p> <p><b>Patienten der ITT-Population, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind</b></p> <p>121 Patienten (12,7 %) schieden vor Woche 100 aus der Studie aus, wobei ein geringerer Anteil (9,7 %) in der Faricimab PTI Gruppe</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beobachtet wurde im Vergleich zu den Gruppen Faricimab Q8W (13,2 %) und Aflibercept Q8W (15,2 %).</p> <p><b>Faricimab 6,0 mg Q8W:</b> 42 (13,2 %)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückzug der Einwilligung durch Patienten: 11 (3,5 %)</li> <li>• Lost to Follow-up: 11 (3,5 %)</li> <li>• UE: 4 (1,3 %)</li> <li>• Tod: 12 (3,8 %)</li> <li>• Entscheidung des Arztes: 2 (0,6 %)</li> <li>• Fehlende Wirksamkeit: 0</li> <li>• Schwangerschaft: 0</li> <li>• Protokollabweichung: 0</li> <li>• Studie beendet durch Sponsor: 0</li> <li>• Andere: 2 (0,6 %)</li> </ul> <p><b>Faricimab 6,0 mg PTI:</b> 31 (9,7 %)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückzug der Einwilligung durch Patienten: 9 (2,8 %)</li> <li>• Lost to Follow-up: 5 (1,6 %)</li> <li>• UE: 5 (1,6 %)</li> <li>• Tod: 9 (2,8 %)</li> <li>• Entscheidung des Arztes: 1 (0,3 %)</li> <li>• Fehlende Wirksamkeit: 0</li> <li>• Schwangerschaft: 0</li> <li>• Protokollabweichung: 0</li> <li>• Studie beendet durch Sponsor: 0</li> <li>• Andere: 2 (0,6 %)</li> </ul> <p><b>Aflibercept 2,0 mg Q8W:</b> 48 (15,2 %)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückzug der Einwilligung durch Patienten: 13 (4,1 %)</li> <li>• Lost to Follow-up: 8 (2,5 %)</li> <li>• UE: 6 (1,9 %)</li> <li>• Tod: 10 (3,2 %)</li> <li>• Entscheidung des Arztes: 6 (1,9 %)</li> <li>• Fehlende Wirksamkeit: 0</li> <li>• Schwangerschaft: 1 (0,3 %)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protokollabweichung: 1 (0,3 %)</li> <li>• Studie beendet durch Sponsor: 0</li> <li>• Andere: 3 (1,0 %)</li> </ul> <p><b>Ausschluss aus der Safety Population (n = 1)</b> Ein Patient wurde randomisiert aber nicht behandelt, da er mit einem Fehler im IxRS registriert war und somit nicht in die Safety Population eingeschlossen wurde.</p> <p><b>Ausschluss aus der Per-Protocol Population (n = 243)</b> Insgesamt wurden 243 Patienten von der Per-Protocol Population ausgeschlossen, da sich wesentliche Protokollabweichungen auf die Wirksamkeitsbewertung oder die Bestimmung des Behandlungsintervalls auswirkten.</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><b>Studienzeitraum</b></p> <p>Aufnahme des ersten Patienten in die Studie: 09.10.2018 Randomisierung des letzten Patienten in die Studie: 20.09.2019 Erster Datenschnitt: 19.10.2020 Zweiter Datenschnitt: 28.10.2021 Studienende: 27.08.2021 (Letzter Patient, letzte Visite [globale Aufnahmephase])</p> <p><b>Studiendauer</b></p> <p>Screening-Phase: Tag -28 bis -1 Behandlungsphase: Tag 1 bis Woche 100 (96 Wochen) Studiendauer insgesamt: 100 Wochen</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010. b: bei einer Untergruppe von Patienten mit OCT-A. c: die Definition von einem Jahr ist der Durchschnitt der Visiten zu den Wochen 48, 52 und 56 d: Intraretinale Flüssigkeit und subretinale Flüssigkeit wurden im zentralen Subfeld gemessen (Zentrum 1 mm). e: die gesamte Netzhautfläche ist definiert als 7-modifizierte Felder oder 4-Weiten-Felder oder ETDRS 7-Feld-Maske Überlagerung von Ultra-Weitwinkel Bildern (ultra-wide field, UWF; Optos®) bei allen Studienpatienten und als das gesamte UWF-Bild, einschließlich peripherer Bereiche bei einer Subgruppe von Patienten mit Optos FFA.</p>		

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

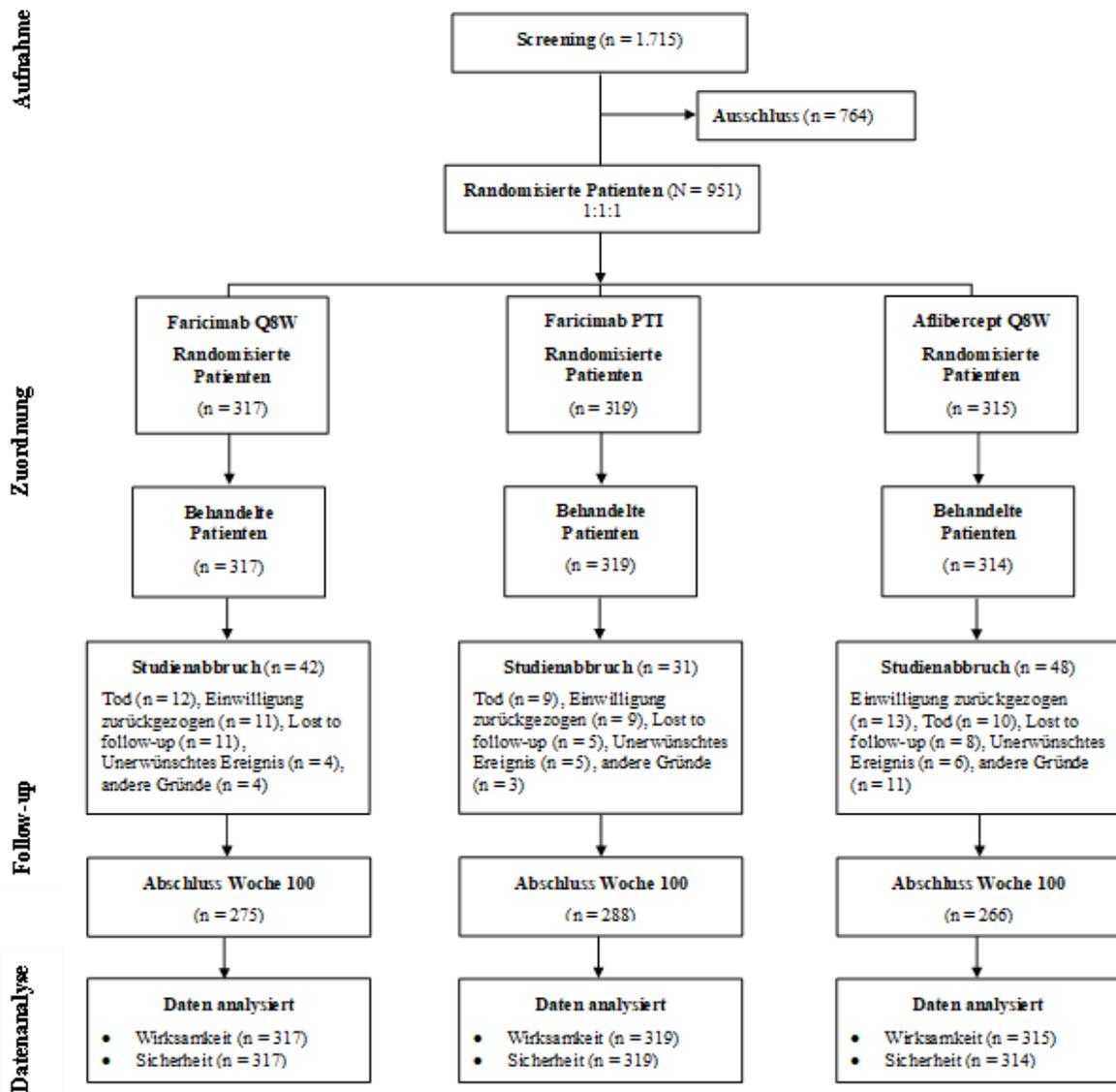
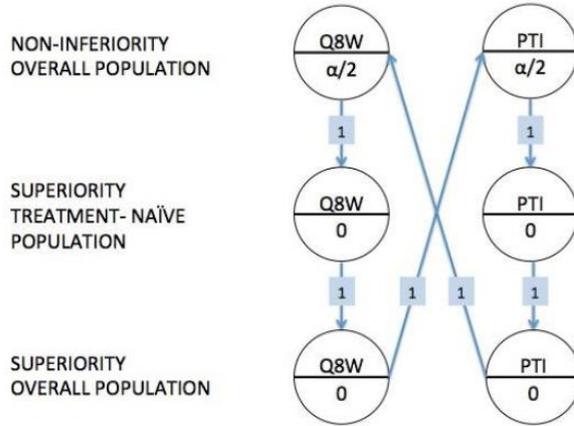


Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie RHINE, globale Studienpopulation, Datenschnitt vom 28.10.2021

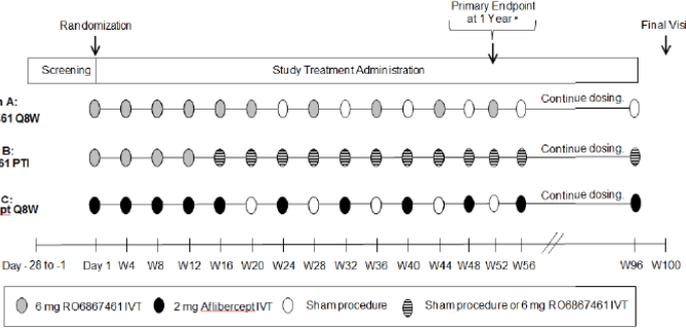
Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie YOSEMITE

