

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Faricimab (Vabysmo[®])

Roche Pharma AG

Modul 4 A

*Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems
infolge eines RVV (VAV oder ZVV)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 21.08.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	15
4.2 Methodik	20
4.2.1 Fragestellung.....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	23
4.2.3 Informationsbeschaffung	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	28
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	47
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	49
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	56
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	58
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	62
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	83
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	85
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	86
4.3.1.3.1.1 Morbidität – RCT.....	89
4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	106

4.3.1.3.1.3	Verträglichkeit – RCT	113
4.3.1.3.1.4	Mortalität – RCT	126
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	126
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	128
4.3.2	Weitere Unterlagen	129
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	129
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	129
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	130
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	130
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	130
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	133
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	133
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	133
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	133
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	134
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	135
4.3.2.2.3.1	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	135
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	135
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	135
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	135
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	136
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	136
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotential auf Studienebene	137
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	139
4.3.2.3.3.1	Endpunkt – weitere Untersuchungen	139
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	169
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	169
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	169
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	169
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	170
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	174
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	175
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	175
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	175
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	175
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	176
4.6	Referenzliste	177
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	184
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	188

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	192
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	193
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	200
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	203
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse.....	214

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Faricimab für einen direkten Vergleich.....	15
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 24 und zu Woche 72 aus den Studien BALATON (VAV) und COMINO (ZVV)	18
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Faricimab für einen direkten Vergleich.....	25
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BALATON und COMINO	63
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BALATON und COMINO	66
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BALATON (VAV; FAS-Population)	67
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – COMINO (ZVV; FAS-Population).....	68
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation – Okulare Charakteristika (Studienauge) und nicht-okulare Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BALATON (VAV; FAS-Population)	69
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation – Okulare Charakteristika (Studienauge) und nicht okulare Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – COMINO (ZVV; FAS-Population).....	71
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BALATON/COMINO	86
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Bestkorrigierte Sehschärfe	89
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Bestkorrigierte Sehschärfe in den RCT BALATON und COMINO mit Faricimab	92
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit Faricimab – BALATON (VAV).....	93

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit Faricimab – COMINO (ZVV)	94
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit Faricimab – BALATON (VAV)	95
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit Faricimab – COMINO (ZVV)	96
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 vermieden werden kann, aus RCT mit Faricimab – BALATON (VAV)	96
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 vermieden werden kann, aus RCT mit Faricimab – COMINO (ZVV)	97
Tabelle 4-25: Operationalisierung von zentraler Subfelddicke	98
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CST in den RCT BALATON und COMINO mit Faricimab.....	101
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung der CST aus RCT mit Faricimab zu Woche 24 – BALATON (VAV).....	102
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Veränderung der CST aus RCT mit Faricimab zu Woche 24 – COMINO (ZVV).....	103
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems zu Woche 24 aus RCT mit Faricimab – BALATON (VAV).....	104
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems zu Woche 24 aus RCT mit Faricimab – COMINO (ZVV).....	105
Tabelle 4-31: Operationalisierung von NEI VFQ-25 – RCT.....	106
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NEI VFQ-25 in RCT BALATON und COMINO mit Faricimab.....	108
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen des NEI VFQ-25 zu Woche 24 aus RCT mit Faricimab – BALATON (VAV).....	109
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen des NEI VFQ-25 zu Woche 24 aus RCT mit Faricimab – COMINO (ZVV).....	110
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Verträglichkeit – RCT	113
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT BALATON und COMINO mit Faricimab.....	120
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Faricimab – BALATON (VAV)	120
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Faricimab – COMINO (ZVV).....	121
Tabelle 4-39: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – ausgewählte okuläre UE (Studienauge) aus RCT mit Faricimab – BALATON (VAV)	122

Tabelle 4-40: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – ausgewählte okuläre UE (Studienauge) aus RCT mit Faricimab – COMINO (ZVV)	122
Tabelle 4-41: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – AESI aus RCT mit Faricimab – BALATON (VAV).....	123
Tabelle 4-42: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – AESI aus RCT mit Faricimab – COMINO (ZVV).....	124
Tabelle 4-43 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	127
Tabelle 4-44: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	128
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	130
Tabelle 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	131
Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	131
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	132
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	132
Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	134
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	135
Tabelle 4-52: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	137
Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen – BALATON/COMINO	139
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Bestkorrigierte Sehschärfe – weitere Untersuchungen.....	139
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Bestkorrigierte Sehschärfe in weitere Untersuchungen BALATON und COMINO mit Faricimab	142
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Veränderung der BCVA von Woche 24 zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV).....	143
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Veränderung der BCVA von Woche 24 zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV).....	144
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV).....	144
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV).....	145

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 10 Buchstaben von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) und Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) vermieden werden kann aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV).....	145
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 10 Buchstaben von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) und Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) vermieden werden kann aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV)	146
Tabelle 4-62: Operationalisierung von zentraler Subfelddicke – weitere Untersuchungen ...	147
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zentrale Subfelddicke in weitere Untersuchungen BALATON und COMINO mit Faricimab	149
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Veränderung der CST von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV)	150
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Veränderung der CST von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV)	150
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV)	151
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV)	151
Tabelle 4-68: Operationalisierung von NEI VFQ-25 – weitere Untersuchungen.....	152
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in weitere Untersuchungen BALATON und COMINO mit Faricimab.....	154
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen des NEI VFQ-25 von Baseline zu Woche 72 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV)	155
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen des NEI VFQ 25 von Baseline zu Woche 72 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV)	156
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	157
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in weitere Untersuchungen BALATON und COMINO mit Faricimab	159
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit von Woche 24 bis Woche 72 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV).....	160
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit von Woche 24 bis Woche 72 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV).....	160

Tabelle 4-76: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – ausgewählte okuläre UE (Studienauge) von Woche 24 bis Woche 72 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV).....	161
Tabelle 4-77: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – ausgewählte okuläre UE (Studienauge) von Woche 24 bis Woche 72 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV).....	161
Tabelle 4-78: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – AESI von Woche 24 bis Woche 72 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV).....	161
Tabelle 4-79: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – AESI von Woche 24 bis Woche 72 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV).....	162
Tabelle 4-80: Operationalisierung von Behandlungsintervall – weitere Untersuchungen.....	163
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Behandlungsintervall in weitere Untersuchungen BALATON und COMINO mit Faricimab	165
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Anteil der Patienten auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- oder Q16W-Behandlungsintervall von Woche 24 bis Woche 68 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV).....	166
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Anteil der Patienten auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- oder Q16W-Behandlungsintervall von Woche 24 bis Woche 68 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV).....	167
Tabelle 4-84: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 24 und zu Woche 72 aus den Studien BALATON (VAV) und COMINO (ZVV).....	172
Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	175
Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>....	201
Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	204

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Faricimab.....	56
Abbildung 4-2: Studienschema der Studien BALATON und COMINO.....	75
Abbildung 4-3: Mittlere BCVA (in Buchstaben) von Baseline bis Woche 24 in der Studie BALATON (VAV).....	94
Abbildung 4-4: Mittlere BCVA (in Buchstaben) von Baseline bis Woche 24 in der Studie COMINO (ZVV).....	95
Abbildung 4-5: Mittlere CST (in μm) zur Baseline bis Woche 24 in der Studie BALATON (VAV).....	102
Abbildung 4-6: Mittlere CST (in μm) zur Baseline bis Woche 24 in der Studie COMINO (ZVV).....	103
Abbildung 4-7: Anteil der Patienten auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- oder Q16W-Intervall im Faricimab-Arm an den Studienvisiten 24 bis 68 im 4-wöchentlichen Abstand aus der Studie BALATON (VAV).....	166
Abbildung 4-8: Anteil der Patienten auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- oder Q16W-Intervall im Faricimab-Arm an den Studienvisiten 24 bis 68 im 4-wöchentlichen Abstand aus der Studie COMINO (ZVV).....	168

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse event of special interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
Ang-2	Angiopoeitin-2
APTC	Antiplatelet Trialists‘ Collaboration
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCVA	Bestkorrigierte Sehschärfe (Best corrected visual acuity)
BM	Bruch-Membran
BMI	Body Mass Index
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CFU	Complete Follow-up
CI	Konfidenzintervall
chir.	Chirurgisch
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRC	Zentrales Lesezentrum (Central reading center)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical study report)
CST	Zentrale Subfelddicke (Central subfield thickness)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d.h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
E/A	Einschluss-/Ausschlusskriterium
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic case report form)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency

EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HRVV	Hemiretinale Venenverschluss
ICH	International Council for Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ILM	Interne Grenzmembran (Internal limiting membrane)
IOI	Intraokulare Entzündung (Intraocular Inflammation)
IOP	Intraokularer Druck (Intraocular pressure)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
iVm.	In Verbindung mit
IVT	Intravitreal
IxRS	Interactive voice/web response system
KI	Konfidenzintervall
LS MW	Least Squares Mittelwert
Max	Maximum
med.	medizinischer
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimal wichtige Differenz (Minimal important difference)
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl
nAMD	Neovaskuläre, altersbedingte Makuladegeneration
NE	nicht bewertbar (not evaluable)
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item version
n.i.	nicht interpretierbar

OCT	Optische Kohärenztomographie (Optical coherence tomography)
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PTI	Personalisiertes Behandlungsintervall (Personalised treatment interval)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PRO	Patientenberichtetes Ergebnis (Patient reported outcome)
Q4W	Alle 4 Wochen
Q8W	Alle 8 Wochen
Q12W	Alle 12 Wochen
Q16W	Alle 16 Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RVV	Retinaler Venenverschluss
RVOD	Retinale Verschlusskrankheit
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SD-OCT	Spektraldomänen optische Kohärenztomographie (Spectral domain optical coherence tomography)
SE	Standardfehler (Standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T&E	Treat and Extend
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-to-event
UE	Unerwünschtes Ereignis
VA	Sehschärfe (Visual acuity)

VAV	Venenastverschluss
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular endothelial growth factor)
VEGF(-A)	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (Vascular endothelial growth factor A)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZVV	Zentralvenenverschluss

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Faricimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) (Aflibercept) zu bewerten?

Datenquellen

In den systematischen Recherchen nach Studien zur Beantwortung der Fragestellung wurden die beiden randomisierten, kontrollierten Studien BALATON und COMINO identifiziert, in denen jeweils Faricimab mit der ZVT Aflibercept verglichen wird. Gemäß Niederschrift zur Beratung vom 29.06.2023 unterscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im vorliegenden Anwendungsgebiet die beiden Teilpopulationen Patienten mit VAV (Teilpopulation a) und Patienten mit ZVV (Teilpopulation b). Die Studie BALATON untersucht Patienten mit VAV, COMINO beinhaltet Patienten mit ZVV.

Aufgrund eines von der Fachinformation abweichenden Behandlungsschemas für Faricimab und Aflibercept und somit einer gemäß G-BA nicht adäquaten Umsetzung der ZVT sind die Studien jedoch formal nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Faricimab im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach SGB V § 35a nachzuweisen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Dessen ungeachtet sieht Roche einen hohen Stellenwert in den Daten und stellt diese daher im vorliegenden Dossier dar.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV)	Patienten mit Makulaödem und/oder Visusbeeinträchtigung infolge einer anderen Ursache, sowie abweichende Patientenpopulationen
2	Intervention	Faricimab in der zugelassenen Dosierung und dem zugelassenen Behandlungsschema ^a im betreffenden Indikationsgebiet	Abweichende Intervention Faricimab in einer nicht zugelassenen Dosierung und/oder einem nicht zugelassenen Behandlungsschema ^a im betreffenden Indikationsgebiet

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
3	Komparator	Aflibercept ^b in der zugelassenen Dosierung und dem zugelassenen Behandlungsschema ^a im betreffenden Indikationsgebiet	Abweichender Komparator Aflibercept in einer nicht zugelassenen Dosierung und/oder einem nicht zugelassenen Behandlungsschema ^a im betreffenden Indikationsgebiet
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Dimensionen: Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte in einer der genannten Dimensionen
5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp Tierexperimentelle Studien Retrospektive Studien
6	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
7	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Kongressbeiträge ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
8	Sprache	Keine Einschränkungen	
<p>a: Nach den initialen drei Injektionen individuelle Behandlung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität („Treat and Extend“) gemäß Fachinformation</p> <p>b: gemäß Bestimmung der ZVT durch den G-BA; Aflibercept vom pU aus der Liste der ZVT ausgewählt.</p> <p>Abkürzungen: CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; E/A = Einschluss-/Ausschlusskriterium; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; pU = Pharmazeutischer Unternehmer; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; RVV = Retinaler Venenverschluss; VAV = Venenastverschluss; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie; ZVV = Zentralvenenverschluss</p>			

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

Die Bewertung der in den Recherchen identifizierten Studien BALATON und COMINO erfolgte anhand der Studienprotokolle, der statistischen Analysepläne (SAP) und der Studienberichte in zwei Schritten: Extraktion bewertungsrelevanter Studiencharakteristika und darauf basierende Bewertung des studienbezogenen Verzerrungspotenzials. Die Zulassungsstudien BALATON und COMINO entsprechen jeweils dem Evidenzgrad Stufe Ib und haben ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Daher ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Makulaödem stellt die wichtigste Komplikation eines RVV dar. Der RVV ist die zweithäufigste Gefäßerkrankung der Netzhaut und kann in einer retinalen Seitenvene (VAV) oder der zentralen Netzhautvene (ZVV) auftreten. Patienten mit Makulaödem infolge eines RVV erleben als Hauptsymptom einen schmerzlosen Sehverlust, der sich in der Regel im Laufe von Stunden bis Tagen entwickelt. Die Spontan-Prognose, der Verlauf und die Komplikationsrate sind stark davon abhängig, ob die Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV oder infolge eines ZVV auftritt.

Durch RVV ausgelöste Makulaödeme werden heute standardmäßig mit einem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF, Vascular endothelial growth factor)-Inhibitor behandelt. Da diese Therapie VEGF direkt hemmt und somit auf die zugrundeliegende Pathogenese von Makulaödemem bei RVV abzielt, ist sie hoch wirksam und stellt einen erheblichen Fortschritt im Anwendungsgebiet dar. Allerdings besteht immer noch ein Bedarf an Therapien, die längere und flexibilisierte Behandlungsintervalle ermöglichen und damit im klinischen Alltag die Bedürfnisse der Patienten nach einem geringeren und individualisierten injektionsbedingten Behandlungsaufwand erfüllen.

Die in den Recherchen identifizierten Studien BALATON und COMINO sind doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudien der Phase III. Das Design der beiden Studien war darauf ausgelegt, eine Aussage zur Nicht-Unterlegenheit von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept zu treffen, da die aus einer Therapie mit einem VEGF-Inhibitor resultierende Therapiequalität bereits sehr hoch ist. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Domänen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit und Mortalität. Darüber hinaus wird der injektionsbedingte Behandlungsaufwand dargestellt. Er lässt sich keiner Domäne direkt zuordnen, wird aber dennoch als patientenrelevant betrachtet und trägt in Anbetracht des bestehenden therapeutischen Bedarfs für ein verlängertes und flexibilisiertes Behandlungsregime zum Wert eines Arzneimittels für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet bei. Aufgrund der unterschiedlichen untersuchten Populationen werden die Ergebnisse von BALATON (Patienten mit VAV) und COMINO (Patienten mit ZVV) nicht zusammengefasst, sondern im Folgenden einzeln dargestellt. Dies entspricht auch der Auffassung des G-BA, der in der Niederschrift zur Beratung vom 29.06.2023 eine Unterscheidung der Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet vornimmt, woraus sich die separate Darstellung der Studienergebnisse ergibt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 24 und zu Woche 72 aus den Studien BALATON (VAV) und COMINO (ZVV)

Dimension Endpunkt	BALATON			COMINO		
	Woche 24 Teil 1		Woche 72 Teil 2	Woche 24 Teil 1		Woche 72 Teil 2
	Faricimab [N = 276] vs. Aflibercept [N = 277]		Faricimab [N = 544]	Faricimab [N = 366] vs. Aflibercept [N = 363]		Faricimab [N = 711]
	<i>LS-MW- Differenz (SE) [95 %-KI] bzw. RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>LS-MW (SE) bzw. n/N (%)</i>	<i>LS-MW- Differenz (SE) [95 %-KI] bzw. RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>LS-MW (SE) bzw. n/N (%)</i>
Morbidität^a bzw. c						
BCVA						
Veränderung zu Baseline	-0,57 (0,84) [-2,23; 1,09]	0,1752	18,46 (0,45)	-0,44 (1,04) [-2,49; 1,60]	0,4984	17,19 (0,61)
Gewinn ≥10 Buchstaben	1,00 [0,91; 1,09]	0,9047	403 (81,3)	0,97 [0,90; 1,06]	0,4951	480 (72,5)
Vermeidung Verlust ≥10 Buchstaben	n.i.	n.i.	490 (98,8)	n.i.	n.i.	629 (95,0)
CST						
Veränderung zu Baseline	-7,03 (3,57) [-14,05; -0,01]	0,1714	-309,28 (1,69)	-12,84 (7,04) [-26,66; 0,97]	0,0790	-464,19 (2,38)
Abwesenheit Makulaödem (< 325 µm)	n.i.	n.i.	474 (95,6)	n.i.	n.i.	616 (93,2)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a bzw. c						
NEI VFQ-25 Composite Score ≥15	1,06 [0,70; 1,61]	0,8169	99/470 (21,1)	1,00 [0,76; 1,33]	0,8566	174/631 (27,6)
Verträglichkeit^b bzw. d						
Patienten mit UE	0,97 [0,81; 1,16]	0,7374	343 (63,9)	0,86 [0,75; 0,99]	0,0378	486 (69,3)
Patienten mit moderaten UE	0,80 [0,51; 1,27]	0,3405	121 (22,5)	0,89 [0,63; 1,25]	0,4945	199 (28,4)
Patienten mit schweren UE	0,57 [0,24; 1,33]	0,1924	38 (7,1)	0,75 [0,42; 1,34]	0,3335	66 (9,4)
Patienten mit SUE	0,70 [0,34; 1,44]	0,3330	59 (11,0)	0,96 [0,60; 1,53]	0,8599	107 (15,3)
Patienten mit UE, die zum Behandlungs- abbruch führten	0,99 [0,06; 15,79]	0,9959	5 (0,9)	0,99 [0,20; 4,87]	0,9892	14 (2,0)

Dimension Endpunkt	BALATON			COMINO		
	Woche 24 Teil 1		Woche 72 Teil 2	Woche 24 Teil 1		Woche 72 Teil 2
	Faricimab [N = 276] vs. Aflibercept [N = 277]		Faricimab [N = 544]	Faricimab [N = 366] vs. Aflibercept [N = 363]		Faricimab [N = 711]
	<i>LS-MW- Differenz (SE) [95 %-KI] bzw. RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>LS-MW (SE) bzw. n/N (%)</i>	<i>LS-MW- Differenz (SE) [95 %-KI] bzw. RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>LS-MW (SE) bzw. n/N (%)</i>
Patienten mit UE mit Todesfolge	NE	NE	3 (0,6)	0,49 [0,05; 5,43]	0,5646	5 (0,7)
Behandlungsintervall^c						
Patienten mit Intervallen \geq 12 Wochen in Teil 2 der Studie	Anteil [% , min-max]: 60,0 – 74,7 ^e			Anteil [% , min-max]: 46,5 – 71,1 ^e		
<p>a: FAS-Population (Teil 1 der jeweiligen Studie)</p> <p>b: Safety-Evaluable-Population (Teil 1 der jeweiligen Studie)</p> <p>c: FAS2-Population (Patienten, die Teil 2 der jeweiligen Studie erreichten)</p> <p>d: Safety2-Evaluable-Population (Patienten, die Teil 2 der jeweiligen Studie erreichten)</p> <p>e: zwischen Woche 28 und Woche 68</p> <p>Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; CST = Zentrale Subfelddicke; KI = Konfidenzintervall; LS MW = Least Squares Mittelwert; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; NE = nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 item version; n.i. = nicht interpretierbar; RR = Relatives Risiko; SE = Standardfehler; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis</p>						

Sowohl in BALATON als auch in COMINO führte Faricimab zu einer klinisch relevanten Steigerung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) auf ein vergleichbar hohes Niveau wie Aflibercept. Bei der Gabe von sechs monatlichen Injektionen Aflibercept handelt es sich in Relation zu der zugrundeliegenden Fachinformation um eine vergleichsweise hohe Dosierung des Wirkstoffs. Diese wurde im Zuge der Erstellung der Studienprotokolle von BALATON und COMINO von der EMA befürwortet, um besonders bei Patienten mit dem höchsten Behandlungsbedarf eine suboptimale Behandlung zu verhindern. Entsprechend wurde Faricimab mit einem hochwirksamen Komparator verglichen - und zeigte hierbei vergleichbare Ergebnisse. Bei nahezu allen Patienten wurde eine Verschlechterung der Sehschärfe vermieden und über drei Viertel der Patienten profitierten von einer Verbesserung der Sehschärfe. Die zentrale Subfelddicke (CST, central subfield thickness) wurde durch Faricimab und Aflibercept vergleichbar schnell und in klinisch bedeutsamem Ausmaß reduziert. Diese Verbesserung zeigte sich durchgängig bis zu Woche 24. Zu diesem Zeitpunkt wurde bei nahezu allen Patienten die Abwesenheit des Makulaödems festgestellt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war unter Faricimab und Aflibercept zu Woche 24 auf vergleichbar verbessertem Niveau. Sowohl in den Endpunkten der generellen als auch der spezifischen Verträglichkeit zeigten sich keine Unterschiede zwischen Faricimab und Aflibercept. Das gute

Sicherheitsprofil von Faricimab bestätigte sich somit auch im vorliegenden neuen Anwendungsgebiet. Es traten keine neuen Sicherheitssignale auf.

Zu Woche 72 blieben sowohl in BALATON als auch in COMINO die Effekte in der Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität weiterhin aufrechterhalten. Das Verträglichkeitsprofil von Faricimab war im Vergleich zu Woche 24 ebenfalls unverändert. Für die Therapie mit Faricimab waren auch im vorliegenden Anwendungsgebiet verlängerte und flexibilisierte Dosierungsintervalle möglich: so kam bei mehr als 45 % der Patienten im Studienverlauf ein Dosierungsintervall zur Anwendung, das 12 Wochen und mehr betrug.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Wert von Faricimab besteht für beide Teilpopulationen (VAV und ZVV) aus

- einer hohen Wirksamkeit und einer guten Lebensqualität, die vergleichbar mit dem sehr guten Niveau bereits etablierter VEGF-Antagonisten sind,
- einem guten Sicherheitsprofil ohne neue Sicherheitssignale
- und der Möglichkeit für mehr als 45 % der Patienten, im Studienverlauf eine Intervallverlängerung auf 12 Wochen oder länger zu erreichen. Die Verlängerung der Therapieintervalle kann die Therapieadhärenz erleichtern und damit die Sehfähigkeit langfristig sicherstellen.

Aus formalen Gründen lässt sich kein Zusatznutzen ableiten.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Mit Faricimab steht Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV) erstmalig ein bispezifischer Antikörper als neue Therapieoption zur Verfügung, der zusätzlich zu bisherigen anti-vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A, Vascular endothelial growth factor A)-Therapien neben VEGF-A auch Angiopoietin 2 (Ang-2) bindet.

Im vorliegenden Nutzendossier wird folgende Fragestellung zur Behandlung mit Faricimab beantwortet:

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Faricimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV) im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zur ZVT (Aflibercept) zu bewerten?

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

Patientenpopulation

Für die Bewertung von Faricimab werden erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV) betrachtet (1).

Intervention

Die zu bewertende Intervention für die Darstellung des Nutzens und des Nachweises eines Zusatznutzens umfasst eine zulassungskonforme Dosierung von 6,0 mg Faricimab, verabreicht als intravitreale (IVT) Injektion. Laut Fachinformation kann Faricimab zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV) wie folgt eingesetzt werden:

- Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg, angewendet als IVT-Injektion alle vier Wochen (Q4W). Dabei können drei oder mehr aufeinanderfolgende, monatliche Injektionen erforderlich sein. Anschließend wird die Behandlung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität (Treat & Extend [T&E]) individuell angepasst. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und/oder visuellen Befunde des Patienten kann das Dosierungsintervall in vierwöchentlichen Schritten verlängert werden. Wenn sich die anatomischen und/oder visuellen Befunde ändern, ist das Behandlungsintervall

entsprechend anzupassen und eine Intervallverkürzung ist vorzunehmen, wenn sich anatomische und/oder visuelle Befunde verschlechtern (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ein Beratungsgespräch gemäß § 35a Abs. 7 SGB V iVm. § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und § 7 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA fand am 29.06.2023 statt (2). Im Rahmen des Beratungsgesprächs wurde vom G-BA für den Nachweis eines Zusatznutzens die folgende ZVT festgelegt:

- Ranibizumab oder Aflibercept

Roche zieht für das vorliegende Nutzendossier die Therapie mit Aflibercept als ZVT heran.

Patientenrelevante Endpunkte (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2)

Der Nutzen von Faricimab wird auf der Basis patientenrelevanter Endpunkte aus den Domänen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit und Mortalität dargestellt.

Morbidität

- BCVA
- CST

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item version (NEI VFQ-25) Composite Score inklusive Subskalen

Verträglichkeit

- Generelle Verträglichkeit
- Spezifische Verträglichkeit

Mortalität

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

Injektionsbedingter Behandlungsaufwand

- Behandlungsintervall

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

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Folgende Kriterien zum Einschluss von Studien, die zur Bewertung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Faricimab in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden (siehe auch Tabelle 4-5), ergeben sich aus den Komponenten der Fragestellung entsprechend Abschnitt 4.2.1.

Patientenpopulation

Die heranzuziehende Patientenpopulation entspricht der beschriebenen Patientenpopulation unter Punkt 4.2.1:

Erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV) (1).

Intervention

Im vorliegenden Anwendungsgebiet soll Faricimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV) zulassungskonform in einer Dosierung von 6,0 mg IVT verabreicht werden (1):

- Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg, angewendet als IVT-Injektion Q4W. Dabei können drei oder mehr aufeinanderfolgende, monatliche Injektionen erforderlich sein. Anschließend wird die Behandlung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität (T&E) individuell angepasst. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen

und/oder visuellen Befunde des Patienten kann das Dosierungsintervall in Schritten von Q4W verlängert werden. Wenn sich die anatomischen und/oder visuellen Befunde ändern, ist das Behandlungsintervall entsprechend anzupassen und eine Intervallverkürzung ist vorzunehmen, wenn sich anatomische und/oder visuelle Befunde verschlechtern (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (1).

Es werden nur Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, in denen ein Großteil der Patienten Faricimab in einem zugelassenen Therapieschema gemäß den Angaben der Fachinformation erhalten hat.

Vergleichstherapie

Der Zusatznutzen von Faricimab wird über den Vergleich zu einer der beiden vom G-BA als ZVT festgelegten Wirkstoffe dargestellt und quantifiziert. Die Vergleichstherapie ist die vom G-BA am 29.06.2023 im Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2023-B-107 festgelegte ZVT (2):

- Ranibizumab oder Aflibercept

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

Es werden nur Studien berücksichtigt, in denen ein Großteil der Patienten die Vergleichstherapie in einem zugelassenen Therapieschema gemäß den Angaben der Fachinformation erhalten hat (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.2).

Patientenrelevante Endpunkte

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

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studientyp

Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zur Darstellung des Zusatznutzens berücksichtigt, da klinische Studien mit diesem Design der höchsten Evidenzklasse auf der Ebene von Einzelstudien zugeordnet werden (4) (Grad 1b Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO (3)).

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

Studiendauer

Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen.

Publikationstyp

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

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

Publikationssprache

Hinsichtlich der Publikationssprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Faricimab im Vergleich zur ZVT Aflibercept werden im Folgenden in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Faricimab für einen direkten Vergleich

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (ZVV oder VAV)	Patienten mit Makulaödem und/oder Visusbeeinträchtigung infolge einer anderen Ursache, sowie abweichende Patientenpopulationen
2	Intervention	Faricimab in der zugelassenen Dosierung und dem zugelassenen Behandlungsschema ^a im betreffenden Indikationsgebiet	Abweichende Intervention Faricimab in einer nicht zugelassenen Dosierung und/oder einem nicht zugelassenen Behandlungsschema ^a im betreffenden Indikationsgebiet

E/A-Nr.	Item	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
3	Komparator	Aflibercept ^b in der zugelassenen Dosierung und dem zugelassenen Behandlungsschema ^a im betreffenden Indikationsgebiet	Abweichender Komparator Aflibercept in einer nicht zugelassenen Dosierung und/oder einem nicht zugelassenen Behandlungsschema ^a im betreffenden Indikationsgebiet
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Dimensionen: Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte in einer der genannten Dimensionen
5	Studientyp	RCT	Abweichender Studientyp Tierexperimentelle Studien Retrospektive Studien
6	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
7	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Kongressbeiträge oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
8	Sprache	Keine Einschränkungen	

a: Nach den initialen drei Injektionen individuelle Behandlung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität („Treat and Extend“) gemäß Fachinformation

b: gemäß Bestimmung der ZVT durch den G-BA; Aflibercept vom pU aus der Liste der ZVT ausgewählt.

Abkürzungen: CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials;
E/A = Einschluss-/Ausschlusskriterium; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; pU = Pharmazeutischer Unternehmer; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; RVV = Retinaler Venenverschluss;
VAV = Venenastverschluss; ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie; ZVV = Zentralvenenverschluss

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 01.07.2024 in MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane Datenbank

„Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Für jede Suche wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie, optimiert an die Syntax der jeweiligen Datenbank sowie an die Suchoberfläche, verwendet. Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog[®] abgefragt, die Recherche in den Cochrane-Datenbanken wurde über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search) durchgeführt.

Die Suchstrategien für die Suche nach RCT in MEDLINE und EMBASE bestehen jeweils aus den drei Blöcken Intervention, Indikation und Studientyp. In der Cochrane-Datenbank wurden nur die Blöcke Intervention und Indikation verwendet, eine Einschränkung für den Studientyp wurde nicht vorgenommen. Die Suchen erfolgten ohne Einschränkungen der Sprache oder des Zeitraums. Für die Suche in MEDLINE und EMBASE wurden aktuell validierte Filter für RCT verwendet und so die Suche eingeschränkt (5). Die vollständigen Suchstrategien sind inklusive der Trefferzahl in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Die systematische Suche in Studienregistern nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 01.07.2024 entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) und im Studienregister clinicaltrials.gov durchgeführt. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, angepasst an die Syntax und die Filter- bzw. Auswahloptionen der Suchoberfläche des jeweiligen Studienregisters, verwendet. Weitere Einschränkungen in den Datenbanken wurden nicht vorgenommen.

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

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –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.

