

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brolucizumab (Beovu[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

*Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige
Makuladegeneration (nAMD)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 21.09.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik.....	12
4.2.1 Fragestellung.....	12
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	15
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	15
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	16
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	16
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	17
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	19
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	19
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	20
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	21
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	21
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	22
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	23
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	24
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	24
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	25
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	28
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	32
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	34
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	35
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	37
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	39
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	40
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	40
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	45
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	47

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	47
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	47
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	47
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	48
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	48
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	48
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	51
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	51
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	51
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	51
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	52
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	53
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	53
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	54
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	54
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	54
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	54
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	55
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	56
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	56
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	57
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	57
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	57
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	57
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	57
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	58
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	58
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	58
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	59
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	59
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	59
4.6	Referenzliste.....	60
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		62
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		66
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		68
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		70
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		81

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	11
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	15
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	43
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	46
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	46
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	48
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	49
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	49
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	50
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	50

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	52
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	53
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	53
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	53
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	56
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	56
Tabelle 4-29: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	58
Tabelle 4-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>	82
Tabelle 4-31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	85

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
EudraCT	European Union Drug Regulation Authorities Clinical Trials
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
LPFV	<i>Last Patient First Visit</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
nAMD	neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration
NCT	<i>National Clinical Trials</i>
NEI VFQ-25	<i>National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
pU	pharmazeutischer Unternehmer
q4w/q8w/q12w	alle vier/acht/zwölf Wochen
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SF-36	<i>Short Form 36</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE

TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
USM	<i>Urgent Safety Measure</i>
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
WHO	<i>World Health Organization</i>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Mit vorliegendem Dossier soll der medizinische Zusatznutzen von Brolocizumab (Beovu®) bei erwachsenen Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) gemäß Zulassung bewertet werden (1).

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

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist eine erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf des G-BA-Beschlusses vom 03. September 2020 zum Verfahren 2020-03-15-D-514 nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (2).

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung liegt keine Evidenz zum Vergleich von Brolocizumab mit den festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien Aflibercept oder Ranibizumab vor, die den Anforderungen der Nutzenbewertung entspricht.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten gemäß G-BA-Beschluss im Dossier die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (*randomized controlled trial*, RCT) TALON (Novartis-Studiencode: CRTH258A2303, EudraCT-Nummer: 2019-000716-28) für den Vergleich von Brolocizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden (2). Während der laufenden TALON-Studie wurde jedoch nach Abschluss der Patientenrekrutierung aufgrund neuer Erkenntnisse sowohl das Studienprotokoll geändert als auch die Fachinformation aktualisiert (1, 3). Dies hat zur Folge, dass die bereits eingeschlossenen Patienten nicht konform zur aktuell gültigen Fachinformation behandelt worden waren. Somit ist die RCT TALON nicht zur Nutzenbewertung von Brolocizumab geeignet.

Weitere von Novartis durchgeführte RCT in der Indikation nAMD zum Vergleich von Brolocizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassen die SEE-, OSPREY-, HAWK- und HARRIER-Studien (siehe Tabelle 4-3), welche bereits zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung von Brolocizumab im Jahr 2020 nicht für die Nutzenbewertung geeignet waren. Diese Studien sind weiterhin nicht für eine Nutzenbewertung geeignet, da Brolocizumab bzw. die entsprechenden Vergleichstherapien nach wie vor nicht gemäß den Anforderungen der jeweils aktuell gültigen Fachinformation verabreicht wurden.

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)	andere Populationen
Intervention	Brolucizumab mit einer Dosierung entsprechend der aktuellen Fachinformation	andere Interventionen
Vergleichstherapie	Ranibizumab oder Aflibercept mit einer Dosierung entsprechend der aktuellen Fachinformation	andere oder keine Vergleichstherapie
Endpunkte	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität oder Nebenwirkungen	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einer der genannten patientenrelevanten Endpunktkategorien
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	andere Studientypen
Studiendauer	mindestens 52 Wochen	weniger als 52 Wochen
Dokumentationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank	ausschließlich andere Dokumentationstypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Letter to the Editor)

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

Nicht zutreffend, da keine Studien identifiziert wurden, die den Anforderungen der Nutzenbewertung entsprechen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Nicht zutreffend, da keine Studien identifiziert wurden, die den Anforderungen der Nutzenbewertung entsprechen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Es wurden keine relevanten Studien identifiziert. Der Zusatznutzen von Brolucizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann daher im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht belegt werden.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zielsetzung

Mit vorliegendem Dossier soll der medizinische Zusatznutzen von Brolocizumab (Beovu®) bei erwachsenen Patienten mit nAMD gemäß Zulassung bewertet werden (1).

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

Gegenstand des vorliegenden Dokuments ist eine erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf des G-BA-Beschlusses vom 03. September 2020 zum Verfahren 2020-03-15-D-514 nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (2).

Für die Nutzenbewertung im Jahr 2020 lag keine relevante Evidenz für den Vergleich von Brolocizumab mit den festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien Aflibercept oder Ranibizumab vor, die den Anforderungen der Nutzenbewertung entsprach. Der G-BA gab daher im Beschluss an, dass der Zusatznutzen nicht belegt sei. Dieser Beschluss wurde bis zum 01. November 2023 befristet, da gemäß G-BA „durch die noch laufende, doppelblinde, multizentrische RCT TALON vergleichende klinische Daten erwartet werden, die für die Nutzenbewertung von Brolocizumab in der vorliegenden Indikation grundsätzlich relevant sind“ (2).

Auf Basis der heute verfügbaren Informationen zum Studienprotokoll der TALON-Studie sowie der Fachinformation zu Brolucizumab geht der pharmazeutische Unternehmer (pU) davon aus, dass die Studie TALON keine Evidenz liefert, die den Anforderungen der Nutzenbewertung entspricht. Eine detaillierte Beschreibung des Studiendesigns und eine ausführliche Begründung, warum die Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist, befinden sich in Abschnitt 4.3.1.1.1.