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>Die Studie YOSEMITE ist eine doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III, zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und optimalen Behandlungsfrequenz von Faricimab, verabreicht über intravitreale (IVT) Injektionen alle 8 Wochen (Q8W) oder als personalisiertes Behandlungsintervall (PTI; Personalised treatment interval) im zu Aflibercept (Q8W) über einen Zeitraum von 100 Wochen bei Patienten mit diabetischem Makulaödem (DMÖ).</p> <p><b>Ziele</b></p> <p><u>Primäres Zielkriterium zur Wirksamkeit</u></p> <p>Beurteilung der Auswirkungen einer 6,0 mg Dosis Faricimab auf die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA, Best corrected visual acuity)</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf den Schweregrad der diabetischen Retinopathie (DR)</li> <li>• Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf zusätzliche BCVA Resultate</li> <li>• Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf zusätzliche DR Resultate</li> <li>• Beurteilung der Faricimab-Behandlungsintervalle im PTI-Arm</li> <li>• Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf anatomische Parameter mittels spektraler optischer Kohärenztomographie (SD-OCT, Spectral domain optical coherence tomography)</li> <li>• Beurteilung der Wirksamkeit von Faricimab auf die vom Patienten berichtete mit der Sehkraft-bezogenen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität unter Verwendung des National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 (NEI VFQ-25)</li> </ul> <p><u>Zielkriterien zur Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der okularen und systemischen Sicherheit und Verträglichkeit von Faricimab</li> </ul> <p><u>Explorative Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weitere Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf zusätzliche DR-Resultate</li> <li>• Weitere Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf anatomische Ergebnisse unter Verwendung der Fluoreszenzangiographie (FFA, Fundus fluorescein angiography) und/oder der optischen Kohärenztomographie-Angiographie (OCT-A, Optical coherence tomography angiography)<sup>b</sup></li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weitere Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf anatomische Ergebnisse unter Verwendung der SD-OCT</li> <li>• Weitere Beurteilung der Auswirkungen von Faricimab auf die von Patienten angegebene mit der Sehkraft-bezogenen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität mit Hilfe des NEI VFQ-25</li> </ul> <p><u>Pharmakokinetische (PK)-Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung der systemischen Pharmakokinetik von Faricimab</li> </ul> <p><u>Immunogenetische Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Immunantwort auf Faricimab</li> <li>• Beurteilung potenzieller Effekte von Anti-Arzneimittel-Antikörpern (ADA, Anti-drug-antibodies)</li> </ul> <p><u>Explorative pharmakokinetische, pharmakodynamische und Biomarker Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifizierung von Biomarkern, die prädikativ für das Ansprechen auf Faricimab sind, die mit dem Fortschreiten der Krankheit zu einem schwereren Krankheitszustand assoziiert sind, die mit einer Anfälligkeit für die Entwicklung unerwünschter Ereignisse assoziiert sind, die Hinweise auf die Aktivität von Faricimab liefern oder die das Wissen und Verständnis über die Biologie der Krankheit erweitern können.</li> <li>• Beurteilung potenzieller Zusammenhänge zwischen ausgewählten Kovariaten und der Exposition gegenüber Faricimab</li> <li>• Charakterisierung der Pharmakokinetik von Faricimab im Kammerwasser (optional) und im Glaskörper (optional)</li> <li>• Beurteilung der Wirkstoffkonzentrations- (Expositions-) Wirkungs-Beziehung für den freien vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A, Vascular endothelial growth factor A) und freies Angiopoietin 2 (Ang-2)</li> <li>• Untersuchung der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung für die Sehschärfe und andere Endpunkte (z. B. anatomische Marker)</li> </ul> <p><b>Statistische Hypothese</b></p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Änderung der BCVA von Baseline zum Mittel der Wochen 48, 52 und 56</p> <p>Für die beiden Faricimab-Arme (Q8W und PTI) werden die folgenden drei Hypothesen für jede Behandlungsgruppe separat auf einem Gesamtsignifikanzniveau von 0,0496, unter Verwendung eines graphisch basierten Testverfahrens nach Bretz et al., 2009, 2011 (99, 100) zur Kontrolle des gesamten Fehlers 1. Art getestet:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-Unterlegenheit von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept Q8W in der Intent-to-treat- (ITT-) Population mit einer Nicht-Unterlegenheitsspanne von vier Buchstaben</li> <li>• Überlegenheit von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept Q8W in der therapienaiven (TN) Population</li> <li>• Überlegenheit von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept Q8W in der ITT-Population</li> </ul> <p><u>Wichtigster sekundärer Endpunkt:</u></p> <p>Anteil der Patienten mit einer <math>\geq 2</math>-stufigen Verbesserung des DR-Schweregrads auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Diabetic Retinopathy Severity Scale (DRSS) zu Woche 52 gegenüber Baseline</p> <p>Hypothesentests für den wichtigsten sekundären Endpunkt werden für jeden Faricimab-Vergleich (Faricimab Q8W oder PTI) durchgeführt, bei dem die Nicht-Unterlegenheit des primären Endpunkts im entsprechenden Behandlungsarm im Vergleich zu Aflibercept Q8W gezeigt werden konnte. Die Tests werden sequenziell auf dem 0,0496-Signifikanzniveau in der folgenden Reihenfolge durchgeführt:</p> <div style="text-align: center;">  <p>NON-INFERIORITY OVERALL POPULATION</p> <p>SUPERIORITY TREATMENT-NAÏVE POPULATION</p> <p>SUPERIORITY OVERALL POPULATION</p> <p>PTI = Personalisiertes Behandlungsintervall, Q8W = alle 8 Wochen  <math>\alpha = 0,0496</math></p> </div> <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Für alle sekundären Endpunkte, die auf einer kontinuierlichen Skala gemessen werden, werden die gleichen Analysemethoden und Datenverarbeitungsregeln wie für den primären Endpunkt beschrieben angewendet. Für binäre sekundäre Endpunkte wird der Anteil der Patienten in jeder Behandlungsgruppe und die Gesamtdifferenz der Anteile zwischen den Behandlungsgruppen geschätzt, indem der gewichtete Mittelwert der beobachteten Anteile und der Unterschiede in den beobachteten Anteilen, über die durch Randomisierungsfaktoren definierten Strata unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(CMH) Gewichte, geschätzt wird. Konfidenzintervalle (KI) des Anteils der Patienten in jeder Behandlungsgruppe und der Gesamtdifferenz der Anteile zwischen den Behandlungsgruppen werden anhand der Normal-Approximation an die gewichteten Anteile berechnet (101). Die Überlegenheit wird mit Hilfe eines CMH-Tests, stratifiziert nach Randomisierungsstratifikationsfaktoren bewertet.</p> <p>Die Nicht-Unterlegenheit von Faricimab gegenüber Aflibercept wird für den Anteil der Patienten mit einer <math>\geq 2</math>-stufigen Verbesserung des DR-Schweregrads gegenüber Baseline auf dem ETDRS DRSS in Woche 52 geprüft, indem die asymptotische Normalverteilungseigenschaft der Differenz der gewichteten Anteile zwischen jedem Faricimab-Arm (Faricimab Q8W oder PTI) und dem Aflibercept-Q8W-Arm mit einer erwarteten Differenz von 10% unter der Nullhypothese angenommen wird.</p> <p>Alle sekundären Endpunkte werden zu Jahr 1 und zu weiteren Zeitpunkten während der Studie untersucht. Für die Zwecke der Analyse ist die Definition zu Jahr 1 der Durchschnitt der Visiten in Woche 48, 52 und 56.</p> <p><b>Finale Analysen (Jahr 2)</b></p> <p>Analog zu den Zielen und korrespondierenden Endpunkten zu Jahr 1 der Studie (primäre Analyse) wurden die finalen Analysen (zu Jahr 2) durchgeführt, als alle Patienten der globalen Kohorte entweder die Studie bis zu Woche 100 abgeschlossen hatten oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten, alle Daten aus der globalen Aufnahmezeitphase in der Datenbank waren und bereinigt und verifiziert waren.</p> <p><u>Analyse der Japan-Erweiterungskohorte</u></p> <p>Der Sponsor plante eine spezifische Rekrutierung in Japan aufgrund der Annahme einer längeren Rekrutierungsdauer. Alle japanischen Patienten, die während der globalen Rekrutierungsphase der Studie aufgenommen wurden, wurden in die primäre Analyse der Studie einbezogen. Die Analysen der Japan-Erweiterungskohorte sollten alle Patienten umfassen, die in Japan während der globalen Rekrutierungsphase und in der Japan-Erweiterungskohorte eingeschlossen wurden.</p> <p>Die optionale Japan-Erweiterungskohortewurde jedoch nicht durchgeführt, da alle japanischen Patienten während der globalen Einschlussphase rekrutiert wurden.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B.	Die Studie YOSEMITE ist eine doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und der optimalen Behandlungsfrequenz von Faricimab, verabreicht durch IVT-Injektion Q8W oder als PTI über einen Zeitraum von etwa 100 Wochen (ohne Screening-Phase) bei Patienten mit einem DMÖ bewertet.</p> <p>Es wurde angestrebt insgesamt 900 Patienten in der Studie zu randomisieren. Das Zuteilungsverhältnis ist 1:1:1 in die folgenden drei Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm A: Faricimab, 6,0 mg IVT, Q8W</li> <li>• Arm B: Faricimab, 6,0 mg IVT, PTI</li> <li>• Arm C: Aflibercept, 2,0 mg IVT, Q8W</li> </ul> <p>Die Randomisierung wurde nach den folgenden Baseline-Faktoren stratifiziert (Tag 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score (<math>\geq 64</math> Buchstaben vs. <math>&lt; 64</math> Buchstaben)</li> <li>• Vorherige IVT anti-VEGF-Behandlung (Ja vs. Nein)</li> <li>• Geografische Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und Rest der Welt)</li> </ul> <p>Es wurde ein stratifiziertes Permuted-Block-Randomisierungsschema verwendet, um ein ungefähres 1:1:1 Verhältnis zwischen den Behandlungsgruppen insgesamt und innerhalb jeder der oben genannten Strata zu erhalten.</p> <p>Bei den Patienten aller drei Behandlungsarme wurden während der gesamten Studiendauer (100 Wochen) alle 4 Wochen geplante Studienvisiten durchgeführt. Um die Maskierung aufrechtzuerhalten, wurde bei Patienten, die gemäß ihres Behandlungsplans weder mit Faricimab noch Aflibercept behandelt werden, in allen drei Studienarmen ein Scheinverfahren angewandt.</p> <p>Das Studiendesign wird in folgendem Schema zusammengefasst:</p>  <p>The diagram illustrates the study design timeline. It starts with a 'Screening' phase from Day -28 to -1. This is followed by 'Randomization' at Day 1. The 'Study Treatment Administration' phase begins at Day 1 and continues until Week 100. The 'Primary Endpoint' is assessed at 1 Year (Week 52), and the 'Final Visit' occurs at Week 100. Three treatment arms are shown: Arm A (6 mg RO6867461 IVT Q8W), Arm B (6 mg RO6867461 PTI), and Arm C (2 mg Aflibercept IVT Q8W). A legend indicates that open circles represent Sham procedure and shaded circles represent the respective active treatments.</p> <p>Nur ein Auge wurde als Studienauge zugewiesen. Wurden beide Augen als geeignet angesehen, wurde das Auge mit der schlechteren BCVA, die bei der Untersuchung ermittelt wurde, als Studienauge ausgewählt,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>es sei denn, der Prüfarzt hielt das andere Auge für die Studienbehandlung als geeigneter.</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 die Augenbeurteilungen 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) und einem etwa 96-wöchigen Behandlungszeitraum, gefolgt von der letzten Studienuntersuchung in Woche 100. Jedem untersuchten Patienten wurde durch ein „interactive voice or web-based response system“ (IxRS) eine eindeutige Screening-Nummer zugewiesen.</p> <p>Die primäre Analyse wurde durchgeführt, sobald alle Patienten der globalen Rekrutierungsphase entweder die Studie bis Woche 56 abgeschlossen oder die Studie vor Woche 56 abgebrochen haben. Zum Zeitpunkt der primären Analyse war die Studie noch nicht abgeschlossen.</p> <p>Die finale Analyse wurde durchgeführt, sobald alle Patienten der globalen Rekrutierungsphase entweder die Studie bis Woche 100 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben.</p> <p><b>Rekrutierungsplan für Japan</b></p> <p>Aufgrund der Annahme einer längerern Rekrutierungsdauer plante der Sponsor eine spezifische Rekrutierung in Japan. Nach Abschluss der globalen Rekrutierungsphase der Studie konnten im Rahmen einer Japan-Erweiterungskohorte zusätzliche Patienten aufgenommen werden, um eine erforderliche Gesamtzahl von Patienten für die für die Zulassung in Japan ausreichte. Es wurde davon ausgegangen, dass insgesamt etwa 100 Patienten an etwa 40 Zentren rekrutiert werden würden. Alle japanischen Patienten, die in der globalen Phase der Studie aufgenommen wurden, sollten in die primäre Analyse der Studie einbezogen werden. Daten von Patienten, die während der Japan-Erweiterungsphase aufgenommen wurden, sollten nicht in die primären Analysen einbezogen werden.</p> <p>Die optionale Japan-Erweiterungskohorte wurde jedoch nicht durchgeführt, da alle japanischen Patienten während der globalen Einschlussphase rekrutiert wurden.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-	<b>Protokoll-Änderungen</b>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Die erste Version des Studienprotokolls für YOSEMITE vom 4. Juni 2018 wurde insgesamt zweimal überarbeitet. Die wesentlichen Änderungen werden nachfolgend dargestellt:</p> <p><b>Protokollversion 1 (4. Juni 2018)</b> Originalprotokoll</p> <p><b>Protokollversion 2 (23. August 2018)</b> Das Protokoll GR40349 wurde geändert, um zusätzliche verbotene Medikamente (Abschnitt 4.4.2) und ausführlichere Beispiele für Verhütungsmethoden für Frauen im gebärfähigen Alter (Abschnitt 4.1.1.1) aufzunehmen, um die Patientensicherheit zu erhöhen und den Anforderungen der Gesundheitsbehörden zu entsprechen, so dass dieses Protokoll weltweit durchgeführt werden kann. Weitere kleinere Änderungen wurden vorgenommen, um die Klarheit und Konsistenz zu verbessern.</p> <p><b>Protokollversion 3 (20. Juni 2019)</b> Das Protokoll GR40349 wurde vor allem aus den folgenden Gründen geändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RO6867461 (Faricimab) erhielt von der World Health Organization (WHO) den Status eines empfohlenen International Non-proprietary Name (INN) als „Faricimab“ und wird im Folgenden als solcher bezeichnet. Beachten Sie, dass in einigen Abbildungslegenden, Studientiteln und Anhängen, auf den Namen „RO6867461“ Bezug genommen wird und dieser als Synonym für Faricimab zu verstehen ist. Dies ist eine globale Änderung und wird nicht kursiv dargestellt.</li> <li>• Der Name des medizinischen Monitors wurde auf Jeffrey R. Willis, M.D., Ph.D. aktualisiert. (Deckblatt des Protokolls, Annahmeformular und Abschnitt 5.4.1).</li> <li>• Der Plan für die Aufnahme in China und die Verlängerung wurde aus der Studie entfernt, da diese Studie nicht in China durchgeführt wird. Ein Plan für die Aufnahme in Japan und eine Erweiterung wurde erstellt und in die Studie aufgenommen, da die Patientenrekrutierung in Japan voraussichtlich voraussichtlich länger dauern wird (Abschnitte 3.1.1.4, 3.2, 4.1.1.1 und 6).</li> <li>• Das okulare Ausschlusskriterium für das Studienauge wurde dahingehend geändert, dass nun auch die vitreomakuläre Traktion (Abschnitt 4.1.2.2) berücksichtigt wird, die vom zentralen Lesezentrum (CRC) für die Zulassung bewertet wird.</li> <li>• Das Ausschlusskriterium der gleichzeitigen Augenerkrankung wurde geändert und umfasst nun Netzhautembolie (Abschnitt 4.1.2.5).</li> <li>• Es wurde ein Abschnitt über Risiken im Zusammenhang mit Aflibercept hinzugefügt (Abschnitt 5.1.3).</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Unterbrechung der Studienbehandlung aufgrund einer aktiven oder vermuteten Infektion wurde auf „vermutete okulare oder periokulare Infektionen“ erweitert (Abschnitt 5.1.4.1, Tabelle 2).</li> <li>• Die Kriterien für die Unterbrechung der Studienbehandlung aufgrund einer intraokularen Entzündung wurden aktualisiert, so dass die Studienbehandlung später nach Ermessen des Prüfarztes wiederaufgenommen werden kann (Abschnitt 5.1.4.1; Tabelle 2).</li> <li>• Die Meldung von Medikationsfehlern und damit verbundenen unerwünschten Ereignissen (UE) in Abschnitt 5.4.4 wurde aktualisiert und in Abschnitt 5.3.5.12 verschoben. Die Medikationsfehler selbst werden nicht mehr beschleunigt (innerhalb von 24 Stunden) gemeldet. Wenn sie jedoch ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) oder ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (AESI) verursachen, werden diese weiterhin beschleunigt gemeldet.</li> <li>• Die beschleunigte Meldung von Medikationsfehlern und Überdosierungen wurde aus Abschnitt 5.4 gestrichen.</li> <li>• Die Formulierung wurde aktualisiert, um darauf hinzuweisen, dass therapeutische oder gewählte Schwangerschaftsabbrüche nicht als UE gelten, es sei denn, sie werden aufgrund einer zugrundeliegenden mütterlichen oder embryofetalen Toxizität durchgeführt. In solchen Fällen sollte die zugrundeliegende Toxizität als SUE gemeldet werden. Es wurde auch eine Formulierung hinzugefügt, um klarzustellen, dass alle Schwangerschaftsabbrüche auf dem Papierformular für die Meldung von Schwangerschaften im Rahmen klinischer Prüfungen gemeldet werden müssen (Abschnitt 5.4.3.2).</li> </ul> <p>Darüber hinaus wurden die folgenden Änderungen und/oder Klarstellungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt „Veränderung der CST im Zeitverlauf gegenüber Baseline“ wurde dahingehend präzisiert, dass er die „Veränderung der CST im Vergleich zu Baseline nach 1 Jahr“ umfasst (Abschnitt 2, Tabelle 1).</li> <li>• Es wurde ein exploratives Wirksamkeitsziel hinzugefügt, um die Auswirkungen von Faricimab auf anatomische Endpunkte unter Verwendung von SD-OCT zu beurteilen, die den bereits bestehenden Endpunkten der Veränderung der neurosensorischen CST und des Gesamtvolumen der Makula im Zeitverlauf entsprechen (Abschnitt 2, Tabelle 1).</li> <li>• Zur besseren Lesbarkeit wurden die Informationen für den kombinierten Screening/Tag-1-Visite (Abschnitt 3.1.1.1) erweitert; außerdem wurde Text hinzugefügt, um die Bedingungen für den Screening-Prozess klarzustellen.</li> <li>• Die Informationen zum Randomisierungs- und Visitenplan (Abschnitt 3.1.1.3) wurden erweitert, um das Verständnis der protokollspezifischen Anforderungen zu erhöhen.</li> <li>• Abschnitt 3.1.5 wurde erweitert, um zusätzliche Details für die Berichterstattung bereitzustellen, einschließlich Anweisungen für</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die unverzügliche Weiterleitung von OCT-Bildern einer Patientenvsiste zur Studienbehandlung an das CRC.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Einschlusskriterium für die dokumentierte Diagnose von Diabetes mellitus umfasst nun Beispiele für andere injizierbare Arzneimittel (z. B. Dulaglutid und Liraglutid) (Abschnitt 4.1.1.1).</li> <li>• Ein zusätzliches Beispiel (Mikroimpuls laser) wurde dem Ausschlusskriterium für Makulalaser am Studienauge hinzugefügt (Abschnitt 4.1.2.2).</li> <li>• Der Vollständigkeit halber wurde in Abschnitt 4.3 eine Beschreibung des Scheinverfahrens hinzugefügt.</li> <li>• Weitere Beispiele (Argon/selektive Lasertrabekuloplastik und okulare Allergien) wurden aufgenommen, um zu erläutern, wann die kurzfristige Anwendung von topischen Kortikosteroiden am Auge eingesetzt werden kann (Abschnitt 4.4.1).</li> <li>• Die Beschreibungen für okulare Bilder wurden um Details ergänzt (Abschnitt 4.5.5).</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass übrig gebliebene Proben spätestens fünf Jahre nach Fertigstellung des Abschlussberichts über die klinische Studie vernichtet werden (Abschnitt 4.5.7).</li> <li>• Wie im gesamten Protokoll anzuwenden, wurde der Begriff „freies“ vor VEGF-A und Ang-2 hinzugefügt, um genauer zu beschreiben, was mit den Assays gemessen wird und um mit den anderen Abschnitten des Protokolls konsistent zu sein.</li> <li>• Zur Verbesserung des Inhalts und der Lesbarkeit wurde der Text der optionalen wässrigen und optionalen Plasmaproben geändert (Abschnitt 4.5.7.1).</li> <li>• Es wurden Details hinzugefügt, um eine bessere Beschreibung von Bewertungen potenzieller Biomarker zur Verfügung zu stellen, die für diese Studie durchgeführt werden können (Abschnitt 4.5.7.2).</li> <li>• 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 zu Anweisungen für den Widerruf der Zustimmung des Patienten zur Untersuchung seiner RBR-Proben nach Schließung des Zentrums wurden hinzugefügt (4.5.9.6).</li> <li>• Die in der Studie verbotenen Medikamente (die bereits in Abschnitt 4.4.2 aufgeführt sind) werden nun auch der Vollständigkeit halber in Abschnitt 5.1.4.1, Tabelle 2 aufgeführt.</li> <li>• Bevacizumab (Avastin) für die Behandlung des Nicht-Studienauges wurde in Abschnitt 4.4.1 hinzugefügt, um klarzustellen, dass nur anti-VEGFs, die von der Aufsichtsbehörde des Landes für die ophthalmische Anwendung zugelassen sind, am Nicht-Studienauge verabreicht werden dürfen.</li> <li>• Um den Inhalt und die Lesbarkeit zu verbessern, wurde die Definition des Berichtszeitraums für UE präzisiert (Abschnitt 5.6).</li> <li>• Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, um mit der aktuellen Datenaufbewahrung von Roche übereinzustimmen und um</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>strengere lokale Anforderungen sicherzustellen (falls zutreffend) zu berücksichtigen (Abschnitt 7.5).