Für die in Abschnitt 4.3.1.1.1, Tabelle 4-7 angegebenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurde am 01.07.2024 eine Suche auf der Webseite des G-BA durchgeführt.

Die Webseite des G-BA wurde mittels des Suchfelds nach allen Namen und Nummern der bereits zuvor identifizierten Studien durchsucht. Die Suche ergab keine relevanten Treffer.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Die Selektion relevanter Studien erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. In einem ersten Schritt wurde die Relevanzbeurteilung anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel/Abstracts) bzw.

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

der Studienregistereinträge durchgeführt. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen. Die verbleibenden Treffer wurden erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Arbeiten, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel/Abstracts im ersten Schritt nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet (Dokumentation der Ausschlussgründe siehe Anhang 4-C, Abschnitt 4-C1). Die Selektion anhand der einzelnen relevanten Endpunkte fand auf Volltextbasis statt. Beide Schritte wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Abweichende Bewertungen der beiden Reviewer wurden durch Diskussion geklärt. Für die Suche in Studienregistern wurde jeder Registereintrag ebenfalls unabhängig von zwei Reviewern beurteilt (Dokumentation der Ausschlussgründe siehe Anhang 4-D, Abschnitt 4-D1).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der in den Recherchen identifizierten Studien BALATON und COMINO erfolgte anhand der Studienprotokolle, der statistischen Analysepläne und der Studienberichte in zwei Schritten: Extraktion bewertungsrelevanter Studiencharakteristika und darauf basierende Bewertung des studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Studienpersonals und der untersuchenden Prüfperson als ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der in den Recherchen identifizierten RCT erfolgte entsprechend der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Auf Basis der Angaben in Studienprotokollen, statistischen Analyseplänen, Studienberichten inklusive eventueller Addenda und zusätzlicher Analysen wurden die Informationen zum Studiendesign und zu den Ergebnissen extrahiert und in den vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dokuments dokumentiert. Auf eine Beschreibung der Items des CONSORT in Anhang 4-E für die identifizierten Studien wurde verzichtet, da die Studien BALATON und COMINO nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5).

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

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

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

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

Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Mit den identifizierten Studien BALATON und COMINO liegen zwei doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudien der Phase III vor, welche die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept bis Woche 24 untersuchen. Darauf folgt ein doppelt-maskierter Studienabschnitt, in dem alle Patienten Faricimab erhalten. Dieser Teil ohne aktive Kontrolle wurde bis Woche 72 (Studienende) durchgeführt. Da die zwei Studien unterschiedliche Teilpopulationen des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes untersuchen (VAV oder ZVV), welche aus medizinischer Sicht nicht zusammengefasst werden können (siehe Abschnitt 4.2.5.3 und Modul 3 Abschnitt 3.2.1), wurden die Studiendaten nicht gepoolt, sondern separat ausgewertet und dargestellt.

Die Studien hatten jeweils einen Beobachtungszeitraum von 72 Wochen. Die primäre Analyse wurde durchgeführt, sobald alle Patienten entweder die Studie bis zu Woche 24 (Ende Teil 1) abgeschlossen hatten oder vor Woche 24 aus der Studie ausgeschieden waren - je nachdem, was später der Fall war. Die finale Analyse erfolgte, sobald alle Patienten entweder die Studie bis zu Woche 72 (Ende Teil 2) abgeschlossen hatten oder frühzeitig aus der Studie ausgeschieden waren. Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse der vergleichenden Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Faricimab zum Zeitpunkt der primären Analyse zu Woche 24 in Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Die Ergebnisse der nicht vergleichenden, finalen Analyse (bis Woche 72) werden in Abschnitt 4.3.2.3 gezeigt.

Populationen

Studienpopulationen

Die Studienpopulationen umfassen erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (BALATON: VAV, COMINO: ZVV) und entsprechen den Einschlusskriterien zur Studienselktion.

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen wurden für die Zulassungsstudien präspezifiziert

- *FAS-Population*

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

- *Per-Protocol-Population*

Die Per-Protocol-Population ist definiert als alle in die Studie randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und bei denen keine schwerwiegende Protokollverletzung vorliegt, welche sich auf die Bewertung der Wirksamkeit auswirken kann. Die Patienten wurden entsprechend der bis Woche 20 tatsächlich erhaltenen Behandlung in Gruppen eingeteilt. Wenn ein Patient versehentlich eine Kombination verschiedener aktiver Studienmedikamente (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge erhalten hat, wurde der Patient der Behandlungsgruppe zugeordnet, zu welcher er randomisiert wurde. Vor der Demaskierung der Studien wurden die Protokollabweichungen überprüft, und es wurde eine Definition der Population für die Analyse nach Protokoll vorgenommen.

- *Safety-Evaluable-Population*

Die für die Verträglichkeit auswertbare Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine IVT-Injektion der aktiven Studienbehandlung (Faricimab oder Aflibercept) erhalten haben. Wenn ein Patient versehentlich eine Kombination verschiedener aktiver Studienmedikamente (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge erhalten hat, wurde der Patient der Behandlungsgruppe zugeordnet, zu welcher er randomisiert wurde.

Für die Nutzenbewertung relevant sind FAS-Population (Wirksamkeitsendpunkte) und Safety-Evaluable-Population (Verträglichkeitsendpunkte) (siehe Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2.3).

China-Erweiterungskohorte

Aufgrund der Erwartung, dass die Rekrutierung in China mehr Zeit in Anspruch nehmen würde, war für die Studien BALATON und COMINO eine erweiterte China-Einschlussphase vorgesehen. So sollten nach Abschluss der globalen Rekrutierungsphase zusätzliche Patienten eingeschlossen werden, um eine ausreichende Patientenzahl für eine Zulassung des vorliegenden Anwendungsgebiets in China zu erhalten. Die China-Erweiterungskohorte umfasst alle auf dem chinesischen Festland sowie die in Taiwan und Hongkong eingeschlossenen Patienten (d. h. sowohl während der globalen Rekrutierungsphase als auch in der erweiterten China-Einschlussphase). Alle chinesischen Patienten, die in der globalen Rekrutierungsphase der Studien aufgenommen wurden, wurden in die primäre Analyse der Studien einbezogen.

Für BALATON war aufgrund der hinreichenden Rekrutierung im Rahmen der Hauptstudie keine China-Erweiterungskohorte notwendig. Die Rekrutierung aus der Hauptstudie war ausreichend, um eine Zulassung in China zu erreichen.

Für COMINO betrug die Anzahl der Patienten der China-Erweiterungskohorte n=25. Dies entspricht 3,4 % der für die Fragestellung relevanten Studienpopulation. Die Studie COMINO ist für die Nutzenbewertung mangels adäquat umgesetzter ZVT nicht geeignet. Aus diesen Gründen wurde auf eine gepoolte Aufbereitung der Daten aus Hauptstudie und China-Erweiterungskohorte für das Dossier verzichtet. Sämtliche Ergebnisse aus Hauptstudie und China-Erweiterungskohorte sind in den Studienberichten in M5 enthalten.

Patientencharakteristika

Die folgenden demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika wurden in den Studien BALATON und COMINO erhoben:

1) Demografische und allgemeine Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Geografische Region (Stratifikationsfaktor)
- Ethnie

2) Krankheitsspezifische Charakteristika

Okulare Charakteristika

- Studienauge
- Krankheitsdauer: Monate seit der RVV Diagnose des Studienauges
- Baseline BCVA-Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Buchstaben Score (Stratifikationsfaktor)
- Baseline CST
- Vorliegen einer ischämischen Nicht-Perfusion der Makula
- Augeninnendruck
- Zustand der Linse
- Nur bei COMINO: Subtyp des RVV

Nicht-okulare Charakteristika

- Body Mass Index (BMI)
- Blutdruck

Außerdem wurden Angaben zu Therapie- und Studienabbruchern gemacht (Anhang 4-G).

Patientenrelevante Endpunkte

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

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

- Morbidität
 - BCVA
 - Veränderung der BCVA im Vergleich zu Baseline
 - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben
 - Anteil der Patienten, bei denen eine Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben vermieden werden kann
 - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben (Anhang 4-G)
 - Anteil der Patienten, bei denen eine Verschlechterung um ≥ 15 Buchstaben vermieden werden kann (Anhang 4-G)
 - CST
 - Veränderung der CST im Vergleich zu Baseline
 - Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 -Punkte Verbesserung im NEI VFQ-25 Composite Score und in den Subskalen
 - Mean des Composite Score und der Subskalen des NEI VFQ-25
- Verträglichkeit
 - Generelle Verträglichkeit

- Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)
- UE nach Schweregrad (moderat, schwer)
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten
- UE mit Todesfolge
- Okulare UE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge)
- Okulare SUE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge)
- Spezifische Verträglichkeit
 - Ausgewählte okulare UE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge)
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI, Adverse events of special interest)
- Mortalität
 - Gesamtüberleben (abgebildet in der Domäne Verträglichkeit, [UE mit Todesfolge])
- Injektionsbedingter Behandlungsaufwand (ausschließlich Abschnitt 4.3.2.3)
 - Jeweiliger Anteil der Patienten im Faricimab-Arm auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- oder Q16W-Behandlungsintervall

Morbidität: Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA)

Die Sehschärfe ist definiert als die Fähigkeit des Auges, zwei Punkte getrennt voneinander wahrzunehmen, und wird direkt durch die Funktion der Makula mit der Fovea centralis bestimmt (6). Für detaillierte Informationen zu der Operationalisierung des dargestellten patientenrelevanten Endpunkts wird auf Abschnitt 4.3.1.3.1 verwiesen.

Laut der gemeinsamen Stellungnahme des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands (BVA), der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und der Retinologischen Gesellschaft aus dem Jahr 2018 zur Therapie des visusmindernden Makulaödems bei RVV ist die Behandlung eines Makulaödems infolge eines RVV nur dann indiziert, wenn es zu einer relevanten Visusverschlechterung gekommen ist. Eine Behandlung mit intravitreal verabreichten Medikamenten wie Faricimab bzw. Aflibercept soll nur erfolgen, wenn eine positive Beeinflussung des funktionellen und/oder morphologischen Befundes erwartet werden kann. Hierfür ist die Auswertung zur Verbesserung der BCVA primär relevant (7).

Die BCVA ist für Patienten, Ärzte und Zulassungsbehörden ein wichtiges Maß für die Bewertung der Sehfunktion. Die Veränderung der BCVA wird von den Zulassungsbehörden (EMA, Food and Drug Administration [FDA]) als Wirksamkeitsendpunkt für die Zulassung mit einer minimalen, von Patienten wahrnehmbaren Veränderung von mindestens 10 ETDRS-Buchstaben gegenüber Baseline akzeptiert (8–10). Die Erhebung der BCVA mit Hilfe der ETDRS-Buchstaben-Tafel ist ein in ophthalmologischen klinischen Studien häufig verwendetes und anerkanntes Instrument, das als Maß der Funktionsfähigkeit des Auges bei Makulaerkrankungen herangezogen wird (8, 10–14).

Bei einem durchschnittlichen Gewinn von fünf bis sieben ETDRS-Buchstaben ist von einer für den Patienten spürbaren und damit klinisch relevanten Verbesserung der Sehschärfe auszugehen. Daraus lässt sich eine minimal important difference (MID) von zwei Zeilen ableiten, was einer Anzahl von 10 ETDRS-Buchstaben entspricht. Eine Vermeidung der Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben ist analog zur Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 Buchstaben für den Patienten wahrnehmbar und demnach als patientenrelevant zu werten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in der Dossierbewertung von Faricimab in der Indikation Diabetisches Makulaödem (DMÖ) einen Schwellenwert von 10 Buchstaben auf der ETDRS-Skala als MID zur Beurteilung der Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe akzeptiert (15). Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren zu Faricimab wurde die in den herangezogenen klinischen Studien RHINE und YOSEMITE (DMÖ) erhobene BCVA vom IQWiG und vom G-BA als patientenrelevant akzeptiert (15, 16).

Insgesamt stellt eine Verbesserung bzw. die Stabilisierung der Sehschärfe eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA dar und ist damit unmittelbar patientenrelevant. Der G-BA bestätigte im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Faricimab zur Behandlung des Makulaödems infolge des RVV am 29.06.2023 (2023-B-107) die Sehschärfe (gemessen als BCVA) unter Berücksichtigung der Ausgangssehschärfe als patientenrelevanten Endpunkt (2). Im vorliegenden Nutzendossier erfolgt eine umfassende Auswertung der BCVA-basierten Endpunkte, um eine vollständige Charakterisierung der patientenrelevanten Sehschärfe vornehmen zu können.

Morbidität: Zentrale Subfelddicke (CST)

Die CST ist definiert als Abstand zwischen der internen Grenzmembran (ILM, Internal limiting membrane) und der Bruch-Membran (BM) und ein Maß für den morphologischen Status eines Makulaödems. Für detaillierte Informationen zu der Operationalisierung des Endpunkts wird auf Abschnitt 4.3.1.3.1 verwiesen.

Begleitend zu einer Anti-VEGF-Therapie empfehlen die deutschen Fachgesellschaften monatliche Kontrollen. Dabei soll anhand des Status des Ödems und der BCVA über die Gabe weiterer IVT-Injektionen entschieden werden. Eine alleinige Therapiesteuerung über den Visus wäre problematisch, da die Visusergebnisse unter Alltagsbedingungen insbesondere bei niedrigen Visusstufen deutlichen Schwankungen unterliegen können. Deshalb empfehlen die deutschen Fachgesellschaften in ihrer Stellungnahme, die morphologische Beurteilung der

Netzhaut im Rahmen der optischen Kohärenztomographie (OCT) in jede Indikationsstellung zur weiteren Therapie einzubeziehen (7).

Die CST ist der am häufigsten verwendete OCT-Parameter und wird neben der BCVA zur Diagnosestellung sowie zur Bewertung von Krankheitsaktivität, Krankheitsverlauf und Ansprechen auf die Behandlung verwendet. Ihre Zunahme korreliert mit einem Funktionsverlust, ihre Abnahme ist mit einem funktionellen Gewinn assoziiert (17). Entsprechend handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Das Makulaödem definiert als $CST \geq 325 \mu\text{m}$ für Spectralis SD-OCT oder $\leq 315 \mu\text{m}$ für Cirrus SD-OCT oder Topcon SD OCT kann als Komplikation eines RVV auftreten und ist die häufigste Ursache für den Sehverlust nach einem RVV (18–20). Aufgrund der klinischen Relevanz hinsichtlich der weiteren Therapiesteuerung und des Einflusses auf die Sehfähigkeit des Patienten ist das Vorliegen eines Makulaödems direkt patientenrelevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: anhand des NEI VFQ-25

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

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird von der EMA in klinischen Studien ausdrücklich unterstützt (21, 22). Gemäß Kapitel 5 §3 Abs. 1 VerfO des G-BA ist eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität direkt als patientenrelevant einzustufen (3).

Der NEI VFQ-25 ist ein validiertes Messinstrument zur Erhebung der mit der Sehkraft verbundenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei vielen chronischen Augenerkrankungen (23, 24). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Makulaödem infolge eines RVV wurde bereits in mehreren Studien mit dem NEI VFQ-25 erhoben (25–32). Der Fragebogen besteht aus 25 Fragen, welche die Grundlage für 12 Subskalen darstellen, aus denen sich ein Gesamtscore berechnen lässt (26, 28). Durch seine Verwendung in klinischen Studien können alltagsrelevante Sehbeeinträchtigungen der Patienten abgebildet werden, die durch verschiedene Augenerkrankungen verursacht werden. In der IQWiG-Dossierbewertung des Wirkstoffes Aflibercept in der Indikation DMÖ wurde die Auswertung des NEI VFQ-25 Gesamtscores als Parameter bezeichnet, welcher das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität adäquat abbildet (15). Im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Faricimab zur Behandlung des Makulaödems infolge des RVV am 29.06.2023 (2023-B-107) hat der G-BA die Verwendung eines krankheitsspezifischen Fragebogens zur Lebensqualität empfohlen (2).

Zur Bestimmung einer klinisch relevanten Veränderung wird die $\geq 15 \%$ Änderung der Skalenspannweite als vom IQWiG anerkanntes Maß als adäquat bewertet und daher im Dossier zur Auswertung herangezogen (4).

Verträglichkeit

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

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

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

Mortalität: Gesamtüberleben

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

In den identifizierten Studien BALATON und COMINO wurde das Gesamtüberleben weder als primärer noch als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt erhoben. Die Anzahl der Todesfälle im Studienzeitraum wurde im Rahmen der Verträglichkeitsanalyse ausgewertet.

Injektionsbedingter Behandlungsaufwand: Behandlungsintervall

Das Behandlungsintervall wurde im 2. Teil der Studien erhoben und wird folglich ausschließlich in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Es ist definiert als die bei einer Visite getroffene Entscheidung über das Behandlungsintervall. Für detaillierte Informationen zur Operationalisierung des dargestellten patientenrelevanten Endpunkts wird auf Abschnitt 4.3.2.3.3.1 verwiesen.

Bei den meisten Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV sind über viele Jahre hinweg häufige IVT-Injektionen erforderlich, um das Ödem zu kontrollieren und es ist schwierig für Patienten, die für optimale Ergebnisse erforderliche

Besuchs- und Injektionshäufigkeit beizubehalten (33). Die Notwendigkeit einer häufigen IVT-Applikation der VEGF-Inhibitoren kann mit einer unzureichenden Therapieadhärenz verbunden sein, was zu tendenziell schlechteren therapeutischen Ergebnissen im Sehvermögen führen kann (34). Gründe dafür können Zeitmangel oder Abneigung gegen die Injektionen sein. (35, 36).

Langwierige Behandlungspläne stellen eine hohe Belastung für Patienten und Angehörige dar. Es besteht ein hoher Bedarf an länger wirkenden Therapien mit der Möglichkeit zur Verlängerung der Behandlungsintervalle, um die Häufigkeit der Injektionen und die daraus resultierende Belastung der Patienten zu reduzieren. Länger wirksame Therapien bieten die Möglichkeit, die Patienten in ihrer Alltagsgestaltung so zu entlasten, dass eine hohe Therapieadhärenz erreicht werden kann (37, 38). Auch die Möglichkeit zur Flexibilisierung des Therapieregimes kann sich auf die Therapieadhärenz förderlich auswirken.

Das Behandlungsintervall und die daraus resultierende Häufigkeit der IVT-Injektionen haben somit einen direkten Einfluss auf Patienten und sind damit als patientenrelevant zu betrachten. Ein verlängertes Intervall bedeutet, dass seltener IVT-Injektionen benötigt werden. Jede nicht-erforderliche IVT-Injektion entlastet Patienten hinsichtlich des für die Behandlung notwendigen Zeitaufwands. Folglich kann die Bereitschaft zur Therapieadhärenz durch die Aussicht auf eine Reduktion der Eingriffe positiv beeinflusst werden. Dies ist für die Aufrechterhaltung des Behandlungserfolgs und damit den langfristigen Erhalt der Sehkraft ausschlaggebend.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Für die Darstellung des patientenrelevanten Nutzens von Faricimab im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die Studien BALATON und COMINO herangezogen. Im Folgenden werden die hierfür verwendeten statistischen Methoden beschrieben. Da die Studienpopulationen aus medizinischen Gründen nicht vergleichbar sind, wurden die beiden Studien nicht zusammengefasst (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Dementsprechend bezieht sich das Dossier auf die Ergebnisse der Einzelstudien, welche auch in Anhang 4-G hinterlegt sind. Damit sind alle Ergebnisse transparent dargestellt.

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zur Variable Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score (BALATON: ≥ 55 Buchstaben vs. ≤ 54 Buchstaben; COMINO: ≥ 55 Buchstaben, 35–54 und ≤ 34 Buchstaben) und geografische Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und Rest der Welt) bei ausreichender Fall- und Ereigniszahl zu Studienbeginn in das statistische Modell zur Schätzung der Effekte einbezogen. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorlagen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Analyse metrischer Daten

Metrische Daten wurden mit einem gemischten Modell (MMRM, Mixed Effect Model Repeat Measures) analysiert. Für die Analysen zu Woche 24 umfasste das Modell die folgenden Kovariablen: Behandlung, Visite, Behandlung*Visite und den stetigen Baseline-Wert. Außerdem wurde nach Randomisierungsstratifizierungsfaktor adjustiert. Visiten bei einer vorzeitigen Beendigung/einem Abbruch der Studie wurden auf die chronologisch nächste regulär geplante Visite gemappt. Für die Analyse zu Woche 24 wurden alle Patienten mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem post-Baseline-Wert bis zu Woche 24 berücksichtigt. Für die Analysen zu Woche 24 wurden Vergleiche zwischen dem Faricimab-Arm und dem Aflibercept-Arm unter Verwendung eines Composite Contrast durchgeführt. Das MMRM-Modell ging von einer unstrukturierten Kovarianzmatrix aus. Im Modell für die Wirksamkeitsendpunkte sowie für PRO wurde der Mittelwert über die Zeit geschätzt. Zusätzlich wurde zur Quantifizierung des Behandlungseffekts die mittlere Differenz der Veränderung zu Baseline zwischen dem Faricimab-Arm und dem Aflibercept-Arm mit dem zugehörigen Standardfehler (SE, Standard error) für die Analysen zu Woche 24 dargestellt. Hedges' g wurde mithilfe von Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Dieses dient zusammen mit seinem 95 %-KI als standardisiertes Maß für den Behandlungseffekt. P-Werte mit einem Signifikanzniveau von 0,05 wurden basierend auf dem Likelihood-Ratio Test ermittelt. Für die Analysen zu Woche 72 wurde ebenfalls das MMRM-Modell verwendet. Es wurde eine Analyse von Woche 24 bzw. von Baseline zu Woche 72 vorgenommen. Für die Analysen von Woche 24 zu Woche 72 wurden Patienten mit einem Wert zu Woche 24 und mindestens einem Wert nach Woche 24 berücksichtigt. Für die Analysen von Baseline zu Woche 72 wurden alle Patienten berücksichtigt, die jeweils einen Wert zu Baseline und mindestens einen Post-Baseline Wert aufwiesen. Da ab Woche 24 alle Patienten im Aflibercept-Arm auf Faricimab umgestellt wurden, wurde für die Analysen zu Woche 72 keine vergleichende Analyse vorgenommen und die Ergebnisse für Faricimab deskriptiv dargestellt.

Woche 24:

Alle Visiten ab Woche 4, in denen Daten zu den entsprechenden Endpunkten erhoben wurden, gingen bis einschließlich zu Woche 24 in die Analyse ein. Die Veränderung zu Baseline wird zu Woche 24 berechnet.

Woche 72:

Alle Visiten ab Baseline bzw. Woche 24, in denen Daten zu den entsprechenden Endpunkten erhoben wurden, gingen bis einschließlich zu Woche 72 in die Analyse ein. Die Veränderung von Baseline bzw. von Woche 24 wird zu Woche 72 jeweils separat und gemittelt über die Zeitpunkte Woche 64, 68 und 72 berechnet.

Analyse binärer Daten

Es wurden nur Patienten in die Analyse aufgenommen, für die mindestens ein Baseline- und ein weiterer Wert des entsprechenden Endpunktes erhoben wurde. Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (absolute Risikoreduktion [ARR], Odds Ratio [OR],

relatives Risiko [RR]) und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt (4). Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem RR. Der p-Wert wird für das RR angegeben.

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

Woche 24:

Es wurde zu Woche 24 geprüft, ob die Bedingung (Response-Kriterium) erfüllt wurde.

Woche 72:

Der Anteil an Respondern wurde zu Woche 72 bestimmt. Für ausgewählte Endpunkte wurden zunächst der Mittelwert des Parameters der Patienten an den entsprechenden Zeitpunkten (Woche 64, 68 und 72) berechnet. Folgend wurde geprüft, ob die Bedingung (Response-Kriterium) erfüllt wurde.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte im Vergleich der Behandlungsarme wurde gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (4) mit den empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (siehe Analyse binärer Endpunkte). Für die Analysen ab Woche 24 erfolgte eine deskriptive Analyse der Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte, da alle Patienten im Aflibercept-Arm ab Woche 24 auf Faricimab umgestellt wurden. Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht. Wegen der vergleichbaren Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z.B. Time-to-event [TTE]-Analyse) als nicht erforderlich erachtet.

Woche 24:

Es wurden alle UE, die bis einschließlich Woche 24 erhoben wurden, analysiert.

Woche 72:

Es wurden alle UE, die von Woche 24 bis zur finalen Visite in Woche 72 erhoben wurden, analysiert.

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für die Subgruppen wurden Tests auf Interaktionen durchgeführt. Die Interaktionstests für das RR wurden in SAS® mit Hilfe des Verfahrens PROC GENMOD durchgeführt, die p-Werte wurden mittels eines Likelihood Ratio-Tests auf Interaktion des Behandlungseffekts in einem logistischen Modell berechnet. Subgruppenkategorien wie „Missing“ oder „Unknown“ wurden

für die Berechnung des p-Wertes ausgeschlossen. Die Effektschätzer in den Subgruppenkategorien wurden in SAS[®] berechnet, indem die Subgruppen mit einem BY Statement in das jeweilige Modell ergänzt wurden.

Die Identifizierung von Subgruppen mit konsistenten Effekten und die Herleitung via kombinatorischer Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen wurden im vorliegenden Dossier nicht vorgenommen, da die Studien BALATON und COMINO nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Die Ergebnisse sämtlicher durchführbarer Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G zu finden.

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

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.

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. 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.

Das vorliegende Dossier basiert auf zwei RCT (BALATON und COMINO), denen ein in den wesentlichen Punkten übereinstimmender Prüfplan zugrunde lag. Allerdings sind die Studienpopulationen aus medizinischen Gründen nicht vergleichbar und wurden daher nicht zusammengefasst. Dies lässt sich wie folgt begründen:

Auch wenn die Subentitäten des RVV auf der identischen pathophysiologischen Grundlage beruhen, unterscheidet sich die in der Studie BALATON untersuchte Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV von den in der Studie COMINO untersuchten Erscheinungsformen des retinalen ZVV hinsichtlich zentraler klinischer Charakteristika:

- Insbesondere die Spontan-Prognose, der Verlauf und die Komplikationsrate sind stark davon abhängig, ob die Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV oder infolge eines ZVV auftritt. Ein ZVV betrifft das gesamte Venensystem der Netzhaut, während sich ein VAV nur auf den Teil der Netzhaut auswirkt, dessen Durchblutung durch die betroffene Vene abgeführt wird. Da der Schweregrad der durch die RVV bedingten Makulaödeme unter anderem von der Lokalisation des Venenverschlusses abhängt, geht ein VAV meist mit einer besseren Prognose einher als ein ZVV. Im Allgemeinen ist die BCVA bei einem unbehandelten ZVV schlechter als

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.

bei einem VAV und verschlechtert sich im Verlauf weiter, wohingegen sich die BCVA bei Patienten mit VAV auch ohne Behandlung verbessern kann (39–42).

- Diese Konstellation zeigt sich auch anhand des Erkrankungsphänotyps, der in BALATON und COMINO in den Baseline-Charakteristika ersichtlich wird: Sowohl die durchschnittliche BCVA, als auch die durchschnittliche CST unterscheiden sich zu Studieneinschluss zwischen BALATON und COMINO.
- Auch die Therapieeffekte hinsichtlich der Entwicklung der BCVA und der CST unterscheiden sich in den Verumarmen der beiden Studien (43).

Darüber hinaus unterscheiden sich die Studien hinsichtlich der Stratifikationsfaktoren für die primäre Analyse.

Auch der G-BA nimmt gemäß Niederschrift zur Beratung vom 29.06.2023 eine Unterscheidung der Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet vor, woraus sich die separate Darstellung der Studienergebnisse ergibt (2).

Aus diesen Gründen ist eine gepoolte Aufarbeitung der Studien BALATON und COMINO nicht zielführend (siehe Modul 3).

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation

soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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.

Gemäß Studienprotokoll und SAP wurden in BALATON und COMINO die folgenden Subgruppen untersucht:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Altersgruppe (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Baseline BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score:
 - BALATON: ≤ 54 Buchstaben, ≥ 55 Buchstaben; Stratifikationsfaktor
 - COMINO: ≤ 34 Buchstaben, 35-54 Buchstaben, ≥ 55 Buchstaben; Stratifikationsfaktor

- BALATON und COMINO: ≤ 23 Buchstaben und ≥ 24 Buchstaben
- Geografische Region (Asien-Pazifik, Europa, Amerika); Stratifikationsfaktor
- Ethnie (asiatisch, kaukasisch, andere, unbekannt)
- Nur bei COMINO: Baseline RVV (ZVV, hemiretinale Venenverschluss (HRVV), unbekannt)

Die Identifizierung von Subgruppen mit konsistenten Effekten und die Herleitung via kombinatorischer Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen wurden im vorliegenden Dossier nicht vorgenommen, da die Studien BALATON und COMINO nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Die Ergebnisse sämtlicher durchführbarer Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G zu finden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

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

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

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

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

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.*
- *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).*

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 und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
BALATON NCT04740905	ja	ja	abgeschlossen	72 Wochen Auswertung primärer Endpunkt zu Woche 24	Arm A: Faricimab 6,0 mg, IVT Q4W bis Woche 20, ab Woche 24 Faricimab 6,0 mg, IVT PTI Arm B: Aflibercept 2,0 mg IVT, Q4W bis Woche 20, ab Woche 24 Faricimab 6,0 mg, IVT PTI
COMINO NCT04740931	ja	ja	abgeschlossen	72 Wochen Auswertung primärer Endpunkt zu Woche 24	Arm A: Faricimab 6,0 mg, IVT Q4W bis Woche 20, ab Woche 24 Faricimab 6,0 mg, IVT PTI Arm B: Aflibercept 2,0 mg IVT, Q4W bis Woche 20, ab Woche 24 Faricimab 6,0 mg, IVT PTI
Abkürzungen: IVT = Intravitreal; PTI = Personalisiertes Behandlungsintervall; Q4W = alle 4 Wochen					

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

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-4 ist der 01.07.2024

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
BALATON NCT04740905	Die Studie kann aufgrund eines von der Fachinformation abweichenden Behandlungsschemas für Faricimab und Aflibercept und somit einer gemäß G-BA nicht adäquaten Umsetzung der ZVT nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.
COMINO NCT04740931	Die Studie kann aufgrund eines von der Fachinformation abweichenden Behandlungsschemas für Faricimab und Aflibercept und somit einer gemäß G-BA nicht adäquaten Umsetzung der ZVT nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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.

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien für den direkten Vergleich wurde am 01.07.2024 in MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Die Suche in MEDLINE und EMBASE erfolgte mit einem validierten RCT-Filter. Es wurde keine Einschränkung der Sprache oder des Zeitsegmentes vorgenommen. Die vollständigen Suchstrategien sind inklusive der Trefferzahl in Anhang 4-A dargestellt. Die bibliografische Literaturrecherche identifizierte insgesamt 23 Zitationen (3 in MEDLINE, 10 in EMBASE und 10 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 7 Treffer ausgeschlossen, da es sich hierbei um Duplikate handelte.