Population

Das für die Fragestellung relevante Patientenkollektiv umfasst gemäß Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit nAMD.

Intervention

Gegenstand der Nutzenbewertung und damit hier relevante Intervention ist der VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Inhibitor Brolucizumab (Beovu®).

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg (0,05 ml Lösung), die als intravitreale Injektion alle vier Wochen (monatlich) für die ersten drei Dosen verabreicht wird. Es wird vorgeschlagen, eine Beurteilung der Krankheitsaktivität 16 Wochen (vier Monate) nach Behandlungsbeginn vorzunehmen. Alternativ können die ersten beiden Dosen 6 mg Brolucizumab (0,05 ml Lösung) im Abstand von sechs Wochen verabreicht werden. Es wird vorgeschlagen, eine Beurteilung der Krankheitsaktivität zwölf Wochen (drei Monate) nach Behandlungsbeginn vorzunehmen. Eine dritte Dosis kann in Woche 12 basierend auf der Krankheitsaktivität, die anhand der Sehschärfe und/oder anhand morphologischer Parameter bestimmt wird, verabreicht werden (1).

Danach kann der Arzt, basierend auf der Krankheitsaktivität, die anhand der Sehschärfe oder anhand morphologischer Parameter bestimmt wird, die Behandlungsintervalle individuell festlegen. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle zwölf Wochen (drei Monate) in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle acht Wochen (zwei Monate) in Betracht gezogen werden. Während der Erhaltungstherapie soll das Intervall zwischen zwei Dosen nicht kürzer als acht Wochen sein (1).

Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapien für das vorliegende Anwendungsgebiet von Brolucizumab wurden durch den G-BA Aflibercept oder Ranibizumab bestimmt (4, 5).

Die empfohlene Dosis für Aflibercept zur Behandlung der nAMD beträgt 0,2 mg (0,05 ml), verabreicht als intravitreale Injektion. Die Behandlung mit Aflibercept wird mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert. Das Behandlungsintervall wird danach auf zwei Monate verlängert. Der Arzt kann entsprechend dem funktionellen oder morphologischen Befund das zweimonatige Behandlungsintervall aufrechterhalten oder weiter verlängern. Dabei werden die Injektionsintervalle in zwei- oder vierwöchigen Schritten erweitert, um eine stabile Funktion und Morphologie aufrechtzuerhalten. Wenn sich der funktionelle oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden. Behandlungsintervalle von mehr als vier Monaten oder weniger als vier Wochen zwischen den Injektionen wurden nicht untersucht (6).

Die empfohlene Dosis für Ranibizumab zur Behandlung der nAMD beträgt 0,5 mg (0,05 ml), verabreicht als intravitreale Injektion. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen in dasselbe Auge sollte mindestens vier Wochen betragen. Die Behandlung beginnt mit einer Injektion pro Monat, bis bei kontinuierlicher Behandlung der maximale Visus erreicht ist oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Es können initial drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen notwendig sein. Anschließend sollten die Kontroll- und Behandlungsintervalle auf Basis der gemessenen Sehschärfe oder morphologischer Kriterien vom Arzt festgelegt werden. Sobald der maximale Visus erreicht ist und keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität vorliegen, können die Behandlungsintervalle schrittweise verlängert werden, jedoch um maximal zwei Wochen auf einmal. Bei erneutem Auftreten von Krankheitsaktivität sollte das Intervall entsprechend verkürzt werden (7).

Endpunkte

Laut G-BA zählen zu den patientenrelevanten Endpunktkategorien *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet der nAMD können dabei die folgenden Endpunkte berücksichtigt werden:

- *Mortalität*
 - Todesfälle gesamt
- *Morbidität*, insbesondere
 - Verbesserung/Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Buchstaben
 - Verbesserung/Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 15 ETDRS-Buchstaben
- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*
 - Krankheitsspezifischer Fragebogen (z. B. National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire [NEI VFQ-25])
 - Generischer Fragebogen (z. B. Short Form 36 [SF-36])
- *Nebenwirkungen*
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Schwere UE
 - UE, die zum Studien-/Behandlungsabbruch führten
 - UE von besonderem Interesse

Studientypen

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

Zur Beantwortung der Fragestellung liegt keine Evidenz zum Vergleich von Brolocizumab im zugelassenen Behandlungsschema mit den festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien vor. Die verfügbare Evidenz erfüllt nicht die Anforderungen der Nutzenbewertung.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

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

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)	andere Populationen
Intervention	Brolucizumab mit einer Dosierung entsprechend der aktuellen Fachinformation	andere Interventionen
Vergleichstherapie	Ranibizumab oder Aflibercept mit einer Dosierung entsprechend der aktuellen Fachinformation	andere oder keine Vergleichstherapie
Endpunkte	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität oder Nebenwirkungen	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einer der genannten patientenrelevanten Endpunktkategorien
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	andere Studientypen
Studiendauer	mindestens 52 Wochen	weniger als 52 Wochen
Dokumentationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank	ausschließlich andere Dokumentationstypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z.B. Konferenzabstracts, Editorials, Letter to the Editor)

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen

Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von

den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um relevante Studien für den Vergleich von Brolocizumab mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, wurden die Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Zeitlich wurde auf neue Studien ab 2020 eingeschränkt. Die Suche für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte am 16. August 2023.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

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

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov),
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu),
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>).

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

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

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

Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte hier gemäß Vorgabe zu Abschnitt 4.2.3.3 nicht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA (Dokumente zur frühen Nutzenbewertung) wurde nach Informationen zu RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Brolocizumab im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien im relevanten Anwendungsgebiet durchsucht.

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

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien identifiziert wurden.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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

Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien identifiziert wurden.

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.

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien identifiziert wurden.

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien identifiziert wurden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien identifiziert wurden.

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-Regressionsen 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.