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, die darauf hinweist, dass die Studie den geltenden lokalen, regionalen und nationalen Gesetzen entspricht (Abschnitt 8.1).</li> <li>• Eine Formulierung wurde überarbeitet, um klarzustellen, dass die Veröffentlichung von Daten nicht auf zwei Register für klinische Studien beschränkt ist, und um klarzustellen, dass redigierte CSRs nur bereitgestellt werden, wenn die Anforderungen der globalen Roche-Richtlinie zur gemeinsamen Datennutzung erfüllt sind (Abschnitt 9.5).</li> <li>• Die Bewertung für die optionale (Optos®) Ultraweitwinkel (UWF, Ultra wide field) Farbfundusfotografie (CFP, Color fundus photography) wurde in einer separaten Zeile des Leistungsverzeichnisses (Anhang 1) eingetragen, um die Übersichtlichkeit zu verbessern.</li> <li>• Aus Gründen der Konsistenz mit dem Haupttext wurden Details zur Studie hinzugefügt und der Zeitplan für die Aktivitäten (Anhang 1) klarer formuliert. Außerdem wurden kleinere Formatierungsänderungen und Korrekturen vorgenommen.</li> <li>• Die Aufzeichnung von Refraktionsdaten auf dem eCRF zu bestimmten Zeitpunkten wurde in Anhang 4 hinzugefügt.</li> <li>• Die Beschreibungen und Verfahren für die CFP und die FFA wurden in den Anhängen 5 bzw. 6 um weitere Einzelheiten ergänzt.</li> <li>• Das Akronym für „CRC“ zur Beschreibung des zentralen Lesezentrums wurde im gesamten Protokoll eingeführt. Dies ist eine globale Änderung und wird nicht kursiv dargestellt.</li> </ul> <p>Weitere kleinere Änderungen und Korrekturen von Tippfehlern wurden vorgenommen, um Klarheit und Konsistenz zu verbessern. Wesentliche neue Informationen sind kursiv gedruckt. Das Amendment stellt eine Zusammenfassung der Änderungen des ursprünglichen Protokolls dar.</p> <p><b>Änderungen im statistischen Analyseplan (SAP)</b></p> <p>Änderungen der statistischen Methoden und geplanten Analysen nach dem Datenbankschluss enthielten:</p> <p>Die folgenden Subgruppen wurden im Hinblick auf okuläre UE am Studienauge, nicht-okuläre UE und SUE analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline DRS: <math>\leq 53</math> und <math>&gt; 53</math></li> <li>• Baseline Hämoglobin A1c (HbA1c): <math>\leq 8\%</math> und <math>&gt; 8\%</math></li> <li>• Alter: <math>&lt; 65</math>, <math>\geq 65</math>, <math>&lt; 75</math> und <math>\geq 75</math></li> <li>• Geschlecht: weiblich und männlich</li> <li>• Ethnie: Kaukasisch, asiatisch und andere</li> <li>• Medizinische Vorgeschichte: Nieren-, Herz- und Gefäßkrankheiten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Subgruppenanalysen zur Wirksamkeit am Studienauge nach ADA Status in der ITT- und behandlungsnaiven (TN, treatment naive) Populationen wurden für folgende Endpunkte durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung von Baseline in BCVA</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer <math>\geq 2</math>-stufigen DRS Verbesserung von Baseline in dem ETDRS DRSS</li> </ul> <p><b>COVID-19 Annex</b></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"> <li>• Der SAP wurde vor dem Datenbank-Snapshot/der Demaskierung geändert, um mit zusätzlichen Anaylsen und Imputationsregeln COVID-19-bezogene fehlende Daten und interkurrente Ereignisse unter Anwendung verschiedener Strategien zu berücksichtigen.</li> <li>• 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.</li> <li>• Darüber hinaus sorgten die angewandten Risikominderungsmaßnahmen für eine Minimierung der fehlenden Sicherheitsbewertungen und fehlender Sicherheitsdaten.</li> <li>• Das Nutzen-Risiko-Profil von Faricimab konnte schlüssig ermittelt werden, da sowohl Wirksamkeits- als auch Sicherheitsdaten trotz fehlender Daten interpretierbar waren.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	<p>Die Zielpopulation bestand aus Patienten mit DR und DMÖ sekundär zu Diabetes mellitus (Typ-1 und Typ-2). Die Studie rekrutierte Patienten mit einem DMÖ, die entweder anti-VEGF-therapienaiv oder mit einer anti-VEGF-Therapie am Studienauge vorbehandelt waren, vorausgesetzt, die letzte Behandlung lag mindestens drei Monate vor der Visite am ersten Tag (der ersten Studienbehandlung). Die Studienteilnahme von Patienten, die zuvor mit anti-VEGF behandelt wurden, war auf ein Minimum von 10 % und ein Maximum von 25 % der Rekrutierung begrenzt.</p> <p>Pro Patient wurde nur ein Auge als Studienauge zugewiesen. Wenn beide Augen als geeignet angesehen wurden, wurde das Auge mit der schlechteren BCVA bei der Untersuchung als Studienauge ausgewählt,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>es sei denn, der Prüfarzt hält das Nicht-Studienauge für geeigneter für die Behandlung in der Studie.</p> <p>Der Prüfplan erlaubte die Aufnahme von Männern und Frauen in die Studie, sofern die folgenden Einschlusskriterien (siehe 4a) erfüllt worden sind.</p>
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Generelle Einschlusskriterien:</b></p> <p>Patienten, die alle der folgenden Kriterien erfüllten, waren für die Studienteilnahme geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschriebene Einverständniserklärung; An US-Zentren müssen die Patienten außerdem eine Genehmigung nach dem Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) vorlegen und in anderen Ländern eine Genehmigung gemäß den nationalen Gesetzen</li> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>• Dokumentierte Diagnose von Diabetes mellitus (Typ-1 oder Typ-2) gemäß der Definition der American Diabetes Association oder nach WHO Kriterien und <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Derzeitige regelmäßige Anwendung von Insulin oder anderen injizierbaren Arzneimitteln (z. B. Dulaglutid und Liraglutid) zur Behandlung von Diabetes</li> </ul> </li> <li>und/oder <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Derzeitige regelmäßige Einnahme von oralen Antihyperglykämika zur Behandlung von Diabetes</li> </ul> </li> <li>• HbA1c von <math>\leq</math> 10 % innerhalb von zwei Monaten vor der ersten Studienvisite</li> <li>• Für gebärfähige Frauen: Zustimmung zu sexueller Abstinenz (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder zur Anwendung akzeptabler kontrazeptiver Methoden, mit einer Ausfallrate von <math>&lt;</math> 1 % pro Jahr während des Behandlungszeitraums und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Frauen werden als gebärfähig eingestuft, wenn sie postmenarcheal sind, noch nicht in die Postmenopause eingetreten ist (<math>\geq</math> 12 Monate ununterbrochene Amenorrhoe ohne erkennbare Ursache außer der Menopause) und sich keiner chirurgischen Sterilisation unterzogen hat (Entfernung der Eierstöcke und/oder der Gebärmutter). Die Definition des gebärfähigen Potenzials kann an lokale Richtlinien oder Anforderungen angepasst werden.</li> <li>○ Beispiele für akzeptable kontrazeptive Methoden sind die bilaterale Tubusligatur, Sterilisation des Mannes, hormonelle ovulationshemmende Kontrazeptiva, hormonfreisetzende Intrauterinpressare und Intrauterinpressare aus Kupfer.</li> <li>○ Kontrazeptive Methoden, die nicht zu einer Ausfallrate von <math>&lt;</math> 1 % pro Jahr führen, wie männliches oder weibliches Kondom mit oder ohne Spermizid; und Kappe, Diaphragma oder Schwamm mit Spermizid sind nicht zulässig.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Zuverlässigkeit der Einhaltung sexueller Abstinenz sollte in Relation zu der Dauer der klinischen Studie und dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten bewertet werden. Wenn ein Patient normalerweise nicht sexuell aktiv ist, aber aktiv wird, muss er zusammen mit seinem Partner die empfängnisverhütenden Vorschriften der Studie einhalten.</li> </ul> <p><b>Okulare Einschlusskriterien für das Studienauge</b></p> <p>Die Patienten mussten die folgenden okularen Einschlusskriterien für das Studienauge erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdickung der Makula sekundär zu einem DMÖ mit Beteiligung des Zentrums der Fovea mit CST <math>\geq 325 \mu\text{m}</math>, gemessen mit Spectralis SD-OCT, oder <math>\geq 315 \mu\text{m}</math>, gemessen mit Cirrus SD-OCT oder Topcon SD-OCT beim Screening</li> <li>• BCVA von 73 bis 25 Buchstaben einschließlich (20/40 bis 20/320 approximatives Snellen-Äquivalent), unter Verwendung des ETDRS-Protokolls bei einer initialen Testentfernung von 4 Metern (siehe BCVA Handbuch für weitere Einzelheiten) an Tag 1</li> <li>• Ausreichend klare Augenmedien und ausreichende Pupillenerweiterung für die Erfassung des CFP von guter Qualität (einschließlich ETDRS sieben modifizierte Felder oder vier Weitwinkelfelder, um die Einstufung der DR und die Beurteilung der Netzhaut zu ermöglichen) und andere Bildgebungsmodalitäten</li> </ul> <p><b>Generelle Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, die eines der folgenden generellen Ausschlusskriterien erfüllten wurden nicht in die Studie aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Derzeit unbehandelter Diabetes mellitus oder zuvor unbehandelte Patienten, die eine orale oder injizierbare antidiabetische Medikation innerhalb von drei Monaten vor Tag 1 initiierten</li> <li>• Vorgeschichte einer Allergie oder Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Aflibercept und einen seiner Hilfsstoffe, Fluorescein oder andere für die Studienbehandlung vorgeschriebene Bestandteile (z. B. Desinfektionsmittel, Anästhetika usw.; weitere Einzelheiten finden Sie im Apothekenhandbuch), die nicht behandelbar sind</li> <li>• Schwere allergische Reaktion oder anaphylaktische Reaktion auf ein biologisches Arzneimittel in der Vorgeschichte oder bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil von Faricimab oder gegen Aflibercept-Injektionen, Behandlungsverfahren der Studie, Dilatationstropfen oder eines der Anästhetika und antimikrobiellen Präparate, die von einem Patienten während der Studie verwendet werden</li> <li>• Aktive Krebserkrankung innerhalb der letzten 12 Monate mit Ausnahme eines angemessen behandelten Karzinoms in situ des Gebärmutterhalses, Nicht-Melanom-Hautkarzinom und Prostatakrebs mit einem Gleason Score von <math>\leq 6</math> und einem stabilen prostataspezifischen Antigen seit <math>&gt; 12</math> Monaten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische Behandlung bei Verdacht auf oder bei aktiver systemischer Infektion. Eine fortlaufende prophylaktische Antibiotikatherapie kann akzeptabel sein, muss aber mit dem medizinischen Betreuer besprochen werden</li> <li>• Nierenversagen, das eine Nierentransplantation, Hämodialyse oder Peritonealdialyse erfordert oder eine Niereninsuffizienz, die voraussichtlich eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie erforderlich macht</li> <li>• Eine Anamnese anderer Erkrankungen, anderer nicht-diabetischer Stoffwechselstörungen, eines körperlichen Untersuchungsbefundes, eines historischen oder aktuellen klinischen Laborbefundes, der einen begründeten Verdacht auf eine Erkrankung gibt, die eine Kontraindikation für die Anwendung von Faricimab oder Aflibercept ist oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte oder den Patienten einem hohen Risiko für Behandlungskomplikationen aussetzt</li> <li>• Unkontrollierter Blutdruck (definiert als systolischer Wert von &gt; 180 mmHg und /oder diastolischer Wert von &gt; 100 mmHg während sich der Patient im Ruhezustand befindet). Wenn der erste Messwert eines Patienten diese Werte überschreitet, kann ein zweiter Messwert am selben Tag oder an einem anderen Tag während des Screening-Zeitraums ermittelt werden. Wenn der Blutdruck des Patienten durch blutdrucksenkende Medikamente kontrolliert wird, sollte der Patient diese Medikamente mindestens 30 Tage vor Tag 1 ununterbrochen einnehmen</li> <li>• Schlaganfall (zerebraler vaskulärer Unfall) oder Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor Tag 1 der Studie</li> <li>• Schwangerschaft oder Stillend oder das Vorhaben, während des Studienzeitraums schwanger zu werden. Gebärfähige Frauen müssen einen negativen Urin-Schwangerschaftstest innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung haben. Wenn der Urin-Schwangerschaftstest positiv ist, muss dies durch einen Serum-Schwangerschaftstest bestätigt werden.</li> <li>• 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 der Studie beinhaltet</li> <li>• Verabreichung von systemischen proangiogenen Behandlungen, wie VEGF-basierte Therapien für die periphere oder koronare Ischämie (z. B. Ischämie der Extremitäten oder Myokardinfarkt) innerhalb von drei Monaten oder fünf Halbwertszeiten vor Tag 1 der Studie</li> <li>• Unfähigkeit zur Einhaltung von Studien- oder Nachsorgeverfahren</li> <li>• Erfordernis der kontinuierlichen Anwendung jeglicher Medikamente und Behandlungen, die als verbotene Therapie benannt sind wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Systemische anti-VEGF-Therapie</li> <li>○ Systemische Medikamente, für die bekannt ist, dass sie Makula Ödeme induzieren können (Fingolimod, Tamoxifen)</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ IVT anti-VEGF-Therapie (andere als die Studienmedikamente Faricimab oder Aflibercept) im Studienauge</li> <li>○ IVT, periokular (subtenon), Steroidimplantate (d. h. Ozurdex<sup>®</sup>, Illuvien<sup>®</sup>) oder chronische topische okulare Kortikosteroide im Studienauge</li> <li>○ Behandlung mit Visudyne<sup>®</sup> im Studienauge</li> <li>○ Verabreichung von Mikropuls- und fokalem oder Grid-Laser im Studienauge</li> <li>○ Andere experimentelle Therapien (ausgenommen solche, die Vitamine und Mineralien enthalten)</li> </ul> <p><b>Okulare Ausschlusskriterien für das Studienauge</b></p> <p>Patienten, die eines der folgenden Ausschlusskriterien für das Studienauge erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoch-Risiko proliferative DR (PDR) im Studienauge unter Verwendung der folgenden Hoch-Risiko PDR Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jede vitreale oder präretinale Hämorrhagie</li> <li>○ Neovaskularisation an anderer Stelle <math>\geq 1/2</math> Papillenfläche innerhalb eines Bereichs, der den mydriatische ETDRS-7-Felder bei der klinischen Untersuchung oder der CFP entspricht</li> <li>○ Neovaskularisation an der Papille <math>\geq 1/3</math> Papillenfläche bei klinischer Untersuchung</li> </ul> </li> <li>• Traktive Netzhautablösung, präretinale Fibrose, vitreomakuläre Traktion oder epiretinale Membran mit Beteiligung der Fovea oder Störung der Makulaarchitektur im Studienauge, wie vom CRC bewertet</li> <li>• Aktive Rubeose</li> <li>• Unkontrolliertes Glaukom</li> <li>• Vorgeschichte einer Netzhautablösung oder eines Makula Lochs (Stadium drei oder vier)</li> <li>• Aphakie oder Implantation einer Intraokularlinse der vorderen Kammer</li> <li>• IVT anti-VEGF-Behandlung innerhalb von drei Monaten vor Tag 1 (gilt für Patienten deren Studienaugen zuvor mit IVT anti-VEGF-Mitteln behandelt wurden) oder ein IVT anti-VEGF-Mittel am Studienauge vor Tag 1 erhalten haben (gilt für Patienten, die behandlungsnaiv sind)</li> <li>• Behandlung mit panretinaler Photokoagulation (PRP) innerhalb von drei Monaten vor Tag 1</li> <li>• Makula-Laser (fokal, Gitter oder Mikropuls) innerhalb von drei Monaten vor Tag 1</li> <li>• Jegliche Kataraktoperation oder Behandlung von Komplikationen einer Kataraktoperation mit Steroiden oder Yttrium-Aluminium-Granat (YAG)-Laser-Kapsulotomie innerhalb von drei Monaten vor Tag 1</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jede andere intraokulare Operation (z. B. Hornhauttransplantation, Glaukomfiltration, Pars plana-Vitrektomie, Hornhauttransplantation oder Strahlentherapie)</li> <li>• Jegliche IVT oder periokulare (subtenone) Kortikosteroidbehandlung innerhalb von sechs Monaten vor dem Tag 1</li> <li>• Jegliche Verwendung von medikamentösen intraokularen Implantaten, einschließlich Ozurdex<sup>®</sup>, innerhalb von sechs Monaten vor dem Tag 1</li> <li>• Jegliche Verwendung von Iluvien<sup>®</sup> Implantaten zu jeder Zeit vor Tag 1</li> <li>• Behandlung anderer Netzhauterkrankungen, die zu einem Makulaödem führen können</li> </ul> <p><b>Okulare Ausschlusskriterien für das Nicht-Studienauge</b></p> <p>Patienten, die das folgende Ausschlusskriterium für das Nicht-Studienauge erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht funktionsfähiges Nicht-Studienauge, definiert als entweder: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ BCVA von Handbewegung oder schlechter</li> <li>○ Nicht-Vorhandensein des Nicht-Studienauges (d. h. monokular)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien für beide Augen</b></p> <p>Patienten, die eines der folgenden Ausschlusskriterien für eines der beiden Augen erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Verabreichung von IVT-Faricimab in eines der beiden Augen</li> <li>• Jegliche Vorgeschichte von einer idiopathischen oder immunvermittelten Uveitis an einem der beiden Augen</li> <li>• Aktive okulare Entzündung oder vermutete oder aktive okulare oder periokulare Infektion in einem der beiden Augen an Tag 1</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien für gleichzeitige okulare Erkrankungen</b></p> <p>Patienten, die die folgenden Ausschlusskriterien in Bezug auf gleichzeitige Augenerkrankungen erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche aktuelle oder frühere Augenerkrankung außer DMÖ, die die Beurteilung der Makula beeinträchtigen oder das zentrale Sehen im Studienauge beeinträchtigen könnten (z. B. choroidale Neovaskularisation, altersabhängige Makuladegeneration, retinaler Venenverschluss, Uveitis, angioide Streifen, Histoplasmose, aktives oder inaktives Cytomegalovirus, pathologische Myopie, Netzhautablösung, Netzhautembolie, Makulatraktion, Makulaforamen und andere)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation								
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Jegliche aktuelle Augenerkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes derzeit zu einem irreversiblen Sehkraftverlust aufgrund einer anderen Ursache als DMÖ am Studienauge führt oder beitragen könnte (z. B. foveale Atrophie, foveale Fibrose, Pigmentanomalien, dichte subfoveale harte Exsudate oder andere nicht-retinale Erkrankungen)</li> </ul>								
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Diese klinische Studie wird weltweit von der F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz, gesponsert. Sie kann jedoch in einzelnen Ländern von den lokalen Tochtergesellschaften von Roche durchgeführt werden, einschließlich Genentech, Inc. In den Vereinigten. 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. Drei zentrale Auslesezentren wurden für die maskierte okulare Bild-Analyse und -Speicherung eingesetzt. 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. Das 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> <p><b>Globale Studienpopulation</b></p> <p>Patienten wurden an 179 Studienzentren in weltweit 16 Ländern/Regionen eingeschlossen.</p> <p>Anzahl der pro Land/Region rekrutierten und randomisierten Patienten mit der Anzahl der Zentren in Klammern:</p> <p>Bulgarien 28 (5), Deutschland 5 (5), Frankreich 6 (4), Israel 41 (5), Italien 18 (6), Japan 60 (27), Mexiko 25 (4), Österreich 9 (4), Peru 15 (4), Polen 101 (8), Russische Föderation 15 (3), Slowakei 29 (3), Spanien 27 (9), Türkei 6 (3), Ungarn 52 (6), Vereinigte Staaten 503 (83)</p>								
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Dosierung und Art der Anwendung</b></p> <p>Die in drei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1 randomisierten Patienten erhielten die in nachfolgender Tabelle beschriebene Therapie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Arm</th> <th>Bezeichnung</th> <th>Behandlung</th> <th>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 <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation			
		A	Faricimab Q8W	6,0 mg-IVT- Faricimab- Injektionen	Q4W bis zu Woche 20 Q8W bis zu Woche 96 Finale Studienvisite zu Woche 100
		B	Faricimab PTI	6,0 mg-IVT- Faricimab- Injektionen	Q4W bis mind. Woche 12, gefolgt von PTI- Dosierung bis zu Woche 96, Finale Studienvisite zu Woche 100
		C	Komparator Aflibercept Q8W	2,0 mg-IVT- Aflibercept	Q5W bis zu Woche 16, gefolgt von Q8W- Injektionen bis zu Woche 96, finale Studienvisite zu Woche 100
<p><u>Faricimab Q8W (Arm A)</u></p> <p>Patienten, die in Behandlungsarm A randomisiert wurden, erhalten geplant nach Studienprotokoll 15 IVT-Injektionen 6,0 mg Faricimab während des 96-wöchigen Behandlungszeitraums. Die Behandlung besteht geplant aus 6 initialen IVT-Injektionen (6,0 mg Faricimab Q4W bis Woche 20), gefolgt von 9 rhaltungsinjektionen (6,0 mg Faricimab Q8W zwischen Woche 24 und Woche 96).</p> <p><u>Faricimab PTI (Arm B)</u></p> <p>Die Anzahl von IVT-Faricimab Injektionen, die den Patienten im PTI-Arm verabreicht werden, variiert, aber geplant nach Studienprotokoll werden mindestens 10 IVT-Injektionen 6,0 mg Faricimab während des 96-wöchigen Behandlungszeitraums verabreicht. Dies beinhaltet mindestens 4 initiale IVT-Injektionen (6,0 mg Faricimab Q4W bis Woche 12), gefolgt von mindestens 6 Erhaltungsinjektionen (6,0 mg Faricimab zwischen Woche 16 und Woche 96).</p> <p><u>Aflibercept Q8W (Arm C)</u></p> <p>Patienten, die in Behandlungsarm C randomisiert wurden, erhielten 15 IVT-Injektionen 2,0 mg Aflibercept während des 96-wöchigen Behandlungszeitraums. Die Behandlung besteht gemäß Studienprotokoll geplant aus 5 initialen IVT-Injektionen (2,0 mg Aflibercept Q4W bis Woche 16), gefolgt von 10 Erhaltungsinjektionen (2,0 mg Aflibercept Q8W zwischen Woche 20 und Woche 96).</p>					