Selektion relevanter Studien

Die nach Deduplikation verbliebenen 16 Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden anhand von vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Prüfern unabhängig voneinander selektiert. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen (n = 6). Die verbliebenen Publikationen, die möglicherweise von Relevanz sein könnten (n = 10), wurden im Volltext anhand der prädefinierten Kriterien von zwei Prüfern unabhängig voneinander auf Relevanz geprüft. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diese diskutiert und geklärt.

Insgesamt wurden sieben Treffer als relevant eingestuft; dabei handelte es sich um fünf CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)-Einträge und zwei Publikationen zu den Studien BALATON und COMINO (43–49). Bei den RCT BALATON und COMINO handelt es sich um direkt mit der ZVT Aflibercept vergleichende Studien.

Der vollständige Screening-Prozess ist im Fluss-Diagramm in Abbildung 4-1 dargestellt.

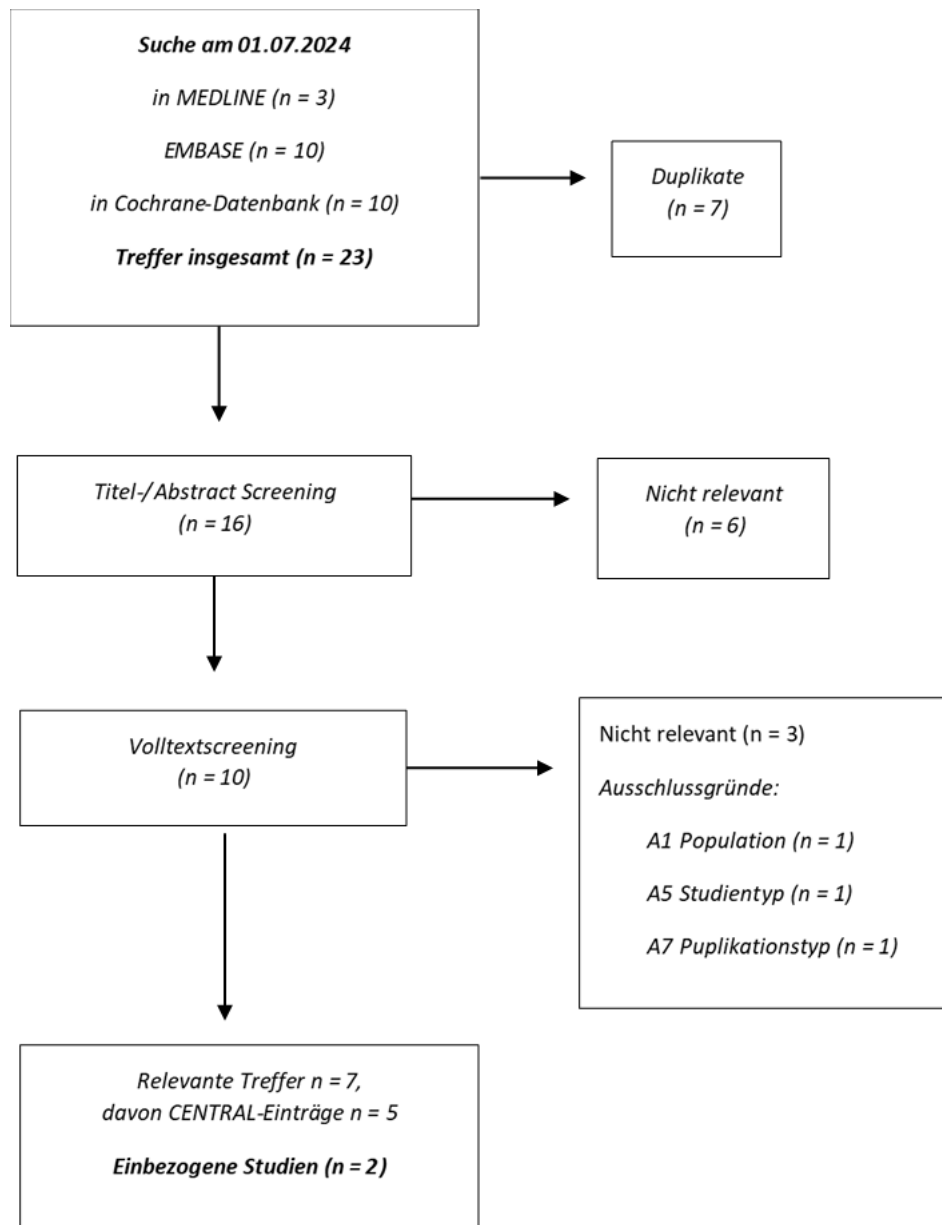


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Faricimab

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
BALATON	ClinicalTrials.gov NCT04740905 (50) EUCTR 2020-000440-63 (51) WHO ICTRP NCT04740905 (52) EUCTR2020-000440-63-DE (53)	Ja	Ja	abgeschlossen
COMINO	ClinicalTrials.gov NCT04740931 (54) EUCTR 2020-000441-13 (55) WHO ICTRP NCT04740931 (56) JPRN-jRCT2031200454 (57)	Ja	Ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken zur Identifizierung von direkt vergleichenden Studien erfolgte am 01.07.2024.

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

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach direkt vergleichenden Studien in der für diese Bewertung relevanten Indikation auf der Webseite des G-BA ergab keine relevanten Treffer für die bereits zuvor als relevant identifizierten Studien BALATON und COMINO. Der Stand der Informationen ist der 01.07.2024.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
BALATON	ja	ja	nein	ja (58, 59)	ja (50–53)	ja (43–45, 47)
COMINO	ja	ja	nein	ja (60, 61)	ja (54–57)	ja (43, 44, 46, 48, 49)
<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>						

In der Recherche wurden die beiden direkt mit der ZVT Aflibercept vergleichenden RCT BALATON und COMINO identifiziert. Gemäß Niederschrift zu Beratung vom 29.06.2023 unterscheidet der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet die zwei Teilpopulationen Patienten mit VAV (Teilpopulation a) und Patienten mit ZVV (Teilpopulation b) (2). Die Studie BALATON untersucht Patienten mit VAV, COMINO beinhaltet Patienten mit ZVV. Die Studien können aufgrund eines von der Fachinformation abweichenden Behandlungsschemas für Faricimab und Aflibercept und somit einer gemäß G-BA nicht adäquaten Umsetzung der ZVT allerdings nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Faricimab:

Die empfohlene Dosis für Faricimab beträgt 6 mg, angewendet als IVT-Injektion alle 4 Wochen (monatlich). Dabei können drei oder mehr aufeinanderfolgende, monatliche Injektionen erforderlich sein. Anschließend kann die Behandlung nach dem T&E-Schema individuell angepasst werden. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und/oder visuellen Befunde des Patienten kann das Dosierungsintervall in Schritten von bis zu 4 Wochen verlängert werden (1).

In BALATON und COMINO wurden die Patienten im Faricimab-Arm mit sechs monatlichen Faricimab-Injektionen bis Woche 20 behandelt. Die in den Studien angewendete monatliche Dosierung bis Woche 20 ist erwiesen wirksam und von der Fachinformation von Faricimab abgedeckt. Allerdings wurde die gemäß Fachinformation erforderliche Evaluation der Krankheitsaktivität nach drei Injektionen zur weiteren Festlegung des Behandlungsintervalls in den Studien nicht umgesetzt.

Dies zeigt sich auch in den ergänzenden Analysen der Wirksamkeitsdaten zur BCVA für den Zeitraum der ersten sechs monatlichen Faricimab-Injektionen bis Woche 20 in den Studien BALATON und COMINO. So wiesen in beiden Studien mehr als 80 % der Patienten, die nach sechs Injektionen eine Visusverbesserung um ≥ 15 Buchstaben erreicht hatten, diese bereits nach drei Injektionen auf. Eine detaillierte Aufschlüsselung der Patientenanteile mit einer Visusverbesserung um ≥ 15 Buchstaben nach Studien und Anzahl der Injektionen befindet sich in Anhang 4-G.

Die in den Studien umgesetzte Gabe von sechs Injektionen stellt damit eine Behandlungsstrategie dar, die über die gemäß Fachinformation erforderliche Dosierung in der initialen Therapiephase hinausgeht. Damit sind die Daten der Studien BALATON und COMINO nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Aflibercept:

Die Fachinformation von Aflibercept sieht nach der Initialinjektion eine monatlich fortgeführte Behandlung mit 2 mg Aflibercept vor, bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen können notwendig sein (62).

Entsprechend der vorliegenden Evidenz aus den Aflibercept-Zulassungsstudien wurde der Kontrollarm der Faricimab-Studien BALATON und COMINO mit sechs monatlichen Aflibercept-Injektionen bis Woche 20 aufgesetzt. Die in den Studien angewendete monatliche Dosierung bis Woche 20 ist erwiesen wirksam und von der Fachinformation von Aflibercept abgedeckt. Sie stellt somit einen konservativen Ansatz dar, um eine Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Verbesserung der Sehschärfe robust nachzuweisen (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.2). Ergänzende Analysen der Wirksamkeitsdaten zur BCVA in den Studien BALATON und COMINO zeigen auch für den Aflibercept-Arm, dass Patienten im Durchschnitt keinen zusätzlichen Nutzen aus weiteren monatlichen Dosen von Aflibercept über die ersten drei Injektionen hinaus ziehen. So wiesen in beiden Studien mehr als 80 % der Patienten, die nach sechs Injektionen eine Visusverbesserung um ≥ 15 Buchstaben erreicht

haben, diese bereits nach drei Injektionen auf. Eine detaillierte Aufschlüsselung der Patientenanteile mit einer Visusverbesserung um ≥ 15 Buchstaben nach Studien und Anzahl der Injektionen befindet sich in Anhang 4-G. Aufgrund der bereits nach drei Injektionen erreichten Wirksamkeit von Aflibercept bei einem Großteil der Patienten stellt das Behandlungsschema in den Studien gemäß G-BA keine sachgemäße Umsetzung der ZVT dar (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.2).

Zusammenfassung

Aus den dargelegten Gründen sind die Studien BALATON (Teilpopulation a) und COMINO (Teilpopulation b) nicht zur Ableitung des Zusatznutzens für Faricimab im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignet. Gesamthaft ergibt sich daher eine Anzahl von zwei Studien, die identifiziert wurden, allerdings aufgrund des von der Fachinformation abweichenden Behandlungsschemas für Faricimab und Aflibercept nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Da es sich bei den beiden identifizierten Studien jedoch um die bestverfügbare Evidenz handelt, werden die Ergebnisse im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers dargestellt, um den patientenrelevanten Nutzen von Faricimab im Anwendungsgebiet der Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV zu demonstrieren:

- Die Ergebnisse aus den vergleichenden Studienabschnitten werden zur Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept zum Zeitpunkt der primären Analyse zu Woche 24 in Abschnitt 4.3.1 gezeigt.
- Die Ergebnisse der finalen Analyse (Woche 24 bis Woche 72) werden als ergänzende Evidenz im Abschnitt 4.3.2.3 gezeigt, da alle Patienten in dieser Studienphase Faricimab erhielten und daher ausschließlich deskriptive, nicht vergleichende Analysen auf Basis der vorliegenden Evidenz umgesetzt werden können.

Die Trennung der Darstellung der Daten zu Woche 24 (Abschnitt 4.3.1) und zu Woche 72 (Abschnitt 4.3.2.3) folgt der Einschätzung des G-BA zur notwendigen Studiendauer aus dem Beratungsgespräch (2023-B-107) vom 29.06.2023: In der Niederschrift zu diesem Gespräch wurde festgehalten, dass Teil 1 der Studien bis Woche 24 grundsätzlich zur Beurteilung akuter Effekte im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignet sei, während der anschließende Teil 2 aus Sicht des G-BA nicht für die vergleichende Fragestellung der frühen Nutzenbewertung geeignet sei (2). Da Teil 2 der Studien jedoch aussagekräftige Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Faricimab liefert und sich zudem wertvolle Erkenntnisse zu unterschiedlichen Therapieintervallen ableiten lassen, kommt diese Evidenz im vorliegenden Nutzendossier im Kapitel Weitere Untersuchungen ergänzend zur Darstellung.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BALATON und COMINO

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BALATON	RCT, aktiv-kontrolliert, doppelt-maskiert, multizentrisch, parallel, 1:1 Randomisierung, Phase III	Erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV	<p>Teil 1 (Q4W)</p> <p><u>Arm A:</u> 6,0 mg Faricimab IVT, Q4W Sechs IVT-Injektionen alle vier Wochen von Tag 1 bis Woche 20 (n = 276)</p> <p><u>Arm B:</u> 2,0 mg Aflibercept IVT, Q4W Sechs IVT-Injektionen alle vier Wochen, von Tag 1 bis Woche 20 (n = 277)</p> <p>Teil 2 (PTI)</p> <p><u>Arm A & Arm B:</u> 6,0 mg Faricimab IVT, Q4W Von Woche 24 bis Woche 68 Erhaltungsinjektionen, die in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität individuell angepasst wurden (Q4W-Q16W) (n = 553)</p>	<p><u>Screening Phase:</u> Tag -28 bis -1</p> <p><u>Behandlungsdauer</u> 72 Wochen</p> <p><u>1. Datenschnitt:</u> 06.07.2022^a</p> <p><u>2. Datenschnitt/ Studienende:</u> 30.08.2023^b</p>	<p>Weltweit an 149 Studienzentren in den folgenden 22 Ländern/Regionen (Anzahl Zentren):</p> <p>Argentinien (9), Polen (10), Tschechien (4), Russland (3), Israel (5), Australien (6), Ungarn (4), Spanien (5), Vereinigtes Königreich (6), Portugal (3), Brasilien (4), Deutschland (2), Italien (3), Frankreich (2), Österreich (1), China (14), Korea (6), Japan (15), Taiwan (4), Hong Kong (2), Singapur (1), Vereinigte Staaten von Amerika (40)</p> <p><u>Zeitraum der Durchführung:</u></p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 24 <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BCVA: Veränderung der BCVA von Baseline über die Zeit; Jeweiliger Anteil der Patienten mit einem Gewinn / einer Vermeidung des Verlusts von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 • Veränderung der CST • Abwesenheit des Makulaödems • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25) • Verträglichkeit (UE) • Injektionsbedingter Behandlungsaufwand

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					02.03.2021–12.06.2023 ^b	
COMINO	RCT, aktiv-kontrolliert, doppelt-maskiert, multizentrisch, parallel, 1:1 Randomisierung, Phase III	Erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV oder HRVV	<p>Teil 1 (Q4W)</p> <p><u>Arm A:</u> 6,0 mg Faricimab IVT, Q4W Sechs IVT-Injektionen alle vier Wochen von Tag 1 bis Woche 20 (n = 366)</p> <p><u>Arm B:</u> 2,0 mg Aflibercept IVT, Q4W Sechs IVT-Injektionen alle vier Wochen, von Tag 1 bis Woche 20 (n = 363)</p> <p>Teil 2 (PTI)</p> <p><u>Arm A & Arm B:</u> 6,0 mg Faricimab IVT, Q4W Von Woche 24 bis Woche 68 Erhaltungsinjektionen, die in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität individuell angepasst wurden (Q4W-Q16W) (n = 729)</p>	<p><u>Screening Phase:</u> Tag -28 bis -1</p> <p><u>Behandlungsdauer</u> 72 Wochen</p> <p><u>1. Datenschnitt:</u> 09.08.2022^a</p> <p><u>2. Datenschnitt/ Studienende:</u> 29.08.2023^b</p>	Weltweit an 192 Studienzentren in den folgenden 22 Ländern/Regionen (Anzahl Zentren): Polen (17), Argentinien (9), Vereinigtes Königreich (10), Australien (7), Russland (5), Spanien (8), Brasilien (5), Israel (5), Ungarn (5), Frankreich (4), Portugal (3), Deutschland (3), Tschechien (2), Österreich (2), Italien (2), Vereinigte Staaten von Amerika (58), China (12), Japan (20), Korea (8), Taiwan (3), Hong Kong (2), Singapur (2)	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 24 <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> BCVA: Veränderung der BCVA von Baseline über die Zeit; Jeweiliger Anteil der Patienten mit einem Gewinn / einer Vermeidung des Verlusts von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 Veränderung der CST Abwesenheit des Makulaödems Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25) Verträglichkeit (UE) Injektionsbedingter Behandlungsaufwand

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					<u>Durchführung:</u> 02.03.2021– 12.07.2023 ^c	
a: Primärer Datenschnitt zu Woche 24 b: Finaler Datenschnitt zu Woche 72 Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; CST = Zentrale Subfelddicke; HRVV = Hemiretinale Venenverschluss; IVT = Intravitreal; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item version; PTI = Personalisiertes Behandlungsintervall; Q4W = alle 4 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; UE = Unerwünschtes Ereignis; VAV = Venenastverschluss; ZVV = Zentralvenenverschluss						

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

Studie	Teil 1 Faricimab Q4W	Teil 1 Aflibercept Q4W	Teil 2 Faricimab PTI	Behandlungscharakteristika
BALATON	6,0 mg IVT-Injektionen Faricimab Q4W	2,0 mg IVT-Injektionen Aflibercept Q4W	6,0 mg IVT-Injektionen Faricimab Q4W-Q16W ab Woche 24 bzw. Scheininjektionen ^a	<p>Prä- und Post-Behandlung</p> <p>Bei allen drei Behandlungsarten (Faricimab, Aflibercept und Scheininjektion) wurden die gleichen Prä- und Post-Behandlungen vorgenommen.</p> <p>Bei der Prä-Behandlung wurde das Auge mit einem der folgenden Anästhetika betäubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anästhesie durch Proparacain- oder Tetracain-basierte Augentropfen • Anästhesie durch subkonjunktivale Injektion von Lidocain • Anästhesie durch Lidocain-Gel
COMINO	6,0 mg IVT-Injektionen Faricimab Q4W	2,0 mg IVT-Injektionen Aflibercept Q4W	6,0 mg IVT-Injektionen Faricimab Q4W-Q16W ab Woche 24 bzw. Scheininjektionen ^a	<p>Folgende Maßnahmen wurden nach der intravitrealen Injektion durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antimikrobielle Augentropfen, die in das Studienauge eingeträufelt werden • Fingerzähltest (± 15 Minuten) Handbewegungs- und Lichtwahrnehmungstests • IOP-Messungen nach der Behandlung ($30/\pm 15$ Minuten)

a: Die Scheininjektion ahmt eine IVT-Injektion nach, wobei das stumpfe Ende einer leeren Spritze an das anästhesierte Auge gedrückt wird

Abkürzungen: IOP = Intraokularer Druck; IVT = Intravitreale Injektion; PTI = Personalisiertes Behandlungsintervall; Q4W = alle 4 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BALATON (VAV; FAS-Population)

Baseline Charakteristikum	BALATON	
	Faricimab Q4W (N = 276)	Aflibercept Q4W (N = 277)
Alter (Jahre)		
n	276	277
Mittelwert (SD)	64,3 (10,7)	63,8 (10,6)
Median (Min – Max)	65,0 (35–93)	64,0 (28–88)
Geschlecht, n (%)		
n	276	277
Männlich	143 (51,8)	130 (46,9)
Weiblich	133 (48,2)	147 (53,1)
Geografische Region, n (%)		
n	276	277
Rest der Welt ^a	129 (46,7)	128 (46,2)
Asien	85 (30,8)	85 (30,7)
USA und Kanada	62 (22,5)	64 (23,1)
Ethnie, n (%)		
n	276	277
Kaukasisch	172 (62,3)	172 (62,1)
Asiatisch	90 (32,6)	94 (33,9)
Andere	10 (3,6)	7 (2,5)
Unbekannt	4 (1,4)	4 (1,4)
<p>a: Argentinien, Polen, Tschechien, Israel, Australien, Ungarn, Spanien, Vereinigtes Königreich, Portugal, Brasilien, Deutschland, Italien, Frankreich, Österreich</p> <p>Abkürzungen: Min = Minimum; Max = Maximum; n/N = Anzahl; Q4W = alle 4 Wochen; SD = Standardabweichung</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>		

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – COMINO (ZVV; FAS-Population)

Baseline Charakteristikum	COMINO	
	Faricimab Q4W (N = 366)	Aflibercept Q4W (N = 363)
Alter (Jahre)		
n	366	363
Mittelwert (SD)	65,6 (13,1)	64,7 (13,3)
Median (Min – Max)	67,0 (22–100)	66,0 (27–95)
Geschlecht, n (%)		
n	366	363
Männlich	193 (52,7)	200 (55,1)
Weiblich	173 (47,3)	163 (44,9)
Geografische Region, n (%)		
n	366	363
Rest der Welt ^a	187 (51,1)	187 (51,5)
Asien	84 (23,0)	83 (22,9)
USA und Kanada	95 (26,0)	93 (25,6)
Ethnie, n (%)		
n	366	363
Kaukasisch	243 (66,4)	253 (69,7)
Asiatisch	89 (24,3)	88 (24,2)
Andere	13 (3,6)	17 (4,7)
Unbekannt	21 (5,7)	5 (1,4)
<p>a: Polen, Argentinien, Vereinigtes Königreich, Australien, Russland, Spanien, Brasilien, Israel, Ungarn, Frankreich, Portugal, Deutschland, Tschechien, Österreich, Italien</p> <p>Abkürzungen: Min = Minimum; Max = Maximum; n/N = Anzahl; Q4W = alle 4 Wochen; SD = Standardabweichung</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation – Okulare Charakteristika (Studienauge) und nicht-okulare Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BALATON (VAV; FAS-Population)

Baseline Charakteristikum	BALATON	
	Faricimab Q4W (N = 276)	Aflibercept Q4W (N = 277)
Okulare Charakteristika (Studienauge)		
Studienauge		
n	276	277
Links	140 (50,7)	127 (45,8)
Rechts	136 (49,3)	150 (54,2)
Monate seit der RVV-Diagnose		
n	271	275
Mittelwert (SD)	1,26 (1,88)	1,65 (7,27)
Median (Min – Max)	0,82 (0,2–27,7)	0,89 (0,1–120,6)
Unbekannt	5	2
BCVA (ETDRS-Buchstaben)		
n	276	277
Mittelwert (SD)	57,50 (13,04)	57,64 (12,15)
Median (Min – Max)	60 (19,0–76,0)	60 (21,0–73,0)
Fehlend/Ungültig	0	0
BCVA (ETDRS-Buchstaben) Kategorien, n (%)		
n	276	277
≤ 54 (20/80 oder schlechter)	89 (32,2)	90 (32,5)
≥ 55 (20/80 oder besser)	187 (67,8)	187 (67,5)
CST (ILM-BM) ^a (in µm)		
n	275	275
Mittelwert (SD)	558,32 (177,03)	558,12 (180,26)
Median (Min – Max)	518 (281,0–1154,0)	506 (290,0–1208,0)
Fehlend/Unbewertbar	1	2
Ischämische Nicht-Perfusion der Makula ^b , n (%)		
n	276	277
Ja	49 (17,8)	48 (17,3)
Nein	70 (25,4)	66 (23,8)

Baseline Charakteristikum	BALATON	
	Faricimab Q4W (N = 276)	Aflibercept Q4W (N = 277)
Fehlend/Nicht bewertbar	157 (56,9)	163 (58,8)
Augeninnendruck (mmHg)		
n	276	277
Mittelwert (SD)	14,57 (2,88)	14,48 (2,94)
Median (Min – Max)	14 (7,0–21,0)	14 (7,0–22,0)
Zustand der Linse		
n	276	276
Phakie	236 (85,5)	239 (86,3)
Pseudo-Phakie	40 (14,5)	36 (13,0)
Aphakie	0	1 (0,4)
Andere	0	0
Nicht-okulare Charakteristika		
BMI (kg/m ²)		
n	275	273
Mittelwert (SD)	28,61 (7,42)	28,58 (7,37)
Median (Min – Max)	27,45 (16,6–77,5)	27,17 (16,6–81,8)
Fehlend/Nicht bestimmt	1	4
BMI (kg/m ²) Kategorien		
n	276	277
< 30	187 (67,8)	184 (66,4)
≥ 30	88 (31,9)	89 (32,1)
Fehlend/Nicht bestimmt	1 (0,4)	4 (1,4)
Blutdruck (mmHg)		
n	276	273
> 160 systolisch oder > 90 diastolisch	55 (19,9)	51 (18,7)
≤ 140 mmHg systolisch und ≤ 85 mmHg diastolisch	138 (50,0)	132 (48,4)
≤ 120 mmHg systolisch und ≤ 80 mmHg diastolisch	24 (8,7)	23 (8,4)
Fehlend/Messung nicht verwertbar	0	4
a: CST (ILM-BM) ist definiert als Abstand zwischen der internen Grenzmembran (ILM) und der Bruch-Membran (BM)		
b: Die ischämische Nicht-Perfusion der Makula ist definiert als ein Bereich mit einer Größe von 0 bis 0,1 mm ²		

Baseline Charakteristikum	BALATON	
	Faricimab Q4W (N = 276)	Aflibercept Q4W (N = 277)
mit ischämischer Nicht-Perfusion innerhalb der Makula		
Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; BM = Bruch-Membran; CST = Zentrale Subfelddicke; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ILM = Interne Grenzmembran; Min = Minimum; Max = Maximum; n/N = Anzahl; Q4W = alle 4 Wochen; RVV = Retinaler Venenverschluss; SD = Standardabweichung		
Quelle: Anhang 4-G		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation – Okulare Charakteristika (Studienauge) und nicht okulare Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – COMINO (ZVV; FAS-Population)

Baseline Charakteristikum	COMINO	
	Faricimab Q4W (N = 366)	Aflibercept Q4W (N = 363)
Okulare Charakteristika (Studienauge)		
Studienauge		
n	366	363
Links	180 (49,2)	181 (49,9)
Rechts	186 (50,8)	182 (50,1)
Monate seit der RVV-Diagnose		
n	360	352
Mittelwert (SD)	1,57 (6,39)	1,10 (0,95)
Median (Min – Max)	0,89 (0,1–120,3)	0,79 (0,1–8,9)
Unbekannt	6	11
BCVA (ETDRS-Buchstaben)		
n	366	363
Mittelwert (SD)	50,25 (16,25)	50,71 (16,34)
Median (Min – Max)	54 (19,0–87,0)	54 (19,0–73,0)
Fehlend/Ungültig	0	0
BCVA (ETDRS-Buchstaben) Kategorien, n (%)		
n	366	363
≤ 34 (20/200 oder schlechter)	79 (21,6)	80 (22,0)
> 34 (besser als 20/200) – < 55 (schlechter als 20/80)	106 (29,0)	105 (28,9)

Baseline Charakteristikum	COMINO	
	Faricimab Q4W (N = 366)	Aflibercept Q4W (N = 363)
≥ 55 (20/80 oder besser)	181 (49,5)	178 (49,0)
CST (ILM-BM) ^a (in µm)		
n	359	359
Mittelwert (SD)	702,21 (244,00)	721,07 (242,86)
Median (Min – Max)	668 (266,0–1500,0)	701 (281,0–1419,0)
Fehlend/Unbewertbar	7	4
Ischämische Nicht-Perfusion der Makula ^b , n (%)		
n	366	363
Ja	38 (10,4)	37 (10,2)
Nein	194 (53,0)	177 (48,8)
Fehlend/Nicht bewertbar	134 (36,6)	149 (41,0)
Augeninnendruck (mmHg)		
n	366	363
Mittelwert (SD)	14,89 (3,06)	14,97 (3,17)
Median (Min – Max)	15 (7,0–25,0)	15 (7,0–26,0)
Zustand der Linse		
n	366	363
Phakie	308 (84,2)	314 (86,5)
Pseudo-Phakie	57 (15,6)	48 (13,2)
Aphakie	1 (0,3)	1 (0,3)
Andere	0	0
Subtyp des RVV		
n	365	359
ZVV	303 (83,0)	294 (81,9)
HRVV	62 (17,0)	65 (18,1)
Nicht-okulare Charakteristika		
BMI (kg/m ²)		
n	364	359
Mittelwert (SD)	27,38 (5,19)	28,64 (5,97)
Median (Min – Max)	26,73 (14,9–62,0)	27,55 (14,8–57,0)
Fehlend/Nicht bestimmt	2	4

Baseline Charakteristikum	COMINO	
	Faricimab Q4W (N = 366)	Aflibercept Q4W (N = 363)
BMI (kg/m ²) Kategorien		
n	366	363
< 30	276 (75,4)	240 (66,1)
≥ 30	88 (24,0)	119 (32,8)
Fehlend/Nicht bestimmt	2 (0,5)	4 (1,1)
Blutdruck (mmHg)		
n	365	360
> 160 mmHg systolisch oder > 90 mmHg diastolisch	60 (16,4)	61 (16,9)
≤ 140 mmHg systolisch und ≤ 85 mmHg diastolisch	202 (55,3)	188 (52,2)
≤ 120 mmHg systolisch und ≤ 80 mmHg diastolisch	49 (13,4)	51 (14,2)
Fehlend/Messung nicht verwertbar	1	3
<p>a: CST (ILM-BM) ist definiert als Abstand zwischen der internen Grenzmembran (ILM) und der Bruch-Membran (BM)</p> <p>b: Die ischämische Nicht-Perfusion der Makula ist definiert als ein Bereich mit einer Größe von 0 bis 0,1 mm² mit ischämischer Nicht-Perfusion innerhalb der Makula</p> <p>Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; BM = Bruch-Membran; CST = Zentrale Subfelddicke; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; HRVV = Hemiretinale Venenverschluss; ILM = Interne Grenzmembran; Min = Minimum; Max = Maximum; n/N = Anzahl; Q4W = alle 4 Wochen; RVV = Retinaler Venenverschluss; SD = Standardabweichung; ZVV = Zentralvenenverschluss</p> <p>Quelle: Anhang 4-G, (61)</p>		

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

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

BALATON und COMINO

Design der Studie

Die beiden Studien BALATON und COMINO sind zweiarmige, doppelt-maskierte, aktiv-kontrollierte, randomisierte, multizentrische, globale Studien der Phase III. Das Ziel der beiden Studien ist die Bewertung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Faricimab Q4W und Aflibercept Q4W bei „Erwachsenen Patienten mit einem Makulaödem infolge eines VAV“ (BALATON) bzw. „Erwachsenen Patienten mit einem Makulaödem infolge eines ZVV oder HRVV“ (COMINO).