Nicht zutreffend, da keine relevanten Studien identifiziert wurden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

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

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

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

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

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *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, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CRTH258A2101 SEE (C-10-083)	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	Brolucizumab 0,5 mg/3 mg/4,5 mg/6 mg Ranibizumab 0,5 mg jeweils Einzeldosis
CRTH258A2202 OSPNEY (C-12-006)	ja	ja	abgeschlossen	56 Wochen	Brolucizumab 6 mg 3×q4w + 3×q8w + 1×q12w Aflibercept 2 mg 3×q4w + 3×q8w + 2×q8w
CRTH258A2301 HAWK (RTH258-C001)	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen	Brolucizumab 3 mg 3×q4w + q12w/q8w Brolucizumab 6 mg 3×q4w + q12w/q8w Aflibercept 2 mg 3×q4w + q8w
CRTH258A2302 HARRIER (RTH258-C002)	ja	ja	abgeschlossen	96 Wochen	Brolucizumab 6 mg 3×q4w + q12w/q8w Aflibercept 2 mg 3×q4w + q8w
CRTH258A2303 TALON	nein	ja	abgeschlossen	64 Wochen	Brolucizumab 6 mg 3×q4w + 1×q8w + Treat- to-Control Aflibercept 2 mg 3×q4w + 1×q8w + Treat- to-Control
CRTH258A2307 HOBBY	nein	ja	laufend	48 Wochen	Brolucizumab 6 mg 3×q4w + q12w/q8w Aflibercept 2 mg 3×q4w + q8w
CRTH258ADE01 FALCON	nein	ja	laufend	52 Wochen	Brolucizumab 6 mg 3×q4w + q12w Brolucizumab 6 mg q12w
CRTH258AUS04 MERLIN	nein	ja	abgeschlossen	104 Wochen (52 Wochen)	Brolucizumab 6 mg q4w Aflibercept 2 mg q4w
q4w: alle vier Wochen; q8w: alle acht Wochen, q12w: alle zwölf Wochen					

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

Tabelle 4-3 bildet den Studienstatus zum 01. September 2023 ab.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CRTH258A2101 SEE (C-10-083)	Intervention und Vergleichstherapie nicht gemäß zugelassenem Behandlungsschema angewendet
CRTH258A2202 OSPREY (C-12-006)	Vergleichstherapie nicht gemäß zugelassenem Behandlungsschema angewendet
CRTH258A2301 HAWK (RTH258-C001)	Vergleichstherapie nicht gemäß zugelassenem Behandlungsschema angewendet
CRTH258A2302 HARRIER (RTH258-C002)	Vergleichstherapie nicht gemäß zugelassenem Behandlungsschema angewendet
CRTH258A2303 TALON	Intervention nicht gemäß zugelassenem Behandlungsschema angewendet
CRTH258A2307 HOBBY	Vergleichstherapie nicht gemäß zugelassenem Behandlungsschema angewendet
CRTH258ADE01 FALCON	Intervention nicht gemäß zugelassenem Behandlungsschema angewendet
RTH258AUS04 MERLIN	Intervention und Vergleichstherapie nicht gemäß zugelassenem Behandlungsschema angewendet

Hintergrund zum Ausschluss und Details zum Studiendesign der TALON-Studie

Im Jahr 2020 wurde die zu diesem Zeitpunkt noch laufende RCT TALON (CRTH258A2303) aufgrund ihres Studiendesigns vom G-BA als potenziell relevant für die Nutzenbewertung von Brolicizumab im Vergleich zu Aflibercept eingestuft.

Die TALON-Studie ist eine randomisierte kontrollierte Studie bei erwachsenen Patienten mit nAMD für den Vergleich von Brolicizumab mit Aflibercept. Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 auf Brolicizumab und Aflibercept randomisiert. Die ersten drei intravitrealen Injektionen (Aufbauphase) wurden gemäß der jeweiligen Fachinformationen für beide Studienarme alle vier Wochen verabreicht (Studienbeginn, Woche 4, Woche 8). Danach wurde das Injektionsintervall in der Erhaltungsphase um vier Wochen auf ein achtwöchiges Intervall mit Injektion zum Zeitpunkt Woche 16 erweitert. Ab Woche 16 konnte das Intervall um jeweils weitere vier Wochen verlängert werden, falls basierend auf dem funktionellen oder morphologischen

Befund keine Krankheitsaktivität vorlag. Falls eine Krankheitsaktivität auftrat, wurde das Injektionsintervall entsprechend um jeweils vier Wochen verkürzt. Gemäß Studienprotokoll (erste Version vom 05. April 2019) durfte das **minimale Intervall zwischen zwei Injektionen vier Wochen** betragen (8).

Nach der ersten Visite des letzten Patienten (*last patient first visit*, LPFV) wurde am 13. August 2021 aufgrund einer Urgent Safety Measure (USM) zum einen das Studienprotokoll der TALON-Studie über ein Protokoll-Amendment geändert und zum anderen die Fachinformation von Brolicizumab angepasst (siehe Protokoll-Amendment (3) bzw. Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (1)). Die verpflichtende Änderung bestand in einer **Verlängerung des minimalen Intervalls zwischen zwei Injektionen in der Erhaltungsphase auf nicht weniger als acht Wochen**.

Da die Protokolländerung erst erfolgte, nachdem die Rekrutierung der TALON-Studie bereits abgeschlossen war, wurde die Behandlungsentscheidung des Studienarztes für alle Patienten bis zum Zeitpunkt der Protokolländerung nicht auf Basis der aktuell gültigen Anforderungen der Fachinformation von Brolicizumab getroffen.

Inzwischen wurde die Fachinformation von Brolicizumab ein weiteres Mal geändert. Mit dieser Änderung wird eine zusätzliche Posologie für den Therapiebeginn mit Brolicizumab eingeführt, d. h. in der Aufbauphase können nun alternativ zwei Dosen 6 mg Brolicizumab im Abstand von sechs Wochen verabreicht werden. Diese Behandlungsalternative für den Therapiebeginn ist in der TALON-Studie nicht abgebildet.