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle drei Behandlungsarme (Faricimab Q8W, Faricimab PTI und Aflibercept Q8W) behalten die Q4W-Studienvisiten während der 100-wöchigen Studiendauer bei.</p> <p><u>Scheinbehandlung</u></p> <p>Um die Maskierung der randomisierten Behandlungsarme zu erhalten, wurde bei den Patienten in allen drei Behandlungsgruppen eine Scheinbehandlung bei den entsprechenden 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.</p> <p><u>Behandlungsplan für Patienten im PTI-Arm</u></p> <p>Die Entscheidungen über das Dosierungsintervall des Studienmedikaments im PTI-Arm wurden automatisch vom IxRS automatisch auf der Grundlage des in diesem Abschnitt beschriebenen Algorithmus berechnet. Visiten zur Dosierung des Studienmedikaments sind Visiten, bei denen ein Patient Faricimab erhalten sollte.</p> <p>Patienten, die in den PTI-Arm (Arm B) randomisiert wurden, wurden mit Faricimab in einem Q4W Dosierungsintervall bis mindestens zum Visite in Woche 12 oder einer späteren Visite behandelt, wenn die CST den vordefinierten Referenz-CST-Schwellenwert (CST &lt; 325 µm für Spectralis SD-OCT oder &lt; 315 µm für Cirrus SD-OCT oder Topcon SD-OCT), wie vom CRC festgelegt entspricht. Die Referenz-CST und Referenz BCVA (wie in nächsten Abschnitt erläutert wird bei den Visiten zur Dosierung des Studienmedikaments vom IxRS für die Entscheidung über das Dosierungsintervall des Medikaments verwendet.</p> <p><i>Intervall für die Gabe des Studienmedikaments:</i></p> <p>Das IxRS konnte das Dosierungsintervall des Studienmedikaments in 4-Wochen-Schritten bis zu einem Maximum von alle 16 Wochen (Q16W) und ein Minimum von Q4W einstellen. Der IxRS-Algorithmus für die Entscheidung über das Behandlungsintervall basiert auf der relativen Veränderung der CST und der absoluten Veränderung der BCVA im Vergleich zur Referenz-CST bzw. BCVA.</p> <p>Analog zu den Armen A und C erhielten die Patienten, die in den PTI-Arm (Arm B) randomisiert wurden eine Scheinbehandlung bei Studienvisiten, wenn sie nicht mit Faricimab behandelt wurden.</p> <p>Nachdem die initiale Referenz-CST eines Patienten festgelegt wurde, wurde das Dosierungsintervall des Studienmedikaments um 4 Wochen auf ein initiales Dosierungsintervall von Q8W durch das IxRS verlängert. Ab diesem Zeitpunkt wurde das Dosierungsintervall</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verlängert, reduziert oder beibehalten, basierend auf den Beurteilungen, die bei den Visiten zur Dosierung des Studienmedikaments vorgenommen wurden. Die folgende Abbildung skizziert den Algorithmus, der von IxRS für die Intervallentscheidung verwendet wird. Der Algorithmus basiert auf der relativen Veränderung des CST und BCVA im Vergleich zum Referenz-CST und Referenz-BCVA.</p> <div data-bbox="630 537 1220 896" style="text-align: center;"> </div> <p>Alle Vergleiche wurden in Bezug auf die Referenz-CST und die Referenz-BCVA durchgeführt. Das IxRS bestimmt das Dosierungsintervall für das Studienmedikament anhand der CST- und BCVA-Daten, die bei den Visiten zur Verabreichung des Studienmedikaments erhoben wurden.</p> <p>*Referenzwert CST: der CST-Wert, wenn die anfänglichen CST-Schwellenwert-Kriterien erfüllt sind. Die Referenz-CST wird angepasst, wenn die CST gegenüber der vorherigen Referenz-CST bei zwei aufeinanderfolgenden Dosierungen des Studienmedikaments um 10% abnimmt und die erhaltenen Werte innerhalb von 30 µm liegen. Der bei der letzten Visite ermittelte CST-Wert gilt als neuer Referenz-CST-Wert, und gilt ab sofort für diese Visite.</p> <p>** Referenzwert für die BCVA: der Mittelwert der drei besten BCVA-Werte, die bei einer früheren Visite zur Verabreichung des Studienmedikaments erzielt wurden.</p> <p><i>Das Intervall wird um 4 Wochen verlängert:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn sich der CST Wert um <math>\leq 10\%</math> erhöht oder reduziert, ohne eine assoziierte <math>\geq 10</math>-BCVA-Buchstaben-Abnahme</li> </ul> <p><i>Das Intervall wird beibehalten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn sich der CST Wert um <math>&gt; 10\%</math> reduziert oder</li> <li>• Der CST Wert sich um <math>\leq 10\%</math> erhöht oder reduziert, mit einer assoziierten <math>\geq 10</math>-BCVA-Buchstaben-Abnahme oder</li> <li>• Der CST Wert zwischen <math>&gt; 10\%</math> und <math>\leq 20\%</math> liegt ohne eine assoziierte <math>\geq 5</math>-BCVA-Buchstaben-Abnahme</li> </ul> <p><i>Das Intervall wird um 4 Wochen reduziert:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn sich der CST-Wert zwischen <math>&gt; 10\%</math> und <math>\leq 20\%</math> erhöht, mit einer assoziierten <math>\geq 5</math>- bis <math>&lt; 10</math>-BCVA-Buchstaben-Abnahme oder</li> <li>• Der CST-Wert sich um <math>&gt; 20\%</math> erhöht, ohne dass damit eine Abnahme der BCVA um <math>\geq 10</math>-BCVA-Buchstaben verbunden ist</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Das Intervall wird um 8 Wochen reduziert:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn sich der CST Wert um &gt; 10 % erhöht mit einer assoziierten <math>\geq 10</math>-BCVA-Buchstaben Abnahme</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	<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 Studienziel</u> war die Beurteilung der Wirksamkeit von IVT-Injektionen mit der 6,0 mg-Dosis Faricimab auf die BCVA-Resultate im Vergleich zu Aflibercept anhand des primären Endpunktes:</p> <p><u>Primäres Zielkriterium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der BCVA (gemessen auf der ETDRS-Tafel bei einer Anfangsentfernung von vier Metern) gegenüber Baseline zu Jahr 1<sup>c</sup></li> </ul> <p><u>Wichtigstes sekundäres Zielkriterium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer <math>\geq 2</math>-stufigen diabetischen Retinopathie Schweregrad (DRS) Verbesserung gegenüber Baseline auf dem ETDRS DRSS zu Woche 52</li> </ul> <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der BCVA (gemessen auf der ETDRS-Tafel bei einer Anfangsentfernung von vier Metern) gegenüber Baseline über die Zeit</li> <li>• Anteil der Patienten, mit einem Gewinn von <math>\geq 15</math>, <math>\geq 10</math>, <math>\geq 5</math> oder <math>\geq 0</math> Buchstaben in der BCVA gegenüber Baseline über die Zeit und zu Jahr 1<sup>c</sup></li> <li>• Anteil der Patienten, die einen Verlust von <math>\geq 15</math>, <math>\geq 10</math> oder <math>\geq 5</math> Buchstaben in der BCVA gegenüber Baseline im Laufe der Zeit und zu Jahr 1<sup>c</sup> vermeiden</li> <li>• Anteil der Patienten, mit einem Gewinn von <math>\geq 15</math> Buchstaben im Vergleich zu Baseline oder die eine BCVA <math>\geq 84</math> Buchstaben über die Zeit und zu Jahr 1<sup>c</sup> erreichen</li> <li>• Anteil der Patienten, mit einem BCVA Snellen-Äquivalent von 20/40 (BCVA/ETDRS <math>\geq 69</math> Buchstaben) oder besser über die Zeit und zu Jahr 1<sup>c</sup></li> <li>• Anteil der Patienten mit einem BCVA Snellen-Äquivalent von 20/200 (BCVA/ETDRS <math>\leq 38</math> Buchstaben) oder schlechter über die Zeit und zu Jahr 1<sup>c</sup></li> <li>• Anteil der Patienten mit einer <math>\geq 2</math>-stufigen DRS Verbesserung gegenüber Baseline auf dem ETDRS DRSS über die Zeit und zu Woche 52</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer <math>\geq 3</math>-stufigen DRS Verbesserung gegenüber Baseline auf dem ETDRS DRSS über die Zeit und zu Woche 52</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer <math>\geq 4</math>-stufigen DRS Verbesserung gegenüber Baseline auf dem ETDRS DRSS über die Zeit</li> <li>• Anteil der Patienten, die über die Zeit eine neue PDR entwickeln</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die zu Woche 52 eine neue PDR entwickeln</li> <li>• Anteil der Patienten, die über die Zeit eine Hochrisiko PDR entwickeln</li> <li>• Anteil der Patienten, die zu Woche 52 eine Hochrisiko PDR entwickeln</li> <li>• Anteil der Patienten im PTI-Behandlungsarm mit einem Q4W, Q8W, Q12W oder Q16W Behandlungsintervall zu Woche 52, zu Woche 96 und über die Zeit</li> <li>• Anteil der Patienten im PTI-Behandlungsarm zu Woche 52, die ein Q12W oder Q16W Behandlungsintervall erreichen, ohne eine Reduktion des Injektionsintervalls unter Q12W</li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline in CST zu Woche 52<sup>c</sup></li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline in CST über die Zeit</li> <li>• Anteil der Patienten ohne DMÖ (CST &lt; 325 µm für Spectralis SD-OCT) über die Zeit und zu Woche 52<sup>c</sup></li> <li>• Anteil der Patienten ohne intraretinale Flüssigkeit über die Zeit und zu Woche 52<sup>d</sup></li> <li>• Anteil der Patienten ohne subretinale Flüssigkeit über die Zeit und zu Woche 52<sup>d</sup></li> <li>• Anteil der Patienten ohne intraretinale und subretinale Flüssigkeit im Laufe der Zeit und zu Woche 52<sup>d</sup></li> <li>• Anteil der Patienten mit „Netzhauttrockenheit“ („retinal dryness“) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Netzhauttrockenheit ist definiert per CST, wenn sie aufgrund der Abwesenheit von qualitativer Flüssigkeitskompartmentsmessungen in OCT (erreichen eines CST &lt; 280 µm) angenommen wird</li> </ul> </li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline im NEI VFQ-25 Composite Score über die Zeit und zu Woche 52</li> </ul> <p><u>Zielkriterien der Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz und Schwere von okularen UE</li> <li>• Inzidenz und Schwere von nicht-okularen UE</li> </ul> <p><u>Explorative Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer ≥ 2-stufigen, einer ≥ 3-stufigen und einer ≥ 4-stufigen DRS Verschlechterung von Baseline auf ETDRS DRSS über die Zeit</li> <li>• Anteil der Patienten, die eine Vitrektomie oder eine PRP (dargestellt als zwei separate Ergebnisse) während des ersten Jahres erhalten haben</li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline in der Makulafläche und in der gesamten Netzhautfläche<sup>e</sup> der ischämischen Nicht-Perfusion (Kapillarverlust) über die Zeit</li> <li>• Anteil der Patienten ohne ischämische Nicht-Perfusion (Kapillarverlust) in der Makula und in der gesamten Netzhautfläche<sup>e</sup> über die Zeit</li> <li>• Veränderung der vaskulären Leckage in der Makula und in der gesamten Netzhautfläche<sup>e</sup> gegenüber Baseline über die Zeit</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Auflösung der vaskulären Leckage in der Makula und in der gesamten Netzhautfläche<sup>e</sup> über die Zeit</li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline in Gefäßdichte in dem oberflächlichen Kapillarplexus zu Woche 52</li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline in der Gefäßdichte in dem tiefen Kapillarplexus zu Woche 52</li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline in der Fläche der fovealen avaskulären Zone zu Woche 52</li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline des neurosensorischen CST über die Zeit</li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline im gesamten Makulavolumen über die Zeit</li> <li>• Veränderung in den NEI VFQ-25 Subskalen Nahsicht, Fernsicht und Probleme beim Autofahren gegenüber Baseline über die Zeit</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer <math>\geq 4</math>-Punkte Verbesserung Baseline im NEI VFQ-25 Composite Score über die Zeit</li> </ul> <p data-bbox="628 869 1050 898"><u>Pharmakokinetische (PK)-Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma-Konzentration von Faricimab über die Zeit</li> </ul> <p data-bbox="628 994 975 1023"><u>Immunogenetische Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein von ADA während der Studie gegenüber dem Vorhandensein von ADA zu Baseline</li> <li>• Zusammenhang zwischen dem ADA Status und der Wirksamkeit, Sicherheit oder pharmakokinetischen Endpunkten</li> </ul> <p data-bbox="628 1227 1394 1285"><u>Explorative pharmakokinetische, pharmakodynamische und Biomarker Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konzentration von Biomarkern der Angiogenese- und Entzündung im Kammerwasser (optional) zu Baseline und über die Zeit und deren Korrelation mit pharmakokinetischen und/oder primären und sekundären Endpunkten zu Baseline und über die Zeit</li> <li>• Zusammenhang zwischen Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik, Immunogenität oder anderen Biomarker Endpunkten und genetischen Polymorphismen an Loci, einschließlich, aber nicht beschränkt auf VEGF-A und Ang-2</li> <li>• Zusammenhang zwischen der Baseline anatomischer Messungen und der Veränderung in BCVA oder anderen Endpunkten (z. B. die Frequenz der Gabe des Studienmedikaments) über die Zeit</li> <li>• Zusammenhang zwischen anatomischen Messungen und der Sehschärfe</li> <li>• Zusammenhang zwischen ausgewählten Kovariaten und Plasma oder Kammerwasser (optional) Konzentration oder pharmakokinetischen Parametern für Faricimab</li> <li>• Kammerwasser (optional) und Glaskörper (optional) Konzentration von Faricimab über die Zeit</li> <li>• Zusammenhang zwischen Pharmakokinetik von Faricimab und der Konzentration von freiem VEGF-A und freiem Ang-2 im</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kammerwasser (optional), Plasma, und/oder Glaskörper (optional) über die Zeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetik von Faricimab und die Veränderung in BCVA oder anderen Endpunkten (z. B. anatomische Marker) über die Zeit</li> </ul> <p>Analog zur primären Analyse wurden für die finale Analyse die genannten Endpunkte zu Jahr 2 (gemittelt über die Wochen 92, 96 und 100) und/oder über die Zeit für eine aktualisierte Analyse definiert.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Im Protokoll-Amendment v3 vom 20. Juni 2019 wurden folgende Zielkriterien verändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt „Veränderung der CST über die Zeit gegenüber Baseline“ wurde dahingehend präzisiert, dass er die „Veränderung der CST im Vergleich zu Baseline nach 1 Jahr“ umfasst (Abschnitt 2, Tabelle 1).</li> <li>• Es wurde ein exploratives Wirksamkeitsziel hinzugefügt, um die Wirksamkeit von Faricimab auf anatomische Ergebnisse mittels SD-OCT zu untersuchen und den bereits bestehenden Endpunkten der Veränderung der neurosensorischen CST und des Gesamtvolumens der Makula über die Zeit zu entsprechen (Abschnitt 2, Tabelle 1).</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Gemäß Protokoll war die Randomisierung von insgesamt 900 auswertbaren Patienten (300 pro Behandlungsarm) geplant. Nach CSR wurden insgesamt 940 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei 315 Patienten in Arm A (Faricimab Q8W), 313 Patienten in Arm B (Faricimab PTI) und 312 Patienten in Arm C (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 900 Patienten aufzunehmen.</p> <p>Eine Stichprobengröße von etwa 300 Patienten in jedem Arm bietet mehr als 90 % Power, um die Nicht-Unterlegenheit von Faricimab gegenüber Aflibercept (paarweise Vergleiche zwischen dem aktiven Komparator und jedem der Faricimab-Arme) in der ITT-Population unter Verwendung einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von vier Buchstaben und unter den folgenden Annahmen nachzuweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardabweichung (SD, standard deviation) von elf Buchstaben für die Veränderung der BCVA gegenüber Baseline gemittelt über Woche 48, Woche 52 und Woche 56</li> <li>• Zweistichproben-<i>t</i>-Test</li> <li>• 1,25 % einseitige Fehlerrate vom Typ I</li> <li>• 10 % Abbrecherquote</li> </ul> <p>Wenn man davon ausgeht, dass 75–90 % der rekrutierten Patienten behandlungsfrei sind, werden etwa 225–270 behandlungsnaive Patienten pro Arm rekrutiert. Eine Stichprobengröße von 225–270 Patienten pro Arm bietet eine Aussagekraft von mehr als 80 %, um eine</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Überlegenheit von 3,5 Buchstaben von Faricimab gegenüber Aflibercept (paarweise Vergleiche zwischen dem aktiven Komparator und den beiden Faricimab-Armen) in der behandlungsfreien Population unter Verwendung derselben SD-, Test- und Dropout-Annahmen und einer zweiseitigen Typ-I-Fehlerrate von 2,5 % nachzuweisen.</p> <p>Darüber hinaus bietet eine Stichprobengröße von etwa 300 Patienten pro Arm mehr als 80 % Power, um eine 3-Buchstaben-Überlegenheit von Faricimab gegenüber Aflibercept (paarweise Vergleich zwischen dem aktiven Komparator und jedem der Faricimab-Arme) in der ITT Population, unter den gleichen SD-, Test- und Dropout-Annahmen wie oben und einer zweiseitigen Typ-I-Fehlerrate von 2,5 % nachzuweisen.</p> <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 genommen, so dass Wirksamkeitsanalysen mit einem familienweisen Signifikanzniveau von 0,0496 durchgeführt werden (siehe Abschnitt 3.3). Es wird nicht erwartet, dass sich diese Typ-I-Fehleranpassung die Stichprobengröße oder die Aussagekraft auswirken.</p> <p>Das Studienprotokoll sieht vor, dass der Sponsor die Stichprobengröße vor Abschluss der Rekrutierung inverteckter 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>
<b>7b</b>	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><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"> <li>• 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</li> <li>• Der Prüfer oder der Sponsor entscheidet im besten Interesse des Patienten</li> <li>• Schwangerschaft</li> </ul> <p>Der Hauptgrund für den Abbruch der Studienbehandlung sollte auf dem entsprechenden eCRF dokumentiert werden. Patienten, die die Studienbehandlung vorzeitig abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und durften die Studienbehandlung nicht wiederaufnehmen. Sie sollten jedoch nachdrücklich ermutigt werden, ihre Studienteilnahme fortzusetzen und so viele Studiensitzungen wie möglich zu absolvieren, wobei der Schwerpunkt auf den Sitzungen in Woche 48, 52, 56 und 100 liegt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<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"> <li>• Widerruf der Zustimmung durch den Patienten</li> <li>• Abbruch der Studie oder Schließung des Zentrums</li> <li>• Jeder medizinische Zustand, der nach Ansicht des Prüfers die Sicherheit des Patienten gefährden könnte, wenn er oder sie die Studie fortsetzt</li> <li>• Der Prüfer oder der Sponsor entscheidet im besten Interesse des Patienten</li> <li>• Nichteinhaltung des Prüfplans durch den Patienten, definiert als Nichteinhaltung der Anforderungen des Prüfplans, wie durch den Prüfer oder Sponsor festgestellt</li> </ul> <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 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 abbrechen. Gründe für die Beendigung der Studie konnten unter anderem die folgenden sein:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Auftreten oder der Schweregrad von UE in dieser oder anderen Studien deutet auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko für Patienten hin</li> <li>• Die Patientenrekrutierung ist nicht zufriedenstellend</li> </ul> <p>Der Sponsor wird den Prüfer benachrichtigen, wenn er beschließt, die Studie abzubrechen.</p> <p><u>Abbruch der Studie an einem Zentrum</u></p> <p>Der Sponsor hatte das Recht, ein Zentrum jederzeit zu schließen. Gründe für die Schließung eines Zentrums konnten unter anderem die folgenden sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Übermäßig langsame Rekrutierung</li> <li>• Schlechte Befolgung des Protokolls</li> <li>• Ungenaue oder unvollständige Datenerfassung</li> <li>• Nichteinhaltung des Leitfadens des Internationalen Harmonisierungsrates (ICH, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Human Use) für Gute Klinische Praxis (GCP, Good Clinical Practice)</li> <li>• Keine Studienaktivität (d. h. alle Patienten haben die Studie abgeschlossen und alle Verpflichtungen wurden erfüllt)</li> </ul>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	<p><b>Zuweisung der Behandlung</b></p> <p>Nach Einholung der schriftlichen Einverständniserklärung erhielten alle Patienten eine Screening Nummer, die durch ein Interactive Voice Response System (IxRS) zugewiesen wurde. Ein Patient musste alle Zulassungskriterien erfüllen, bevor er über das IxRS randomisiert wurde. Als Teil des Screening Prozesses wertete das CRC die CFP und SD-OCT-Bilder aus, um eine objektive, verblindete Bewertung der Eignung der Patienten zu ermitteln. Nachdem alle Zulassungsbedingungen für die Patienten bestätigt wurden, griffen die Mitarbeiter vor Ort am ersten Tag der Untersuchung auf das IxRS zu, um eine Patientenidentifikationsnummer zu erhalten (eine von der Screening Nummer getrennte Nummer). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf einen der drei Behandlungsarme der Studie randomisiert (Faricimab Q8W, Faricimab PTI 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 Studienvisite).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm A: Faricimab, 6,0 mg IVT, Q8W (n = 315)</li> <li>• Arm B: Faricimab, 6,0 mg IVT, PTI (n = 313)</li> <li>• Arm C: Aflibercept, 2,0 mg IVT, Q8W (n = 312)</li> </ul>
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p><b>Methodik der Behandlungszuweisung</b></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,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		es sei denn, der Prüfarzt hielt das andere Auge für geeigneter für die Behandlung in der Studie.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierung mit permutierten Blöcken</b></p> <p>Es wurde ein stratifiziertes permutiertes Block Randomisierungsschema verwendet, um ein 1:1:1 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"> <li>• Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score (<math>\geq 64</math> Buchstaben vs. <math>\leq 64</math> Buchstaben)</li> <li>• Vorherige IVT anti-VEGF-Behandlung (ja vs. keine).</li> <li>• Geografische Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und Rest der Welt)</li> </ul>
<b>9</b>	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 waren gegenüber der Behandlungszuweisung der Patienten maskiert, 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 Datenkoordinationszentrum (iDCC, Independent data coordinating center) und des iDMC sowie ein interner Demaskierungsstatistiker (diese Person gehört zur Demaskierungsgruppe des Sponsors und befolgte die Standardarbeitsverfahren des Sponsors, um die Umsetzung des Randomisierungsschemas zu überprüfen).</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 1:1:1 auf einen der drei Behandlungsarme der Studie randomisiert (Faricimab Q8W, Faricimab PTI 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>
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die	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 unabhängige Patientenidentifikationsnummer zu und randomisierte sie im Verhältnis 1:1:1 auf einen der drei