Das Design beider Studien ist, abgesehen von den Ein-/Ausschlusskriterien, Stratifikationsfaktoren und Patientenzahlen, grundsätzlich identisch. Da es sich um unterschiedliche Studienpopulationen mit abweichenden Erkrankungscharakteristika handelt (VAV und ZVV), können die Studien BALATON und COMINO nicht metaanalytisch zusammengefasst werden (siehe Abschnitt 4.2.5.3), sondern werden im Dossier jeweils einzeln dargestellt. Dies entspricht auch der Auffassung des G-BA, der in der Niederschrift zur Beratung vom 29.06.2023 eine Unterscheidung der Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet und die separate Darstellung der Studienergebnisse vorsieht (2).

Der Aufbau der beiden Studien ist gleich und besteht aus zwei Teilen: Teil 1 (Tag 1 bis Woche 24) vergleicht Faricimab Q4W mit Aflibercept Q4W (aktives Vergleichsmedikament); in Teil 2 (Wochen 24-72) werden alle Patienten in maskierten Behandlungsintervallen von Q4W bis Q16W mit Faricimab behandelt, die auf den personalisierten Behandlungsintervall (PTI)-Dosierungskriterien basieren (siehe Abbildung 4-2).

Die Studien können aufgrund des von der Fachinformation abweichenden Behandlungsschemas für Faricimab und Aflibercept nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Da es sich bei den beiden identifizierten Studien jedoch um die bestverfügbare Evidenz handelt, werden die folgenden Ergebnisse im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers dargestellt, um den patientenrelevanten Nutzen von Faricimab im Anwendungsgebiet der Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV zu demonstrieren:

- Die Ergebnisse aus den vergleichenden Studienabschnitten werden zur Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept zum Zeitpunkt der primären Analyse zu Woche 24 in Abschnitt 4.3.1 gezeigt.
- Die Ergebnisse der finalen Analyse (Woche 24 bis Woche 72) werden als ergänzende Evidenz im Abschnitt 4.3.2.3 gezeigt, da alle Patienten in dieser Studienphase Faricimab erhielten und daher nur nicht-vergleichende Analysen auf Basis der vorliegenden Evidenz umgesetzt werden können.

Bei der Darstellung wird der Arm A als Faricimab-Arm und der Arm B als Aflibercept-Arm bezeichnet.

Die in den Studien eingeschlossenen Patienten mussten eine Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV (BALATON) bzw. ZVV oder HRVV (COMINO) aufweisen. Das Makulaödem musste das Zentrum der Fovea einschließen und durfte nicht länger als 4 Monate vor dem Screening diagnostiziert worden sein. Die BCVA der Patienten musste an Tag 1 zwischen 19 und 73 Buchstaben (einschließlich 20/40 bis 20/400 ungefähres Snellen-Äquivalent) auf dem BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score liegen und es musste ein Screening CST-Wert von $\geq 325 \mu\text{m}$, gemessen mit Spectralis SD-OCT oder alternativ $\geq 315 \mu\text{m}$, gemessen mit Cirrus SD-OCT oder Topcon SD-OCT, vorliegen. Es wurden nur Patienten aufgenommen, die behandlungsnaiv gegenüber einer anti-VEGF-Therapie am Studienauge waren.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte im 1:1 Verhältnis in die zwei Arme der Studie: den Faricimab-Arm oder den Aflibercept-Arm. Die Randomisierung wurde unter Berücksichtigung der Baselinewerte des BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score (BALATON: ≥ 55 Buchstaben vs. ≤ 54 Buchstaben; COMINO: ≥ 55 Buchstaben, 35–54 und ≤ 34 Buchstaben) und der geografischen Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und Rest der Welt) stratifiziert.

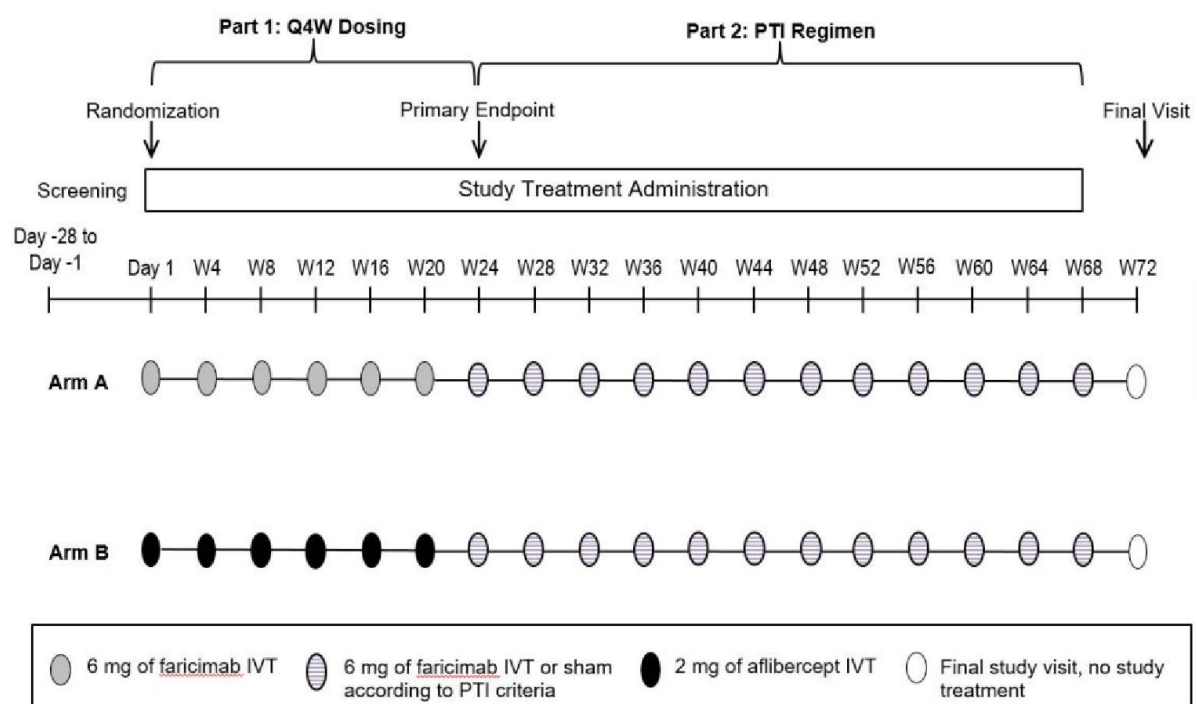


Abbildung 4-2: Studienschema der Studien BALATON und COMINO

IVT = Intravitreal; Q4W = alle 4 Wochen; PTI = Personalisiertes Behandlungsintervall; W = Woche.

BALATON

Für die Studie BALATON wurden 768 Patienten gescreent. 215 Patienten wurden dabei aufgrund des Nichterfüllens der Einschlusskriterien von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Insgesamt wurden 553 Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV aus weltweit 22 Ländern/Regionen und 149 Studienzentren 1:1 in die Studie

randomisiert: 276 Patienten zum Faricimab-Arm und 277 Patienten zum Aflibercept-Arm. Der erste Patient wurde am 02.03.2021 in die Studie aufgenommen und der letzte Patient am 20.01.2022 randomisiert.

COMINO

Für die Studie COMINO wurden 1004 Patienten gescreent. 274 Patienten wurden dabei aufgrund des Nichterfüllens der Einschlusskriterien von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Insgesamt wurden 729 Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV oder HRVV aus weltweit 22 Ländern/Regionen und 192 Studienzentren 1:1 in die Studie randomisiert: 366 Patienten zum Faricimab-Arm und 363 Patienten zum Aflibercept-Arm. Der erste Patient wurde am 02.03.2021 in die Studie aufgenommen und der letzte Patient am 17.02.2022 randomisiert.

Studienmedikation

Teil 1

Studienarm A – Faricimab

Die Behandlung bestand aus sechs initialen IVT-Injektionen (6,0 mg Faricimab Q4W bis Woche 20).

Studienarm B – Aflibercept

Die Behandlung bestand aus sechs initialen IVT-Injektionen (2,0 mg Aflibercept Q4W bis Woche 20).

Teil 2

Studienarm A und B – Faricimab PTI

In Teil 2 der Studien erhielten die Patienten aus beiden ursprünglichen Studienarmen Erhaltungsinjektionen der Studienmedikation, die in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität individuell angepasst wurden (6,0 mg Faricimab Q4W–Q16W bis Woche 68).

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

Basierend auf den Beurteilungen, die bei den Visiten zur Dosierung des Studienmedikaments vorgenommen wurden, wurde das Dosierungsintervall in Teil 2 entweder verlängert, reduziert oder beibehalten.

Das Intervall wurde um 4 Wochen verlängert:

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

Das Intervall wurde beibehalten:

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

Das Intervall wurde um 4 Wochen reduziert:

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

Das Intervall wurde auf Q4W reduziert:

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

Bei Patienten, deren Dosierungsintervall zuvor verlängert wurde und bei denen eine Verschlechterung der Erkrankung eintrat, die eine Verkürzung des Intervalls auslöste, durfte das Intervall anschließend nicht erneut verlängert werden. Eine Ausnahme waren Patienten, deren Dosierungsintervall auf Q4W reduziert wurde; ihr Intervall konnte erneut verlängert werden, aber nur auf ein Intervall, das 4 Wochen kürzer war als die ursprüngliche maximale Verlängerung. Wenn beispielsweise das Intervall eines Patienten von Q12W auf Q8W reduziert wurde, wurde das Intervall dieses Patienten für den Rest des Behandlungszeitraums nicht über Q8W hinaus verlängert. Wenn das Intervall eines Patienten von Q16W auf Q4W reduziert wurde, konnte das Intervall dieses Patienten bis zu Q12W verlängert werden, aber nicht zurück auf Q16W.

Studienvisiten

In allen Behandlungsarmen (Teil 1: Faricimab Q4W, Aflibercept Q4W und in Teil 2: Faricimab PTI) erfolgten die Studienvisiten während der gesamten Studiendauer im vierwöchigen Abstand.

Scheinbehandlung

Um die Maskierung der Behandlung mit Faricimab zu erhalten, wurde bei den Patienten in Teil 2 (Wochen 24-68) zu den Studienvisiten eine Scheinbehandlung durchgeführt, wenn sie entsprechend des PTI-Dosierungs-Regimes nicht mit Faricimab behandelt wurden. Die Scheinbehandlung ist ein Verfahren, das eine IVT-Injektion imitiert und bei dem das stumpfe Ende einer leeren Spritze (ohne Nadel) gegen das anästhesierte Auge gedrückt wird.

Studienziel und Endpunkte

Primäres Studienziel war die Bewertung der Auswirkungen von Faricimab auf die BCVA.

Endpunkte waren u. a.:

Primärer Endpunkt

- Veränderung der BCVA zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

Patientenrelevante sekundäre Endpunkte

- Veränderung der BCVA zu Woche 64/68/72 im Vergleich zu Woche 24 bzw. Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben zu Woche 24 bzw. Woche 64/68/72
- Anteil der Patienten, bei denen eine Verschlechterung um ≥ 10 Buchstaben vermieden werden kann zu Woche 24 bzw. Woche 64/68/72
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben zu Woche 24 bzw. Woche 64/68/72
- Anteil der Patienten, bei denen eine Verschlechterung um ≥ 15 Buchstaben vermieden werden kann zu Woche 24 bzw. Woche 64/68/72
- Veränderung der CST im Vergleich zu Baseline zu Woche 24 bzw. Woche 64/68/72
- Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems zu Woche 24 bzw. Woche 72
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Veränderung des Composite Scores des NEI VFQ-25 zu Baseline zu Woche 24 bzw. Woche 64/68/72
- Verträglichkeit zu Woche 24 bzw. Woche 72

- Anteil der Patienten mit einem Q8W-, Q12W- oder Q16W-Behandlungsintervall (Abschnitt 4.3.2.3) von Woche 24 bis zu Woche 68

Studienphasen

Die Studien bestanden aus einer Screening- und einer Behandlungsphase sowie einer finalen Studienvisite.

Screeningphase:

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

Behandlungsphase:

Die Behandlungsphase begann mit dem ersten Tag, an dem die Patienten die Studienmedikation erhielten (Tag der Randomisierung). Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte gemäß Protokoll über 68 Wochen.

Finale Studienvisite:

Für Patienten, welche die Studienbehandlung abschlossen (bis zur Visite in Woche 68), erfolgte mindestens 28 Tage nach der letzten Studienbehandlung die finale Studienvisite (Woche 72), um etwaige unerwünschte Ereignisse zu dokumentieren und die abschließenden Untersuchungen durchzuführen.

Datenanalyse

BALATON

1. Datenschnitt vom 06.07.2022 (Präspezifizierte Datenanalyse für den primären Endpunkt Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 24)
2. Datenschnitt vom 30.08.2023 (72 Wochen-Daten)

COMINO

1. Datenschnitt vom 09.08.2022 (Präspezifizierte Datenanalyse für den primären Endpunkt Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 24)
2. Datenschnitt vom 29.08.2023 (72 Wochen-Daten)

Um den patientenrelevanten Nutzen von Faricimab im vorliegenden Anwendungsgebiet zu zeigen, werden die folgenden Ergebnisse dargestellt:

- Die Ergebnisse der vergleichenden Analysen werden zur Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit von Faricimab zum Zeitpunkt der primären Analyse zur Woche 24 in Abschnitt 4.3.1 gezeigt.
- Die Ergebnisse der finalen Analyse (Baseline bzw. Woche 24 jeweils bis Woche 72) werden ergänzend im Abschnitt 4.3.2.3 gezeigt, da alle Patienten in dieser Studienphase Faricimab erhielten und daher kein Vergleich vorliegt.

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen wurden für die Zulassungsstudien präspezifiziert:

- **FAS-Population**

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

- **Per-Protocol-Population**

Die Per-Protocol-Population ist definiert als alle in die Studie randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und bei denen keine schwerwiegende Protokollverletzung, welche sich auf die Bewertung der Wirksamkeit auswirken, vorlag. Die Patienten wurden entsprechend der bis Woche 20 tatsächlich erhaltenen Behandlung in Gruppen eingeteilt. Wenn ein Patient versehentlich eine Kombination verschiedener aktiver Studienmedikamente (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge erhielt, wurde der Patient der Behandlungsgruppe zugeordnet, zu welcher er randomisiert wurde. Vor der Demaskierung der Studien wurden die Protokollabweichungen überprüft, und es wurde eine Definition der Population für die Analyse nach Protokoll vorgenommen.

- **Safety-Evaluable-Population**

Die für die Verträglichkeit auswertbare Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine IVT-Injektion der aktiven Studienbehandlung (Faricimab oder Aflibercept) erhielten. Wenn ein Patient versehentlich eine Kombination verschiedener aktiver Studienmedikamente (Faricimab und Aflibercept) im Studienauge erhielt, wurde der Patient der Behandlungsgruppe zugeordnet, zu welcher er randomisiert wurde.

Für die Nutzenbewertung relevant sind FAS-Population (Wirksamkeitsendpunkte) und Safety-Evaluable-Population (Verträglichkeitsendpunkte) (siehe Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2.3).

China-Erweiterungskohorte

Aufgrund der Erwartung, dass die Rekrutierung in China mehr Zeit in Anspruch nehmen würde, wurde eine erweiterte China-Einschlussphase für die Studien BALATON und COMINO geplant. Damit konnten nach Abschluss der globalen Rekrutierungsphase zusätzliche Patienten eingeschlossen werden, um eine ausreichende Patientenzahl zu generieren, die eine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet in China unterstützen sollte. Die China-Erweiterungskohorte umfasst alle auf dem chinesischen Festland sowie die in Taiwan und Hongkong eingeschlossenen Patienten (d. h. sowohl während der globalen Rekrutierungsphase als auch in der erweiterten China-Einschlussphase). Alle chinesischen Patienten, die in der globalen Zulassungsphase der Studie aufgenommen wurden, wurden in die primäre Analyse der Studie einbezogen.

Für BALATON war aufgrund der hinreichenden Rekrutierung im Rahmen der Hauptstudie keine China-Erweiterungskohorte notwendig. Die Rekrutierung aus der Hauptstudie war ausreichend, um eine Zulassung in China zu erreichen.

Für COMINO betrug die Anzahl der Patienten der China-Erweiterungskohorte $n=25$. Dies entspricht 3,4 % der für die Fragestellung relevanten Studienpopulation. Die Studie COMINO ist für die Nutzenbewertung mangels adäquat umgesetzter ZVT nicht geeignet. Aus diesen Gründen wurde auf eine gepoolte Aufbereitung der Daten aus Hauptstudie und China-Erweiterungskohorte für das Dossier verzichtet. Sämtliche Ergebnisse aus Hauptstudie und China-Erweiterungskohorte sind in den Studienberichten in M5 enthalten.

Studienpopulationen

Zusammengefasste Patientencharakteristika der FAS-Population

BALATON

Die FAS-Population der Studie BALATON umfasst insgesamt 553 randomisierte Patienten. Davon wurden 276 Patienten in den Faricimab-Arm und 277 Patienten in den Aflibercept-Arm randomisiert.

Die demografischen Merkmale waren über beide Studienarme vergleichbar. Das mittlere Alter betrug 64,3 Jahre (SD 10,7) im Faricimab-Arm und 63,8 Jahre (SD 10,6) im Aflibercept-Arm. In beiden Studienarmen waren männliche und weibliche Patienten etwa zu gleichen Teilen vertreten (Faricimab-Arm: 51,8 %, 48,2 %, Aflibercept-Arm: 46,9 %, 53,1 %). Der Großteil der Patienten war kaukasisch, mit einem Anteil von 62,3 % im Faricimab-Arm und 62,1 % im Aflibercept-Arm.

Hinsichtlich der okularen krankheitsspezifischen Charakteristika waren die beiden Studienarme ebenso vergleichbar. Die mittlere Zeit seit der RVV-Diagnose betrug im Faricimab-Arm 1,26 Monate (SD 1,88) und im Aflibercept-Arm 1,65 Monate (SD 7,27). Die mittleren Baseline-BCVA-Werte waren im Faricimab-Arm und im Aflibercept-Arm wie folgt: 57,50 Buchstaben (SD 13,04) respektive 57,64 Buchstaben (SD 12,15). Die meisten Patienten wurden der Kategorie „ ≥ 55 Buchstaben (20/80 oder besser)“ zugeordnet (67,8 % vs. 67,5 %). Die mittleren Baseline CST-Werte (ILM-BM) betragen 558,32 μm (SD 177,03) im Faricimab-Arm und 558,12 μm (SD 180,26) im Aflibercept-Arm. Im Faricimab-Arm und im Aflibercept-Arm wiesen 17,8 % respektive 17,3 % der Patienten eine ischämische Nicht-Perfusion der Makula auf.

Der Augeninnendruck der Patienten lag im Mittel bei 14,57 mmHg (SD 2,88) im Faricimab-Arm und bei 14,48 mmHg (SD 2,94) im Aflibercept-Arm. Der Großteil der Patienten (85,5 % vs. 86,3 %) wies eine Phakie der Linse auf.

Die nicht-okularen Charakteristika zeigen, dass in beiden Studienarmen hauptsächlich Patienten mit einem BMI von $< 30 \text{ kg/m}^2$ vertreten waren (67,8 % im Faricimab-Arm, 66,4 % im Aflibercept-Arm). Der Blutdruck lag bei etwa der Hälfte der Patienten (50,0 % im

Faricimab-Arm, 48,4 % im Aflibercept-Arm) im Bereich ≤ 140 mmHg systolisch und ≤ 85 mmHg diastolisch.

In der Gesamtschau zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie BALATON in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-11 und Tabelle 4-13).

COMINO

Die FAS-Population der Studie COMINO umfasst insgesamt 699 randomisierte Patienten. Davon wurden 366 Patienten in den Faricimab-Arm und 363 Patienten in den Aflibercept-Arm randomisiert.

Die demografischen Merkmale waren über beide Studienarme vergleichbar. Das mittlere Alter betrug 65,6 Jahre (SD 13,1) im Faricimab-Arm und 64,7 Jahre (SD 13,3) im Aflibercept-Arm. In beiden Studienarmen waren etwas mehr männliche als weibliche Patienten vertreten (Faricimab-Arm: 52,7 %, 47,3 %, Aflibercept-Arm: 55,1 %, 44,9 %). Der Großteil der Patienten war kaukasisch, mit einem Anteil von 66,4 % im Faricimab-Arm und 69,7 % im Aflibercept-Arm.

Hinsichtlich der okularen krankheitsspezifischen Charakteristika waren die beiden Studienarme ebenso vergleichbar. Die mittlere Zeit seit der RVV-Diagnose betrug im Faricimab-Arm 1,57 Monate (SD 6,39) und im Aflibercept-Arm 1,10 Monate (SD 0,95). Die mittleren Baseline BCVA-Werte waren im Faricimab-Arm und im Aflibercept-Arm wie folgt: 50,25 Buchstaben (SD 16,25) respektive 50,71 Buchstaben (SD 16,34). Etwa die Hälfte der Patienten wurde der Kategorie „ ≥ 55 Buchstaben (20/80 oder besser)“ zugeordnet (49,5 % vs. 49,0 %). Die mittleren Baseline CST-Werte (ILM-BM) betragen 702,21 μm (SD 244,00) im Faricimab-Arm und 721,07 μm (SD 242,86) im Aflibercept-Arm. Im Faricimab-Arm und im Aflibercept-Arm wiesen 10,4 % respektive 10,2 % der Patienten eine ischämische Nicht-Perfusion der Makula auf.

Der Augeninnendruck der Patienten lag im Mittel bei 14,89 mmHg (SD 3,06) im Faricimab-Arm und bei 14,97 mmHg (SD 3,17) im Aflibercept-Arm. Der Großteil der Patienten (84,2 % vs. 86,5 %) wies eine Phakie der Linse auf.

Die nicht-okularen Charakteristika zeigen, dass in beiden Studienarmen hauptsächlich Patienten mit einem BMI von < 30 kg/m² vertreten waren (75,4 % im Faricimab-Arm, 66,1 % im Aflibercept-Arm). Der Blutdruck lag bei etwas mehr als Hälfte der Patienten (55,3 % im Faricimab-Arm, 52,2 % im Aflibercept-Arm) im Bereich ≤ 140 mmHg systolisch und ≤ 85 mmHg diastolisch.

In der Gesamtschau zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie COMINO in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-12 und Tabelle 4-14).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse zu Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV) auf den deutschen Versorgungskontext wird nachfolgend im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika und bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien bewertet:

Die FAS-Populationen der Studien BALATON und COMINO umfassen erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV (VAV oder ZVV/HRVV). Die Mehrzahl der Patienten wurde in Nordamerika und in Ländern eingeschlossen, die in den Studien zur Kategorie Rest der Welt (hauptsächlich Europa und Südamerika) (BALATON: 46,5 %, COMINO: 51,3 %) zugeordnet waren und war mehrheitlich kaukasischer Abstammung. Dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Die Patienten waren im Durchschnitt 64 (BALATON) bzw. 65 (COMINO) Jahre alt, was der höheren Prävalenz der Erkrankung mit steigendem Alter entspricht. Patienten im Alter von 60-69 Jahren machten in einer globalen Metaanalyse zur RRV-Prävalenz den größten Anteil bei der Entwicklung der Erkrankung aus (63). Die Gutenberg Gesundheitsstudie, eine populationsbasierte Kohortenstudie, beobachtete eine Vervierfachung der RVV-Prävalenz zwischen der Altersgruppe der 35-44 Jährigen und der Altersgruppe der 65-74 Jährigen in Deutschland (64), sodass bezüglich des Alters der Patienten von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist. Die okularen Charakteristika der Populationen entsprechen mit dem verminderten BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score dem Krankheitsbild einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV. Die in der Studie verwendeten Kriterien zur Bewertung des Vorliegens einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines RVV entsprechen ebenfalls den im deutschen Versorgungskontext zur Anwendung kommenden Kriterien (7, 17).

In der Gesamtschau sind die FAS-Populationen beider Studien gut vergleichbar mit dem Patientenkollektiv im deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: 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			
BALATON (Teil 1)	ja	ja	ja	nein ¹	ja	ja	niedrig
COMINO (Teil 1)	ja	ja	ja	nein ¹	ja	ja	niedrig

¹Behandelnde Person war nicht verblindet; Verblindetes Prüfpersonal führte die Endpunkterhebung durch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Beschreibung des Verzerrungspotenzials bezieht sich auf den Teil 1 der Studien BALATON und COMINO, da es sich hier um den randomisierten, kontrollierten Teil mit aktivem Komparator der beiden Studien handelt.

In Teil 1 der Studien BALATON und COMINO erfolgte die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch ein IxRS. Aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung kann von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Die Randomisierung der Patienten erfolgte im 1:1 Verhältnis in den Faricimab-Arm oder den Aflibercept-Arm der jeweiligen Studie. Sie wurde unter Berücksichtigung der Baselinewerte des BCVA-ETDRS-Buchstaben-Score (BALATON: ≥ 55 Buchstaben vs. ≤ 54 Buchstaben; COMINO: ≥ 55 Buchstaben, 35–54 und ≤ 34 Buchstaben) und der geografischen Region (Vereinigte Staaten und Kanada, Asien und Rest der Welt) stratifiziert. Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet.

Bei den Studien BALATON und COMINO handelt es sich bezogen auf Teil 1 der Studien um zweiarmige, doppelt-maskierte, aktiv-kontrollierte, randomisierte, multizentrische, globale Studien der Phase III. Die Patienten waren in Teil 1 der Studie hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Um die Verblindung aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsschemata sicherzustellen, wurden bei allen Patienten alle 4 Wochen Studienvisiten durchgeführt. Zu Visiten, zu denen Patienten keine IVT-Injektion mit Faricimab bzw. Aflibercept erhielten, wurde eine Scheininjektion verabreicht. Mindestens ein Prüfarzt wurde als Behandlungsadministrator benannt und war für die Behandlungszuweisung der Patienten nicht verblindet. Dieser Prüfarzt führte die Studienbehandlung sowie die vorgeschriebenen Sehtests nach der Behandlung (Fingerzähltest und ggf. Handbewegungs- und/oder

Lichtwahrnehmungstests) durch und übernahm – falls erforderlich – die Behandlung von UE, die während oder kurz nach der Verabreichung der Studienbehandlung auftraten. Die Bewertung dieser UE wurde nicht durch den behandelnden Arzt vorgenommen, sondern durch den verblindeten Prüfarzt. Mindestens ein Prüfarzt wurde als begutachtender Arzt benannt. Der Prüfarzt war verblindet für die Behandlungszuweisung der Patienten und beurteilte alle Untersuchungen vor der Behandlung sowie alle Untersuchungen, die beim Screening, an Tag 7 und bei der finalen Studienuntersuchung oder bei der Visite zum vorzeitigen Studienabbruch durchgeführt wurden. Der begutachtende Arzt beurteilte auch die Ursache aller UE, die vom behandelnden Arzt gemeldet wurden. Weiterhin war ebenso ein BCVA-Prüfer benannt, der für den zugewiesenen Behandlungsarm und für die Position des Studienauges (rechts oder links) verblindet war. Damit wurde die Verblindung derjenigen Personen sichergestellt, welche die Zielgrößen in den Studien erhoben.

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

Auch sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, die Studien verblindet waren und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert wurden. Das Verzerrungspotenzial wird daher für Teil 1 der Studien BALATON und COMINO als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BALATON/COMINO

Endpunkt	BALATON (Teil 1)	COMINO (Teil 1)
Morbidität		
BCVA	ja	ja
CST	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
NEI VFQ-25	ja	ja
Verträglichkeit	ja	ja
Mortalität ^a	ja ^a	ja ^a
Behandlungsintervall	nein ^b	nein ^b
<p>a: in der Domäne Verträglichkeit unter dem Endpunkt Nebenwirkungen abgebildet (UE mit Todesfolge) b: Die Möglichkeit zur Flexibilisierung von Behandlungsintervallen bestand erst in Teil 2 der Studien. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind im Kapitel „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; CST = Zentrale Subfelddicke; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item version</p>		

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war.

Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.1.1 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Bestkorrigierte Sehschärfe – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Bestkorrigierte Sehschärfe

Studie	Operationalisierung
BALATON	<p>Definition und Instrument: Die Erfassung der Veränderung der Sehschärfe wird in der Studie BALATON durch die BCVA operationalisiert. Die BCVA wurde anhand der ETDRS-Sehschärfe-Tafel bei einer initialen Distanz von vier Metern ermittelt. Sie erfolgte durch einen geschulten, zertifizierten BCVA-Prüfer, der für die zugeteilte Behandlung des Patienten und für die Position des Studienauges (rechts oder links) verblindet war und keine Kenntnisse zu den vorangegangenen BCVA-Messungen hatte.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Teil 1: Die BCVA wurde zu Baseline und zu jeder Studienvisite bis Woche 24 oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch jeweils vor Dilatation der Pupille zur Verabreichung der IVT-Injektion erhoben. Teil 2: siehe finale Analyse zu Woche 72 (siehe Abschnitt 4.3.2)</p> <p>Analysepopulation: FAS-Population</p> <p>Statistische Auswertung: Primärer Datenschnitt zu Woche 24: 06.07.2022</p> <p>Analysezeitpunkte: Alle vier Wochen von Baseline bis zu Woche 24</p> <p>Hauptanalyse: Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 24</p> <p>Die Hauptanalyse erfolgte mittels MMRM-Modell. Das Modell enthielt die Veränderung gegenüber der Baseline in den Wochen 4-24 als Response-Kriterium und die kategorischen</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Kovariaten Behandlung, Visite, Behandlung*Visite und dem stetigen Baseline-Wert. Außerdem wurde nach Randomisierungsstratifizierungsfaktor adjustiert. Das MMRM-Model ging von einer unstrukturierten Kovarianzstruktur aus.</p> <p>Der primäre Vergleich ist der Vergleich zwischen Faricimab und Aflibercept. Für jede Behandlungsgruppe sind der LS-Mittelwert und der Standardfehler dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen sind die LS-Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und 95 %-KI sowie die standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) nach Hedges' g mit 95 %-KI angegeben. Zusätzlich ist die mittlere BCVA von Baseline über die Zeit (bis zu Woche 24) mit den Mittelwerten (\pm 95 %-KI) grafisch dargestellt.</p> <p><u>Imputation und Zensierung:</u> Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Alle beobachteten Messungen wurden in die Analyse einbezogen, unabhängig davon, ob ein Patient ein interkurrentes Ereignis hatte.</p> <p>Ungültige BCVA-Werte (BCVA-Werte, die nachweislich inkorrekt sind, weil der BCVA-Test nicht korrekt durchgeführt wurde) wurden von den Analysen ausgeschlossen.</p> <p>Nicht standardisierte BCVA-Werte (z.B. BCVA-Tests mit vorheriger Refraktion, BCVA-Tests, die von einem unmaskierten, zertifizierten BCVA-Prüfer oder einem nicht zertifizierten erfahrenen BCVA-Prüfer durchgeführt wurden) wurden in die Analysen einbezogen.</p> <p><u>Treatment policy Strategie:</u></p> <p>Für die Hauptanalyse wurde in Bezug auf alle interkurrenten Ereignisse (1. Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit und 2. Anwendung einer verbotenen systemischen Behandlung oder einer verbotenen Therapie am Studienneuge) eine Treatment policy Strategie angewendet, bei der alle beobachteten Werte, unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses, in die Analyse einbezogen wurden. Die Treatment policy Strategie wurde angewendet, um die Wirksamkeit der Behandlung unter realen Bedingungen bestmöglich zu prüfen.</p> <p>Zusätzliche Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Gewinn von \geq 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 • Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von \geq 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 vermieden werden kann <p>Zu Woche 24 wurde der Anteil der Patienten, die das jeweilige Response-Kriterien erfüllen, mithilfe der adjustierten Effektmaße RR und ARR sowie der OR nach stratifizierter Analyse zwischen den Behandlungsarmen mit entsprechendem 95 %-KI verglichen und der p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests bezogen auf das RR angegeben.</p> <p>Hinsichtlich interkurrenter Ereignisse (1. Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit, 2. Anwendung einer verbotenen systemischen Behandlung oder einer verbotenen Therapie am Studienneuge) wurde, wie für die Hauptanalyse beschrieben, verfahren: Es wurde eine Treatment policy Strategie angewendet, bei der alle beobachteten Werte, unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses, verwendet wurden. Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>Ergänzende Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil 2, finale Auswertung nach 72 Wochen (Abschnitt 4.3.2) • Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit einem Gewinn von \geq 15 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 (Anhang 4-G) • Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit einer Vermeidung des Verlusts von \geq 15 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 (Anhang 4-G)
COMINO	<p>Definition und Instrument: Die Erfassung der Veränderung der Sehschärfe wird in der Studie COMINO durch die BCVA operationalisiert. Die BCVA wurde anhand der ETDRS-Sehschärfe-Tafel bei einer initialen Distanz von vier Metern ermittelt. Die Erfassung der BCVA erfolgte durch einen geschulten, zertifizierten BCVA-Prüfer, der für die zugeteilte</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Behandlung des Patienten und für die Position des Studienauges (rechts oder links) verblindet war und keine Kenntnisse zu den vorangegangenen BCVA-Messungen hatte.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Teil 1: Die BCVA wurde zu Baseline und zu jeder Studienvsiste bis Woche 24 oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch jeweils vor Dilatation der Pupille zur Verabreichung der IVT-Injektion erhoben. Teil 2: siehe finale Analyse zu Woche 72 (siehe Abschnitt 4.3.2)</p> <p>Analysepopulation: FAS-Population</p> <p>Statistische Auswertung: Primärer Datenschnitt zu Woche 24: 09.08.2022</p> <p>Analysezeitpunkte: Alle vier Wochen von Baseline bis zu Woche 24</p> <p>Hauptanalyse: Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 24</p> <p>Die Hauptanalyse erfolgte mittels MMRM-Modell. Das Modell enthielt die Veränderung gegenüber der Baseline in den Wochen 4-24 als Response-Kriterium und die kategorischen Kovariaten Behandlung, Visite, Behandlung*Visite und dem stetigen Baseline-Wert. Außerdem wurde nach Randomisierungsstratifizierungsfaktor adjustiert. Das MMRM-Modell ging von einer unstrukturierten Kovarianzstruktur aus.</p> <p>Der primäre Vergleich ist der Vergleich zwischen Faricimab und Aflibercept. Für jede Behandlungsgruppe sind der LS-Mittelwert und der Standardfehler dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen sind die LS-Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und 95 %-KI sowie die SMD nach Hedges' g mit 95 %-KI angegeben. Zusätzlich ist die mittlere BCVA von Baseline über die Zeit (bis zu Woche 24) mit den Mittelwerten (\pm 95 %-KI) grafisch dargestellt.</p> <p><u>Imputation und Zensierung:</u> Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Alle beobachteten Messungen wurden in die Analyse einbezogen, unabhängig davon, ob ein Patient ein interkurrentes Ereignis hatte. Ungültige BCVA-Werte (BCVA-Werte, die nachweislich inkorrekt sind, weil der BCVA-Test nicht korrekt durchgeführt wurde) wurden von den Analysen ausgeschlossen. Nicht standardisierte BCVA-Werte (z.B. BCVA-Tests mit vorheriger Refraktion, BCVA-Tests, die von einem unmaskierten, zertifizierten BCVA-Prüfer oder einem nicht zertifizierten erfahrenen BCVA-Prüfer durchgeführt wurden) wurden in die Analysen einbezogen.</p> <p><u>Treatment policy Strategie:</u></p> <p>Für die Hauptanalyse wurde in Bezug auf alle interkurrenten Ereignisse (1. Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit und 2. Anwendung einer verbotenen systemischen Behandlung oder einer verbotenen Therapie am Studienauge) eine Treatment policy Strategie angewendet, bei der alle beobachteten Werte, unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses, in die Analyse einbezogen wurden. Die Treatment policy Strategie wurde angewendet, um die Wirksamkeit der Behandlung unter realen Bedingungen bestmöglich zu prüfen.</p> <p>Zusätzliche Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem Gewinn von \geq 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit einer Vermeidung des Verlustes von \geq 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 <p>Zu Woche 24 wurde der Anteil der Patienten, die das jeweilige Response-Kriterien erfüllten, mithilfe der adjustierten Effektmaße RR und ARR sowie der OR nach stratifizierter Analyse zwischen den Behandlungsarmen mit entsprechendem 95 %-KI verglichen und der p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests bezogen auf das RR angegeben.</p> <p>Hinsichtlich interkurrenter Ereignisse (1. Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit, 2. Anwendung einer verbotenen systemischen Behandlung oder einer verbotenen Therapie am Studienauge) wurde, wie für die Hauptanalyse beschrieben, verfahren: Es wurde eine Treatment policy Strategie angewendet, bei der alle beobachteten Werte, unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses, verwendet wurden.</p>

Studie	Operationalisierung
	Ergänzende Analysen: <ul style="list-style-type: none"> • Teil 2, finale Auswertung nach 72 Wochen (Abschnitt 4.3.2) • Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 (Anhang 4-G) • Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit einer Vermeidung des Verlusts von ≥ 15 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 (Anhang 4-G)

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Bestkorrigierte Sehschärfe in den RCT BALATON und COMINO mit Faricimab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BALATON (Teil 1)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMINO (Teil 1)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der Studien BALATON und COMINO erfolgte doppelt-maskiert. Die Erhebung der BCVA erfolgte durch einen eigens benannten verblindeten Prüfarzt. Der BCVA-Prüfer war sowohl für den zugewiesenen Behandlungsarm als auch für die Position des Studienauges (rechts oder links) verblindet. Damit wurde die Verblindung der Person sichergestellt, welche diese Zielgröße in der Studie erhoben hat. Die Treatment policy Strategie wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt BCVA wird als niedrig eingestuft.

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

Die Ergebnisse der beiden Studien werden aufgrund der unterschiedlichen Populationen nicht zusammengefasst, sondern im Folgenden einzeln dargestellt. Weitere Details zur Rationale der Darstellung der Ergebnisse siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Hauptanalyse

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit Faricimab – BALATON (VAV)

BALATON	Faricimab (N = 276)			Aflibercept (N = 277)			Statistische Analysen		
	Pat. mit Baseline Wert	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)	Pat. mit Baseline Wert	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)	LS MW-Differenz (SE) ^c [95 % -KI]	p-Wert ^d	Hedges' g [95 % -KI]
Woche 24	276	274	16,90 (0,60)	277	274	17,47 (0,60)	-0,57 (0,84) [-2,23; 1,09]	0,1752	-0,06 [-0,23; 0,11]

a: Patienten in Analyse; Patienten mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Post-Baseline Wert.

b: Mittlere Veränderung von Baseline aus dem MMRM (einschließlich aller verfügbaren Datensätze von allen ausgewählten Visiten) mit den Faktoren Behandlung, Visite, Behandlung*Visite, Baseline-Wert. Außerdem adjustiert nach Randomisierungsstratifizierungsfaktor. Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy Strategie).

c: Kontraste aus dem MMRM

d: F-Test

Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; KI = Konfidenzintervall; LS MW = Least Squares Mittelwert; N = Anzahl der Patienten in der Studie; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler

Quelle: Anhang 4-G

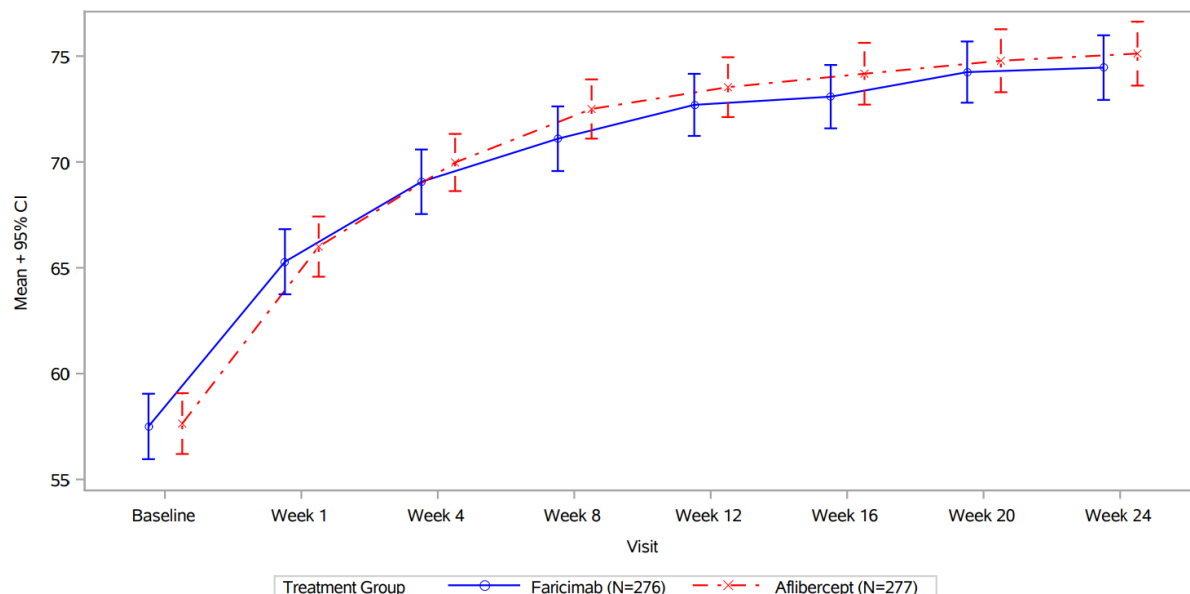


Abbildung 4-3: Mittlere BCVA (in Buchstaben) von Baseline bis Woche 24 in der Studie BALATON (VAV)

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; **Quelle:** Anhang 4-G

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit Faricimab – COMINO (ZVV)

COMINO	Faricimab (N = 366)			Aflibercept (N = 363)			Statistische Analysen		
	Pat. mit Baseline Wert	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)	Pat. mit Baseline Wert	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)	LS MW-Differenz (SE) ^c [95 % -KI]	p-Wert ^d	Hedges' g [95 % -KI]
Woche 24	366	364	16,87 (0,73)	363	360	17,31 (0,74)	-0,44 (1,04) [-2,49; 1,60]	0,4984	-0,03 [-0,18; 0,11]

a: Patienten in Analyse; Patienten mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Post-Baseline Wert.
 b: Mittlere Veränderung von Baseline aus dem MMRM (einschließlich aller verfügbaren Datensätze von allen ausgewählten Visiten) mit den Faktoren Behandlung, Visite, Behandlung*Visite, Baseline-Wert. Außerdem adjustiert nach Randomisierungsstratifizierungsfaktor. Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy Strategie).
 c: Kontraste aus dem MMRM
 d: F-Test

Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; KI = Konfidenzintervall; LS MW = Least Squares Mittelwert; N = Anzahl der Patienten in der Studie; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler
Quelle: Anhang 4-G

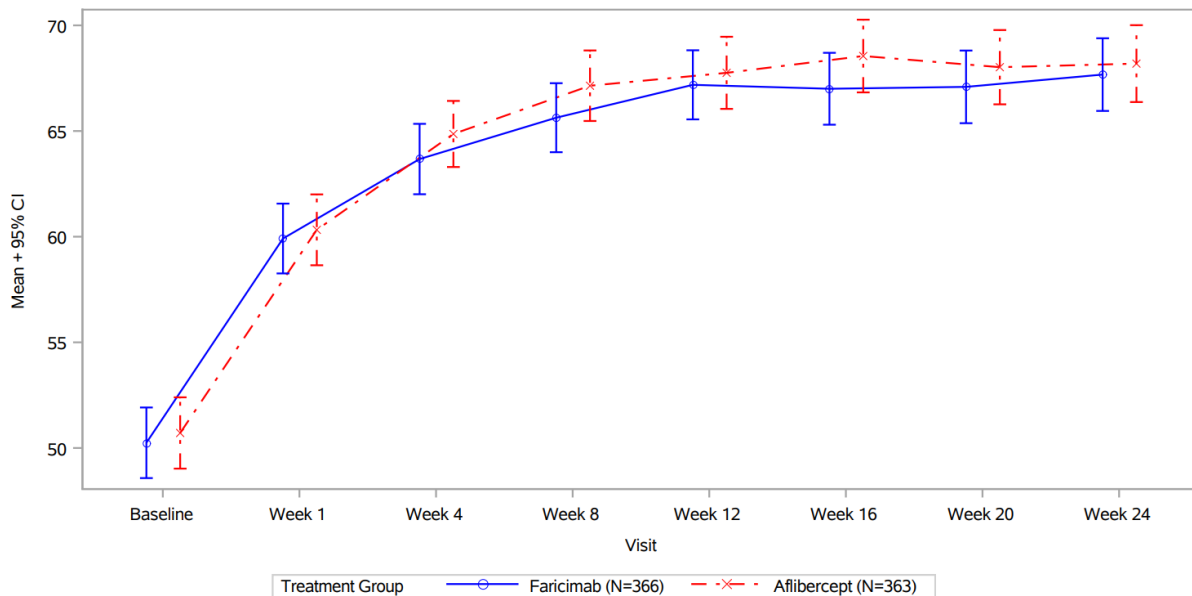


Abbildung 4-4: Mittlere BCVA (in Buchstaben) von Baseline bis Woche 24 in der Studie COMINO (ZVV)

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; **Quelle:** Anhang 4-G

Zusätzliche Analysen

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit Faricimab – BALATON (VAV)

Anteil mit BCVA-Veränderung – BALATON	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 276)	Aflibercept (N = 277)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Gewinn von ≥ 10 Buchstaben	199/254 (78,3)	192/247 (77,7)	0,001 [-0,070; 0,073]	1,03 [0,67; 1,57]	1,00 [0,91; 1,09]	0,9047

a: Cochran–Mantel–Haenszel Test. p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR).
 OR wurde mittels stratifizierter Analyse berechnet, RR und ARR mittels adjustierter Analyse. Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy Strategie)
Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; ARR = Absolute Risikoreduktion; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; OR = Odds Ratio
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 aus RCT mit Faricimab – COMINO (ZVV)

Anteil mit BCVA-Veränderung – COMINO	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 366)	Aflibercept (N = 363)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Gewinn von ≥ 10 Buchstaben	249/340 (73,2)	251/331 (75,8)	-0,022 [-0,085; 0,042]	0,88 [0,62; 1,26]	0,97 [0,90; 1,06]	0,4951

a: Cochran–Mantel–Haenszel Test. p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR).
OR wurde mittels stratifizierter Analyse berechnet, RR und ARR mittels adjustierter Analyse. Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy Strategie)

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

Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 vermieden werden kann, aus RCT mit Faricimab – BALATON (VAV)

Anteil mit BCVA-Veränderung – BALATON	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 276)	Aflibercept (N = 277)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Vermeidung des Verlusts von ≥ 10 Buchstaben	254/254 (100)	245/247 (99,2)	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.

a: Cochran-Mantel-Haenszel Test. P-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR).
OR wurde mittels stratifizierter Analyse berechnet, RR und ARR mittels adjustierter Analyse. Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy Strategie).

Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; ARR = Absolute Risikoreduktion; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.i. = nicht interpretierbar; OR = Odds Ratio

Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 vermieden werden kann, aus RCT mit Faricimab – COMINO (ZVV)

Anteil mit BCVA-Veränderung – COMINO	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 366)	Aflibercept (N = 363)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Vermeidung des Verlusts von ≥ 10 Buchstaben	327/340 (96,2)	321/331 (97,0)	n.i	0,79 [0,34; 1,84]	n.i	n.i

a: Cochran-Mantel-Haenszel Test. P-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR).
OR wurde mittels stratifizierter Analyse berechnet, RR und ARR mittels adjustierter Analyse. Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy Strategie).

Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; ARR = Absolute Risikoreduktion; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.i. = nicht interpretierbar; OR = Odds Ratio

Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse zur BCVA

BALATON (VAV)

Für den Endpunkt Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 24 zeigt sich unter Faricimab im Vergleich zu Aflibercept in der Studie BALATON kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4-19). Zu Baseline beträgt die BCVA im Mittel 57,50 Buchstaben im Faricimab-Arm und verbessert sich zu Woche 24 auf 74,46 Buchstaben. Im Aflibercept-Arm beträgt die BCVA im Mittel 57,64 Buchstaben zu Baseline und verbessert sich zu Woche 24 auf 75,12 Buchstaben (siehe Anhang 4-G). Faricimab führt im Vergleich zu Aflibercept zu einer vergleichbaren Steigerung der BCVA-Werte bei in beiden Studienarmen deutlicher Verbesserung in einem klinisch relevanten Maße auf hohem Niveau.

Die zusätzlichen Analysen zum Anteil der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 und zum Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 vermieden werden kann, zeigen, dass in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung der Sehschärfe vermieden wird (siehe Tabelle 4-23). In beiden Studienarmen profitieren über drei Viertel der Patienten von einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Sehschärfe (siehe Tabelle 4-21).

COMINO (ZVV)

Auch in der Studie COMINO zeigt sich für den Endpunkt Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 24 unter Faricimab im Vergleich zu Aflibercept kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4-20). Zu Baseline beträgt die BCVA im Mittel 50,25 Buchstaben im Faricimab-Arm und verbessert sich zu Woche 24 auf 67,67 Buchstaben. Im Aflibercept-Arm beträgt die BCVA im Mittel 50,71 Buchstaben zu Baseline und verbessert sich zu Woche 24 auf 68,19 Buchstaben

(siehe Anhang 4-G). Faricimab führt im Vergleich zu Aflibercept zu einer vergleichbaren Steigerung der BCVA-Werte bei in beiden Studienarmen deutlicher Verbesserung in einem klinisch relevanten Maße auf hohem Niveau.

Die zusätzlichen Analysen zum Anteil der Patienten mit Gewinn von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 und zum Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 24 vermieden werden kann, zeigen, dass in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung der Sehschärfe vermieden wird (siehe Tabelle 4-24). In beiden Studienarmen profitieren ca. drei Viertel der Patienten von einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Sehschärfe (siehe Tabelle 4-22).

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

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

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

4.3.1.3.1.2 Zentrale Subfelddicke – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von zentraler Subfelddicke

Studie	Operationalisierung
BALATON	<p>Definition und Instrumente:</p> <p>Die CST ist in der Studie BALATON als Abstand zwischen der ILM und der BM (ILM-BM) definiert. Sie wurde mittels okularer Bildgebung über SD-OCT erfasst und ist in der Einheit μm angegeben. Die CST-Messungen wurden von geschultem Personal in den Studienzentren aufgenommen und an die zentralen Lesezentren (CRC, Central reading center) weitergeleitet, wo sie unabhängig analysiert und gespeichert wurden. Die CST wurde von den CRC bewertet und auf das Spectralis SD-OCT normiert.</p> <p>Auf Basis der Messungen der CST wurden in der Studie die Veränderung der CST und die Abwesenheit des Makulaödems als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte erhoben. Die Abwesenheit des Makulaödems wurde als Erreichen eines prädefinierten CST-Wertes</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>(CST \leq 325 μm für Spectralis SD-OCT oder \leq 315 μm für Cirrus SD-OCT oder Topcon SD-OCT) operationalisiert.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Teil 1: Die CST wurde zu Baseline und zu jeder Studienvsiste bis Woche 24 oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch bestimmt. Teil 2: siehe finale Analyse zu Woche 72 (siehe Abschnitt 4.3.2)</p> <p>Analysepopulation: FAS-Population</p> <p>Statistische Auswertung: Primärer Datenschnitt zu Woche 24: 06.07.2022</p> <p>Analysezeitpunkte: Alle vier Wochen von Baseline zu Woche 24</p> <p>Veränderung der CST von Baseline zu Woche 24</p> <p>Hauptanalyse:</p> <p>Der primäre Vergleich ist der Vergleich zwischen Faricimab und Aflibercept. Die Hauptanalyse erfolgte mittels MMRM-Modell. Das Modell enthielt die Veränderung gegenüber der Baseline in den Wochen 4-24 als Response-Kriterium und die kategorischen Kovariaten Behandlung, Visite, Behandlung*Visite und dem stetigen Baseline-Wert. Außerdem wurde nach Randomisierungsstratifizierungsfaktor adjustiert. Das MMRM-Model ging von einer unstrukturierten Kovarianzstruktur aus.</p> <p>Für jede Behandlungsgruppe sind der LS-Mittelwert und der Standardfehler dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen sind die LS-Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und 95 %-KI sowie die SMD nach Hedges' g mit 95 %-KI angegeben. Zusätzlich ist die mittlere Veränderung der CST von Baseline über die Zeit (bis zu Woche 24) mit den Mittelwerten (\pm 95 %-KI) grafisch dargestellt. Die deskriptive Analyse ist in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Ergänzende Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil 2, finale Auswertung nach 72 Wochen siehe Abschnitt 4.3.2 • Deskriptive Analyse der Veränderung der CST von Baseline über die Zeit (bis zu Woche 24) (Anhang 4-G) <p>Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems zu Woche 24</p> <p>Hauptanalyse:</p> <p>Zu Woche 24 wurde der Anteil der Patienten, die das jeweilige Response-Kriterien erfüllten, mithilfe der adjustierten Effektmaße RR und ARR sowie der OR nach stratifizierter Analyse zwischen den Behandlungsarmen mit entsprechendem 95 %-KI verglichen und der p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests bezogen auf das RR angegeben.</p> <p>Ergänzende Analysen:</p> <p>Teil 2, finale Auswertung nach 72 Wochen siehe Abschnitt 4.3.2</p> <p>Imputation und Zensierung:</p> <p>Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Für beide Hauptanalysen wurde die Treatment policy Strategie, wie für den primären Endpunkt beschrieben, auf interkurrente Ereignisse angewendet.</p>
COMINO	<p>Definition und Instrumente: Die CST ist in der Studie COMINO als Abstand zwischen der ILM und der BM (ILM-BM) definiert. Sie wurde mittels okularer Bildgebung über SD-OCT erfasst und ist in der Einheit μm angegeben. Die OTC-Messungen wurden von geschultem Personal in den Studienzentren aufgenommen und an die CRC weitergeleitet, wo sie</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>unabhängig analysiert und gespeichert wurden. Die CST wurde von den CRC bewertet und auf das Spectralis SD-OCT normiert.</p> <p>Auf Basis der Messungen der CST wurde in der Studie die Veränderung der CST und die Abwesenheit des Makulaödems als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte erhoben. Die Abwesenheit des Makulaödems wurde in der Studie COMINO durch das Erreichen eines prädefinierten CST-Wertes ($CST \leq 325 \mu\text{m}$ für Spectralis SD-OCT oder $\leq 315 \mu\text{m}$ für Cirrus SD-OCT oder Topcon SD-OCT) operationalisiert.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Teil 1: Die CST wurde zu Baseline und zu jeder Studienvisite bis Woche 24 oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch erhoben. Teil 2: siehe finale Analyse zu Woche 72 (siehe Abschnitt 4.3.2)</p> <p>Analysepopulation: FAS-Population</p> <p>Statistische Auswertung: Primärer Datenschnitt zu Woche 24: 09.08.2022</p> <p>Analysezeitpunkte: Alle vier Wochen von Baseline zu Woche 24</p> <p>Veränderung der CST von Baseline zu Woche 24</p> <p>Hauptanalyse:</p> <p>Der primäre Vergleich ist der Vergleich zwischen Faricimab und Aflibercept. Die Hauptanalyse erfolgte mittels MMRM-Modell. Das Modell enthielt die Veränderung gegenüber der Baseline in den Wochen 4-24 als Response-Kriterium und die kategorischen Kovariaten Behandlung, Visite, Behandlung*Visite und dem stetigen Baseline-Wert. Außerdem wurde nach Randomisierungsstratifizierungsfaktor adjustiert. Das MMRM-Modell ging von einer unstrukturierten Kovarianzstruktur aus.</p> <p>Für jede Behandlungsgruppe sind der LS-Mittelwert und der Standardfehler dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen sind die LS-Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und 95 %-KI sowie die SMD nach Hedges' g mit 95 %-KI angegeben. Zusätzlich ist die mittlere Veränderung der CST von Baseline über die Zeit (bis zu Woche 24) mit den Mittelwerten ($\pm 95 \%$-KI) grafisch dargestellt. Die deskriptive Analyse ist in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Ergänzende Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil 2, finale Auswertung nach 72 Wochen siehe Abschnitt 4.3.2 • Deskriptive Analyse der Veränderung der CST von Baseline über die Zeit (bis zu Woche 24) (Anhang 4-G) <p>Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems zu Woche 24</p> <p>Hauptanalyse:</p> <p>Zu Woche 24 wurde der Anteil der Patienten, die das jeweilige Response-Kriterium erfüllten, mithilfe der adjustierten Effektmaße RR und ARR sowie der OR nach stratifizierter Analyse zwischen den Behandlungsarmen mit entsprechendem 95 %-KI verglichen und der p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests bezogen auf das RR angegeben.</p> <p>Ergänzende Analysen:</p> <p>Teil 2, finale Auswertung nach 72 Wochen siehe Abschnitt 4.3.2</p> <p>Imputation und Zensierung:</p> <p>Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Für beide Hauptanalysen wurde die Treatment policy Strategie, wie für den primären Endpunkt beschrieben, auf interkurrente Ereignisse angewendet.</p>

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CST in den RCT BALATON und COMINO mit Faricimab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BALATON (Teil 1)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMINO (Teil 1)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunktanalyse erfolgte während Teil 1 der Studien BALATON und COMINO verblindet, daher kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Treatment policy Strategie wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CST wird als niedrig eingestuft.

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

Die Ergebnisse der beiden Studien werden aufgrund der unterschiedlichen Populationen nicht zusammengefasst, sondern im Folgenden einzeln dargestellt. Weitere Details zur Rationale der Darstellung der Ergebnisse siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Veränderung der CST

Hauptanalyse

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung der CST aus RCT mit Faricimab zu Woche 24 – BALATON (VAV)

BALATON	Faricimab (N = 276)			Aflibercept (N = 277)			Statistische Analysen		
	Pat. mit Baseline Wert	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)	Pat. mit Baseline Wert	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)	LS MW-Differenz (SE) ^c [95 % -KI]	p-Wert ^d	Hedges' g [95 % -KI]
Woche 24	275	273	-311,39 (2,53)	275	274	-304,35 (2,53)	-7,03 (3,57) [-14,05; -0,01]	0,1714	-0,17 [-0,34; 0,00]

a: Patienten in Analyse; Patienten mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Post-Baseline Wert.
 b: Mittlere Veränderung von Baseline aus dem MMRM (einschließlich aller verfügbaren Datensätze von allen ausgewählten Visiten) mit den Faktoren Behandlung, Visite, Behandlung*Visite, Baseline-Wert. Außerdem adjustiert nach Randomisierungsstratifizierungsfaktor. Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy Strategie).
 c: Kontraste aus dem MMRM
 d: F-Test

Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; KI = Konfidenzintervall; LS MW = Least Squares Mittelwert; N = Anzahl der Patienten in der Studie; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler
Quelle: Anhang 4-G

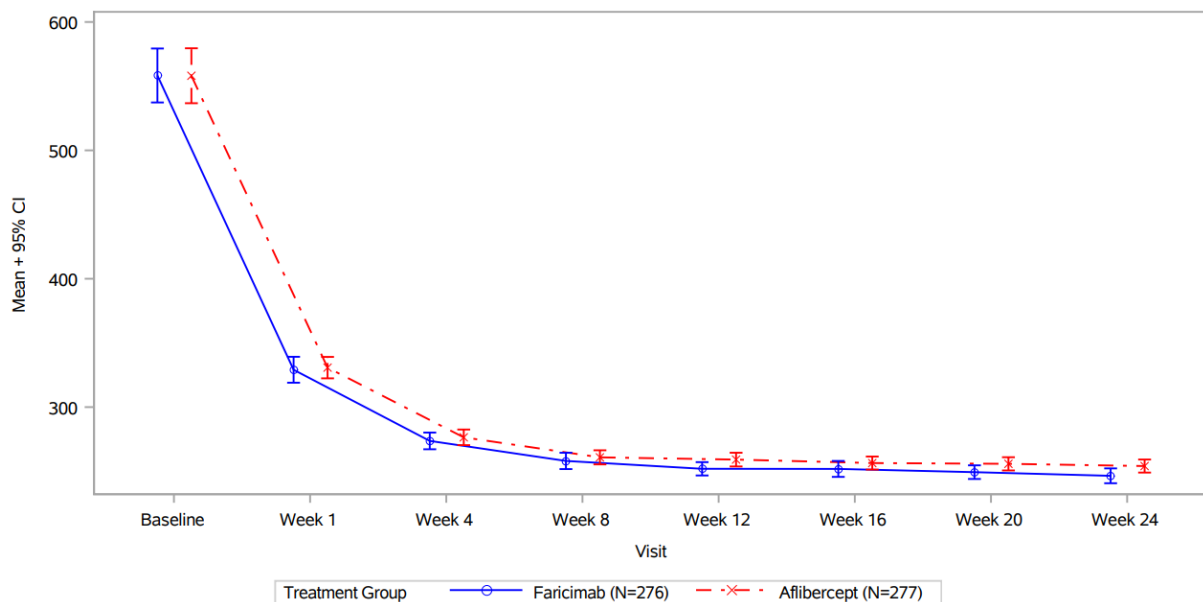


Abbildung 4-5: Mittlere CST (in µm) zur Baseline bis Woche 24 in der Studie BALATON (VAV)

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Veränderung der CST aus RCT mit Faricimab zu Woche 24 – COMINO (ZVV)

COMINO	Faricimab (N = 366)			Aflibercept (N = 363)			Statistische Analysen		
	Pat. mit Baseline Wert	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)	Pat. mit Baseline Wert	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)	LS MW-Differenz (SE) ^c [95 % -KI]	p-Wert ^d	Hedges' g [95 % -KI]
Woche 24	359	358	-461,64 (4,96)	359	357	-448,80 (4,99)	-12,84 (7,04) [-26,66; 0,97]	0,0790	-0,14 [-0,28;0,01]

a: Patienten in Analyse; Patienten mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Post-Baseline Wert.
 b: Mittlere Veränderung von Baseline aus dem MMRM (einschließlich aller verfügbaren Datensätze von allen ausgewählten Visiten) mit den Faktoren Behandlung, Visite, Behandlung*Visite, Baseline-Wert. Außerdem adjustiert nach Randomisierungsstratifizierungsfaktor. Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy Strategie).
 c: Kontraste aus dem MMRM
 d: F-Test

Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; KI = Konfidenzintervall; LS MW = Least Squares Mittelwert; N = Anzahl der Patienten in der Studie; Pat. = Patienten; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler
Quelle: Anhang 4-G

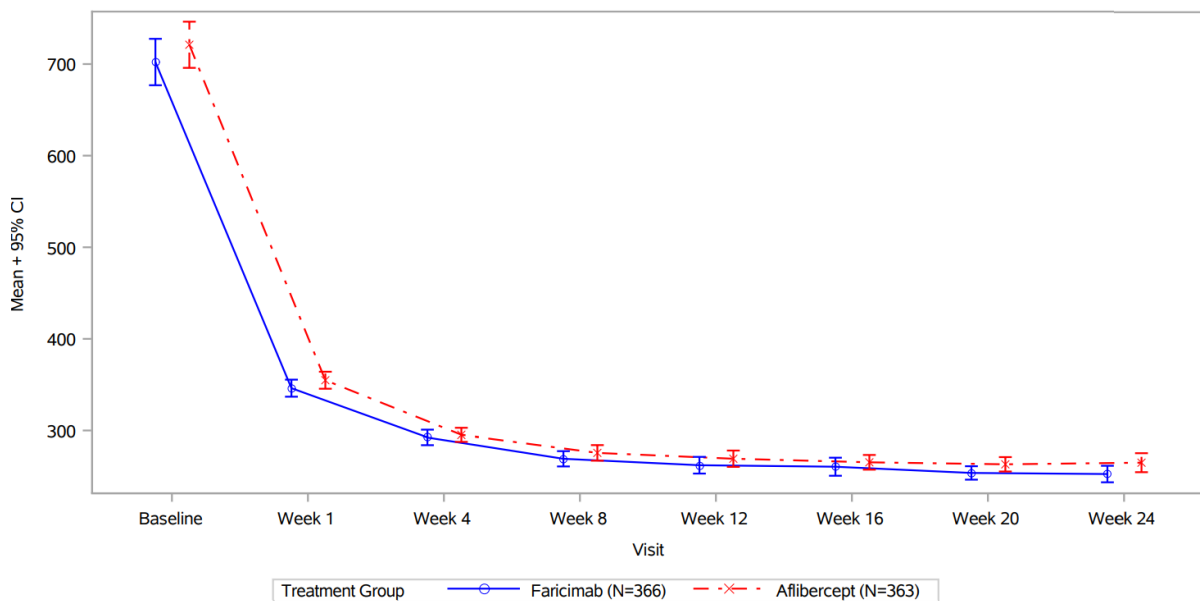


Abbildung 4-6: Mittlere CST (in µm) zur Baseline bis Woche 24 in der Studie COMINO (ZVV)

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

Beschreibung der Ergebnisse für die Veränderung der CST

BALATON (VAV)

In der Studie BALATON zeigt sich für die Veränderung von Baseline zu Woche 24 unter Faricimab im Vergleich zu Aflibercept kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4-27). Die CST verbesserte sich unter Faricimab von durchschnittlich 558,32 µm zur Baseline auf 246,48 µm zu Woche 24, unter Aflibercept von durchschnittlich 558,12 µm auf 254,09 µm zu Woche 24 (siehe Anhang 4-G). In beiden Studienarmen zeigt sich eine schnelle und klinisch relevante Reduktion der CST, die über den gesamten Beobachtungszeitraum bis Woche 24 bestehen bleibt.