Aus Sicht des pU ist die Evidenz der TALON-Studie daher nicht für die Nutzenbewertung von Brolicizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet der nAMD relevant, weil die in der Studie möglichen Dosierungsintervalle und Behandlungsschemata nicht denen der aktuell gültigen Fachinformation entsprechen. Brolicizumab wird nicht gemäß Fachinformation eingesetzt und es liegen somit keine Daten vor, aus denen der Zusatznutzen von Brolicizumab gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

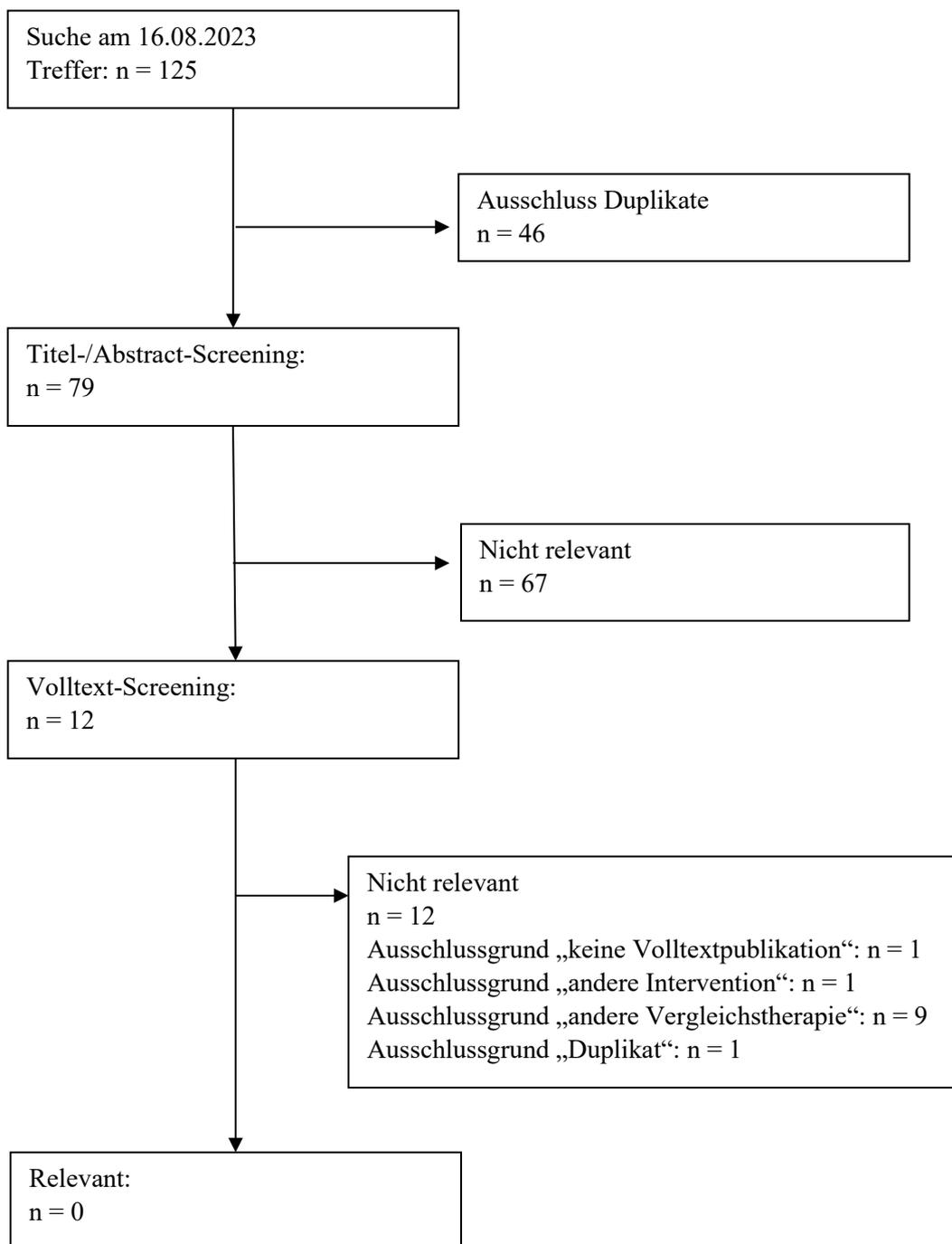


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde am 16. August 2023 durchgeführt.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 17. August 2023 durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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.

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

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.

Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.

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 4-11: 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			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.

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 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von

und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird

davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen

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

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.

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 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.

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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

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 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen 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 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.3.2 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.

Es wurden keine relevanten Studien identifiziert. Somit kann keine Bewertung des Zusatznutzens erfolgen.

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.

Es wurden keine relevanten Studien identifiziert. Der Zusatznutzen von Brolocizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann daher im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht belegt werden.

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 4-29: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

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

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Beovu 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze / 120 mg/ml Injektionslösung (Stand: 07/2023). 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brolucizumab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) vom 3. September 2020. 2020.

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

3. Novartis. Clinical Trial Protocol CRTH258A2303: A 64-week, two-arm, randomized, double-masked, multicenter, phase IIIb study assessing the efficacy and safety of brolocizumab 6 mg compared to aflibercept 2 mg in a treat-to-control regimen in patients with neovascular age-related macular degeneration (TALON). Amended Protocol Version 02 as of 13-AUG-2021. EudraCT-Number: 2019-000716-28 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-051. 2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Faricimab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) vom 6. April 2023. 2023.
6. Bayer AG. Fachinformation Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche (Stand: 12/2022). 2022.
7. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung (Stand: 02/2023). 2023.
8. Novartis. Clinical Trial Protocol CRTH258A2303: A 64-week, two-arm, randomized, double-masked, multicenter, phase IIIb study assessing the efficacy and safety of brolocizumab 6 mg compared to aflibercept 2 mg in a treat-to-control regimen in patients with neovascular age-related macular degeneration (TALON). Original Protocol Version 00 as of 05-APR-2019. EudraCT-Number: 2019-000716-28 2019.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