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Behandlungsarme. Das IxRS wies den Patienten das dem Behandlungsarm entsprechende zu verwendende Behandlungskit zu.
<b>11</b>	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 Maskierungsanforderungen dieser Studie zu erfüllen.
<b>11a</b>	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><b>a) Verblindung der Patienten</b></p> <p>Die Patienten waren während der Studie und bis zum Abschluss der Studie hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet, bis der Sponsor ankündigte, dass die Verblindung der Studie aufgehoben werden konnte.</p> <p><b>b) Verblindung derjenigen, die die Intervention durchführten</b></p> <p><u>Studienleiter (Principal Investigator)</u></p> <p>Der Studienleiter war ein Netzhautspezialist (oder ein gleichwertiger Spezialist in Ländern außerhalb der USA) und musste eine maskierte Rolle einnehmen, da er oder sie die gesamte Durchführung der Studie an seinem Zentrum beaufsichtigten musste und für die Behandlungszuweisung der Patienten maskiert sein musste. Darüber hinaus konnte der Studienleiter jede andere verblindete Rolle übernehmen, für die er qualifiziert war, 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 Spezialist in Ländern außerhalb der USA). Darüber hinaus konnten Augenärzte, die eine mindestens zweijährige Facharztausbildung in Augenheilkunde abgeschlossen haben (oder gleichwertig in Ländern außerhalb der USA) nach Genehmigung des Sponsors die Rolle des behandelnden Arztes übernehmen. Der behandelnde Arzt/die behandelnden Ärzte der/die die Studienbehandlung verabreichte(n) (Faricimab/Aflibercept oder Scheinbehandlung), führte(n) auch die Sehtests nach der Behandlung durch (Fingerzählen und gegebenenfalls Handbewegungs- und/oder Lichtwahrnehmungstests) und behandelten UE, die während oder kurz nach der Verabreichung der Studienbehandlung auftraten. Die Person in dieser Rolle hat jedoch nicht den Ursprung der UE bewertet, sondern dafür war der verblindete begutachtende Arzt zuständig. Der behandelnde Arzt hat auch die Messung des intraokularen Drucks (IOP, Intraocular pressure) nach der Behandlung sowie die optimale Entnahme von Kammerwasser durchgeführt. Darüber hinaus konnte der qualifizierte behandelnde Arzt bei der Durchführung des</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Screenings und der 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 Aufgaben 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 Prüfsentren 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. Die qualifizierte(n) unverblindete(n) Assistenten konnten mit der Messung des IOP nach der IVT-Injektion beauftragt werden. Wenn die Prüfstation 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><b>c) Verblindung derjenigen, die die Zielgrößen beurteilten</b></p> <p><u>Begutachtender Arzt</u></p> <p>Mindestens ein Prüfarzt, der ein Netzhautspezialist war (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</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden.. Der begutachtende Arzt beurteilte auch die Ursache aller UE, 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 wurde 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 oder den VA-Werten früherer Patientensichten und hat lediglich Zugriff auf die Refraktionsdaten des Patienten aus früheren Untersuchungen. Der BCVA Prüfer durfte keine anderen Aufgaben im Zusammenhang mit der direkten Patientenversorgung wahrnehmen.</p> <p><b>Zahl der unverblindeten Mitarbeiter pro Standort</b></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 das Prüfzentrum einen Apotheker einsetzte, konnte diese Person zusätzlich zu dem verblindeten Personal im Prüfzentrum gehören.</p>
<b>11b</b>	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 Q8W</u></p> <p>Die Behandlung bestand aus sechs initialen IVT-Injektionen (6,0 mg Faricimab Q4W bis Woche 20), gefolgt von neun Erhaltungsinjektionen (6,0 mg Faricimab Q8W zwischen Woche 24 und Woche 96).</p> <p><u>Faricimab PTI</u></p> <p>Die Behandlung bestand aus mindestens 4 initialen IVT-Injektionen (6,0 mg Faricimab Q4W bis Woche 12), gefolgt von mindestens sechs</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhaltungsinjektionen (6,0 mg Faricimab zwischen Woche 16 und Woche 96).</p> <p><u>Aflibercept Q8W</u></p> <p>Die Behandlung bestand aus 5 IVT-Injektionen zu Beginn (2,0 mg Aflibercept Q4W bis Woche 16), gefolgt von 10 Erhaltungsinjektionen (2,0 mg Aflibercept Q8W zwischen Woche 20 und Woche 96).</p> <p>Alle drei Behandlungsarme (Faricimab Q8W, Faricimab PTI und Aflibercept Q8W) behielten die Q4W-Studienvisiten während der 100-wöchigen Studiendauer bei.</p> <p><u>Scheininjektionen</u></p> <p>Um die Maskierung der randomisierten Behandlungsarme zu erhalten, wurde bei Patienten aller drei 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 während der gesamten Scheinbehandlung leer. 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><u>Prä- und Post-Behandlung</u></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"> <li>• Anästhesie durch Proparacain- oder Tetracain-basierte Mittel</li> <li>• Anästhesie durch subkonjunktivale Injektion von Lidocain</li> <li>• Anästhesie durch Lidocain-Gel</li> </ul> <p><u>Folgende Post-Behandlungen wurden durchgeführt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antimikrobielle Augentropfen, die in das Studienauge eingeträufelt werden</li> <li>• Fingerzähltest (<math>\pm</math> 15 Minuten) Handbewegungs- und Lichtwahrnehmungstests</li> <li>• IOP-Messungen nach der Behandlung (30/<math>\pm</math> 15 Minuten)</li> </ul>
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Wirksamkeitsanalysen</b></p> <p>Die primären und sekundären Wirksamkeitsanalysen basieren auf der ITT-Population und der behandlungsnaiven Population (TN), sofern nicht anders angegeben. Sowohl für die ITT-Population als auch für die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>TN Population werden die Patienten nach jener Behandlung gruppiert, der sie bei der Randomisierung zugeordnet wurden. Zusätzliche Analysen auf der Grundlage der Per-Protocol-Population werden auch für den primären und den wichtigsten sekundären Endpunkt durchgeführt.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, werden die Analysen der Wirksamkeitsmessungen nach dem BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score zu Beginn der Studie (64 Buchstaben oder besser vs. 63 Buchstaben oder schlechter), einer vorherigen IVT anti-VEGF-Therapie (ja vs. nein) und der geografischen Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und der Rest der Welt) stratifiziert. Es werden die im IxRS erfassten Stratifikationsfaktoren verwendet.</p> <p>Kontinuierliche Endpunkte werden mit einem MMRM-Modell analysiert. Binäre sekundäre Endpunkte werden unter Verwendung einer stratifizierten Schätzung für binomiale Proportionen ausgewertet. Die Schätzer und KI werden für den Mittelwert (bei kontinuierlichen Variablen) oder den Anteil (bei binären Variablen) für jeden der drei Behandlungsarme sowie für die Differenz der Mittelwerte oder Anteile zwischen den paarweisen Vergleichen des aktiven Komparators Aflibercept (Q8W) und jeder der Faricimab Arme (Q8W oder PTI) angegeben.</p> <p><b>Primäre Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die Veränderung der BCVA gegenüber Baseline, gemittelt über die Wochen 48, 52 und 56. Der BCVA-Ergebniswert basiert auf der ETDRS-VA-Tafel die bei einer initialen Entfernung von 4 Metern gemessen wurde.</p> <p>Die primären Vergleiche sind die paarweisen Vergleiche zwischen dem aktiven Vergleichspräparat (Aflibercept Q8W) und jedem der Faricimab-Arme (Q8W und PTI). Zusätzliche Analysen, die auf der Per-Protokoll-Population basieren, werden ebenfalls durchgeführt.</p> <p><b>Testung der Hypothese und Kontrolle des Fehlers 1. Art</b></p> <p>Für die beiden Faricimab-Arme (Q8W und PTI) werden die folgenden drei Hypothesen für jede Behandlungsgruppe separat auf einem Gesamtsignifikanzniveau von <math>\alpha = 0,0496</math> unter Verwendung eines grafik-basierten Testverfahrens (99, 100) getestet, um die Gesamtfehlerrate 1. Art zu kontrollieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-Unterlegenheit von Faricimab verglichen mit Aflibercept Q8W in der ITT Population</li> <li>• Überlegenheit von Faricimab verglichen mit Aflibercept Q8W in der behandlungsnativen Population</li> <li>• Überlegenheit von Faricimab verglichen mit Aflibercept Q8W in der ITT Population</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Reihenfolge, in der die Hypothesentests für den primären Endpunkt durchgeführt werden, ist in der folgenden Abbildung dargestellt, wobei die Pfeile die Richtung der <math>\alpha</math>-Verbreitung angeben. Wenn alle Tests für eine Behandlungssequenz positiv ausfallen, wird <math>\alpha/2</math> an den Anfang der anderen Behandlungssequenz übertragen, die mit einem Signifikanzniveau von <math>\alpha = 0,0496</math> getestet wird. Die Nichtunterlegenheit wird mit der Hälfte des in der folgenden Abbildung dargestellten Signifikanzniveaus einseitig getestet.</p> <div data-bbox="639 607 1214 1032" style="text-align: center;"> <p>The diagram illustrates the testing sequence for three populations: Non-inferiority Overall Population, Superiority Treatment-naïve Population, and Superiority Overall Population. For each population, there are two parallel paths: one for Q8W and one for PTI. In the Non-inferiority Overall Population, the initial test is at <math>\alpha/2</math>. If it fails, <math>\alpha/2</math> is transferred to the other sequence. In the Superiority Overall Population, the initial test is at 0. If it fails, <math>\alpha/2</math> is transferred to the other sequence. In the Superiority Treatment-naïve Population, the initial test is at 0. If it fails, <math>\alpha/2</math> is transferred to the other sequence. The flowchart shows the transfer of <math>\alpha/2</math> from the failed non-inferiority test to the superiority test of the other sequence.</p> </div> <p>PTI = personalized treatment interval, Q8W = alle 8 Wochen  <math>\alpha = 0,0496</math></p> <p>Die Nicht-Unterlegenheits-Tests für den Faricimab-Q8W-Arm und den Faricimab-PTI-Arm im Vergleich mit dem Aflibercept-Q8W-Arm werden mit einer Nichtunterlegenheitsgrenze von vier Buchstaben durchgeführt. Für jede Faricimab-Gruppe (Q8W oder PTI) werden die Nullhypothese, <math>H_0: \mu^{\text{Faricimab}} - \mu^{\text{Aflibercept}} \leq -4</math> Buchstaben, und die Alternativhypothese, <math>H_a: \mu^{\text{Faricimab}} - \mu^{\text{Aflibercept}} &gt; -4</math> Buchstaben, getestet, wobei <math>\mu^{\text{Faricimab}}</math> die erwartete Veränderung der BCVA gegenüber Baseline gemittelt über die Wochen 48, 52 und 56 für die Behandlungsgruppe (Faricimab Q8W oder PTI) und <math>\mu^{\text{Aflibercept}}</math> die erwartete Veränderung der BCVA gegenüber Baseline gemittelt über die Wochen 48, 52 und 56 für die aktive Vergleichsgruppe (Aflibercept Q8W) ist.</p> <p><b>Analysemethoden</b></p> <p>Die primäre Analyse wird mit Hilfe eines MMRM-Modells durchgeführt. Das Modell umfasst die Veränderung der BCVA in Woche 4–56 vo Baseline als abhängige Variable und die kategoriellen Kovariaten Behandlungsgruppe, Visite, Behandlungs-Visite Gruppeninteraktion sowie die kontinuierlichen Variablen BCVA-Baseline und Randomisierungsstratifizierungsfaktoren als feste Effekte.</p> <p>Die Vergleiche zwischen den einzelnen Faricimab-Armen und dem Aflibercept-Q8W-Arm erfolgen unter Verwendung eines composite contrast über die Wochen 48, 52 und 56. Das MMRM-Modell geht von einer unstrukturierten Kovarianzstruktur aus. Bei Konvergenzproblemen mit dem Modell, kann stattdessen eine heterogene, symmetrische oder eine AR(1)-Kovarianzstruktur wie im SAP vorgegeben, angepasst werden können. Anzumerken ist, dass alle</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>MMRM-Analysen für die primären und kontinuierlichen sekundären Endpunkte sowie für die Subgruppenanalysen eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwenden, mit Ausnahme der folgenden Subgruppenanalysen, bei denen es aufgrund der geringen Stichprobengröße Konvergenzprobleme gab und die mit einer AR(1)-Kovarianzstruktur durchgeführt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der BCVA im Studienauge gegenüber Baseline, gemittelt über die Wochen 48, 52 und 56: MMRM-Methode, Subgruppe Asien (Region), TN-Population</li> <li>• Veränderung der BCVA im Studienauge gegenüber Baseline, gemittelt über die Wochen 48, 52 und 56: MMRM-Methode, Baseline DRS &gt; 53 ETDRS DR Schweregradskala (DRSS) Subgruppe, TN-Population</li> </ul> <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 oder Snellen-Daten (bewertet durch ETDRS BCVA-Test mit vorheriger Refraktion, erhoben von einem unmaskierten, zertifizierten ETDRS-BCVA-Prüfer, oder von einem nicht zertifizierten, erfahrenen ETDRS-BCVA-Prüfer). Ungültige BCVA-Daten (fehlerhaft durchgeführte BCVA-Tests) 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><b>Sensitivitätsanalysen</b></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 dem COVID-19-bezogenen Zwischenereignis zensiert und mit der letzten verfügbaren Beobachtung nach der Baseline Beobachtung vor dem interkurrenten COVID-19-Ereignis imputiert.</p> <p><b>Ergänzende Analysen</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für Vergleiche des primären Wirksamkeitsendpunkts werden eine Reihe von zusätzlichen Analysen durchgeführt, um ein besseres Verständnis der Behandlungseffekte zu erhalten:</p> <p>a) Per-Protocol-Analyse: 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. Diese Analyse wird nur für die Bewertung der Nichtunterlegenheit durchgeführt.</p> <p>b) Analyse unter Anwendung der Treatment policy strategy für alle interkurrenten Ereignisse: 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: 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: Für die Kovarianzanalyse (ANCOVA) werden die gleichen Populationen, interkurrenten 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 48, 52 und 56 in Bezug auf die Veränderung des BCVA-Scores gegenüber Baseline (wenn mindestens eine Bewertung verfügbar ist, wird der Durchschnitt der nicht fehlenden Beurteilungen verwendet; BCVA 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 jeder Faricimab-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppe und dem aktiven Komparator unter Verwendung einer trunkierten Verteilung, bei der Patienten mit dem schlechtesten Ergebnis trunkiert werden, zu bewerten. 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 mit einem ANCOVA-Modell wird 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><b>Nicht-Unterlegenheitsgrenze</b></p> <p>Die Prüfung der Nicht-Unterlegenheitshypothese für den primären Endpunkt der Veränderung der BCVA im Vergleich zur BCVA Baseline, gemittelt über die Wochen 48, 52 und 56, wird unter Verwendung einer 4-Buchstaben Nicht-Unterlegenheitsgrenze durchgeführt, die auf den DMÖ-Zulassungsstudien VISTA und VIVID zu Aflibercept basiert. In diesen Studien wurde Aflibercept mit einer Lasertherapie als Kontrolle verglichen. Die 4-Buchstaben-Nichtunterlegenheitsgrenze bewahrt behält etwa 50 % des geringsten geschätzten Vorteils von Aflibercept gegenüber der Kontrolle in beiden VISTA- und VIVID-Studien einzeln bei.</p> <p>An der VISTA-Studie nahmen 466 Patienten in den Vereinigten Staaten teil und an der VIVID-Studie nahmen 406 Patienten in Europa, Japan und Australien teil. In Woche 52 der VISTA-Studie verbesserten sich Patienten, die 2,0 mg Aflibercept Q8W erhielten gegenüber Baseline um 10,7 Buchstaben, im Vergleich zu 0,2 Buchstaben bei Patienten in der Kontrollgruppe. Die entsprechenden Ergebnisse aus der VIVID-Studie ergab eine Verbesserung von 10,7 Buchstaben für Aflibercept gegenüber 1,2 Buchstaben für die Kontrollgruppe.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<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><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p>Der wichtigste sekundäre Endpunkt ist der Anteil der Patienten mit einer 2-stufigen Verbesserung des DR-Schweregrades auf dem ETDRS DRSS in Woche 52 gegenüber Baseline.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte sind in Item 6a dieser Tabelle gelistet.</p> <p><b>Testung der Hypothese und Kontrolle des Fehlers 1. Art</b></p> <p>Tests für den wichtigsten sekundären Endpunkt werden für jeden Faricimab-Vergleich durchgeführt, bei dem die Nicht-Unterlegenheit des primären Endpunkts im entsprechenden Behandlungsarm im Vergleich zu Aflibercept Q8W erreicht wird. Die Tests werden sequenziell mit einem 0,05-Signifikanzniveau in der folgenden Reihenfolge durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-Unterlegenheit von Faricimab verglichen mit Aflibercept in der ITT Population, mit einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 10 %</li> <li>• Überlegenheit von Faricimab verglichen mit Aflibercept in der behandlungsnaiven Population</li> <li>• Überlegenheit von Faricimab verglichen mit Aflibercept in der ITT Population</li> </ul> <p>Anzumerken ist, dass die Nichtunterlegenheit einseitig bei der Hälfte des festgelegten Signifikanzniveaus getestet wurde. Wenn die untere 97,52 %-Konfidenzgrenze für den Unterschied in den adjustierten Proportionen für die Behandlungsgruppe (Faricimab Q8W oder PTI) und der aktiven Vergleichsgruppe (Aflibercept Q8W) größer als -10 % war, dann wurde die betreffende Faricimab-Behandlungsgruppe (Q8W oder PTI) als nicht unterlegen gegenüber Aflibercept angesehen.</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 (64 Buchstaben oder besser vs. 63 Buchstaben oder schlechter), vorherige IVT anti-VEGF-Therapie (ja vs. nein), und geografische Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und der Rest der Welt) unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichte (102, 103) geschätzt. KI des Anteils der Patienten in jeder Behandlungsgruppe und der Gesamtdifferenz der Anteile zwischen den Behandlungsgruppen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden unter Verwendung der Normal-Approximation der gewichteten Proportionen berechnet (101). Die Überlegenheit wird gegebenenfalls mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach den Randomisierungsstratifikationsfaktoren getestet. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten aus Asien wurden die Regionen Asien und der Rest der Welt zur Berechnung der gewichteten Cochran-Mantel-Haenszel-Schätzungen und für die Cochran-Mantel-Haenszel-Analysen kombiniert. Die Analyse basierte auf beobachteten Daten, fehlende ETDRS DRSS-Bewertungen wurden nicht imputiert.</p> <p><b>Ergänzende Analysen</b></p> <p>Die folgenden zusätzlichen Analysen werden für den wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt, um ein besseres Verständnis der Behandlungswirkung zu erhalten:</p> <p>a) Per-Protocol-Analyse:</p> <p>Die Per-Protocol-Analyse folgt denselben interkurrenten Ereignissen, demselben Umgang mit interkurrenten Ereignissen und der Analysemethode wie für den wichtigsten sekundären Endpunkt mit der Ausnahme, dass die Analyse auf der Per-Protocol-Population basiert. Patienten mit größeren Protokollabweichungen, die sich auf die Wirksamkeitsbewertung oder das Behandlungsintervall auswirkten, unabhängig davon, ob sie mit COVID-19 zusammenhängen oder nicht, werden von der Analyse ausgeschlossen. Diese Analyse wird nur für die Bewertung der Nicht-Unterlegenheit durchgeführt.</p> <p>b) Analyse unter Verwendung einer composite strategy für nicht-COVID-19-bezogene interkurrente Ereignisse:</p> <p>Die Populationen und die Analysemethode sind dieselben wie für den wichtigsten sekundären Endpunkt mit der Ausnahme, dass eine composite strategy verfolgt wurde, bei der bei Patienten mit einem interkurrenten Ereignis vor Woche 52, das nicht auf COVID-19 zurückzuführen ist, so bewertet werden, dass von einem Nicht-Erreichen einer <math>\geq 2</math>-stufigen Verbesserung des DRS gegenüber Baseline auf dem ETDRS DRSS zu Woche 52 (Behandlungsversagen) ausgegangen wird. Patienten mit COVID-19-bedingten interkurrenten Ereignissen werden nach dem interkurrenten Ereignis zensiert.</p> <p>c) Analyse unter Verwendung der Treatment policy strategy für alle interkurrenten Ereignisse:</p> <p>Die Analysemethode, die Populationen und die Definition von interkurrenten Ereignissen sind die gleichen wie für den wichtigsten sekundären Endpunkt. Allerdings folgen alle interkurrenten Ereignisse einer Treatment policy strategy, bei der alle beobachteten Werte unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses genutzt werden.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>d) Analyse unter Verwendung einer hypothetischen Strategie für alle interkurrenten Ereignisse:</p> <p>Die Analysemethode, die Populationen und die Definition von interkurrenten Ereignissen sind die gleichen wie für den wichtigsten sekundären Endpunkt. Allerdings folgen alle interkurrenten Ereignisse einer hypothetischen Strategie, bei der alle Werte nach dem Auftreten des interkurrenten Ereignisses zensiert werden.</p> <p><b>Zusätzliche sekundäre und explorative Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p>Die binären sekundären Endpunkte werden unter Verwendung des Estimands, der Analysemethode und Datenverarbeitungsregeln, die denen für den wichtigsten sekundären Endpunkt entsprechen, sowie unter Verwendung der deskriptiven Statistik nach Zensierung der Beobachtungen nach COVID-19 verbundenen interkurrenten Ereignissen analysiert.</p> <p>Die kontinuierlichen sekundären Endpunkte werden unter Verwendung des Estimands, der Analysemethode und den Regeln für die Datenverarbeitungsregeln, die denen für den primären Endpunkt entsprechen sowie unter Verwendung der deskriptiven Statistik nach Zensierung der Beobachtungen nach COVID-19 bezogenen interkurrenten Ereignissen analysiert.</p> <p>Die nach einem Jahr gemessenen Endpunkte entsprechen den Veränderungen gegenüber Baseline, gemittelt über die Wochen 48, 52 und 56.</p> <p>Explorative Endpunkte werden mit Hilfe der deskriptiven Statistik zusammengefasst, welche Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spanne für kontinuierliche Endpunkte sowie absolute und relative Häufigkeiten für kategorische Endpunkte umfasste. Patienten mit COVID-19-bezogenen interkurrenten Ereignissen werden nach dem interkurrenten Ereignis zensiert.</p> <p>Zusätzliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte und explorative Wirksamkeitsendpunkte werden in SAP-Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 beschrieben.</p> <p><b>Sicherheitsanalysen</b></p> <p>Die Sicherheitsanalysen werden auf der Grundlage der Safety-Evaluable Population durchgeführt.</p> <p>Die Sicherheit wird anhand einer deskriptiven Zusammenfassung der okularen und systemischen (nichtokularen) 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.</p> <p>Zum Zeitpunkt der primären Analyse werden Zusammenfassungen zur Sicherheit auf der Grundlage der vollständigen Daten der Woche 56 in der Safety-Evaluable Population zusammengefasst. Darüber hinaus werden Zusammenfassungen für laufende Sicherheitsdaten (nach Woche 56 und bis zu einem einzigen festgelegten klinischen Stichtag)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in der Safety-Evaluable Population sicherheitsrelevanten Population erstellt. Zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse werden Zusammenfassungen zur Sicherheit auf der Grundlage der kumulativen Daten der Woche 100 in der Safety-Evaluable Population erstellt.</p> <p>Die Baseline für Sicherheitsanalysen ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Exposition gegenüber dem Studienmedikament.