COMINO (ZVV)

In der Studie COMINO zeigt sich für die Veränderung von Baseline zu Woche 24 unter Faricimab im Vergleich zu Aflibercept kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4-28). Die CST verbesserte sich unter Faricimab von durchschnittlich 702,21 µm zur Baseline auf 252,74 µm zu Woche 24, unter Aflibercept von durchschnittlich 721,07 µm auf 265,14 µm zu Woche 24 (siehe Anhang 4-G). In beiden Studienarmen zeigt sich eine schnelle und klinisch relevante Reduktion der CST, die über den gesamten Beobachtungszeitraum bis Woche 24 bestehen bleibt.

Abwesenheit des Makulaödems

Hauptanalyse

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems zu Woche 24 aus RCT mit Faricimab – BALATON (VAV)

Anteil mit Abwesenheit des Makulaödems – BALATON	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 276)	Aflibercept (N = 277)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Woche 24	242/253 (95,7)	231/243 (95,1)	n.i	1,13 [0,49; 2,62]	n.i	n.i

a: Cochran–Mantel–Haenszel Test. p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR).
OR wurde mittels stratifizierter Analyse berechnet, RR und ARR mittels adjustierter Analyse. Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy Strategie).

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

Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems zu Woche 24 aus RCT mit Faricimab – COMINO (ZVV)

Anteil mit Abwesenheit des Makulaödems – COMINO	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 366)	Aflibercept (N = 363)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Woche 24	317/335 (94,6)	306/329 (93,0)	0,016 [-0,022; 0,053]	1,35 [0,71; 2,55]	1,02 [0,98; 1,06]	0,3541

a: Cochran–Mantel–Haenszel Test. p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR).
OR wurde mittels stratifizierter Analyse berechnet, RR und ARR mittels adjustierter Analyse. Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy Strategie).
Abkürzungen: ARR = Absolute Risikoreduktion; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.i = nicht interpretierbar; OR = Odds Ratio
Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse zur Abwesenheit des Makulaödems

BALATON (VAV)

Die Analysen zum Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems zu Woche 24 zeigen, dass in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patienten (> 95 %) die Abwesenheit des Makulaödems festgestellt wurde (siehe Tabelle 4-29). Entsprechend führt Faricimab im Vergleich zu Aflibercept zu einer vergleichbaren Wirksamkeit in klinisch relevantem Maße auf hohem Niveau.

COMINO (ZVV)

Die Analysen zum Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems zu Woche 24 zeigen, dass in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patienten (> 93 %) die Abwesenheit des Makulaödems festgestellt wurde (siehe Tabelle 4-30). Entsprechend führt Faricimab im Vergleich zu Aflibercept zu einer vergleichbaren Wirksamkeit in klinisch relevantem Maße auf hohem Niveau.

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

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

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

4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 NEI VFQ-25 – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von NEI VFQ-25 – RCT

Studie	Operationalisierung
BALATON	<p>Definition und Instrument: Die Untersuchung der mit der Sehleistung verbundenen Lebensqualität wurde in der Studie BALATON durch den NEI VFQ-25 Fragebogen operationalisiert. Der Hauptteil des Fragebogens besteht aus 25 Fragen (Items), denen elf mit dem Sehvermögen verbundene Subskalen zugrundeliegen, aus denen sich ein Gesamtscore berechnen lässt (23, 65). Eine Frage bezieht sich auf den allgemeinen Gesundheitszustand. Der Gesamtscore und die Subskalen Scores reichen von 0 bis 100, wobei ein höherer Score einer besseren mit dem Sehen verbundenen Funktionsfähigkeit entspricht. Die Subskalen umfassen allgemeine Sehkraft, Augenschmerzen, Nahsicht, Fernsicht, soziales Funktionsniveau, psychisches Befinden, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von anderen, Probleme mit dem Autofahren, Farbsehen und peripheres Sehen (65). In der Studie BALATON wurde sowohl der NEI VFQ-25 Composite Score als auch die Subskalen Scores zu Nahsicht, Fernsicht und Probleme mit dem Autofahren ermittelt. Der Fragebogen wurde in die jeweilige Landessprache übersetzt. Die Studie enthielt zusätzlich sechs Appendices mit Fragen zu den Subskalen Nahsicht und Fernsicht. Der Fragebogen befindet sich im Appendix des Studienprotokolls. Der NEI VFQ-25 wurde von verblindeten Mitarbeitern am Studienzentrum ausgefüllt, bevor andere Untersuchungen durchgeführt wurden, der Patient Informationen über seinen Krankheitsstatus erhielt oder die Studienmedikation verabreicht wurde.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Teil 1: Der NEI VFQ-25 wurde zu Baseline und zur Studienvisite zu Woche 24 oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch erhoben. Teil 2: siehe finale Analyse zu Woche 72 (siehe Abschnitt 4.3.2)</p> <p>Analysepopulation: FAS-Population</p> <p>Statistische Auswertung: Primärer Datenschnitt zu Woche 24: 06.07.2022</p> <p>Analysezeitpunkte: Zu Baseline und zu Woche 24</p> <p>Hauptanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen über die Zeit.</p> <p>Das Response-Kriterium ist eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte von Baseline über die Zeit im Composite Score und in den einzelnen Subskalen. Der Anteil der Patienten, die das Response-Kriterium erfüllen, wird mithilfe der adjustierten Effektmaße RR und ARR sowie der OR nach stratifizierter Analyse zwischen den Behandlungsarmen mit entsprechendem 95 %-KI verglichen.</p> <p>Imputation und Zensierung:</p> <p>Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Für die Hauptanalyse wurde die Treatment policy Strategie, wie für den primären Endpunkt beschrieben, auf interkurrente Ereignisse angewendet.</p> <p>Ergänzende Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquoten sowie Mean von Composite Score und Subskalen des NEI (zu Woche 24) (Anhang 4-G) • Teil 2, finale Auswertung nach 72 Wochen siehe Abschnitt 4.3.2

Studie	Operationalisierung
COMINO	<p>Definition und Instrument: Die Untersuchung der mit der Sehleistung verbundenen Lebensqualität wurde in der Studie COMINO durch den NEI VFQ-25 Fragebogen operationalisiert. Der Hauptteil des Fragebogens besteht aus 25 Fragen (Items), denen elf mit dem Sehvermögen verbundene Subskalen zugrundeliegen, aus denen sich ein Gesamtscore berechnen lässt (23, 66). Eine Frage bezieht sich auf den allgemeinen Gesundheitszustand. Der Gesamtscore und die Subskalen Scores reichen von 0 bis 100, wobei ein höherer Score einer besseren mit dem Sehen verbundenen Funktionsfähigkeit entspricht. Die Subskalen umfassen allgemeine Sehkraft, Augenschmerzen, Nahsicht, Fernsicht, soziales Funktionsniveau, psychisches Befinden, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von anderen, Probleme mit dem Autofahren, Farbsehen und peripheres Sehen (66). In der Studie COMINO wurde sowohl der NEI VFQ-25 Composite Score als auch die Subskalen Scores zu Nahsicht, Fernsicht und Probleme mit dem Autofahren ermittelt. Der Fragebogen wurde in die jeweilige Landessprache übersetzt. Die Studie enthielt zusätzlich sechs Appendix Fragen zu den Subskalen Nahsicht und Fernsicht. Der Fragebogen befindet sich im Appendix des Studienprotokolls. Der NEI VFQ-25 wurde von verblindeten Mitarbeitern am Studienzentrum ausgefüllt, bevor andere Untersuchungen durchgeführt wurden, der Patient Informationen über seinen Krankheitsstatus erhielt oder die Studienmedikation verabreicht wurde.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Teil 1: Der NEI VFQ-25 wurde zu Baseline und zur Studienvisite zu Woche 24 oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch erhoben. Teil 2: siehe finale Analyse zu Woche 72 (siehe Abschnitt 4.3.2)</p> <p>Analysepopulation: FAS-Population</p> <p>Statistische Auswertung: Primärer Datenschnitt zu Woche 24: 09.08.2022</p> <p>Analysezeitpunkte: Zu Baseline und zu Woche 24</p> <p>Hauptanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen über die Zeit.</p> <p>Das Response-Kriterium ist eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte von Baseline über die Zeit im Composite Score und jeweils in den einzelnen Subskalen. Der Anteil der Patienten, die das Response-Kriterium erfüllen, wird mithilfe der adjustierten Effektmaße RR und ARR sowie der OR nach stratifizierter Analyse zwischen den Behandlungsarmen mit entsprechendem 95 %-KI verglichen.</p> <p>Imputation und Zensierung:</p> <p>Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Für die Hauptanalyse wurde die Treatment policy Strategie, wie für den primären Endpunkt beschrieben, auf interkurrente Ereignisse angewendet.</p> <p>Ergänzende Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquoten sowie Mean von Composite Score und Subskalen des NEI (zu Woche 24) (Anhang 4-G) • Teil 2, finale Auswertung nach 72 Wochen siehe Abschnitt 4.3.2

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für NEI VFQ-25 in RCT BALATON und COMINO mit Faricimab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BALATON (Teil 1)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMINO (Teil 1)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt zur patientenberichteten Lebensqualität wurde in den Studien BALATON und COMINO mittels des Fragebogens NEI VFQ-25 erfasst. Aufgrund des doppelt-maskierten Studiendesigns beider Studien und der verblindeten Erhebung des Endpunktes ist keine Verzerrung anzunehmen. Der NEI VFQ-25 ist für Patienten mit chronischen Augenerkrankungen validiert und wurde bereits in mehreren Studien bei Patienten mit RVV eingesetzt. Er wurde entsprechend der Vorgaben des Scoring Manuals des Fragebogens ausgewertet. Der Abgleich des jeweiligen Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Die Ergebnisse der beiden Studien werden aufgrund der unterschiedlichen Populationen nicht zusammengefasst, sondern im Folgenden einzeln dargestellt. Weitere Details zur Rationale der Darstellung der Ergebnisse siehe Abschnitt 4.2.5.2.

HauptanalyseTabelle 4-33: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen des NEI VFQ-25 zu Woche 24 aus RCT mit Faricimab – BALATON (VAV)

BALATON	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
Anteil mit ≥ 15 Punkte Verbesserung im NEI VFQ-25	Faricimab (N = 276)	Aflibercept (N = 277)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert ^a
Score/Subskala						
Composite Score	39/253 (15,4)	36/244 (14,8)	-0,002 [-0,064; 0,060]	1,06 [0,65; 1,73]	1,06 [0,70; 1,61]	0,8169
Subskala allgemeiner Gesundheitszustand	74/253 (29,2)	58/244 (23,8)	0,047 [-0,030; 0,124]	1,31 [0,88; 1,96]	1,24 [0,92; 1,66]	0,1812
Subskala allgemeine Sehkraft	119/253 (47,0)	112/244 (45,9)	0,011 [-0,076; 0,099]	1,05 [0,74; 1,49]	1,02 [0,85; 1,23]	0,7819
Subskala Augenschmerzen	37/253 (14,6)	36/244 (14,8)	-0,001 [-0,064; 0,062]	0,98 [0,59; 1,61]	0,98 [0,64; 1,49]	0,9272
Subskala Nahsicht	75/253 (29,6)	93/244 (38,1)	-0,090 [-0,172; -0,007]	n.i	0,78 [0,61; 1,0021]*	0,0437
Subskala Fernsicht	63/253 (24,9)	64/244 (26,2)	-0,008 [-0,082; 0,066]	0,93 [0,62; 1,40]	0,96 [0,72; 1,29]	0,7225
Subskala sehbedingte soziale Funktionsfähigkeit	27/250 (10,8)	20/243 (8,2)	0,019 [-0,033; 0,072]	1,36 [0,74; 2,49]	1,33 [0,77; 2,31]	0,3210
Subskala sehbedingtes psychisches Befinden	80/253 (31,6)	82/244 (33,6)	-0,019 [-0,102; 0,064]	0,92 [0,63; 1,33]	0,94 [0,73; 1,21]	0,6471
Subskala sehbedingte Ausübung sozialer Rollen	69/253 (27,3)	73/243 (30,0)	-0,027 [-0,106; 0,053]	0,88 [0,60; 1,29]	0,91 [0,69; 1,20]	0,5113
Subskala sehbedingte Abhängigkeit von Anderen	46/253 (18,2)	52/244 (21,3)	-0,033 [-0,102; 0,037]	0,83 [0,53; 1,29]	0,86 [0,60; 1,23]	0,4078
Subskala Probleme mit dem Autofahren	47/165 (28,5)	42/150 (28,0)	0,004 [-0,094; 0,102]	1,01 [0,62; 1,66]	1,01 [0,71; 1,44]	0,9533

BALATON	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
Anteil mit ≥ 15 Punkte Verbesserung im NEI VFQ-25	Faricimab (N = 276)	Aflibercept (N = 277)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert ^a
Score/Subskala						
Subskala peripheres Sehen	55/251 (21,9)	59/242 (24,4)	-0,040 [-0,112; 0,033]	0,86 [0,57; 1,32]	0,94 [0,68; 1,29]	0,5005
Subskala Farbsehen	28/253 (11,1)	19/242 (7,9)	0,034 [-0,017; 0,085]	1,49 [0,81; 2,76]	1,43 [0,82; 2,49]	0,1997
<p>a: Cochran–Mantel–Haenszel Test. p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR); Das Ausmaß eines signifikanten p-Wertes wird über das 95%-CI des RR überprüft.</p> <p>OR wurde mittels stratifizierter Analyse berechnet, RR und ARR mittels adjustierter Analyse. Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy Strategie).</p> <p>Abkürzungen: ARR = Absolute Risikoreduktion; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 item version; n.i = nicht interpretierbar; OR = Odds Ratio</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>						

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen des NEI VFQ-25 zu Woche 24 aus RCT mit Faricimab – COMINO (ZVV)

COMINO	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
Anteil mit ≥ 15 Punkte Verbesserung im NEI VFQ-25	Faricimab (N = 366)	Aflibercept (N = 363)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert ^a
Score/Subskala						
Composite Score	75/339 (22,1)	72/330 (21,8)	0,009 [-0,051; 0,070]	1,03 [0,72; 1,50]	1,00 [0,76; 1,33]	0,8566
Subskala allgemeiner Gesundheitszustand	73/339 (21,5)	78/330 (23,6)	-0,022 [-0,086; 0,041]	0,89 [0,62; 1,27]	0,91 [0,69; 1,21]	0,5083
Subskala allgemeine Sehkraft	149/339 (44,0)	150/330 (45,5)	-0,015 [-0,090; 0,060]	0,94 [0,70; 1,28]	0,96 [0,81; 1,14]	0,7066
Subskala Augenschmerzen	71/339 (20,9)	50/330 (15,2)	0,060 [0,002; 0,117]	1,50 [1,00; 2,23]	1,39 [1,0035; 1,93]	0,0466

COMINO	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 366)	Aflibercept (N = 363)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p- Wert ^a
Anteil mit ≥ 15 Punkte Verbesserung im NEI VFQ-25						
Score/Subskala						
Subskala Nahsicht	110/339 (32,4)	134/330 (40,6)	-0,081 [-0,154; 0,008]	0,70 [0,51; 0,97]	0,80 [0,65; 0,98]	0,0291
Subskala Fernsicht	103/336 (30,7)	104/330 (31,5)	-0,008 [-0,078; 0,061]	0,97 [0,70; 1,35]	0,98 [0,78; 1,23]	0,8538
Subskala sehbedingte soziale Funktionsfähigkeit	51/339 (15,0)	53/330 (16,1)	0,000 [-0,054; 0,055]	0,95 [0,62; 1,45]	0,93 [0,66; 1,32]	0,8106
Subskala sehbedingtes psychisches Befinden	104/339 (30,7)	120/330 (36,4)	-0,054 [-0,124; 0,016]	0,79 [0,57; 1,09]	0,85 [0,69; 1,05]	0,1446
Subskala sehbedingte Ausübung sozialer Rollen	100/338 (29,6)	119/330 (36,1)	-0,062 [-0,132; 0,009]	0,74 [0,54; 1,03]	0,82 [0,66; 1,02]	0,0763
Subskala sehbedingte Abhängigkeit von Anderen	98/339 (28,9)	82/330 (24,8)	0,038 [-0,027; 0,104]	1,25 [0,88; 1,76]	1,18 [0,92; 1,51]	0,2138
Subskala Probleme mit dem Autofahren	65/207 (31,4)	84/218 (38,5)	-0,067 [-0,156; 0,022]	0,71 [0,48; 1,07]	0,80 [0,62; 1,03]	0,1026
Subskala peripheres Sehen	94/339 (27,7)	119/330 (36,1)	-0,081 [-0,150; -0,011]	0,69 [0,50; 0,96]	0,78 [0,62; 0,97]	0,0255
Subskala Farbsehen	40/332 (12,0)	53/329 (16,1)	-0,027 [-0,078; 0,024]	0,73 [0,47; 1,14]	0,75 [0,51; 1,09]	0,1601
<p>a: Cochran–Mantel–Haenszel Test. p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR); Das Ausmaß eines signifikanten p-Wertes wird über das 95%-CI des RR überprüft.</p> <p>OR wurde mittels stratifizierter Analyse berechnet, RR und ARR mittels adjustierter Analyse. Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy Strategie).</p> <p>Abkürzungen: ARR = Absolute Risikoreduktion; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 item version; OR = Odds Ratio</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>						

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

BALATON (VAV)

Es liegen insgesamt hohe Rücklaufquoten für den Fragebogen NEI VFQ-25 vor (siehe Anhang 4-G). In beiden Studienarmen werden unter der Behandlung bis Woche 24 die bereits zur Baseline hohen Werte leicht verbessert, was einer besseren mit dem Sehen verbundenen Funktionsfähigkeit entspricht. Der Composite Score liegt im Faricimab-Arm im Durchschnitt bei 80,24 Punkten zur Baseline und verbessert sich auf 85,90 Punkte von insgesamt 100 Punkten bis Woche 24. Im Aflibercept-Arm liegt der Durchschnitt des Composite Score zur Baseline bei 79,62 Punkte und verbessert sich auf durchschnittlich 86,17 Punkte (siehe Anhang 4-G). In den Responderanalysen der einzelnen Subskalen und des Composite Score des NEI VFQ-25 mit dem Kriterium Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 24 zeigen sich in der Studie BALATON keine statistisch signifikanten Unterschiede von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept bei insgesamt hohen Ansprechraten (siehe Tabelle 4-33).

COMINO (ZVV)

Es liegen insgesamt hohe Rücklaufquoten für den Fragebogen NEI VFQ-25 vor (siehe Anhang 4-G). In beiden Studienarmen werden unter der Behandlung bis Woche 24 die bereits zu Baseline hohen Werte leicht verbessert, was einer besseren mit dem Sehen verbundenen Funktionsfähigkeit entspricht. Der Composite Score liegt im Faricimab-Arm im Durchschnitt bei 76,06 Punkten zur Baseline und verbessert sich auf 83,50 Punkte von insgesamt 100 Punkten bis Woche 24. Im Aflibercept-Arm liegt der Durchschnitt des Composite Score zur Baseline bei 76,49 Punkten und verbessert sich auf durchschnittlich 84,68 Punkte (siehe Anhang 4-G). In den Responderanalysen des Composite Score des NEI VFQ-25 mit dem Kriterium Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 24 zeigen sich in der Studie COMINO keine statistisch signifikanten Unterschiede von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept bei insgesamt hohen Ansprechraten. Nahezu ein Viertel der Patienten berichtet im Zuge der Studie über eine patientenrelevante Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In den Responderanalysen der einzelnen Subskalen des NEI VFQ-25 mit dem Kriterium Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 24 zeigen sich in acht der elf Skalen keine klinisch relevanten Unterschiede von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept. In der Subskala „Augenschmerzen“ liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Faricimab vor ($p=0,0466$). In den Subskalen „Nahsicht“ ($p = 0,0291$) und „Peripheres Sehen“ ($p = 0,0255$) liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Aflibercept vor (siehe Tabelle 4-34). Da es sich um einzelne Subskalen handelt, ist insgesamt kein Unterschied von der Behandlung mit Faricimab im Vergleich zu Aflibercept im NEI VFQ-25 abzuleiten.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.3 Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Verträglichkeit – RCT

Studie	Operationalisierung
BALATON	<p>Definition und Instrument: Die Verträglichkeit wird anhand der UE dargestellt. UE sind jegliche nachteilige oder unbeabsichtigte medizinische Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.</p> <p>Analysezeitpunkte: <i>Generelle Verträglichkeit</i></p> <p>UE wurden durch den Prüfarzt über den elektronischen Prüfbogen (eCRF, Electronic case report form) dokumentiert. UE wurden gemäß MedDRA, Version 25.1 kodiert.</p> <p>Patienten mit UE:</p> <p>Für jedes UE erfolgte eine Einstufung des Schweregrades (Intensität des UE: moderat oder schwer), der Schwere und der Kausalität eines UE durch den Prüfarzt. Bei UE, die während oder kurz nach der Studienbehandlung auftreten, konnte der unmaskierte Prüfer den Schweregrad und die Schwere des Ereignisses beurteilen. Die Kausalität des Ereignisses wurde jedoch von dem Prüfer beurteilt, der maskiert war. Der Prüfer sollte sein Wissen über den Patienten, die begleitenden Umstände des Ereignisses nutzen und mögliche alternative Ursachen abwägen, um festzustellen, ob ein UE mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang steht.</p> <p>Als UE gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jedes nachteilige und nicht vorgesehene Krankheitszeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder Krankheit, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels stehen, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht • Jede neue Erkrankung oder Verschlimmerung einer bestehenden Erkrankung (eine Verschlimmerung in Art, Häufigkeit oder Schwere einer bekannten Erkrankung) • Wiederauftreten einer gelegentlich auftretenden Erkrankung (z. B. Kopfschmerzen), die zu Baseline nicht aufgetreten ist • Jede Verschlechterung eines Laborwerts oder in einer anderen klinischen Untersuchung (z. B. EKG, Röntgenbild), die mit Symptomen einhergeht oder zu einer Änderung der Studienmedikation oder der Begleittherapie oder zum Absetzen der Studienmedikation führt • UE, die im Zusammenhang mit einer nach dem Prüfplan vorgeschriebenen Intervention stehen, einschließlich solcher die vor der Zuweisung der Studienmedikation auftreten (z. B. invasive Screening Verfahren wie Biopsien) <p>Für die Einteilung der Schweregrade gilt:</p>

Studie	Operationalisierung	
	Schweregrad	Beschreibung
	Moderat	Unbehagen ausreichend, um die normalen täglichen Aktivitäten einzuschränken oder zu beeinflussen
	Schwer	Beeinträchtigend mit Arbeitsunfähigkeit oder Unfähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten

Die Begriffe "schwer" und "schwerwiegend" haben unterschiedliche Bedeutungen. Der Schweregrad bezieht sich auf die Intensität eines UE (z. B. eingestuft als mild, moderat oder schwer (gemäß den Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]), das Ereignis selbst kann von relativ geringer medizinischer Bedeutung sein (wie wie starke Kopfschmerzen ohne weitere Befunde). Schwere und Schweregrad müssen für jedes unerwünschte Ereignis unabhängig bewertet werden und im eCRF erfasst werden.

Patienten mit SUE:

Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens einem der folgenden Kriterien für schwerwiegende UE entsprach:

- tödlich
- lebensbedrohlich
- einen Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd,
- zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend,
- eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend,
- medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.

SUE müssen vom Prüfer unverzüglich an den Sponsor gemeldet werden (d. h. nicht mehr als 24 Stunden nach Bekanntwerden des Ereignisses).

Behandlungsabbruch wegen UE:

Als Ereignis wurden UE gezählt, die den Abbruch der Studienmedikation zufolge hatten.

UE mit Todesfolge:

Jegliche Todesfälle, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung, wurden als Ereignis im eCRF berichtet.

Okulare UE und SUE:

Jegliche okulare UE und SUE wurden separat als okulare UE nach Studienaue und Nicht-Studienaue berichtet.