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

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

Datenbank	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.08.2023	
Zeitsegment	1946 to August 15,2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	brolocizumab.mp.	307
2	(rth258 or rth-258).mp.	3
3	(esba1008 or esba-1008 or beovu).mp.	23
4	or/1-3	309
5	exp retina macula age related degeneration/ or exp age related macular degeneration/	30169
6	(wamd or namd or wet or neovascular or exudative or amd or age-related).mp.	210444
7	or/5-6	224543
8	randomized controlled trial.pt.	598003
9	randomized.mp.	1029352
10	placebo.mp.	248459
11	or/8-10	1099664
12	4 and 7 and 11	40
13	limit 12 to yr=2020-2023	36
14	remove duplicates from 13	36

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.08.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 August 15	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp brolocizumab	569
2	brolocizumab.mp.	584
3	(rth258 or rth-258).mp.	30
4	(esba1008 or esba-1008 or beovu).mp.	128
5	1531589-13-5.rn.	538
6	or/1-5	591
7	exp retina macula age related degeneration/ or exp age related macular degeneration/	14908
8	(wamd or namd or wet or neovascular or exudative or amd or age-related).mp.	274929
9	or/7-8	274929
10	random*.tw.	1961673
11	placebo*.mp.	522484
12	double-blind*.tw.	243797
13	or/10-12	2239357
14	6 and 9 and 13	67
15	limit 14 to yr=2020-2023	48
16	remove duplicates from 15	48

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.08.2023	
Zeitsegment	1991—July 2023	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	brolocizumab.mp.	87
2	(rth258 or rth-258).mp.	19
3	(esba1008 or esba-1008 or beovu).mp.	21
4	or/1-3	100
5	exp retina macula age related degeneration/ or exp age related macular degeneration/	3257
6	(wamd or namd or wet or neovascular or exudative or amd or age-related).mp.	11375
7	or/5-6	12929
8	4 and 7	81
9	limit 8 to yr=2020-2023	41
10	remove duplicates from 10	41

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](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.08.2023
Suchstrategie	(esba-1008 OR esba1008 OR brolocizumab OR rth258 OR rth-258) AND (wamd OR namd OR wet OR neovascular OR exudative)
Treffer	44

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	16.08.2023
Suchstrategie	(esba-1008 OR esba1008 OR brolocizumab OR rth258 OR rth-258) AND (wamd OR namd OR wet OR neovascular OR exudative)
Treffer	9

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	16.08.2023
Suchstrategie	(esba-1008 OR esba1008 OR brolocizumab OR rth258 OR rth-258 OR beovu) AND (wamd OR namd OR wet OR neovascular OR exudative OR amd OR degeneration)
Treffer	91 Treffer für 60 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

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

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

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
1	Finger, RP, Dennis, N, Freitas, R, et al. Comparative Efficacy of Brolucizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. [Review] Adv Ther. 2022;39:3425.	andere Vergleichstherapie
2	Chuan, J, Liu, L, Feng, Y, et al. The Efficacy and Safety of Brolucizumab for the Treatment of nAMD: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2022;13:890732.	andere Vergleichstherapie
3	Patil, NS, Mihalache, A, Dhoot, AS, et al. Association Between Visual Acuity and Residual Retinal Fluid Following Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Ophthalmol. 2022;140:611.	andere Intervention
4	Veritti, D, Sarao, V, Soppelsa, V, et al. Managing Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Clinical Practice: Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. [Review] J Clin Med. 2022;11.	andere Vergleichstherapie
5	Luu, KT, Seal, J, Green, M, et al. Effect of Anti-VEGF Therapy on the Disease Progression of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Model-Based Meta-Analysis. [Review] J Clin Pharmacol. 2022;62:594.	andere Vergleichstherapie
6	Patil, NS, Dhoot, AS, Popovic, MM, et al. RISK OF INTRAOCULAR INFLAMMATION AFTER INJECTION OF ANTIVASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AGENTS: A Meta-analysis. Retina. 2022;42:2134.	andere Vergleichstherapie
7	Danyliv, A, Skelly, A, Dennis, N, et al. POSA3 Comparative Efficacy of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (ANTI-VEGF) Agents for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (NAMD): A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Value in Health. 2022;25:S18.	keine Volltextpublikation
8	Gao, S, Li, X, Huang, X, et al. Efficacy and Safety of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Monotherapies for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Mixed Treatment Comparison. Front Pharmacol. 2021;12.	Duplikat

9	Zhang, Y, Gao, S, Li, X, et al. Efficacy and Safety of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Monotherapies for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Mixed Treatment Comparison. <i>Front Pharmacol.</i> 2021;12:797108.	andere Vergleichstherapie
10	Tricco, AC, Thomas, SM, Lillie, E, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for age-related macular degeneration: a systematic review and network meta-analysis. <i>Syst Rev.</i> 2021;10:315.	andere Vergleichstherapie
11	Ye, L, Jiaqi, Z, Jianchao, W, et al. Comparative efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor regimens for neovascular age-related macular degeneration: systematic review and Bayesian network meta-analysis. <i>Ther Adv Chronic Dis.</i> 2020;11.	andere Vergleichstherapie
12	Hatamnejad, A, Patil, NS, Mihalache, A, et al. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth agents for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy: A systematic review and meta-analysis. [Review] <i>Surv Ophthalmol.</i> 2023;68:920.	andere Vergleichstherapie

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

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

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
1	Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Intravitreal Injections (IVI) of Brolucizumab in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration (nAMD). 2022. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269966	keine RCT
2	A Study to Assess the Effects of Brolucizumab in Adult Patients With Neovascular Age Related Macular Degeneration. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04239027	keine RCT
3	Study of Brolucizumab in Adult Patients With Suboptimal Anatomically Controlled Neovascular Age-related Macular Degeneration. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04264819	keine RCT
4	Study to Collect Safety and ECG Data on Brolucizumab 6 mg Intravitreal Treatment in Patients With Wet AMD. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954626	keine RCT
5	Efficacy and Safety of Brolucizumab 6mg in a Treat and Extend Regimen in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD) With Prior Anti-VEGF Exposure (PEREGRINE). 2021. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697953	keine RCT
6	Brolucizumab Treatment Experience Study of Patients With nAMD in UK Routine Clinical Practice. 2021. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05112835	keine RCT
7	Observational Study to Evaluate Fluid Resolution and Effectiveness of Brolucizumab for nAMD in Portugal. 2021. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04764656	keine RCT
8	Study of the Safety of Brolucizumab 6 mg in Prefilled Syringe in Patients With Neovascular Age Related Macular Degeneration. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03930641	keine RCT