</p> <p><b>Exposition des Studienmedikaments</b></p> <p>Die Exposition gegenüber dem Studienmedikament (Anzahl der Verabreichungen des Studienmedikaments und Dauer der Behandlung) wird nach Behandlungsgruppen für das Studienauge 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"> <li>• Datum des Abbruchs der Behandlung oder Datum des Abschlusses der Studienbehandlung</li> <li>• Der Datenschnitt für die Analyse</li> </ul> <p>Vor Randomisierung begonnene sowie begleitende systemische Medikamente, okulare Medikamente für das Studienauge und okulare Medikamente für das Nicht-Studienauge werden getrennt nach Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p> <p><b>Unerwünschte Ereignisse</b></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 Sicherheitsanalysen 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 Startdatum zum Teil fehlt, werden als behandlungsbedingte Ereignisse betrachtet, wenn der Monat (falls aufgezeichnet) und das Jahr im oder nach dem Monat und Jahr des Beginns der Studienbehandlung auftritt.</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 folgende Ereignisse vorgelegt. Darüber hinaus werden gegebenenfalls auch grafische Darstellungen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingeschlossen. Bei okularen UE werden die Ereignisse am Studienauge und am Nicht-Studienauge getrennt zusammengefasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Okulare UE und SUE</li> <li>• Nicht-okulare UE und SUE</li> <li>• UE von besonderem Interesse nach der folgenden Definition: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fälle potenzieller arzneimittelinduzierter Leberschäden, die in Verbindung mit einer erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) in Kombination mit entweder erhöhtem Bilirubin oder klinischer Gelbsucht, definiert durch „Hy’s Gesetz“ auftreten</li> <li>○ Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch das Studienmedikament</li> <li>○ Sehkraft-bedrohende UE</li> </ul> </li> <li>• UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führen</li> <li>• Behandlungsbedingte okulare UE und SUE, wie vom Prüfer bestimmt</li> <li>• Extern bewertete APTC-Ereignisse</li> <li>• Intraokulare Entzündung (IOI, Intraocular inflammation)</li> <li>• Gefäßverschlusserkrankung der Netzhaut</li> <li>• Tod</li> </ul> <p>Okulare UE, nicht-okulare UE und SUEs werden zusätzlich nach Schweregrad ausgewertet. 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"> <li>• 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</li> <li>• Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Stoffes durch das Studienmedikament, wie unten definiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jeder Organismus, jedes Virus oder infektiöse Partikel (z. B. Prionprotein, das 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.</li> </ul> </li> <li>• Sehkraft-bedrohende UE: Ein UE gilt als sehkräftbedrohend und sollte umgehend gemeldet werden, wenn sie eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sie verursacht eine Abnahme der VA-Punktzahl um <math>\geq 30</math> Buchstaben (im Vergleich zur letzten Bewertung der VA vor der letzten Bewertung), die länger als 1 Stunde andauert.</li> <li>○ Sie erfordert einen chirurgischen oder medizinischen Eingriff (d. h. konventionelle Chirurgie, Vitrektomie, Glaskörperentnahme oder Biopsie mit IVT-Injektion von</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Antiinfektiva, Laser oder Netzhautkryopexie mit Gas oder Medikamenten), um einen dauerhaften Verlust des Sehvermögens zu verhindern.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sie ist mit einer schweren intraokularen Entzündung (IOI, intraocular inflammation) verbunden (d. h. Endophthalmitis, 4+ Vorderkammerzellen/-flimmern oder 4+ Vitritis; siehe Protokoll, Abschnitt 5.3.5 und Anhang 3 für IOI-Bewertungsskalen).</li> </ul> <p>Alle oben aufgeführten sehkraftbedrohenden UE werden als SUE gemeldet, wobei die Ursache (falls bekannt) des Ereignisses als primärer Ereignisbegriff angegeben wurde.</p> <p><b>Okulare Bewertungen</b></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"> <li>• Intraokularer Druck</li> <li>• Spaltlampenuntersuchung</li> <li>• Indirekte Ophthalmoskopie</li> </ul> <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. Zusätzlich wurde eine Graphik der pre-dose IOP über die Zeit erstellt. 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 Netzhautrisses oder einer Netzhautablösung, wie bei der Ophthalmoskopie festgestellt, wird tabellarisch erfasst.</p> <p><b>Labordaten</b></p> <p>Die Labordaten werden nur zu Studienbeginn und in Woche 56 erhoben (Abschnitt 4.5.7 des Protokolls Version 3). Die Laborwerte werden nach Behandlungsgruppen und Zeitpunkten in Form von deskriptiven Zusammenfassungen zusammengefasst.</p> <p><b>Vitalparameter</b></p> <p>Die Vitalparameter werden beim Screening, bei der Randomisierung und in Woche 100 oder bei der Visite zur vorzeitigen Beendigung der Studie erhoben. Diese Daten können zur Interpretation einiger Nebenwirkungen herangezogen werden, eine allgemeine Zusammenfassung ist nicht geplant.</p> <p><b>Pharmakokinetische (PK)-Analysen</b></p> <p>Die PK-Analysen werden an der PK-auswertbaren Population durchgeführt. Einzelne Faricimab-Konzentrationen im Plasma und Kammerwasser werden nach Behandlungsarm mit zusammenfassenden Statistiken aufgelistet. Mittlere</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Faricimab-Konzentrationen im Plasma und im Kammerwasser werden gegen die Zeit aufgetragen.</p> <p>Ein nichtlinearer Modellierungsansatz mit gemischten Effekten (mit NONMEM-Software (104) 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 basierend 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><b>Pharmakodynamische (PD)-Analysen</b></p> <p>Die PD-Analysen werden auf der Grundlage der Safety-Evaluable Population durchgeführt. PD-Biomarker und die Veränderung gegenüber Baseline (absolute oder prozentuale 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 (BCVA), die CST, freies VEGF-A und freies Ang-2 im Kammerwasser wird anhand eines Längsschnittmodells untersucht und Ergebnisse werden getrennt berichtet. 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><b>Immunogenitätsanalysen</b></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</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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 Sicherheit, Wirksamkeit, PK und Biomarker wird anhand von deskriptiven Statistiken analysiert und berichtet.</p> <p><b>Biomarker Analysen</b></p> <p>Biomarker-Analysen werden auf der Grundlage der für die Sicherheit auswertbaren Population durchgeführt.</p> <p>Es werden Analysen durchgeführt, um Biomarker zu identifizieren, die das Ansprechen auf Faricimab vorhersagen, mit dem Fortschreiten der Krankheit in Verbindung stehen, mit einer Anfälligkeit für das Auftreten von UE verbunden sind, Hinweise auf die Aktivität von Faricimab liefern oder das Wissen und Verständnis der Krankheitsbiologie verbessern können.</p> <p><b>Analyse der Japan-Erweiterungskohorte</b></p> <p>Es wurde erwartet, dass die Patientenrekrutierung in Japan länger dauern würde; daher wurde ein spezieller Rekrutierungsplan für Japan aufgestellt; die optionale Japan-Erweiterungskohorte wurde jedoch nicht durchgeführt. Alle japanischen Patienten, die während der globalen Rekrutierungsphase der Studie aufgenommen wurden, wurden in die primäre Analyse der Studie einbezogen. Die Analysen der Japan-Erweiterungskohorte sollten alle Patienten, die in Japan während der globalen Rekrutierungsphase und in der Japan-Erweiterungskohorte rekrutiert wurden umfassen.</p> <p>Die optionale Japan-Erweiterungskohorte wurde jedoch nicht durchgeführt.</p> <p><b>Finale Analysen (Jahr 2)</b></p> <p>Für die Analysen zu Jahr 2 wurden die selben Änderungen der geplanten Analysen, wie im primären CSR beschrieben, vorgenommen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das Studienprotokoll und der SAP wurden seit dem primären CSR nicht aktualisiert.</p> <p>Folgende generelle Entscheidungen wurden für die Analysen zu Jahr 2 getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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> <li>• Für die Wirksamkeitsendpunkte wurde die TN-Population nur für die BCVA, CST und DR Endpunkte analysiert</li> <li>• Für die BCVA- und CST-Endpunkte zu Jahr 1 (definiert als Durchschnitt der Wochen 48, 52 und 56) in der primären Analyse wurden die entsprechenden Endpunkte zu Jahr 2 definiert als der Durchschnitt der Wochen 92, 96 und 100.</li> <li>• Die Dosierungsintervalle für den Faricimab-PTI-Arm wurden nur bis zur Studienvisite in Woche 96 dargestellt, da Woche 96 die letzte Visite war, bei dem die Dosierungsfrequenz ausgewertet wurde.</li> <li>• Für die Wirksamkeitsanalyse wurden Subgruppen Forest-Plots für BCVA zu Jahr 2 und DRSS-Verbesserung in Woche 96 erstellt, aber keine separaten Tabellen erstellt</li> <li>• KIs für die Wirksamkeitsendpunkte sind 2-seitig und definiert auf dem 95,04 % Level</li> </ul> <p>Um die verlängerte Wirkdauer von Faricimab besser beschreiben zu können, wurden zusätzlich die folgenden Outputs erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten im PTI-Arm, die ein Behandlungsintervall von Q12W oder Q16W erreichten ohne Verringerung des Injektionsintervalls unter Q12W in Woche 96 in der ITT- und TN-Population</li> <li>• Anteil der Patienten im PTI-Arm, die ein Behandlungsintervall von Q12W oder Q16W erreichten und abschlossen ohne Verringerung des Injektionsintervalls unter Q12W in Woche 96 in der ITT- und TN-Population</li> <li>• Anteil der Patienten im PTI-Arm, die ein Behandlungsintervall von Q16W erreichten ohne Verringerung des Injektionsintervalls unter Q16W in Woche 96 in der ITT- und TN-Population</li> <li>• Anteil der Patienten im PTI-Arm, die ein Behandlungszyklus von Q16W erreichten und abschlossen ohne Verringerung des Injektionsintervalls unter Q12W in Woche 96 in der ITT- und TN-Population</li> </ul> <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</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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 okulare UE, schwerwiegende okulae UE, AESI, IOI-Ereignisse, ATE-Ereignisse 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"> <li>• UE mit COVID-19 assoziiert bis Woche 100</li> <li>• UE von bestätigtem oder vermuteten COVID-19 Infektionen bis Woche 100</li> <li>• UE mit COVID-19 assoziiert, die zum Tod führten</li> <li>• UE mit COVID-19 assoziiert, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten</li> <li>• UE mit COVID-19 assoziiert, die zum Abbruch der Studie führten</li> </ul> <p><b>Analysepopulationen</b></p> <p>Die in diesem Abschnitt verwendeten Analysepopulationen, wie z. B. die ITT-Population, basieren auf Patienten, die während der globalen Zulassungsphase eingeschlossen wurden, und schließen, sofern nicht anders angegeben die Japan-Erweiterungskohorte aus.</p> <p><b>ITT-Population</b></p> <p>Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden. Für Analysen, die auf dieser Patientenpopulation basieren, werden die Patienten nach der Behandlung gruppiert, die bei der Randomisierung zugewiesen wurde.</p> <p><b>Behandlungsnaive Population</b></p> <p>Die behandlungsnaive Population ist definiert als alle Patienten, die an der Studie teilnehmen und die vor Tag 1 keine IVTanti-VEGF-Arzneimittel am Studienauge erhalten haben. Für Analysen, die sich auf diese Patientenpopulation beziehen, werden die Patienten nach der Behandlung gruppiert, die bei der Randomisierung zugewiesen wurde.</p> <p><b>Per-Protocol Population</b></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, welche sich auf die Bewertung der Wirksamkeit oder die Bestimmung des Behandlungsintervalls auswirken, vorliegt. Für Analysen, die sich auf diese</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patientenpopulation beziehen, werden die Patienten nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung wie folgt gruppiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn die einzige aktive Behandlung, die ein Patient am Studienauge erhält, Aflibercept ist, wird die Behandlungsgruppe des Patienten Aflibercept Q8W sein.</li> <li>• Wenn die einzige aktive Behandlung, die ein Patient am Studienauge erhält, Faricimab ist und der Patient zu einem der Faricimab-Arme randomisiert wurde, entspricht die Behandlungsgruppe des Patienten der randomisierten Behandlungsgruppe; Andernfalls ist die Behandlungsgruppe des Patienten Faricimab Q8W.</li> <li>• Wenn ein Patient eine Kombination verschiedener aktiver Behandlungen (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge erhält, wird die Behandlungsgruppe des Patienten wie die randomisierte Behandlungsgruppe sein.</li> </ul> <p><b>Safety-Evaluable Population</b></p> <p>Die Safety-Evaluable Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine IVT-Injektion der aktiven Studienbehandlung (Faricimab oder Aflibercept) erhalten haben. Für Analysen, die auf dieser Patientenpopulation basieren werden die Patienten nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung wie folgt eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn die einzige aktive Behandlung, die ein Patient am Studienauge erhält, Aflibercept ist, wird die Behandlungsgruppe des Patienten Aflibercept Q8W sein.</li> <li>• Wenn die einzige aktive Behandlung, die ein Patient am Studienauge erhält, Faricimab ist und der Patient zu einem der Faricimab-Arme randomisiert wurde, entspricht die Behandlungsgruppe des Patienten der randomisierten Behandlungsgruppe. Andernfalls ist die Behandlungsgruppe des Patienten Faricimab Q8W.</li> <li>• Wenn ein Patient eine Kombination verschiedener aktiver Behandlungen (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge erhält, wird die Behandlungsgruppe des Patienten wie die randomisierte Behandlungsgruppe sein.</li> </ul> <p><b>Population mit auswertbarer Pharmakokinetik</b></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 analog zur PP- und Safety-Evaluable Population nach tatsächlich erhaltener Behandlung gruppiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn die einzige aktive Behandlung, die ein Patient am Studienauge erhält, Aflibercept ist, wird die Behandlungsgruppe des Patienten Aflibercept Q8W sein.</li> <li>• Wenn die einzige aktive Behandlung, die ein Patient am Studienauge erhält, Faricimab ist und der Patient zu einem der Faricimab-Arme randomisiert wurde, entspricht die Behandlungsgruppe des Patienten der randomisierten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppe; Andernfalls ist die Behandlungsgruppe des Patienten Faricimab Q8W.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn ein Patient eine Kombination verschiedener aktiver Behandlungen (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge erhält, wird die Behandlungsgruppe des Patienten wie die randomisierte Behandlungsgruppe sein.</li> </ul> <p><b>Immunogenitätsanalysepopulation</b></p> <p>Die Population für die Immunogenitätsanalyse 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. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Zusätzliche Analysen</b></p> <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 Analysemethode 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><b>Subgruppenanalysen nach SAP/CSR</b></p> <p>Die folgenden Subgruppen werden im Hinblick auf den primären Wirksamkeitsendpunkt und den wichtigsten sekundären Endpunkt analysiert unter Anwendung derselben Methode wie oben für jeden jeweiligen Endpunkt beschrieben. Zur Zusammenfassung der Ergebnisse werden Forest plots erstellt. Die Subgruppenkategorien, die im SAP definiert waren, werden kombiniert, wenn es keine ausreichende Repräsentation einer spezifischen Subpopulation gibt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline BCVA (<math>\geq 64</math> Buchstaben und <math>\leq 63</math> Buchstaben)</li> <li>• Geografische Region (U.S. und Kanada, Asien und Rest der Welt)</li> <li>• Vorherige IVT anti-VEGF-Therapie (Ja oder Nein)</li> <li>• Baseline DRS (<math>&lt; 47</math>, <math>47 - 53</math> und <math>&gt; 53</math> ETDRS DRSS)</li> <li>• Baseline HbA1c (<math>\leq 8\%</math> und <math>&gt; 8\%</math>)</li> <li>• Alter (<math>&lt; 65</math> Jahre und <math>\geq 65</math> Jahre)</li> <li>• Geschlecht (weiblich und männlich)</li> <li>• Ethnie (Kaukasisch, Schwarze oder Afroamerikaner, Asiatisch und andere)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Darüber hinaus wird der Anteil der Patienten mit einer DRS-Verbesserung um zwei, drei oder vier Stufen gegenüber dem ETDRS DRSS-Baseline mit der gleichen Methode zusammengefasst, wie für den wichtigsten sekundären Endpunkt beschrieben, sowie mit Hilfe der deskriptiven Statistik in den folgenden Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Baseline DRSS 47 oder schlechter</li> <li>• Patienten mit PDR (DRSS 61 oder schlechter) bei Baseline unabhängig davon, ob sie vor der Studie eine PRP hatten Patienten mit PDR (DRSS 61 oder schlechter) bei Baseline, die vor der Studie keine PRP hatten</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart unterhalb der Tabelle
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Insgesamt wurden 1532 Patienten gescreent, von denen 592 Patienten beim Screening ausgeschlossen wurden, weil sie die die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Die Hauptgründe für das Scheitern des Screenings waren: kein BCVA von 73 bis einschließlich 25 Buchstaben (20/40 bis 20/320), gleichzeitige Ausschlussdiagnosen wie traktive Netzhautablösung, präretinale Fibrose oder epiretinale Membran, die die Fovea betrifft oder die Makulaarchitektur im Studienauge stört und die Nichterfüllung des Kriteriums der Makulaverdickung als Folge eines DMÖ mit Beteiligung des Zentrums der Fovea.</p> <p>Anmerkung: Die Informationen zum Screening-Versagen basieren auf den im IxRS erhobenen Informationen.</p> <p><b>a) Randomisierte Patienten (n = 940)</b></p> <p>Eine Gesamtzahl von 940 Patienten mit einem DMÖ wurden nach einem stratifizierten Permuted-Block-Schema im Verhältnis 1:1:1 in die Studie randomisiert: 315 in den Faricimab-Q8W-Arm, 313 in den Faricimab-PTI-Arm und 312 in den Aflibercept-Q8W-Arm an 179 Standorten in 16 Ländern.</p> <p>Faricimab 6,0 mg Q8W: 315 Faricimab 6,0 mg PTI: 313 Aflibercept 2,0 mg Q8W: 312</p> <p><b>b) Behandelte Patienten (n = 937)</b></p> <p>Drei Patienten (zwei Patienten in der Faricimab Q8W-Gruppe und ein Patient in der Aflibercept Q8W-Gruppe) wurden randomisiert, erhielten aber keine Behandlung. Die Gründe das Patienten nicht behandelt wurden, waren der Widerruf der Einwilligung des Probanden und eine Protokollabweichung der Ausschlusskriterien (Studienauge: traktionelle Netzhautablösung, präretinale Fibrose oder epiretinale Membran) für die zwei Patienten im Faricimab-Q8W-Arm und eine</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Protokollabweichung von Ausschlusskriterien (jegliche Verwendung von medikamentösen intraokularen Implantaten innerhalb von sechs Monaten vor Tag 1) für den Patienten in der Aflibercept Q8W-Gruppe.</p> <p>Faricimab 6,0 mg Q8W: 313  Faricimab 6,0 mg PTI: 313  Aflibercept 2,0 mg Q8W: 311</p> <p><b>c) Berücksichtigte Population des primären Zielkriteriums:</b></p> <p><b>ITT Population (n = 940)</b>  Faricimab 6,0 mg Q8W: 315  Faricimab 6,0 mg PTI: 313  Aflibercept 2,0 mg Q8W: 312</p> <p><b>Safety-Evaluable Population (n = 937)</b>  Faricimab 6,0 mg Q8W: 313  Faricimab 6,0 mg PTI: 313  Aflibercept 2,0 mg Q8W: 311</p> <p><b>Per-Protocol Population (n = 714)</b>  Faricimab 6,0 mg Q8W: 236  Faricimab 6,0 mg PTI: 249  Aflibercept 2,0 mg Q8W: 229</p> <p><b>Behandlungsnaive Population (n = 725)</b>  Faricimab 6,0 mg Q8W: 238  Faricimab 6,0 mg PTI: 245  Aflibercept 2,0 mg Q8W: 242</p> <p><b>Pharmakokinetisch auswertbare Population (n = 934)</b>  Faricimab 6,0 mg Q8W: 313  Faricimab 6,0 mg PTI: 311  Aflibercept 2,0 mg Q8W: 310</p> <p><b>Immunogenitätsanalyse Population (n = 625)</b>  Faricimab 6,0 mg Q8W: 314  Faricimab 6,0 mg PTI: 311  Aflibercept 2,0 mg Q8W: 0</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten	<p><b>Patienten aus der ITT Population, die vorzeitig aus der Behandlung ausgeschieden sind</b></p> <p>Insgesamt brachen 151 Patienten (16,1 %) die Behandlung vorzeitig ab. Der Anteil in den Behandlungsarmen war vergleichbar mit 16,6 %</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>in Faricimab Q8W, 15,0 % in Faricimab PTI und 16,7 % im Aflibercept Q8W Arm.</p> <p><b>Patienten der ITT-Population, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind</b></p> <p>148 Patienten (15,7 %) schieden vorzeitig aus der Studie aus, wobei der Anteil in allen Behandlungsgruppen vergleichbar war.</p> <p><b>Faricimab 6,0 mg Q8W:</b> 52 (16,5 %)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückzug der Einwilligung durch Patienten: 12 (3,8 %)</li> <li>• Lost to Follow-up: 12 (3,8 %)</li> <li>• UE: 6 (1,9 %)</li> <li>• Tod: 16 (5,1 %)</li> <li>• Entscheidung des Arztes: 3 (1 %)</li> <li>• Fehlende Wirksamkeit: 0</li> <li>• Schwangerschaft: 0</li> <li>• Protokollabweichung: 1 (0,3 %)</li> <li>• Studie beendet durch Sponsor: 0</li> <li>• Andere: 2 (0,6 %)</li> </ul> <p><b>Faricimab 6,0 mg PTI:</b> 44 (14,1 %)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückzug der Einwilligung durch Patienten: 7 (2,2 %)</li> <li>• Lost to Follow-up: 9 (2,9 %)</li> <li>• UE: 6 (1,9 %)</li> <li>• Tod: 21 (6,7 %)</li> <li>• Entscheidung des Arztes: 0</li> <li>• Fehlende Wirksamkeit: 0</li> <li>• Schwangerschaft: 1 (0,3 %)</li> <li>• Protokollabweichung: 0</li> <li>• Studie beendet durch Sponsor: 0</li> <li>• Andere: 0</li> </ul> <p><b>Aflibercept 2,0 mg Q8W:</b> 52 (16,7 %)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückzug der Einwilligung durch Patienten: 19 (6,1 %)</li> <li>• Lost to Follow-up: 9 (2,9 %)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE: 5 (1,6 %)</li> <li>• Tod: 13 (4,2 %)</li> <li>• Entscheidung des Arztes: 1 (0,3 %)</li> <li>• Fehlende Wirksamkeit: 1 (0,3 %)</li> <li>• Schwangerschaft: 0</li> <li>• Protokollabweichung: 1 (0,3 %)</li> <li>• Studie beendet durch Sponsor: 0</li> <li>• Andere: 3 (1,0 %)</li> </ul> <p><b>Ausschluss aus der Safety-Evaluable Population (n = 3)</b></p> <p>Drei Patienten (zwei Patienten im Faricimab Q8W Arm und ein Patient im Aflibercept Q8W Arm) wurden randomisiert, aber nicht behandelt. Die Gründe dafür, dass diese Patienten nicht behandelt wurden, waren der Rückzug der Einwilligung durch den Probanden und eine Abweichung von den Ausschlusskriterien (Studienauge: traktionelle Netzhautablösung, präretinale Fibrose oder epiretinale Membran) für die zwei Patienten im Faricimab Q8W Arm und eine Protokollabweichung von Ausschlusskriterien (jegliche Verwendung von medikamentösen intraokularen Implantaten innerhalb von sechs Monaten vor Tag 1) für den Patienten im Aflibercept Q8W Arm</p> <p><b>Ausschluss aus der Per-Protocol-Population (n = 226)</b></p> <p>Insgesamt wurden 226 Patienten von der Per-Protocol-Population ausgeschlossen, da sich wesentliche Protokollabweichungen auf die Wirksamkeitsbewertung oder die Bestimmung des Behandlungsintervalls auswirkten.</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><b>Studienzeitraum</b></p> <p>Aufnahme des ersten Patienten in die Studie: 05.09.2018  Randomisierung des letzten Patienten in die Studie: 19.09.2019  Erster Datenschnitt: 20.10.2020  Zweiter Datenschnitt: 01.11.2021  Studienende: 03.09.2021 (Letzter Patient, letzte Visite)</p> <p><b>Studiendauer</b></p> <p>Screening-Phase: Tag -28 bis -1  Behandlungs-Phase: Tag 1 bis Woche 100 (96 Wochen)  Studiendauer insgesamt: 100 Wochen</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>b: bei einer Untergruppe von Patienten mit OCT-A.</p> <p>c: die Definition von einem Jahr ist der Durchschnitt der Visiten zu den Wochen 48, 52 und 56</p> <p>d: Intraretinale Flüssigkeit und subretinale Flüssigkeit wurden im zentralen Subfeld gemessen (Zentrum 1 mm).</p>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
e:	die gesamte Netzhautfläche ist definiert als 7-modifizierte Felder oder 4-Weiten-Felder oder ETDRS-7-Feld-Maske Überlagerung von Ultra-Weitwinkel Bildern (ultra-wide field, UWF; Optos®) bei allen Studienpatienten und als das gesamte UWF-Bild, einschließlich peripherer Bereiche bei einer Subgruppe von Patienten mit Optos FFA.	