Spezifische Verträglichkeit

Ausgewählte okulare UE:

- Intraokulare Entzündung, definiert durch die folgenden PT: Zellen in der vorderen Augenkammer, Vorderkammerflackern, Entzündung der vorderen Augenkammer, Chorioretinitis, Chorioiditis, Zyklitis, Augenentzündung, Iridozyklitis, Iritis, Keratische Präzipitate, Keratouveitis, Nicht-infektiöse Chorioretinitis, Nicht-infektiöse Endophthalmitis, Okuläre Vaskulitis, Entzündung nach einem Eingriff, Retinale okklusive Vaskulitis, Retinale Vaskulitis, Hämorrhagische okklusive retinale Vaskulitis, Uveitis, Vitritis und Zellen im Glaskörper.
- Retinale vaskuläre Verschlusskrankheit, definiert als RVOD, retinaler Arterienverschluss oder retinale Arterienembolie
- Endophthalmitis

AESI:

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden für die Studie BALATON wie folgt definiert:

- Fälle von potenziell arzneimittelbedingten Leberschäden, die mit erhöhten ALT- oder

Studie	Operationalisierung
	<p>AST-Werten in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder klinischem Ikterus (definiert nach dem Hy'schen Gesetz) einhergehen Hinweis: Dieses AESI wird in allen Roche Studien definiert und ist nicht studienspezifisch.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Agens durch das Studienmedikament Hinweis: Dieses AESI wird in allen Roche Studien definiert und ist nicht studienspezifisch. • Sehkraftbedrohende UE: Ein UE galt als sehkraftbedrohend, wenn es eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Es verursachte eine Abnahme der Sehschärfe (VA)-Punktzahl um ≥ 30 Buchstaben (im Vergleich zur letzten Bewertung der VA vor der letzten Bewertung), die länger als 1 Stunde andauerte. ○ Es erforderte einen chirurgischen oder medizinischen Eingriff (d. h. konventionelle Chirurgie, Vitrektomie, Glaskörperentnahme oder Biopsie mit IVT-Injektion von Antiinfektiva, Laser oder Netzhautkryopexie mit Gas oder Medikamenten), um einen dauerhaften Verlust des Sehvermögens zu verhindern. ○ Es war mit einer schweren intraokularen Entzündung (IOI) verbunden (z. B. Endophthalmitis, 4+ Vorderkammerflackern/Zellen in der vorderen Augenkammer oder 4+ Vitritis). <p>Alle aufgeführten sehkraftbedrohenden UE wurden als SUE gemeldet, wobei die Ursache (falls bekannt) des Ereignisses als primärer Ereignisbegriff angegeben wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • APTC <p>Erhebungszeitpunkte/Zeitraum der Erfassung: UE wurden zur ersten Studienbehandlung an Tag 1 und an Tag 7 (± 3 Tage) und während der gesamten Studie bei jedem Patientenkontakt bis zur finalen Studienvisite erfasst. Alle UE wurden in der Krankenakte des Patienten und im eCRF erfasst, unabhängig davon, ob sie vom Patienten gemeldet oder vom Studienpersonal festgestellt wurden. Die Patienten wurden angewiesen, sich jederzeit an die Prüfstelle zu wenden, sollten sie gesundheitliche Beschwerden haben. Falls erforderlich wurden die Patienten gebeten so bald wie möglich zu einer außerplanmäßigen Visite zur Untersuchung der Verträglichkeit in die Klinik zu kommen. Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, wurden gebeten, nach Ablauf von mindestens 28 Tagen nach der letzten Studienbehandlung an einer verfrühten Abschluss-Visite teilzunehmen. Die Visite umfasste die Bewertung aller UE (SUE und nicht schwerwiegende; okulare und nicht okulare).</p> <p>Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, jedoch vor der ersten Gabe der Studienmedikation, wurden nur SUE, bedingt durch eine im Protokoll angegebene Intervention, gemeldet. Für die Auswertung der gesamten Studiendauer wurden UE berücksichtigt, die bis einschließlich 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Nach diesem Zeitraum sollte der Sponsor benachrichtigt werden, wenn der Prüfer Kenntnis von SUE erhielt, von denen angenommen wurde, dass sie die mit der vorherigen Verabreichung der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen. Der Prüfer sollte jedes UE nachverfolgen, bis das Ereignis auf den Ausgangswert oder besser abgeklungen ist; das Ereignis vom Prüfer als stabil bewertet wird; der Patient nicht mehr zur Nachbeobachtung erscheint; oder der Patient seine Einwilligung zurückzieht. Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um alle SUE, von denen angenommen wurde, dass sie mit dem Prüfpräparat oder prüfungsbezogenen Verfahren zusammenhingen, so lange zu verfolgen, bis ein endgültiges Ergebnis berichtet werden konnte.</p> <p>Analysepopulation: Safety-Evaluable-Population</p> <p>Statistische Auswertung: Primärer Datenschnitt zu Woche 24: 06.07.2022, Auswertung gesamte Studiendauer (CFU) siehe Abschnitt 4.3.2.3</p> <p>Analysezeitpunkte: Zeitraum von Baseline und zu Woche 24</p> <p>Hauptanalyse: Bei den Zusammenfassungen der UE-Inzidenzen werden Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehrmals aufgetreten ist, bei der Berechnung der Ereignishäufigkeit mit der</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>höchsten gemeldeten Intensität einmal gezählt. Für die Zusammenfassung der Inzidenzen nach System Organ Class nach MedDRA (SOC)/ Preferred Terms nach MedDRA (PT) wurde jeweils das Ereignis mit dem höchsten Grad pro SOC/PT gezählt. Der Anteil der Patienten, bei denen im Verlauf der Studie mindestens ein UE einer bestimmten Kategorie auftrat, wurde mit relativen und absoluten Effektmaßen (ARR, OR, RR und die zugehörigen 95 %-KI) berechnet und dargestellt. Die inhaltliche und statistische Interpretation der Endpunkte basiert auf dem RR. Der p-Wert wird für das RR angegeben. Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte nicht. Fehlende Daten für Sicherheitsanalysen wurden nicht imputiert.</p> <p>Die folgenden UE-Kategorien wurden untersucht:</p> <p><i>Generelle Verträglichkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • UE nach Schweregrad (moderat, schwer) • SUE • UE, die zum Behandlungsabbruch führten • UE mit Todesfolge • Okulare UE (nach Studienaue und Nicht-Studienaue) im Anhang 4-G • Okulare SUE (nach Studienaue und Nicht-Studienaue) im Anhang 4-G <p><i>Spezifische Verträglichkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgewählte okulare UE (nach Studienaue und Nicht-Studienaue [im Anhang 4-G]) • AESI • AESI nach Schweregrad (schwere, schwerwiegende) im Anhang 4-G <p>Ergänzende Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil 2, finale Auswertung nach 72 Wochen (Abschnitt 4.3.2) • SOC/PT Analysen (Anhang 4-G)
COMINO	<p>Definition und Instrument: Die Verträglichkeit wird anhand der UE dargestellt. UE sind jegliche nachteilige oder unbeabsichtigte medizinische Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.</p> <p>Analysezeitpunkte:</p> <p><i>Generelle Verträglichkeit</i></p> <p>UE wurden durch den Prüfarzt über den eCRF dokumentiert. UE wurden gemäß MedDRA, Version 25.1 kodiert.</p> <p>Patienten mit UE:</p> <p>Für jedes UE erfolgte eine Einstufung des Schweregrades (Intensität des UE: moderat oder schwer), der Schwere und der Kausalität eines UE durch den Prüfarzt. Bei UE, die während oder kurz nach der Studienbehandlung auftreten, konnte der unmaskierte Prüfer den Schweregrad und die Schwere des Ereignisses beurteilen. Die Kausalität des Ereignisses wurde jedoch von dem Prüfer beurteilt, der maskiert war. Der Prüfer sollte sein Wissen über den Patienten, die begleitenden Umstände des Ereignisses nutzen und mögliche alternative Ursachen abwägen, um festzustellen, ob ein UE mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang steht.</p> <p>Als UE gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jedes nachteilige und nicht vorgesehene Krankheitszeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder Krankheit, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels stehen, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht

Studie	Operationalisierung						
	<ul style="list-style-type: none"> • Jede neue Erkrankung oder Verschlimmerung einer bestehenden Erkrankung (eine Verschlimmerung in Art, Häufigkeit oder Schwere einer bekannten Erkrankung) • Wiederauftreten einer gelegentlich auftretenden Erkrankung (z. B. Kopfschmerzen), die zu Baseline nicht aufgetreten ist • UE, die im Zusammenhang mit einer nach dem Prüfplan vorgeschriebenen Intervention stehen, einschließlich solcher die vor der Zuweisung der Studienmedikation auftreten (z. B. invasive Screening Verfahren wie Biopsien) <p>Für die Einteilung der Schweregrade gilt:</p> <table border="1" data-bbox="379 555 1394 763"> <thead> <tr> <th data-bbox="379 555 663 607">Schweregrad</th> <th data-bbox="663 555 1394 607">Beschreibung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="379 607 663 685">Moderat</td> <td data-bbox="663 607 1394 685">Unbehagen ausreichend, um die normalen täglichen Aktivitäten einzuschränken oder zu beeinflussen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="379 685 663 763">Schwer</td> <td data-bbox="663 685 1394 763">Beeinträchtigend mit Arbeitsunfähigkeit oder Unfähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Begriffe "schwer" und "schwerwiegend" haben unterschiedliche Bedeutungen. Der Schweregrad bezieht sich auf die Intensität eines UE (z. B. eingestuft als mild, moderat oder schwer (gemäß den Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE])), das Ereignis selbst kann von relativ geringer medizinischer Bedeutung sein (wie wie starke Kopfschmerzen ohne weitere Befunde). Schwere und Schweregrad müssen für jedes unerwünschte Ereignis unabhängig bewertet werden im eCRF erfasst werden.</p> <p>Patienten mit SUE:</p> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens einem der folgenden Kriterien für schwerwiegende UE entsprach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich • Lebensbedrohlich • einen Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erforderlich, • zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend, • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, • medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erforderlich, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. <p>SUE müssen vom Prüfer unverzüglich an den Sponsor gemeldet werden (d. h. nicht mehr als 24 Stunden nach Bekanntwerden des Ereignisses).</p> <p>Behandlungsabbruch wegen UE:</p> <p>Als Ereignis wurden UE gezählt, die den Abbruch der Studienmedikation zufolge hatten.</p> <p>UE mit Todesfolge:</p> <p>Jegliche Todesfälle, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung, wurden als Ereignis im eCRF berichtet.</p> <p>Okulare UE und SUE:</p> <p>Jegliche okulare UE und SUE wurden separat als okulare UE nach Studienauge und Nicht-Studienauge berichtet.</p> <p><i>Spezifische Verträglichkeit</i></p> <p>Ausgewählte okulare UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intraokulare Entzündung, definiert durch die folgenden PT: • Zellen in der vorderen Augenkammer, Vorderkammerflackern, Entzündung der vorderen Augenkammer, Chorioretinitis, Chorioiditis, Zyklitis, Augenentzündung, Iridozyklitis, Iritis, Keratische Präzipitate, Keratouveitis, Nicht-infektiöse Chorioretinitis, Nicht-infektiöse Endophthalmitis, Okuläre Vaskulitis, Entzündung nach einem Eingriff, Retinale okklusive Vaskulitis, Retinale Vaskulitis, 	Schweregrad	Beschreibung	Moderat	Unbehagen ausreichend, um die normalen täglichen Aktivitäten einzuschränken oder zu beeinflussen	Schwer	Beeinträchtigend mit Arbeitsunfähigkeit oder Unfähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten
Schweregrad	Beschreibung						
Moderat	Unbehagen ausreichend, um die normalen täglichen Aktivitäten einzuschränken oder zu beeinflussen						
Schwer	Beeinträchtigend mit Arbeitsunfähigkeit oder Unfähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten						

Studie	Operationalisierung
	<p>Hämorrhagische okklusive retinale Vaskulitis, Uveitis, Vitritis und Zellen im Glaskörper.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retinale vaskuläre Verschlusskrankheit, definiert als RVOD, retinaler Arterienverschluss oder retinale Arterienembolie • Endophthalmitis <p>AESI:</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden für die Studie COMINO wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fälle von potenziell arzneimittelbedingten Leberschäden, die mit erhöhten ALT- oder AST-Werten in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder klinischem Ikterus (definiert nach dem Hy'schen Gesetz) einhergehen Hinweis: Dieses AESI wird in allen Roche Studien definiert und ist nicht studienspezifisch. • Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Agens durch das Studienmedikament Hinweis: Dieses AESI wird in allen Roche Studien definiert und ist nicht studienspezifisch. • Sehkraftbedrohende UE: Ein UE galt als sehkraftbedrohend, wenn es eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Es verursachte eine Abnahme der VA-Punktzahl um ≥ 30 Buchstaben (im Vergleich zur letzten Bewertung der VA vor der letzten Bewertung), die länger als 1 Stunde andauerte. ○ Es erforderte einen chirurgischen oder medizinischen Eingriff (d. h. konventionelle Chirurgie, Vitrektomie, Glaskörperentnahme oder Biopsie mit IVT-Injektion von Antiinfektiva, Laser oder Netzhautkryopexie mit Gas oder Medikamenten), um einen dauerhaften Verlust des Sehvermögens zu verhindern. ○ Es war mit einer schweren IOI verbunden (z. B. Endophthalmitis, 4+ Vorderkammerflackern/Zellen in der vorderen Augenkammer oder 4+ Vitritis). <p>Alle aufgeführten sehkraftbedrohenden UE wurden als SUE gemeldet, wobei die Ursache (falls bekannt) des Ereignisses als primärer Ereignisbegriff angegeben wurde.</p> • APTC <p>Erhebungszeitpunkte/Zeitraum der Erfassung: UE wurden zur ersten Studienbehandlung an Tag 1 und an Tag 7 (± 3 Tage) und während der gesamten Studie bei jedem Patientenkontakt bis zur finalen Studienvisite erfasst. Alle UE wurden in der Krankenakte des Patienten und im eCRF erfasst, unabhängig davon, ob sie vom Patienten gemeldet oder vom Studienpersonal festgestellt wurden. Die Patienten wurden angewiesen, sich jederzeit an die Prüfstelle zu wenden, sollten sie gesundheitliche Beschwerden haben. Falls erforderlich wurden die Patienten gebeten so bald wie möglich zu einer außerplanmäßigen Visite zur Untersuchung der Verträglichkeit in die Klinik zu kommen. Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, wurden gebeten, nach Ablauf von mindestens 28 Tagen nach der letzten Studienbehandlung an einer verfrühten Abschluss-Visite teilzunehmen. Die Visite umfasste die Bewertung aller UE (SUE und nicht schwerwiegende; okulare und nicht okulare).</p> <p>Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, jedoch vor der ersten Gabe der Studienmedikation, wurden nur SUE, bedingt durch eine im Protokoll angegebene Intervention, gemeldet. Für die Auswertung der gesamten Studiendauer wurden UE berücksichtigt, die bis einschließlich 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Nach diesem Zeitraum sollte der Sponsor benachrichtigt werden, wenn der Prüfer Kenntnis von SUE erhielt, von denen angenommen wurde, dass sie die mit der vorherigen Verabreichung der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen. Der Prüfer sollte jedes UE nachverfolgen, bis das Ereignis auf den Ausgangswert oder besser abgeklungen ist; das Ereignis vom Prüfer als stabil bewertet wird; der Patient nicht mehr zur Nachbeobachtung erscheint; oder der Patient</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>seine Einwilligung zurückzieht. Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um alle SUE, von denen angenommen wurde, dass sie mit dem Prüfpräparat oder prüfungsbezogenen Verfahren zusammenhängen, so lange zu verfolgen, bis ein endgültiges Ergebnis berichtet werden konnte.</p> <p>Analysepopulation: Safety-Evaluable-Population</p> <p>Statistische Auswertung: Primärer Datenschnitt zu Woche 24: 09.08.2022, Auswertung gesamte Studiendauer (CFU) siehe Abschnitt 4.3.2.3</p> <p>Analysezeitpunkte: Zeitraum von Baseline und zu Woche 24</p> <p>Hauptanalyse: Bei den Zusammenfassungen der UE-Inzidenzen werden Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehrmals aufgetreten ist, bei der Berechnung der Ereignishäufigkeit mit der höchsten gemeldeten Intensität einmal gezählt. Für die Zusammenfassung der Inzidenzen nach SOC/PT wurde jeweils das Ereignis mit dem höchsten Grad pro SOC/PT gezählt. Der Anteil der Patienten, bei denen im Verlauf der Studie mindestens ein UE einer bestimmten Kategorie auftrat, wurde mit relativen und absoluten Effektmaßen (ARR, OR, RR und die zugehörigen 95 %-KI) berechnet und dargestellt. Die inhaltliche und statistische Interpretation der Endpunkte basiert auf dem RR. Der p-Wert wird für das RR angegeben. Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte nicht. Fehlende Daten für Sicherheitsanalysen wurden nicht imputiert.</p> <p>Die folgenden UE-Kategorien wurden untersucht:</p> <p><i>Generelle Verträglichkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • UE nach Schweregrad (moderat, schwer) • SUE • UE, die zum Behandlungsabbruch führten • UE mit Todesfolge • Okulare UE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge) im Anhang 4-G • Okulare SUE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge) im Anhang 4-G <p><i>Spezifische Verträglichkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgewählte okulare UE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge [im Anhang 4-G]) • AESI • AESI nach Schweregrad (schwere, schwerwiegende) im Anhang 4-G <p>Ergänzende Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil 2, finale Auswertung nach 72 Wochen (Abschnitt 4.3.2) • SOC/PT Analysen (Anhang 4-G)

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT BALATON und COMINO mit Faricimab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BALATON (Teil1)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMINO (Teil 1)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Die Ergebnisse der beiden Studien werden aufgrund der unterschiedlichen Populationen nicht zusammengefasst, sondern im Folgenden einzeln dargestellt. Weitere Details zur Rationale der Darstellung der Ergebnisse siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Faricimab – BALATON (VAV)

BALATON Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 276)	Aflibercept (N = 274)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit UE	125/276 (45,3)	128/274 (46,7)	-0,014 [-0,098; 0,069]	0,94 [0,68; 1,32]	0,97 [0,81; 1,16]	0,7374
Patienten mit moderaten UE	29/276 (10,5)	36/274 (13,1)	-0,026 [-0,080; 0,028]	0,78 [0,46; 1,31]	0,80 [0,51; 1,27]	0,3405
Patienten mit schweren UE	8/276 (2,9)	14/274 (5,1)	-0,022 [-0,055; 0,011]	0,55 [0,23; 1,34]	0,57 [0,24; 1,33]	0,1924

BALATON	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 276)	Aflibercept (N = 274)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit SUE	12/276 (4,3)	17/274 (6,2)	-0,019 [-0,056; 0,019]	0,69 [0,32; 1,47]	0,70 [0,34; 1,44]	0,3330
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	1/276 (0,4)	1/274 (0,4)	0,000 [-0,010; 0,010]	0,99 [0,06; 15,95]	0,99 [0,06; 15,79]	0,9959
Patienten mit UE mit Todesfolge	1/276 (0,4)	0/274 (0,0)	NE	NE	NE	NE

a: Wald-Test. p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR)

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

Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Faricimab – COMINO (ZVV)

COMINO	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 365)	Aflibercept (N = 361)	ARR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit UE	174/365 (47,7)	200/361 (55,4)	-0,077 [-0,150; -0,005]	0,73 [0,55; 0,98]	0,86 [0,75; 0,99]	0,0378
Patienten mit moderaten UE	52/365 (14,2)	58/361 (16,1)	-0,018 [-0,070; 0,034]	0,87 [0,58; 1,30]	0,89 [0,63; 1,25]	0,4945
Patienten mit schweren UE	19/365 (5,2)	25/361 (6,9)	-0,017 [-0,052; 0,018]	0,74 [0,40; 1,37]	0,75 [0,42; 1,34]	0,3335
Patienten mit SUE	32/365 (8,8)	33/361 (9,1)	-0,004 [-0,045; 0,038]	0,96 [0,57; 1,59]	0,96 [0,60; 1,53]	0,8599
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	3/365 (0,8)	3/361 (0,8)	0,000 [-0,013; 0,013]	0,99 [0,20; 4,93]	0,99 [0,20; 4,87]	0,9892
Patienten mit UE mit Todesfolge	1/365 (0,3)	2/361 (0,6)	-0,003 [-0,012; 0,007]	0,49 [0,04; 5,46]	0,49 [0,05; 5,43]	0,5646

a: Wald-Test. p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR)

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

Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse zur generellen Verträglichkeit

In BALATON und COMINO traten keine Unterschiede zwischen den Studienarmen für die Verträglichkeitsendpunkte Patienten mit UE, Patienten mit moderaten UE, Patienten mit schweren UE, Patienten mit SUE, Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten, Patienten mit UE mit Todesfolge sowie okuläre UE und okuläre SUE auf.

Spezifische Verträglichkeit

Tabelle 4-39: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – ausgewählte okuläre UE (Studienauge) aus RCT mit Faricimab – BALATON (VAV)

BALATON Ausgewählte okuläre UE	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 276)	Aflibercept (N = 274)	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p- Wert ^a
Intraokulare Entzündungen	1/276 (0,4)	0/274 (0,0)	NE	NE	NE	NE
Retinale vaskuläre Verschlusskrankheit	1/276 (0,4)	3/274 (1,1)	-0,007 [-0,022; 0,007]	0,33 [0,03; 3,18]	0,33 [0,03; 3,16]	0,3369
Endophthalmitis	NE	NE	NE	NE	NE	NE

a: Wald-Test. p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR)

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

Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-40: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – ausgewählte okuläre UE (Studienauge) aus RCT mit Faricimab – COMINO (ZVV)

COMINO Ausgewählte okuläre UE	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 365)	Aflibercept (N = 361)	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p- Wert ^a
Intraokulare Entzündungen	8/365 (2,2)	4/361 (1,1)	0,011 [-0,008; 0,029]	2,00 [0,60; 6,70]	1,98 [0,60; 6,51]	0,2618
Retinale vaskuläre Verschlusskrankheit	4/365 (1,1)	7/361 (1,9)	-0,008 [-0,026; 0,009]	0,56 [0,16; 1,93]	0,57 [0,17; 1,91]	0,3592
Endophthalmitis	0/365 (0,0)	1/361 (0,3)	NE	NE	0,00 [0,00; NE]	0,9999

a: Wald-Test. p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR)

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

Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-41: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – AESI aus RCT mit Faricimab – BALATON (VAV)

BALATON Kombinierte UE	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 276)	Aflibercept (N = 274)	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p-Wert ^a
Potentiell arzneimittelbedingte Leberschäden: erhöhte ALT- oder AST Werte in Kombination mit erhöhten Bilirubin oder klinischem Ikterus	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Agens durch das Studienmedikament	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Sehkraft-bedrohende UE (Studienauge)						
Abnahme der VA-Punktzahl um ≥ 30 Buchstaben, die länger als 1 h andauert	1/276 (0,4)	2/274 (0,7)	-0,004 [-0,016; 0,009]	0,49 [0,04; 5,49]	0,50 [0,05; 5,44]	0,5665
erforderte einen chir. oder med. Eingriff um einen dauerhaften Verlust des Sehvermögens zu verhindern	NE	NE	NE	NE	NE	NE
mit einer schweren IOI verbunden	NE	NE	NE	NE	NE	NE
APTC	3/276 (1,1)	4/274 (1,5)	-0,004 [-0,022; 0,015]	0,74 [0,16; 3,35]	0,74 [0,17; 3,30]	0,6976
a: Wald-Test. p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR)						
Abkürzungen: AESI = Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT = Alanin-Aminotransferase; APTC = Antiplatelet Trialists' Collaboration; ARR = Absolute Risikoreduktion; AST = Aspartat-Aminotransferase; chir. = chirurgischen; KI = Konfidenzintervall; IOI = Intraokulare Entzündung; med. = medizinischen; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten;						

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

BALATON	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 276)	Aflibercept (N = 274)	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p-Wert ^a
Kombinierte UE						
OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis; VA = Sehschärfe						
Quelle: Anhang 4-G						

Tabelle 4-42: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – AESI aus RCT mit Faricimab – COMINO (ZVV)

COMINO	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 365)	Aflibercept (N = 361)	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p-Wert ^a
Potentiell arzneimittelbedingte Leberschäden: erhöhte ALT- oder AST Werte in Kombination mit erhöhten Bilirubin oder klinischem Ikterus	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Agens durch das Studienmedikament	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Sehkraft-bedrohende UE (Studienauge)						
Abnahme der VA-Punktzahl um ≥ 30 Buchstaben, die länger als 1 h andauert	6/365 (1,6)	6/361 (1,7)	0,000 [-0,019; 0,018]	0,99 [0,32; 3,10]	0,99 [0,32; 3,04]	0,9846
erforderte einen chir. oder med. Eingriff um einen dauerhaften Verlust des Sehvermögens zu verhindern	2/365 (0,5)	6/361 (1,7)	-0,011 [-0,026; 0,004]	0,33 [0,07; 1,63]	0,33 [0,07; 1,62]	0,1724

COMINO	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
	Faricimab (N = 365)	Aflibercept (N = 361)	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p-Wert ^a
mit einer schweren IOI verbunden	NE	NE	NE	NE	NE	NE
APTC	4/365 (1,1)	5/361 (1,4)	-0,003 [-0,019; 0,013]	0,79 [0,21; 2,96]	0,79 [0,21; 2,92]	0,7254

a: Wald-Test. p-Wert bezieht sich auf das relative Risiko (RR)

Abkürzungen: AESI = Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT = Alanin-Aminotransferase; APTC = Antiplatelet Trialists' Collaboration; ARR = Absolute Risikoreduktion; AST = Aspartat-Aminotransferase; chir. = chirurgischen; KI = Konfidenzintervall; IOI = Intraokulare Entzündung; med. = medizinischen; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis; VA = Sehschärfe

Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse zur spezifischen Verträglichkeit

In BALATON und COMINO traten keine Unterschiede zwischen den Studienarmen für die spezifischen Verträglichkeitseindpunkte auf.

Zusammenfassende Beurteilung der Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von Faricimab ist für beide Teilpopulationen (VAV und ZVV) vergleichbar mit dem von Aflibercept. Faricimab zeigt im Vergleich mit Aflibercept keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Anzahl der aufgetretenen UE in der generellen und spezifischen Verträglichkeit.

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

Erläuterung zur Rationale der Darstellung der Ergebnisse siehe Abschnitt 4.2.5.2.

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

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

4.3.1.3.1.4 Mortalität – RCT

Die Mortalität wird im Rahmen der Verträglichkeit durch die Gesamtrate der in den Studien aufgetretenen Todesfälle abgebildet. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- 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.

Die Identifizierung von Subgruppen mit konsistenten Effekten und die Herleitung via kombinatorischer Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen wurden im vorliegenden Dossier nicht vorgenommen, da die Studien BALATON und COMINO nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Die Ergebnisse sämtlicher durchführbarer Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G zu finden.

Tabelle 4-43 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-44 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 4-44: 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>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
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).

Studie	Datenquelle			
	Studienbericht	Studienprotokolle und SAP	Studienregister-eintrag	Publikation
BALATON	Studienbericht: (58, 59)	Studienprotokoll: (65) SAP: (67)	clinicaltrials.gov (50) EU-CTR (51) WHO-ICTRP (52, 53)	(43–45, 47)
COMINO	Studienbericht: (60, 61)	Studienprotokoll: (66) SAP: (67)	clinicaltrials.gov (54) EU-CTR (55) WHO-ICTRP (56, 57)	(43, 44, 46, 48, 49)

Abkürzungen: EU-CTR = EU Clinical Trials Register; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform; SAP = Statistical Analysis Plan; WHO = World Health Organization

In der Recherche wurden die beiden direkt mit der ZVT Aflibercept vergleichenden RCT BALATON und COMINO identifiziert. Die Studien können aufgrund eines von der Fachinformation abweichenden Behandlungsschemas für Faricimab und Aflibercept und somit einer gemäß G-BA nicht adäquaten Umsetzung der ZVT allerdings nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 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.

Die Ergebnisse des Teil 2 der Studien BALATON und COMINO werden in den folgenden Unterabschnitten dargestellt.

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*

Es wurde keine zusätzliche Recherche für den Abschnitt 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen durchgeführt. Die Darstellung der Ergebnisse basiert auf der Recherche, welche in Abschnitt 4.3.1.1 beschrieben wurde.

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.

4.3.2.3.2.1 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.

Für das Studiendesign, die Studienmethodik sowie der Studienverlauf der Studien BALATON und COMINO wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen wurden für die hier vorliegenden Auswertungen im Rahmen der Nutzenbewertung definiert:

- FAS2-Population (Patienten, die Teil 2 der Studie erreichten)
- Safety2-Evaluable-Population (Patienten, die Teil 2 der Studie erreichten)

4.3.2.3.2 Verzerrungspotential 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 4-52: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
BALATON (Teil 2)	nein	ja	ja	nein ¹	ja	ja	niedrig
COMINO (Teil 2)	nein	ja	ja	nein ¹	ja	ja	niedrig

¹Behandelnde Person war nicht verblindet; Verblindetes Prüfpersonal führte die Endpunkterhebung durch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In Teil 2 der Studien BALATON und COMINO wurden alle Patienten, die auf Aflibercept randomisiert wurden, auf Faricimab umgestellt und erhielten von Woche 24 bis Woche 68 die Studienmedikation Faricimab in patientenindividuellen Intervallen (PTI).

Teil 2 der Studien war weiterhin doppelt-maskiert und wurde ohne aktiven Komperator durchgeführt, um eine Verabreichung von Faricimab nach PTI-Dosierungsschema zu bewerten. Die Patienten waren weiterhin, d. h. während der gesamten Studie und bis zum Studienabschluss hinsichtlich der Behandlungszuweisung (Teil 1 und 2) verblindet. Um die Verblindung zwischen den Behandlungsgruppen aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsschemata sicherzustellen, wurden bei allen Patienten jeweils alle 4 Wochen geplante Studienvisiten über die Dauer der Studien von 72 Wochen durchgeführt, zu denen sie gemäß ihres Behandlungsplans bei zutreffenden Visiten (Visiten, zu denen sie keine IVT-Injektion mit Faricimab bzw. Aflibercept erhielten) eine Scheininjektion erhielten.

Mindestens ein Prüfarzt wurde als Behandlungsadministrator benannt und war für die Behandlungszuweisung der Patienten nicht verblindet. Dieser Prüfarzt führte die Studienbehandlung, sowie die vorgeschriebenen Sehtests nach der Behandlung (Fingerzähltest und ggf. Handbewegungs- und/oder Lichtwahrnehmungstests) durch und, wenn zutreffend, die Behandlung von UE, die während oder kurz nach der Verabreichung der Studienbehandlung auftraten. Die Bewertung dieser UE wurde nicht durch den behandelnden Arzt vorgenommen, sondern durch den verblindeten Prüfarzt. Mindestens ein Prüfarzt wurde als begutachtender Arzt benannt. Er oder sie war verblindet für die Behandlungszuweisung der Patienten und beurteilte alle Untersuchungen vor der Behandlung sowie alle Untersuchungen, die beim Screening, an Tag 7 und bei der endgültigen Studienuntersuchung oder bei der Visite zum vorzeitigen Studienabbruch durchgeführt wurden. Der begutachtende Arzt beurteilte auch die Ursache aller UE, die vom behandelnden Arzt gemeldet wurden. Weiterhin war ebenso ein BCVA-Prüfer benannt, der für den zugewiesenen Behandlungsarm als auch für die Position des Studienauges (rechts oder links) verblindet war. Damit wurde die Verblindung derjenigen sichergestellt, welche die Zielgrößen in den Studien erhoben haben.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Auch sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt, die Studien waren verblindet und es gibt weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, noch wurden sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Verblindung beibehalten wurde. Das Verzerrungspotenzial wird daher für Teil 2 der Studien BALATON und COMINO als niedrig eingestuft.