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
9	ESBA1008 Safety, Tolerability and Effects in Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD) Patients. 2011. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01304693	andere Intervention
10	Real-world Evaluation of Brolucizumab for the Treatment of Neovascular (Wet) Age-related Macular Degeneration (AMD) (Komodo Health). 2021. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05111743	keine RCT
11	Study of Innovative Multimodal Imaging Biomarkers to Predict Anatomical Outcome in Naive Patients With wAMD Treated With Brolucizumab.. 2021. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04774926	keine RCT
12	Real-world Evaluation of Brolucizumab for the Treatment of Neovascular (Wet) Age-related Macular Degeneration (AMD) (IRIS Study). 2021. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05082415	keine RCT
13	Study of Safety and Efficacy of Brolucizumab 6 mg Drug Product Intended for Commercialization in Patients With nAMD. 2017. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386474	keine RCT
14	Effectiveness of Brolucizumab in Pre-treated Patients With nAMD in the Real-world Setting. 2022. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05266495	keine RCT
15	An Extension Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab in a Treat-to-Control Regimen in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration Who Have Completed the CRTH258A2303 (TALON) Study. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04597632	keine RCT
16	Efficacy and Safety of Two Different Brolucizumab 6 mg Dosing Regimens in Neovascular Age-related Macular Degeneration. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04679935	andere Vergleichstherapie
17	Study to Assess the Efficacy and Safety of Brolucizumab 6mg Compared to Aflibercept 2 mg in a Treat-to-control Regimen (TALON). 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04005352	andere Intervention
18	Observational Study to Evaluate Fluid Resolution and Effectiveness in Patients Receiving Beovu in Neovascular Age-related Macular Degeneration. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04543331	keine RCT
19	ESBA1008 Microvolume Study. 2013. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849692	andere Intervention
20	A 52-weeks Observational Study to Evaluate the Safety of Brolucizumab in Patients With nAMD. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04632056	keine RCT
21	Intravitreal Brolucizumab in Neovascular Age-related Macular Degeneration With Limited Response to Aflibercept. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04287348	keine RCT

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
22	Efficacy and Safety Study of ESBA1008 Versus EYLEA®. 2013. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796964	andere Vergleichstherapie
23	Study of Safety and Efficacy of Brolucizumab 6 mg Dosed Every 4 Weeks Compared to Aflibercept 2 mg Dosed Every 4 Weeks in Patients With Retinal Fluid Despite Frequent Anti-VEGF Injections. 2018. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710564	andere Intervention
24	Safety and Pharmacokinetics of RTH258 in Subjects With Age-Related Macular Degeneration. 2015. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507388	andere Vergleichstherapie
25	Comparison of Rapid Aflibercept and Brolucizumab T&E in wAMD. 2021. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04932980	andere Intervention
26	Study of Efficacy and Safety of Brolucizumab vs. Aflibercept in Chinese Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. 2019. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04047472	andere Vergleichstherapie
27	Evaluation of Number of Patient Eyes That Remained on or Switched to Anti-VEGF Treatment After Initiation of Brolucizumab. 2021. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05037396	keine RCT
28	Characteristics of Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration Enrolled in the Brolucizumab Patient Support Services Program. 2021. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05066685	keine RCT
29	Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept - Study 2. 2015. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02434328	andere Vergleichstherapie
30	Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept - Study 1. 2014. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307682	andere Vergleichstherapie
31	Beovu Experience UZ Leuven. 2022. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05220085	keine RCT
32	Brolucizumab vs. Aflibercept for Retinal Angiomatic Proliferation. 2021. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04698850	Studiendauer zu kurz
33	BEOVU in the Treatment of Dystrophy-related Macular Neovascular Degeneration. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04690062	keine RCT
34	Real-world Evaluation of Prevalence of Ocular Adverse Events in Patients With Neovascular (Wet) Age-related Macular Degeneration (AMD) Who Received Anti-vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Agents (Komodo Health). 2021. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05146687	keine RCT
35	Regulatory Post-Marketing Surveillance Study for Brolucizumab. 2021. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04985487	keine RCT