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

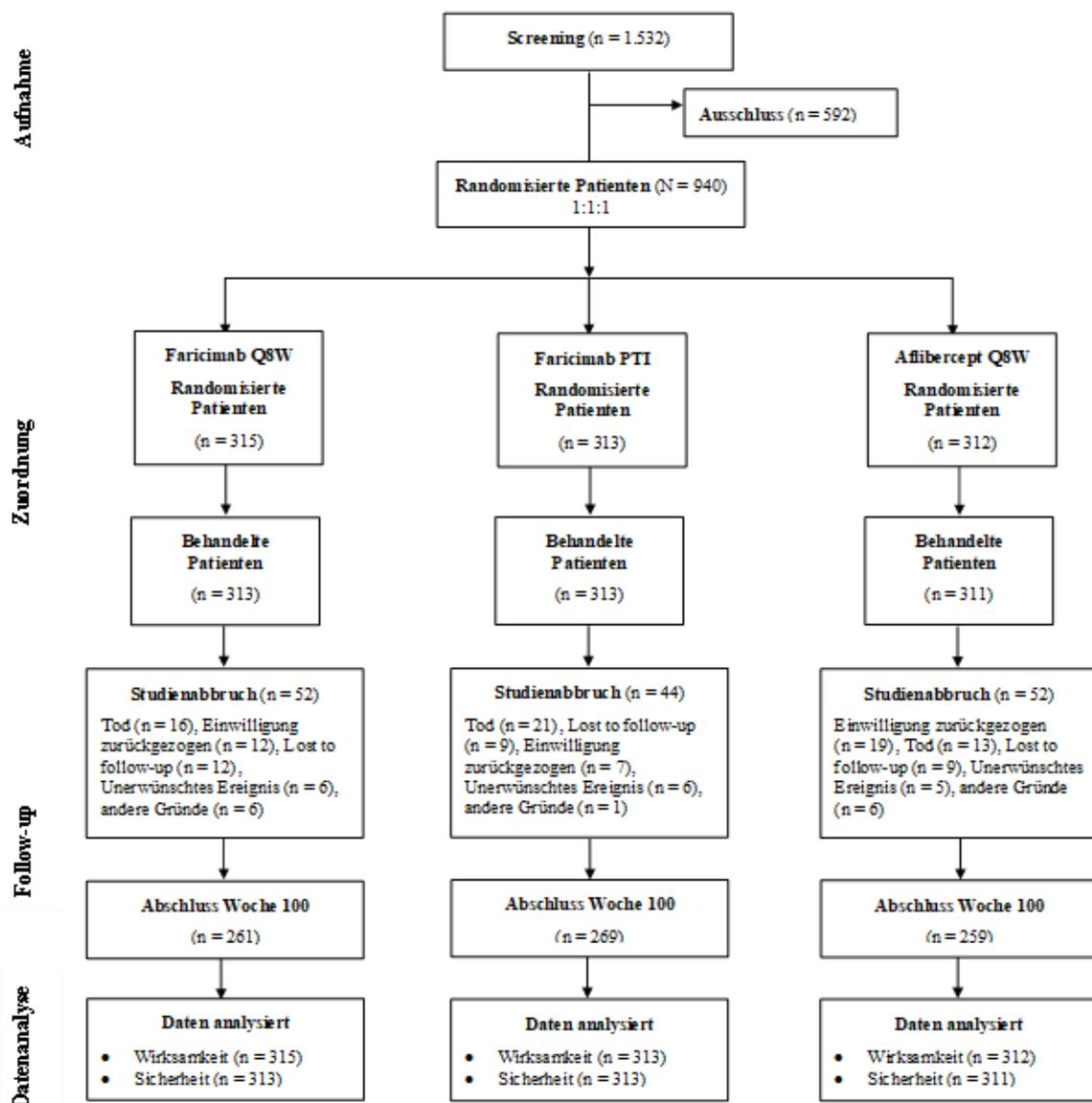


Abbildung 4-6: Patientenfluss der Studie YOSEMITE, globale Studienpopulation, Datenschnitt vom 01.11.2021

**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 4-63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RHINE

Studie:   RHINE  

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Clinical Study Report</b> A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Diabetic Macular Edema. Report No. 1102957. 25. Mai 2021.	CSR
<b>Statistical Analysis Plan</b> 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 (YOSEMITE and RHINE), Version 1, 15. Oktober 2020	SAP
<b>Clinical Trial Protocol</b> 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), Version 3, 20. Juni 2019	CTP

**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:

---

Bei der Studie RHINE handelt es sich um eine multizentrische, doppelt-maskierte, randomisierte Studie der Phase III.  
CSR, CTP, SAP

---

1.

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

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

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

---

Geeignete Patienten wurden mittels IxRS im Verhältnis 1:1:1 in die Studienarme unabhängig und zentral randomisiert. 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 1:1:1 Verhältnis zu den Behandlungsarmen Faricimab Q8W, Faricimab PTI oder Aflibercept Q8W unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Baseline BCVA- ETDRS-Buchstaben-Score ( $\geq 64$  Buchstaben vs.  $\leq 64$  Buchstaben), vorherige IVT anti-VEGF-Behandlung (Ja vs. Nein) und geografischen Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und Rest der Welt) und es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet.

---

CSR, CTP

---

**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:

---

Die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte zentral und unabhängig durch ein IxRS. Die Randomisierungsliste war weder den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.  
CSR, CTP

---

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

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten waren während der gesamten Studie und bis zum Studienabschluss hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Um die Verblindung zwischen den Behandlungsgruppen aufgrund des unterschiedlichen Behandlungsschemata sicherzustellen, wurden bei allen Patienten jeweils alle 4 Wochen geplante Studienvisiten über die Dauer der Studien von 100 Wochen durchgeführt, zu denen sie gemäß ihres Behandlungsplans bei zutreffenden Visiten (Visiten, zu denen sie keine IVT-Injektion mit Faricimab bzw. Aflibercept erhielten) eine Scheininjektion erhielten.  
CSR, CTP

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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 unerwünschten Ereignissen, die während oder kurz nach der Verabreichung der Studienbehandlung auftraten. Die Bewertung dieser unerwünschten Ereignisse wurde nicht durch den behandelnden Arzt vorgenommen, dafür war der verblindete Prüfarzt zuständig. 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 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. 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. CSR, CTP

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja     unklar     nein

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

---

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.  
CSR, CTP, SAP

---

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

ja     nein

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

---

Es existieren keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.  
CSR, CTP, SAP

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, die Studie verblindet war und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert wurden. Das Verzerrungspotenzial wird daher für die Studie RHINE als niedrig eingestuft.

---

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

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie RHINE handelt es sich um eine doppelt-maskierte, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie. Das Behandlungsintervall im Faricimab-PTI-Arm wurde gemäß der Vorgaben im Studienprotokoll anhand eines präspezifizierten Algorithmus basierend auf der Beurteilung der relativen Veränderung der CST und der absoluten Veränderung der BCVA im Vergleich zur Referenz-CST bzw. BCVA durch das IxRs eingestellt. Die zugrundeliegenden CST-Werte wurden von maskierten 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 von Studienpersonal vor Ort in das IxRs eingegeben. Das IxRS konnte das Dosierungsintervall des Studienmedikaments in 4-Wochen-Schritten auf ein Maximum von Q16W und ein Minimum von Q4W einstellen.