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
36	Real-world Evaluation of Prevalence of Ocular Adverse Events in Patients With Neovascular (Wet) Age-related Macular Degeneration (AMD) Who Received Anti-VEGF Agents (IRIS Registry). 2021. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05110209	keine RCT
37	BEOVU Versus Eylea in the Treatment of Age-related Macular Neovascular Degeneration. 2021. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04882956	andere Intervention
38	A Non-interventional Study to Assess the Influence of Automated Optical Coherence Tomography Image Enrichment With Segmentation Information on Disease Activity Assessment in Patients Treated With Licensed Anti- VEGF Injections. 2020. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662944	keine RCT
39	Clinical Study on the Efficacy and Safety of BAT5906 Injection. 2021. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05141994	andere Intervention
40	A one-year, single-arm, open-label, multicenter study assessing the effect of brolocizumab on disease control in adult patients with suboptimal anatomically controlled neovascular age-related macul.... 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004145-33	keine RCT
41	A 56-week phase IIIb/IV, open-label, one-arm extension study to assess the efficacy and safety of brolocizumab 6mg in a Treat-to-Control regimen with maximum treatment intervals up to 20 weeks for 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002349-40	keine RCT
42	A 64-week, two-arm, randomized, double-masked, multi-center, phase IIIb study assessing the efficacy and safety of brolocizumab 6 mg compared to aflibercept 2 mg in a treat-to-control regimen in pa.... 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000716-28	andere Intervention
43	One year, single arm, open label, multicenter, phase IV study using multimodal imaging to guide disease activity assessment through innovative early predictive anatomical biomarkers of fluid resolu.... 2021. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002452-20	keine RCT
44	A Two-Year, Randomized, Double-Masked, Multicenter, Two-Arm Study Comparing the Efficacy and Safety of RTH258 6mg Versus Aflibercept in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. 2015. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004886-26	andere Vergleichstherapie
45	A 52-week, two arm, randomized, open-label, multicenter study assessing the efficacy and safety of two different brolocizumab 6 mg dosing regimens for patients with suboptimal anatomically controll.... 2020. Abrufbar unter:	andere Vergleichstherapie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004767-53	
46	Personalized treatment aided by automated analysis of fluid in active neovascular age-related macular degeneration (nAMD) in a prospective, multicenter, randomized study. 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003133-42	andere Intervention
47	Brolucizumab vs. Aflibercept for Retinal Angiomatous Proliferation - Prospective Randomised Study. 2021. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001058-73	Studiendauer zu kurz
48	Safety and efficacy study with ESBA1008 versus Lucentis for the treatment of exudative age-related macular degeneration. 2011. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000536-28	andere Intervention
49	The effect of brolucizumab on age-related macular degeneration. 2022. Abrufbar unter: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000050659	keine RCT
50	The changes of cytokines level in aqueous humor of patients with neovascular age-related macular degeneration following intravitreal brolucizumab.. 2022. Abrufbar unter: www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20220511001	keine RCT
51	Effectiveness of Brolucizumab in Pre-treated Patients With nAMD in the Real-world Setting. 2022. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05266495	keine RCT
52	Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Intravitreal Injections (IVI) of Brolucizumab in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration (nAMD). 2022. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05269966	keine RCT
53	To evaluate the safety and effectiveness of intravitreal injections of brolucizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. 2022. Abrufbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=61767	keine RCT
54	A retrospective, 12-month, multicenter study to evaluate real-world brolucizumab effectiveness and safety in Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD). 2022. Abrufbar unter: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1050210159	keine RCT
55	A Clinical study observing results of treatment with Brolucizumab in patients with wet age-related macular degeneration (leading to vision loss) in the Indian population.. 2021. Abrufbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=61041	keine RCT

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
56	Brolucizumab Treatment Experience Study of Patients With nAMD in UK Routine Clinical Practice. 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05112835	keine RCT
57	Real-world Evaluation of Brolucizumab for the Treatment of Neovascular (Wet) Age-related Macular Degeneration (AMD) (Komodo Health). 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05111743	keine RCT
58	Real-world Evaluation of Brolucizumab for the Treatment of Neovascular (Wet) Age-related Macular Degeneration (AMD) (IRIS Study). 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05082415	keine RCT
59	Characteristics of Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration Enrolled in the Brolucizumab Patient Support Services Program. 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05066685	keine RCT
60	Evaluation of Number of Patient Eyes That Remained on or Switched to Anti-VEGF Treatment After Initiation of Broluciumab. 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05037396	keine RCT
61	Regulatory Post-Marketing Surveillance Study for Brolucizumab. 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04985487	keine RCT
62	A CLINICAL TRIAL TO STUDY THE EFFICACY OF TWO DRUGS, BROLUCIZUMAB AND AFLIBERCEPT IN PATIENTS WITH NEOVASCULAR AGE RELATED MACULAR DEGENERATION IN INDIAN POPULATION. 2021. Abrufbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=54328	andere Intervention
63	Comparison of Rapid Aflibercept and Brolucizumab T&E in wAMD. 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04932980	andere Intervention
64	The brolucizumab anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment of Age-Related Macular Degeneration (AMD) Switch Study,. 2021. Abrufbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12621000624886.aspx	keine RCT
65	Efficacy of brolucizumab on AMD in patients exhibiting aflibercept resistance. 2021. Abrufbar unter: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000050454	keine RCT
66	BEOVU Versus Eylea in the Treatment of Age-related Macular Neovascular Degeneration. 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04882956	andere Intervention
67	Comparison of brolucizumab and aflibercept in retinal angiomatous proliferation form of wet age related macular degeneration - prospective randomised study. 2021. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001058-73	Studiendauer zu kurz

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
68	Brolucizumab Treatment For Pigment Epithelial Detachment In Treatment-Resistant Neovascular Age Related Macular Degeneration. 2021. Abrufbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12621000305820.aspx	keine RCT
69	Study of Innovative Multimodal Imaging Biomarkers to Predict Anatomical Outcome in Naive Patients With wAMD Treated With Brolucizumab.. 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04774926	keine RCT
70	Observational Study to Evaluate Fluid Resolution and Effectiveness of Brolucizumab for nAMD in Portugal. 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04764656	keine RCT
71	Protocol Number; CRTH258A1401. 2021. Abrufbar unter: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200370	keine RCT
72	Brolucizumab vs. Aflibercept for Retinal Angiomatic Proliferation. 2021. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04698850	Studiendauer zu kurz
73	Safety and efficacy of switching from Aflibercept to Brolucizumab in patients with neovascular AMD. 2020. Abrufbar unter: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000048701	keine RCT
74	Efficacy and Safety of Two Different Brolucizumab 6 mg Dosing Regimens in Neovascular Age-related Macular Degeneration. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04679935	andere Vergleichstherapie
75	Efficacy and Safety of Brolucizumab 6mg in a Treat and Extend Regimen in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD) With Prior Anti-VEGF Exposure (PEREGRINE). 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04697953	keine RCT
76	A Non-interventional Study to Assess the Influence of Automated Optical Coherence Tomography Image Enrichment With Segmentation Information on Disease Activity Assessment in Patients Treated With Licensed Anti- VEGF Injections. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04662944	keine RCT
77	A 52-weeks Observational Study to Evaluate the Safety of Brolucizumab in Patients With nAMD. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04632056	keine RCT
78	Study assessing the efficacy and safety of two different brolucizumab dosing regimens in patients with neovascular age-related macular degeneration. 2020. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004767-53	andere Vergleichstherapie
79	An Extension Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab in a Treat-to-Control Regimen in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration Who Have Completed the CRTH258A2303 (TALON) Study. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04597632	keine RCT