---

CSR, CTP

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

ja     unklar     nein

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

---

Die Analysen wurden gemäß dem ICH e9 (R1) Addendum im Estimands Framework geplant und analysiert. Die primäre Analyse wurde entsprechend der Treatment policy strategy ausgewertet (94).

---

CSR, SAP, CTP

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

CSR, SAP, CTP

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

ja     nein

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

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.  
CSR, SAP, CTP

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der verblindeten Zuteilung zum Behandlungsintervall über das IxRs und der verblindeten Beurteilung der zugrundeliegenden Untersuchungen kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Treatment policy strategy wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA)**\_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie RHINE handelt es sich um eine doppelt-maskierte, randomisierte, aktiv-kontrolliert Studie. Der Endpunkt BCVA wurde verblindet durch einen eigens benannten Prüfarzt, den BCVA-Prüfer erhoben. Der BCVA-Prüfer war für den zugewiesenen Behandlungsarm als auch für die Position des Studienauges (rechts oder links) verblindet. Damit wurde die Verblindung derjenigen sichergestellt, welche diese Zielgröße in der Studie erhoben hat.  
CSR, CTP

---

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

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

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

---

Die Analysen wurden gemäß dem ICH e9 (R1) Addendum im Estimands Framework geplant und analysiert (94). Die primäre Analyse wurde entsprechend der Treatment policy strategy ausgewertet.  
COVID-19 bedingte interkurrente Ereignisse wurden durch eine Hypothetical Strategie ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Somit wurden die Analysen adäquat durchgeführt.  
CSR, SAP, CTP

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

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

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.  
CSR, CTP, SAP

---

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

ja       nein

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

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.  
CSR, CTP, SAP

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Treatment policy strategy wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

#### Ergänzende Morbiditätsendpunkte

**Endpunkt: Zentrale Subfelddicke (CST)** \_\_\_\_\_

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie RHINE handelt es sich um eine doppelt-maskierte, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie. Die CST wurde basierend auf der okularen Bildgebung mittels SD-OCT von verblindetem Studienpersonal bestimmt.  
An den Studienzentren wurden die SD-OCT beider Augen von trainierten Studienpersonal, welches vom zentralen Lesezentrum (CRC) zertifiziert war, zu protokolldefinierten Studienvisiten durchgeführt. Die SD-OCT Bilder beider Augen wurden an das CRC weitergeleitet. Die Bewertung bzw. Analyse der SD-OCT Bilder erfolgte durch das CRC Personal, welches für die Behandlungszuweisung der Patienten verblindet war, um eine objektive und maskierte Beurteilung zu ermöglichen.  
CSR, CTP

---

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

ja       unklar       nein

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

---

Die Analysen wurden gemäß dem ICH e9 (R1) Addendum im Estimands Framework geplant und analysiert (94). Die primäre Analyse wurde entsprechend der Treatment policy

---

strategy ausgewertet.

COVID-19 bedingte interkurrente Ereignisse wurden durch eine Hypothetical Strategie ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung somit wurden die Analysen adäquat durchgeführt.

CSR, SAP, CTP

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.  
CSR, SAP, CTP

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

ja       nein

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

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.  
CSR, SAP, CTP

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der verblindeten Endpunktanalyse kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Treatment policy strategy wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

### Endpunkt: Abwesenheit des DMÖ

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie RHINE handelt es sich um eine doppelt-maskierte, randomisierte, aktiv-kontrolliert Studie. Die Abwesenheit des DMÖ wurde anhand der CST-Werte, die mittels okularer Bildgebung über SD-OCT erfasst wurden, bewertet. Die SD-OCT beider Augen wurde von trainierten Studienpersonal an den Studienzentren, welches vom zentralen Lesezentrum (CRC) zertifiziert war, zu protokolldefinierten Studienvisiten durchgeführt. Die SD-OCT Bilder beider Augen wurden an das CRC weitergeleitet. Die Bewertung bzw. Analyse der SD-OCT Bilder wurde von geschulten, und vom CRC zertifizierten Personal

des CRC vorgenommen, welche für die Behandlungszuweisung der Patienten verblindet waren.  
CSR, CTP

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

---

Die Analysen wurden gemäß dem ICH e9 (R1) Addendum im Estimands Framework geplant und analysiert (94). Die primäre Analyse wurde entsprechend der Treatment policy strategy ausgewertet.  
COVID-19 bedingte interkurrente Ereignisse wurden durch eine Hypothetical Strategie ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung somit wurden die Analysen adäquat durchgeführt.  
CSR, SAP, CTP

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.  
CSR, SAP, CTP

---

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

ja       nein

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

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.  
CSR, SAP, CTP

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der verblindeten Endpunktanalyse kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Treatment policy strategy wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als **niedrig eingestuft**.

---

**Endpunkt: Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie RHINE handelt es sich um eine doppelt-maskierte, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie. Die Beurteilung des Vorhandenseins von IRF erfolgte anhand der okularen Bildgebung mittels SD-OCT. Die SD-OCT beider Augen wurde von trainierten Studienpersonal an den Studienzentren, welches vom zentralen Lesezentrum (CRC) zertifiziert war, zu protokolldefinierten Studienvisiten durchgeführt. Die SD-OCT Bilder beider Augen wurden an das CRC weitergeleitet. Die Bewertung bzw. Analyse der SD-OCT Bilder wurde von geschulten, und vom CRC zertifizierten Personal des CRC vorgenommen, welche für die Behandlungszuweisung der Patienten verblindet waren.  
CSR, CTP

---

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

---

Die Analysen wurden gemäß dem ICH e9 (R1) Addendum im Estimands Framework geplant und analysiert (94). Die primäre Analyse wurde entsprechend der Treatment policy strategy ausgewertet.  
COVID-19 bedingte interkurrente Ereignisse wurden durch eine Hypothetical Strategie ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung somit wurden die Analysen adäquat durchgeführt.  
CSR, SAP, CTP

---

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.  
CSR, SAP, CTP

---

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

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.  
CSR, SAP, CTP

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der verblindeten Endpunktanalyse kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Treatment policy strategy wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: NEI VFQ-25**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie RHINE handelt es sich um eine doppelt-maskierte, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie. Der NEI VFQ-25 wurde als von einem Interviewer betreutes Format von den verblindeten Mitarbeitern des Standorts (ausgenommen der VA-Prüfer) durchgeführt. 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. 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.  
CSR, CTP

---

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

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

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

---

Die Analysen wurden gemäß dem ICH e9 (R1) Addendum im Estimands Framework geplant und analysiert (94). Die primäre Analyse wurde entsprechend der Treatment policy strategy ausgewertet.  
COVID-19 bedingte interkurrente Ereignisse wurden durch eine Hypothetical Strategie ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung somit wurden die Analysen adäquat durchgeführt.  
CSR, SAP, CTP

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Responder-Analysen wurde gemäß den Modulvorlagen sowohl die vom IQWiG akzeptierte 15%ige Änderung der Skalenspannweite als auch die im Protokoll präspezifizierte Grenze von  $\geq 4$  Punkten verwendet und dargestellt.  
CSR, SAP, CTP

---

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

ja       nein

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

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.  
CSR, SAP, CTP

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Treatment policy strategy wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: Verträglichkeit \_\_\_\_\_

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie RHINE handelt es sich um eine doppelt-maskierte, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie. Der verblindete begutachtende Arzt war für die Behandlungszuweisung der Patienten verblindet 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. Auftretende UEs, inklusive Bewertung des Schweregrads und der Kausalität wurden auf dem eCRF dokumentiert. Der begutachtende Arzt beurteilte auch die Ursache aller UE, die vom behandelnden Arzt gemeldet wurden.  
CSR, CTP

---

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

ja       unklar       nein

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

---

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Safety Population. Sie bezog sich auf alle Patienten, die „as treated“ ausgewertet wurden. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.  
SAP

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.  
CSR, SAP, CTP

---

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

ja       nein

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

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.  
CSR, SAP, CTP

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden verblindet erhoben. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety-Evaluable-Population. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie YOSEMITE

Studie: YOSEMITE

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

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Clinical Study Report</b> 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. Report No. 1102956. May 2021.	CSR
<b>Statistical Analysis Plan</b> 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 (YOSEMITE and RHINE), Version 1, 15. Oktober 2020	SAP
<b>Clinical Trial Protocol</b> 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 (YOSEMITE), Version 3, 20. Juni 2019	CTP

#### 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:

---

Bei der Studie YOSEMITE handelt es sich um eine multizentrische, doppelmaskierte, randomisierte Studie der Phase III.  
CSR, CTP, SAP

---

1.

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

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

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

---

Geeignete Patienten wurden mittels IxRS im Verhältnis 1:1:1 in die Studienarme unabhängig und zentral randomisiert. 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 1:1:1 Verhältnis zu den Behandlungsarmen Faricimab Q8W, Faricimab PTI oder Aflibercept Q8W unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score ( $\geq 64$  Buchstaben vs.  $\leq 64$  Buchstaben), vorherige IVT anti-VEGF-Behandlung (Ja vs. Nein) und geografische Region

(Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und Rest der Welt) und es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet.  
CSR, CTP

---

**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:

---

Die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte zentral und unabhängig durch ein IxRS. Die Randomisierungsliste war weder den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.  
CSR, CTP

---

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

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten waren während der gesamten Studie und bis zum Studienabschluss hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Um die Verblindung zwischen den Behandlungsgruppen aufgrund des unterschiedlichen Behandlungsschemata sicherzustellen, wurden bei allen Patienten jeweils alle 4 Wochen geplante Studienvisiten über die Dauer der Studien von 100 Wochen durchgeführt, zu denen sie gemäß ihres Behandlungsplans bei zutreffenden Visiten (Visiten, zu denen sie keine IVT-Injektion mit Faricimab bzw. Aflibercept erhielten) eine Scheininjektion erhielten.  
CSR, CTP

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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 unerwünschten Ereignissen, die während oder kurz nach der Verabreichung der Studienbehandlung auftraten. Die Bewertung dieser unerwünschten Ereignisse wurde nicht durch den behandelnden Arzt vorgenommen, dafür war der verblindete Prüfarzt zuständig. 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 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. 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. CSR, CTP

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

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

---

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. CSR, CTP, SAP

---

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

ja       nein

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

---

Es existieren keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. CSR, CTP, SAP

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, die Studie verblindet war und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert wurden. Das Verzerrungspotenzial wird daher für die Studie YOSEMITE als niedrig eingestuft.

---

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

---

Bei der Studie YOSEMITE handelt es sich um eine doppelt-maskierte, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie. Das Behandlungsintervall im Faricimab-PTI-Arm wurde gemäß der Vorgaben im Studienprotokoll anhand eines präspezifizierten Algorithmus basierend auf der Beurteilung der relativen Veränderung der CST und der absoluten Veränderung der BCVA im Vergleich zur Referenz-CST bzw. BCVA durch das IxRs eingestellt. Die zugrundeliegenden CST-Werte wurden von maskierten 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 von Studienpersonal vor Ort in das IxRs eingegeben. Das IxRS konnte das Dosierungsintervall des Studienmedikaments in Vier-Wochen-Schritten auf ein Maximum von Q16W und ein Minimum von Q4W einstellen.  
CSR, CTP

---

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

---

Die Analysen wurden gemäß dem ICH e9 (R1) Addendum im Estimands Framework geplant und analysiert. Die primäre Analyse wurde entsprechend der Treatment policy strategy ausgewertet (94).

---

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.  
CSR, SAP, CTP

---

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

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.  
CSR, SAP, CTP

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der verblindeten Zuteilung zum Behandlungsintervall über das IxRs und der verblindeten Beurteilung der zugrundeliegenden Untersuchungen kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Treatment policy strategy wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA)**

---

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie YOSEMITE handelt es sich um eine doppelt-maskierte, randomisierte, aktiv-kontrolliert Studie. Der Endpunkt BCVA wurde verblindet durch einen eigens benannten Prüfarzt, den BCVA-Prüfer erhoben. Der BCVA-Prüfer war für den zugewiesenen Behandlungsarm als auch für die Position des Studienauges (rechts oder links) verblindet. Damit wurde die Verblindung derjenigen sichergestellt, welche diese Zielgröße in der Studie erhoben hat.

CSR, CTP

---

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

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

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

---

Die Analysen wurden gemäß dem ICH e9 (R1) Addendum im Estimands Framework geplant und analysiert (94). Die primäre Analyse wurde entsprechend der Treatment policy strategy ausgewertet.

COVID-19 bedingte interkurrente Ereignisse wurden durch eine Hypothetical Strategie ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Somit wurden die Analysen adäquat durchgeführt.

CSR, SAP, CTP

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

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

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.  
CSR, CTP, SAP

---

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

ja       nein

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

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.  
CSR, CTP, SAP

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Treatment policy strategy wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

#### Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Endpunkt: Zentrale Subfelddicke (CST)

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie YOSEMITE handelt es sich um eine doppelt-maskierte, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie. Die CST wurde basierend auf der okularen Bildgebung mittels SD-OCT von verblindetem Studienpersonal bestimmt.  
An den Studienzentren wurden die SD-OCT beider Augen von trainierten Studienpersonal, welches vom zentralen Lesezentrum (CRC) zertifiziert war, zu protokolldefinierten Studienvisiten durchgeführt. Die SD-OCT Bilder beider Augen wurden an das CRC weitergeleitet. Die Bewertung bzw. Analyse der SD-OCT Bilder erfolgte durch das CRC Personal, welches für die Behandlungszuweisung der Patienten verblindet war, um eine objektive und maskierte Beurteilung zu ermöglichen.  
CSR, CTP

---

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

ja       unklar       nein

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

---

Die Analysen wurden gemäß dem ICH e9 (R1) Addendum im Estimands Framework geplant und analysiert (94). Die primäre Analyse wurde entsprechend der Treatment policy

strategy ausgewertet.

COVID-19 bedingte interkurrente Ereignisse wurden durch eine Hypothetical Strategie ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung somit wurden die Analysen adäquat durchgeführt.

CSR, SAP, CTP

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

CSR, SAP, CTP

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

ja       nein

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

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

CSR, SAP, CTP

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der verblindeten Endpunktanalyse kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Treatment policy strategy wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

### Endpunkt: Abwesenheit des DMÖ

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie YOSEMITE handelt es sich um eine doppelt-maskierte, randomisierte, aktiv-kontrolliert Studie. Die Abwesenheit des DMÖ wurde anhand der CST-Werte, die mittels okularer Bildgebung über SD-OCT erfasst wurden, bewertet. Die SD-OCT beider Augen wurde von trainierten Studienpersonal an den Studienzentren, welches vom zentralen Lesezentrum (CRC) zertifiziert war, zu protokolldefinierten Studienvisiten durchgeführt. Die SD-OCT Bilder beider Augen wurden an das CRC weitergeleitet. Die Bewertung bzw. Analyse der SD-OCT Bilder wurde von geschulten, und vom CRC zertifizierten Personal

des CRC vorgenommen, welche für die Behandlungszuweisung der Patienten verblindet waren.  
CSR, CTP

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

---

Die Analysen wurden gemäß dem ICH e9 (R1) Addendum im Estimands Framework geplant und analysiert (94). Die primäre Analyse wurde entsprechend der Treatment policy strategy ausgewertet.  
COVID-19 bedingte interkurrente Ereignisse wurden durch eine Hypothetical Strategie ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung somit wurden die Analysen adäquat durchgeführt.  
CSR, SAP, CTP

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.  
CSR, SAP, CTP

---

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

ja       nein

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

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.  
CSR, SAP, CTP

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der verblindeten Endpunktanalyse kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Treatment policy strategy wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als **niedrig eingestuft**.

---

**Endpunkt: Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit**\_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie YOSEMITE handelt es sich um eine doppelt-maskierte, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie. Die Beurteilung des Vorhandenseins von IRF erfolgte anhand der okularen Bildgebung mittels SD-OCT. Die SD-OCT beider Augen wurde von trainierten Studienpersonal an den Studienzentren, welches vom zentralen Lesezentrum (CRC) zertifiziert war, zu protokolldefinierten Studienvisiten durchgeführt. Die SD-OCT Bilder beider Augen wurden an das CRC weitergeleitet. Die Bewertung bzw. Analyse der SD-OCT Bilder wurde von geschulten, und vom CRC zertifizierten Personal des CRC vorgenommen, welche für die Behandlungszuweisung der Patienten verblindet waren.  
CSR, CTP

---

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

---

Die Analysen wurden gemäß dem ICH e9 (R1) Addendum im Estimands Framework geplant und analysiert (94). Die primäre Analyse wurde entsprechend der Treatment policy strategy ausgewertet.  
COVID-19 bedingte interkurrente Ereignisse wurden durch eine Hypothetical Strategie ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung somit wurden die Analysen adäquat durchgeführt.  
CSR, SAP, CTP

---

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.  
CSR, SAP, CTP

---

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

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.  
CSR, SAP, CTP

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der verblindeten Endpunktanalyse kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Treatment policy strategy wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: NEI VFQ-25**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie YOSEMITE handelt es sich um eine doppelt-maskierte, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie. Der NEI VFQ-25 wurde als von einem Interviewer betreutes Format von den verblindeten Mitarbeitern des Standorts (ausgenommen der VA-Prüfer) durchgeführt. 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. 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.

CSR, CTP

---

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

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

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

---

Die Analysen wurden gemäß dem ICH e9 (R1) Addendum im Estimands Framework geplant und analysiert (94). Die primäre Analyse wurde entsprechend der Treatment policy strategy ausgewertet.

COVID-19 bedingte interkurrente Ereignisse wurden durch eine Hypothetical Strategie ausgewertet. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung somit wurden die Analysen adäquat durchgeführt.

CSR, SAP, CTP

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Responder-Analysen wurde gemäß den Modulvorlagen sowohl die vom IQWiG akzeptierte 15%ige Änderung der Skalenspannweite als auch die im Protokoll präspezifizierte Grenze von  $\geq 4$  Punkten verwendet und dargestellt.  
CSR, SAP, CTP

---

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

ja       nein

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

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.  
CSR, SAP, CTP

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Treatment policy strategy wurde adäquat umgesetzt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: Verträglichkeit \_\_\_\_\_

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie YOSEMITE handelt es sich um eine doppelt-maskierte, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie. Der verblindete begutachtende Arzt war für die Behandlungszuweisung der Patienten verblindet 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. Auftretende UEs, inklusive Bewertung des Schweregrads und der Kausalität wurden auf dem eCRF dokumentiert. Der begutachtende Arzt beurteilte auch die Ursache aller UE, die vom behandelnden Arzt gemeldet wurden.  
CSR, CTP

---

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

ja       unklar       nein

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

---

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Safety Population. Sie bezog sich auf alle Patienten, die „as treated“ ausgewertet wurden. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.  
SAP

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.  
CSR, SAP, CTP

---

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

ja       nein

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

---

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.  
CSR, SAP, CTP

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden verblindet erhoben. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety-Evaluable-Population. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

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

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

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

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (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.