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
80	Observational Study to Evaluate Fluid Resolution and Effectiveness in Patients Receiving Beovu in Neovascular Age-related Macular Degeneration. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04543331	keine RCT
81	A 2-year study comparing the efficacy and safety of anti-VEGF drugs (aflibercept and brolocizumab) in patients with exudative age-related macular degeneration.. 2020. Abrufbar unter: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046988	abgebrochene Studie
82	Examination of therapeutic efficacy after changing brolocizumab for patients with wet age-related macular degeneration using existing anti-VEGF drugs.. 2020. Abrufbar unter: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046978	keine RCT
83	Intravitreal Brolocizumab in Neovascular Age-related Macular Degeneration With Limited Response to Aflibercept. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04287348	keine RCT
84	Study of Brolocizumab in Adult Patients With Suboptimal Anatomically Controlled Neovascular Age-related Macular Degeneration. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04264819	keine RCT
85	A Study to Assess the Effects of Brolocizumab in Adult Patients With Neovascular Age Related Macular Degeneration. 2020. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04239027	keine RCT
86	Study of brolocizumab in adult patients with suboptimal anatomically controlled neovascular age-related macular degeneration. 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004145-33	keine RCT
87	Treatment of neovascular AMD: Artificial intelligence in real-world setting. 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003133-42	andere Intervention
88	Study of Efficacy and Safety of Brolocizumab vs. Aflibercept in Chinese Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04047472	andere Vergleichstherapie
89	Study to Assess the Efficacy and Safety of Brolocizumab 6mg Compared to Aflibercept 2 mg in a Treat-to-control Regimen (TALON). 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04005352	andere Intervention
90	Study to evaluate the safety, efficacy, and the period between treatments of brolocizumab 6 mg compared with aflibercept 2 mg in neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD), also commonly referred to as wet AMD. 2019. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000716-28	andere Intervention
91	Study to Collect Safety and ECG Data on Brolocizumab 6 mg Intravitreal Treatment in Patients With Wet AMD. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03954626	keine RCT

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
92	Study of the Safety of Brolucizumab 6 mg in Prefilled Syringe in Patients With Neovascular Age Related Macular Degeneration. 2019. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03930641	keine RCT
93	Study of Safety and Efficacy of Brolucizumab 6 mg Dosed Every 4 Weeks Compared to Aflibercept 2 mg Dosed Every 4 Weeks in Patients With Retinal Fluid Despite Frequent Anti-VEGF Injections. 2018. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03710564	andere Intervention
94	Study of Safety and Efficacy of Brolucizumab 6 mg Drug Product Intended for Commercialization in Patients With nAMD. 2017. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03386474	keine RCT
95	A TWO-YEAR, RANDOMIZED, DOUBLE MASKED, MULTICENTER, THREE- ARM STUDY COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF RTH258 VERSUS AFLIBERCEPT IN SUBJECTS WITH NEOVASCULAR AGE RELATED MACULAR GENERATION. 2016. Abrufbar unter: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=053-15	andere Vergleichstherapie
96	Safety and Pharmacokinetics of RTH258 in Subjects With Age-Related Macular Degeneration. 2015. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02507388	andere Vergleichstherapie
97	RTH258 6 mg in patients with retina damage such as growth of abnormal blood vessels. 2015. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004886-26	andere Vergleichstherapie
98	Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept - Study 2. 2015. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02434328	andere Vergleichstherapie
99	Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept - Study 1. 2014. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02307682	andere Vergleichstherapie
100	ESBA1008 Microvolume Study. 2013. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01849692	andere Intervention
101	Efficacy and Safety Study of ESBA1008 Versus EYLEA®. 2013. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01796964	andere Intervention
102	Safety and efficacy study with ESBA1008 versus Lucentis for the treatment of exudative age-related macular degeneration. 2011. Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000536-28	andere Intervention
103	ESBA1008 Safety, Tolerability and Effects in Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD) Patients. 2011. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01304693	andere Intervention
104	A Retrospective Study to Evaluate the Early Real-world Evidence of Brolucizumab in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration	keine RCT

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	(nAMD) in India. 2023. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05834075	
105	Treatment of Recalcitrant Neovascular AMD Using Brolocizumab With Immediate T&E. 2023. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05710471	andere Intervention
106	Prospective triAl of Modified Treat-and-extend Regimens With BroLucizumab in pachychOroid Neovascuopathy. 2023. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05672979	keine RCT
107	Analysis of Imaging Features From Patients Treated With BroLucizumab in the Post-marketing Setting With Reports of Retinal Vasculitis and/or Retinal Vascular Occlusion. 2022. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05657158	keine RCT
108	Study Assessing the Efficacy and Safety of a Personalized Monotherapy Regimen of BroLucizumab in Patients With Symptomatic Macular Polypoidal Choroidal Vasculopathy. 2022. Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05666804	andere Vergleichstherapie
109	Intravitreal BroLucizumab in management of Chronic Central Serous Chorioretinopathy. 2023. Abrufbar unter: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=86362	andere Population
110	A Retrospective Study to Evaluate the Early Real-world Evidence of BroLucizumab in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration (nAMD) in India. 2023. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05834075	keine RCT
111	Therapeutics and Pharmacogenetics of BroLucizumab and Other Anti-VEGF Agents in Treating Neovascular Age-related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy – Deep Learning towards Precision Medicine. 2023. Abrufbar unter: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=191971	andere Intervention
112	Treatment of Recalcitrant Neovascular AMD Using Brolocizumab With Immediate T&E. 2023. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05710471	andere Intervention
113	Prospective triAl of Modified Treat-and-extend Regimens With BroLucizumab in pachychOroid Neovascuopathy. 2022. Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05672979	keine RCT

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 4-30 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 4-30 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Nicht zutreffend

Tabelle 4-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend

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.

Nicht zutreffend

Tabelle 4-31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

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

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