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 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen – BALATON/COMINO

Endpunkt	BALATON (Teil 2)	COMINO (Teil 2)
Morbidität		
BCVA	ja	ja
CST	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
NEI VFQ-25	ja	ja
Verträglichkeit	ja	ja
Mortalität ^a	ja ^a	ja ^a
Behandlungsintervall	ja	ja
a: in der Domäne Verträglichkeit unter dem Endpunkt Nebenwirkungen abgebildet (UE mit Todesfolge)		
Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; CST = Zentrale Subfelddicke; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25-item version		

4.3.2.3.3.1 Endpunkt – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1.1 Bestkorrigierte Sehschärfe – 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 4-54: Operationalisierung von Bestkorrigierte Sehschärfe – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BALATON	<p>Definition und Instrument: Die Erfassung der Veränderung der Sehschärfe wird in der Studie BALATON durch die BCVA operationalisiert. Die BCVA wird anhand der ETDRS-Sehschärfe-Tafel bei einer initialen Distanz von vier Metern ermittelt. Sie erfolgte durch einen geschulten, zertifizierten BCVA-Prüfer, der für die zugeteilte Behandlung des Patienten und für die Position des Studienauges (rechts oder links) verblindet war und keine Kenntnisse zu den vorangegangenen BCVA-Messungen hatte.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Die BCVA wurde zu Baseline und zu jeder Studiervisite bis Woche 72 oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch jeweils vor Dilatation der Pupille zur Verabreichung der IVT-Injektion erhoben.</p> <p>Analysepopulation: FAS2-Population (Patienten, die Teil 2 der Studie erreichten)</p> <p>Statistische Auswertung: Finaler Datenschnitt zu Woche 72: 30.08.2023</p> <p>Analysezeitpunkte: Alle vier Wochen von Baseline bis Woche 72</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Hauptanalyse: Veränderung der BCVA von Woche 24 zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72)</p> <p>Die Hauptanalyse erfolgte mittels MMRM-Modell. Das Modell enthielt die Veränderung gegenüber der Woche 24 in den Wochen 28-72 als Response-Kriterium. Das MMRM-Modell ging von einer unstrukturierten Kovarianzstruktur aus.</p> <p><u>Imputation und Zensierung:</u> Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Alle beobachteten Messungen wurden in die Analyse einbezogen, unabhängig davon, ob ein Patient ein interkurrentes Ereignis hatte.</p> <p>Ungültige BCVA-Werte (BCVA-Werte, die nachweislich inkorrekt sind, weil der BCVA-Test nicht korrekt durchgeführt wurde), wurden von den Analysen ausgeschlossen.</p> <p>Nicht standardisierte BCVA-Werte (z.B. BCVA-Tests mit vorheriger Refraktion, BCVA-Tests, die von einem unmaskierten, zertifizierten BCVA-Prüfer oder einem nicht zertifizierten erfahrenen BCVA-Prüfer durchgeführt wurden) wurden in die Analysen einbezogen.</p> <p><u>Treatment policy Strategie:</u></p> <p>Für die Hauptanalyse wurde in Bezug auf alle interkurrenten Ereignisse (1. Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit und 2. Anwendung einer verbotenen systemischen Behandlung oder einer verbotenen Therapie am Studieneuge) eine Treatment policy Strategie angewendet, bei der alle beobachteten Werte, unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses, in die Analyse einbezogen wurden. Die Treatment policy Strategie wurde angewandt, um die Wirksamkeit der Behandlung unter realen Bedingungen bestmöglich zu prüfen.</p> <p>Zusätzliche Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) – MMRM-Modell. Das Modell enthielt die Veränderung gegenüber der Baseline in den Wochen 4-72 als Response-Kriterium. • Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit Gewinn von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) • Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 64/68/72 vermieden werden kann <p>Bei den Responder-Analysen wurde zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) der Anteil der Patienten, die das jeweilige Response-Kriterium erfüllen, mithilfe deskriptiver Statistik für Faricimab zusammengefasst. Es wurden nur Patienten berücksichtigt mit mindestens einem Post-Baseline Wert zu Woche 64, 68 oder 72. Es wird die Anzahl der Patienten mit Ereignis und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis angegeben.</p> <p>Hinsichtlich interkurrenter Ereignisse (1. Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit, 2. Anwendung einer verbotenen systemischen Behandlung oder einer verbotenen Therapie am Studieneuge) wurde, wie für die Hauptanalyse beschrieben, verfahren: Es wurde eine Treatment policy Strategie angewendet, bei der alle beobachteten Werte, unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses, verwendet wurden. Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>Ergänzende Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) (Anhang 4-G) • Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit einer Vermeidung des Verlusts von ≥ 15 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) (Anhang 4-G)
COMINO	<p>Definition und Instrument: Die Erfassung der Veränderung der Sehschärfe wird in der Studie COMINO durch die BCVA operationalisiert. Die BCVA wird anhand der</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>ETDRS-Sehschärfe-Tafel bei einer initialen Distanz von vier Metern ermittelt. Sie erfolgte durch einen geschulten, zertifizierten BCVA-Prüfer, der für die zugeteilte Behandlung des Patienten und für die Position des Studienauges (rechts oder links) verblindet war und keine Kenntnisse zu den vorangegangenen BCVA-Messungen hatte.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Die BCVA wurde zu Baseline und zu jeder Studienvsiste bis Woche 72 oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch jeweils vor Dilatation der Pupille zur Verabreichung der IVT-Injektion erhoben.</p> <p>Analysepopulation: FAS2-Population (Patienten, die Teil 2 der Studie erreichten)</p> <p>Statistische Auswertung: Finaler Datenschnitt zu Woche 72: 29.08.2023</p> <p>Analysezeitpunkte: Alle vier Wochen von Baseline bis Woche 72</p> <p>Hauptanalyse: Veränderung der BCVA von Woche 24 zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72)</p> <p>Die Hauptanalyse erfolgte mittels MMRM-Modell. Das Modell enthielt die Veränderung gegenüber der Woche 24 in den Wochen 28-72 als Response-Kriterium. Das MMRM-Modell ging von einer unstrukturierten Kovarianzstruktur aus.</p> <p><u>Imputation und Zensierung:</u> Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Alle beobachteten Messungen wurden in die Analyse einbezogen, unabhängig davon, ob ein Patient ein interkurrentes Ereignis hatte.</p> <p>Ungültige BCVA-Werte (BCVA-Werte, die nachweislich inkorrekt sind, weil der BCVA-Test nicht korrekt durchgeführt wurde), wurden von den Analysen ausgeschlossen.</p> <p>Nicht standardisierte BCVA-Werte (z.B. BCVA-Tests mit vorheriger Refraktion, BCVA-Tests, die von einem unmaskierten, zertifizierten BCVA-Prüfer oder einem nicht zertifizierten erfahrenen BCVA-Prüfer durchgeführt wurden) wurden in die Analysen einbezogen.</p> <p><u>Treatment policy Strategie:</u></p> <p>Für die Hauptanalyse wurde in Bezug auf alle interkurrenten Ereignisse (1. Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit und 2. Anwendung einer verbotenen systemischen Behandlung oder einer verbotenen Therapie am Studienauge) eine Treatment policy Strategie angewendet, bei der alle beobachteten Werte, unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses, in die Analyse einbezogen wurden. Die Treatment policy Strategie wurde angewandt, um die Wirksamkeit der Behandlung unter realen Bedingungen bestmöglich zu prüfen.</p> <p>Zusätzliche Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) – MMRM-Modell. Das Modell enthielt die Veränderung gegenüber der Baseline in den Wochen 4-72 als Response-Kriterium. • Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit Gewinn von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) • Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 64/68/72 vermieden werden kann <p>Bei den Responder-Analysen wurde zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) der Anteil der Patienten, die das jeweilige Response-Kriterium erfüllen, mithilfe deskriptiver Statistik für Faricimab zusammengefasst. Es wurden nur Patienten berücksichtigt mit mindestens einem Post-Baseline Wert zu Woche 64, 68 oder 72. Es wird die Anzahl der Patienten mit Ereignis und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis angegeben.</p> <p>Hinsichtlich interkurrenter Ereignisse (1. Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit, 2. Anwendung einer verbotenen systemischen Behandlung oder einer verbotenen Therapie am Studienauge) wurde, wie für die Hauptanalyse beschrieben, verfahren: Es wurde eine Treatment policy Strategie angewendet, bei der alle beobachteten Werte, unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses, verwendet wurden. Patienten</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>Ergänzende Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) (Anhang 4-G) • Responder-Analyse zum Anteil der Patienten mit einer Vermeidung des Verlusts von ≥ 15 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) (Anhang 4-G)

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.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Bestkorrigierte Sehschärfe in weitere Untersuchungen BALATON und COMINO mit Faricimab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BALATON (Teil 2)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMINO (Teil 2)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der Studien BALATON und COMINO erfolgte doppelt-maskiert. Die Erhebung der BCVA erfolgte durch einen eigens benannten verblindeten Prüfarzt. Der BCVA-Prüfer war für den zugewiesenen Behandlungsarm als auch für die Position des Studienauges (rechts oder links) verblindet. Damit wurde die Verblindung der Person sichergestellt, welche diese Zielgröße in der Studie erhoben hat. Die Treatment policy Strategie wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt BCVA wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse 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.

Die Ergebnisse der beiden Studien werden aufgrund der unterschiedlichen Populationen nicht zusammengefasst, sondern im Folgenden einzeln dargestellt. Weitere Details zur Rationale der Darstellung der Ergebnisse siehe Abschnitt 4.2.5.2.

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Veränderung der BCVA von Woche 24 zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV)

BALATON	Faricimab (N = 544)		
	Pat. mit Wert zu Woche 24	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)
Woche 64/68/72	500	497	1,23 (0,33)

a: Patienten in Analyse; Patienten mit einem Wert zu Woche 24 und mindestens einem Wert nach Woche 24.
b: Mittlere Veränderung von Woche 24 aus dem MMRM (einschließlich aller verfügbaren Datensätze von allen ausgewählten Visiten [alle 4 Wochen von Woche 28 zu Woche 72]). Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy Strategie).

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Veränderung der BCVA von Woche 24 zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV)

COMINO	Faricimab (N = 711)		
	Pat. mit Wert zu Woche 24	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)
Woche 64/68/72	669	668	-0,25 (0,38)

a: Patienten in Analyse; Patienten mit einem Wert zu Woche 24 und mindestens einem Wert nach Woche 24.
b: Mittlere Veränderung von Woche 24 aus dem MMRM (einschließlich aller verfügbaren Datensätze von allen ausgewählten Visiten [alle 4 Wochen von Woche 28 zu Woche 72]). Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy Strategie).
Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; LS MW = Least Squares Mittelwert; MMRM = Mixed Effect Model Repeat Measures; N = Anzahl der Patienten in der Studie; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler
Quelle: Anhang 4-G

Zusätzliche Analysen

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV)

BALATON	Faricimab (N = 544)		
	Pat. mit Wert zu Baseline	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)
Woche 64/68/72	544	544	18,46 (0,45)

a: Patienten in Analyse; Patienten mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Post-Baseline Wert an den ausgewählten Visiten.
b: Mittlere Veränderung von Baseline aus dem MMRM (einschließlich aller verfügbaren Datensätze von allen ausgewählten Visiten [alle 4 Wochen von Woche 4 zu Woche 72]). Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy Strategie).
Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; LS MW = Least Squares Mittelwert; MMRM = Mixed Effect Model Repeat Measures; N = Anzahl der Patienten in der Studie; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Veränderung der BCVA von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV)

COMINO	Faricimab (N = 711)		
	Pat. mit Wert zu Baseline	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)
Woche 64/68/72	711	710	17,19 (0,61)

a: Patienten in Analyse; Patienten mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Post-Baseline Wert an den ausgewählten Visiten.

b: Mittlere Veränderung von Baseline aus dem MMRM (einschließlich aller verfügbaren Datensätze von allen ausgewählten Visiten [alle 4 Wochen von Woche 4 zu Woche 72]). Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy Strategie).

Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; LS MW = Least Squares Mittelwert; MMRM = Mixed Effect Model Repeat Measures; N = Anzahl der Patienten in der Studie; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler

Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 10 Buchstaben von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) und Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) vermieden werden kann aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV)

Anteil mit BCVA-Veränderung – BALATON	Faricimab (N = 544)	
	Patienten in Analyse ^a n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gewinn von ≥ 10 Buchstaben	496 (91,2)	403 (81,3)
Vermeidung des Verlusts von ≥ 10 Buchstaben	496 (91,2)	490 (98,8)

a: Patienten in Analyse; Patienten mit mindestens einem Wert zu Woche 64, 68 oder 72 wurden in die Analyse eingeschlossen.

Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; N = Anzahl der Patienten in der Studie

Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 10 Buchstaben von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) und Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) vermieden werden kann aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV)

Anteil mit BCVA-Veränderung – COMINO	Faricimab (N = 711)	
	Patienten in Analyse ^a n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gewinn von ≥ 10 Buchstaben	662 (93,1)	480 (72,5)
Vermeidung des Verlusts von ≥ 10 Buchstaben	662 (93,1)	629 (95,0)

a: Patienten in Analyse; Patienten mit mindestens einem Wert zu Woche 64, 68 oder 72 wurden in die Analyse eingeschlossen.
Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; N = Anzahl der Patienten in der Studie
Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse zur BCVA

BALATON (VAV)

Die Analysen zur Veränderung von Woche 24 zu Woche 72 zeigen, dass die initial erreichte starke Verbesserung (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1) stabil erhalten bleibt mit einem LS Mean von 1,23 Buchstaben (siehe Tabelle 4-56). Die Aufrechterhaltung des initial guten Therapieansprechens zeigt sich auch in den Analysen zum Anteil der Patienten mit Gewinn von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 64/68/72 und zum Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 64/68/72 vermieden werden kann (siehe Tabelle 4-60).

COMINO (ZVV)

Auch in der Studie COMINO zeigen die Analysen zur Veränderung von Woche 24 zu Woche 72, dass die initial erreichte starke Verbesserung (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1) stabil erhalten bleibt mit einem LS Mean von 0,25 Buchstaben (siehe Tabelle 4-59). Die Aufrechterhaltung des initial guten Therapieansprechens zeigt sich ebenfalls im Anteil der Patienten mit Gewinn von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 64/68/72 und in den Analysen zum Anteil der Patienten, bei denen ein Verlust von ≥ 10 Buchstaben in der BCVA von Baseline zu Woche 64/68/72 vermieden werden kann. Bei nahezu allen Patienten (95,0 %) wird eine klinisch relevante Verschlechterung der Sehschärfe vermieden (siehe Tabelle 4-61).

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

4.3.2.3.3.1.2 Zentrale Subfelddicke (CST) – 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 4-62: Operationalisierung von zentraler Subfelddicke – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BALATON	<p>Definition und Instrumente: Die CST wird in der Studie BALATON als Abstand zwischen der ILM und der BM (ILM-BM) operationalisiert. Sie wird über die Messung mittels okularer Bildgebung über SD-OCT erfasst und ist in der Einheit μm angegeben. Die OTC-Messungen werden von geschultem Personal in den Studienzentren aufgenommen und an die CRC weitergeleitet, wo sie unabhängig analysiert und gespeichert werden. Die CST wird von den CRC bewertet und auf das Spectralis SD-OCT normiert.</p> <p>Auf Basis der Messungen der CST wurden in der Studie die Veränderung der CST und die Abwesenheit des Makulaödems erhoben. Die Abwesenheit des Makulaödems wurde als Erreichen eines prädefinierten CST-Wertes ($\text{CST} \leq 325 \mu\text{m}$ für Spectralis SD-OCT oder $\leq 315 \mu\text{m}$ für Cirrus SD-OCT oder Topcon SD-OCT) operationalisiert.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Die CST wurde zu Baseline und zu jeder Studienvisite bis Woche 72 oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch bestimmt.</p> <p>Analysepopulation: FAS2-Population (Patienten, die Teil 2 der Studie erreichten)</p> <p>Statistische Auswertung: Finaler Datenschnitt zu Woche 72: 30.08.2023</p> <p>Veränderung der CST von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64, 68 und 72)</p> <p>Analysezeitpunkte: Alle vier Wochen von Baseline bis Woche 72</p> <p>Hauptanalyse:</p> <p>Die Hauptanalyse erfolgte mittels MMRM-Modell. Das Modell enthielt die Veränderung gegenüber der Baseline in den Wochen 4-72 als Response Kriterium. Das MMRM-Modell ging von einer unstrukturierten Kovarianzstruktur aus.</p> <p>Imputation und Zensierung: Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Alle beobachteten Messungen wurden in die Analyse einbezogen, unabhängig davon, ob ein Patient ein interkurrentes Ereignis hatte.</p> <p>Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64, 68 und 72)</p> <p>Analysezeitpunkte: Alle vier Wochen zu Woche 72</p> <p>Hauptanalyse:</p> <p>Zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) wurde der Anteil der Patienten, die das jeweilige Response-Kriterien erfüllen, mithilfe deskriptiver Statistik für Faricimab zusammengefasst. Es wurden nur Patienten mit einem Baseline Wert und mindestens einem Post-Baseline Wert berücksichtigt. Es wird die Anzahl der Patienten mit Ereignis und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis angegeben.</p> <p>Für die Hauptanalyse wurde in Bezug auf alle interkurrenten Ereignisse (1. Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit und 2. Anwendung einer verbotenen systemischen Behandlung oder einer verbotenen Therapie am Studienauge) eine Treatment policy Strategie angewendet, bei der alle beobachteten Werte, unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses, in die Analyse einbezogen wurden. Die Treatment</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>policy Strategie wurde angewandt, um die Wirksamkeit der Behandlung unter realen Bedingungen bestmöglich zu prüfen.</p> <p><u>Imputation und Zensierung:</u> Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Für beide Hauptanalysen wurde die Treatment policy Strategie, wie für den primären Endpunkt beschrieben, auf interkurrente Ereignisse angewendet.</p>
COMINO	<p>Definition und Instrumente: Die CST wird in der Studie COMINO als Abstand zwischen der ILM und der BM (ILM-BM) operationalisiert. Sie wird über die Messung mittels okularer Bildgebung über SD-OCT erfasst und ist in der Einheit μm angegeben. Die OTC-Messungen werden von geschultem Personal in den Studienzentren aufgenommen und an die zentralen Lesezentren CRC weitergeleitet, wo sie unabhängig analysiert und gespeichert werden. Die CST wird von den CRC bewertet und auf das Spectralis SD-OCT normiert.</p> <p>Auf Basis der Messungen der CST wurden in der Studie die Veränderung der CST und die Abwesenheit des Makulaödems erhoben. Die Abwesenheit des Makulaödems wurde als Erreichen eines prädefinierten CST-Wertes ($\text{CST} \leq 325 \mu\text{m}$ für Spectralis SD-OCT oder $\leq 315 \mu\text{m}$ für Cirrus SD-OCT oder Topcon SD-OCT) operationalisiert.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Die CST wurde zu Baseline und zu jeder Studienvisite bis Woche 72 oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch bestimmt.</p> <p>Analysepopulation: FAS2-Population (Patienten, die Teil 2 der Studie erreichten)</p> <p>Statistische Auswertung: Finaler Datenschnitt zu Woche 72: 29.08.2023</p> <p>Veränderung der CST von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64, 68 und 72)</p> <p>Analysezeitpunkte: Alle vier Wochen von Baseline bis Woche 72</p> <p>Hauptanalyse: Die Hauptanalyse erfolgte mittels MMRM-Modell. Das Modell enthielt die Veränderung gegenüber der Baseline bzw. Woche 4 in den Wochen 28-72 als Response Kriterium. Das MMRM-Modell ging von einer unstrukturierten Kovarianzstruktur aus. Imputation und Zensierung: Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Alle beobachteten Messungen wurden in die Analyse einbezogen, unabhängig davon, ob ein Patient ein interkurrentes Ereignis hatte.</p> <p>Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64, 68 und 72)</p> <p>Analysezeitpunkte: Alle vier Wochen zu Woche 72</p> <p>Hauptanalyse: Zu 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) wurde der Anteil der Patienten, die das jeweilige Response-Kriterium erfüllen, mithilfe deskriptiver Statistik für Faricimab zusammengefasst. Es wurden nur Patienten mit einem Baseline Wert und mindestens einem Post-Baseline Wert berücksichtigt. Es wird die Anzahl der Patienten mit Ereignis und der prozentuale Anteil der Patienten mit Ereignis angegeben. Für die Hauptanalyse wurde in Bezug auf alle interkurrenten Ereignisse (1. Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit und 2. Anwendung einer verbotenen systemischen Behandlung oder einer verbotenen Therapie am Studienauge) eine Treatment policy Strategie angewendet, bei der alle beobachteten Werte, unabhängig vom Auftreten des interkurrenten Ereignisses, in die Analyse einbezogen wurden. Die Treatment</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>policy Strategie wurde angewandt, um die Wirksamkeit der Behandlung unter realen Bedingungen bestmöglich zu prüfen.</p> <p><u>Imputation und Zensierung:</u></p> <p>Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Für die Hauptanalyse wurde die Treatment policy Strategie, wie für den primären Endpunkt beschrieben, auf interkurrente Ereignisse angewendet.</p>

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.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt zentrale Subfelddicke in weitere Untersuchungen BALATON und COMINO mit Faricimab

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunktanalyse erfolgte während Teil 2 der Studien BALATON und COMINO verblindet, daher kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Treatment policy Strategie wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CST wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse 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.

Die Ergebnisse der beiden Studien werden aufgrund der unterschiedlichen Populationen nicht zusammengefasst, sondern im Folgenden einzeln dargestellt. Weitere Details zur Rationale der Darstellung der Ergebnisse siehe Abschnitt 4.2.5.2.

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

Veränderung der CST

Hauptanalyse

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Veränderung der CST von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV)

BALATON	Faricimab (N = 544)		
	Pat. mit Wert zu Baseline	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)
Woche 64/68/72	544	544	-309,28 (1,69)

a: Patienten in Analyse; Patienten mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Post-Baseline Wert an den ausgewählten Visiten.

b: Mittlere Veränderung von Baseline aus dem MMRM (einschließlich aller verfügbaren Datensätze von allen ausgewählten Visiten [alle 4 Wochen von Woche 4 zu Woche 72]). Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy strategy).

Abkürzungen: CST = Zentrale Subfelddicke; LS MW = Least Squares Mittelwert; MMRM = Mixed Effect Model Repeat Measures; N = Anzahl der Patienten in der Studie; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler

Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Veränderung der CST von Baseline zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV)

COMINO	Faricimab (N = 711)		
	Pat. mit Wert zu Baseline	Pat. in Analyse ^a	LS MW ^b (SE)
Woche 64/68/72	702	701	-464,19 (2,38)

a: Patienten in Analyse; Patienten mit einem Wert zu Woche 24 und mindestens einem Post-Baseline Wert an den ausgewählten Visiten.

b: Mittlere Veränderung von Woche 24 aus dem MMRM (einschließlich aller verfügbaren Datensätze von allen ausgewählten Visiten [alle 4 Wochen von Woche 4 zu Woche 72]). Beobachtete Untersuchungen wurden unabhängig vom Auftreten interkurrenter Ereignisse verwendet (Treatment policy strategy).

Abkürzungen: CST = Zentrale Subfelddicke; LS MW = Least Squares Mittelwert; MMRM = Mixed Effect Model Repeat Measures; N = Anzahl der Patienten in der Studie; Pat. = Patienten; SE = Standardfehler

Quelle: Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse für die Veränderung der CST

BALATON

Die CST verbesserte sich in der Studie BALATON in beiden Studienarmen initial schnell von Baseline bis zu Woche 24 (siehe Tabelle 4-27). Zu Woche 72 blieb dieser Effekt aufrechterhalten (siehe Tabelle 4-64).

COMINO

Auch in der Studie COMINO verbesserte sich die CST in beiden Studienarmen initial schnell von Baseline bis zu Woche 24 (siehe Tabelle 4-28). Zu Woche 72 blieb dieser Effekt aufrechterhalten (siehe Tabelle 4-65).

Abwesenheit des Makulaödems

Hauptanalyse

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV)

Anteil mit Abwesenheit des Makulaödems – BALATON	Faricimab (N = 544)	
	Patienten in Analyse ^a n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 64/68/72	496 (91,2)	474 (95,6)
a: Patienten in Analyse; Patienten mit mindestens einem Wert zu Woche 64, 68 oder 72 wurden in die Analyse eingeschlossen. Abkürzungen: N = Anzahl der Patienten in der Studie Quelle: Anhang 4-G		

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems zu Woche 72 (gemittelt über die Wochen 64/68/72) aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV)

Anteil mit Abwesenheit des Makulaödems – COMINO	Faricimab (N = 711)	
	Patienten in Analyse ^a n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 64/68/72	661 (93,0)	616 (93,2)
a: Patienten in Analyse; Patienten mit mindestens einem Wert zu Woche 64, 68 oder 72 wurden in die Analyse eingeschlossen. Abkürzungen: N = Anzahl der Patienten in der Studie Quelle: Anhang 4-G		

Beschreibung der Ergebnisse für Abwesenheit des Makulaödems

BALATON (VAV)

Die Analysen zum Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems der Studie BALATON zu Woche 72 zeigen, dass bei nahezu allen Patienten (> 95 %) die Abwesenheit des Makulaödems festgestellt wurde (siehe Tabelle 4-66). Dieser hohe Anteil konnte bereits nach 24 Wochen (siehe Tabelle 4-29) festgestellt werden und bleibt über die komplette Behandlungsdauer mit Faricimab erhalten.

COMINO (ZVV)

Die Analysen zum Anteil der Patienten mit Abwesenheit des Makulaödems der Studie BALATON zu Woche 72 zeigen, dass bei nahezu allen Patienten (> 93 %) die Abwesenheit des Makulaödems festgestellt wurde (siehe Tabelle 4-67). Dieser hohe Anteil konnte bereits nach 24 Wochen (siehe Tabelle 4-30) festgestellt werden und bleibt über die komplette Behandlungsdauer mit Faricimab erhalten.

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

4.3.2.3.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.2.1 NEI VFQ-25 – 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 4-68: Operationalisierung von NEI VFQ-25 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BALATON	<p>Definition und Instrument: Die Untersuchung der mit der Sehleistung verbundenen Lebensqualität wurde in der Studie BALATON durch den NEI VFQ-25 Fragebogen operationalisiert. Der Hauptteil des Fragebogens besteht aus 25 Fragen (Items), denen elf mit dem Sehvermögen verbundene Subskalen zugrundeliegen, aus denen sich ein Gesamtscore berechnen lässt (23, 65). Eine Frage bezieht sich auf den allgemeinen Gesundheitszustand. Der Gesamtscore und die Subskalen Scores reichen von 0 bis 100, wobei ein höherer Score einer besseren mit dem Sehen verbundenen Funktionsfähigkeit entspricht. Die Subskalen umfassen allgemeine Sehkraft, Augenschmerzen, Nahsicht, Fernsicht, soziales Funktionsniveau, psychisches Befinden, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von anderen, Probleme mit dem Autofahren, Farbsehen und peripheres Sehen (65). In der Studie BALATON wurde sowohl der NEI VFQ-25 Composite Score als auch die Subskalen Scores zu Nahsicht, Fernsicht und Probleme mit dem Autofahren ermittelt. Der Fragebogen wurde in die jeweilige Landessprache übersetzt. Die Studie enthielt zusätzlich sechs Appendices mit Fragen zu den Subskalen Nahsicht und Fernsicht. Der Fragebogen befindet sich im Appendix des Studienprotokolls. Der NEI VFQ-25 wurde von verblindeten Mitarbeitern am Studienzentrum ausgefüllt, bevor andere Untersuchungen durchgeführt wurden, der Patient Informationen über seinen Krankheitsstatus erhielt oder die Studienmedikation verabreicht wurde.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Der NEI VFQ-25 wurde zu Baseline und zur Studiervisite zu Woche 24, sowie Woche 48 und Woche 72 oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch erhoben.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Analysepopulation: FAS2-Population (Patienten, die Teil 2 der Studie erreichten)</p> <p>Statistische Auswertung: Finaler Datenschnitt zu Woche 72: 30.08.2023</p> <p>Analysezeitpunkte: Zu Baseline und zu Woche 72</p> <p>Hauptanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen über die Zeit.</p> <p>Das Response-Kriterium ist eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte von Baseline über die Zeit im Composite Score und in den einzelnen Subskalen. Der Anteil der Patienten, die das Response-Kriterium erfüllen, wurde deskriptiv dargestellt.</p> <p><u>Imputation und Zensierung:</u></p> <p>Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Für die Hauptanalyse wurde die Treatment policy Strategie, wie für den primären Endpunkt beschrieben, auf interkurrente Ereignisse angewendet.</p> <p>Ergänzende Analysen:</p> <p>Rücklaufquoten sowie Mean von Composite Score und Subskalen des NEI (zu Woche 72) (Anhang 4-G)</p>
COMINO	<p>Definition und Instrument: Die Untersuchung der mit der Sehleistung verbundenen Lebensqualität wurde in der Studie COMINO durch den NEI VFQ-25 Fragebogen operationalisiert. Der Hauptteil des Fragebogens besteht aus 25 Fragen (Items), denen elf mit dem Sehvermögen verbundene Subskalen zugrundeliegen, aus denen sich ein Gesamtscore berechnen lässt (23, 66). Eine Frage bezieht sich auf den allgemeinen Gesundheitszustand. Der Gesamtscore und die Subskalen Scores reichen von 0 bis 100, wobei ein höherer Score einer besseren mit dem Sehen verbundenen Funktionsfähigkeit entspricht. Die Subskalen umfassen allgemeine Sehkraft, Augenschmerzen, Nahsicht, Fernsicht, soziales Funktionsniveau, psychisches Befinden, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von anderen, Probleme mit dem Autofahren, Farbsehen und peripheres Sehen (66). In der Studie BALATON wurde sowohl der NEI VFQ-25 Composite Score als auch die Subskalen Scores zu Nahsicht, Fernsicht und Probleme mit dem Autofahren ermittelt. Der Fragebogen wurde in die jeweilige Landessprache übersetzt. Die Studie enthielt zusätzlich sechs Appendices mit Fragen zu den Subskalen Nahsicht und Fernsicht. Der Fragebogen befindet sich im Appendix des Studienprotokolls. Der NEI VFQ-25 wurde von verblindeten Mitarbeitern am Studienzentrum ausgefüllt, bevor andere Untersuchungen durchgeführt wurden, der Patient Informationen über seinen Krankheitsstatus erhielt oder die Studienmedikation verabreicht wurde.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Der NEI VFQ-25 wurde zu Baseline und zur Studienvisite zu Woche 24, sowie Woche 48 und Woche 72 oder zur Visite bei frühzeitigem Abbruch erhoben.</p> <p>Analysepopulation: FAS2-Population (Patienten, die Teil 2 der Studie erreichten)</p> <p>Statistische Auswertung: Finaler Datenschnitt zu Woche 72: 29.08.2023</p> <p>Analysezeitpunkte: Zu Baseline und zu Woche 72</p> <p>Hauptanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen über die Zeit.</p> <p>Das Response-Kriterium ist eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte von Baseline über die Zeit im Composite Score und in den einzelnen Subskalen. Der Anteil der Patienten, die das Response-Kriterium erfüllen, wurde deskriptiv dargestellt.</p> <p><u>Imputation und Zensierung:</u></p> <p>Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Für die Hauptanalyse wurde die Treatment policy Strategie, wie für den primären Endpunkt beschrieben, auf interkurrente Ereignisse angewendet.</p> <p>Ergänzende Analysen:</p> <p>Rücklaufquoten sowie Mean von Composite Score und Subskalen des NEI (zu Woche 72) (Anhang 4-G)</p>

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.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in weitere Untersuchungen BALATON und COMINO mit Faricimab

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunktanalyse erfolgte während Teil 2 der Studien BALATON und COMINO verblindet, daher kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Die Treatment policy Strategie wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als niedrig eingestuft.

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.

Die Ergebnisse der beiden Studien werden aufgrund der unterschiedlichen Populationen nicht zusammengefasst, sondern im Folgenden einzeln dargestellt. Weitere Details zur Rationale der Darstellung der Ergebnisse siehe Abschnitt 4.2.5.2.

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen des NEI VFQ-25 von Baseline zu Woche 72 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV)

BALATON	Faricimab (N = 544)	
Score/Subskala	Pat. in Analyse ^a	Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im NEI VFQ-25 / Pat. in Analyse (%)
Composite Score		
Woche 72	470	99/470 (21,1)
Subskala allgemeiner Gesundheitszustand		
Woche 72	470	147/470 (31,3)
Subskala allgemeine Sehkraft		
Woche 72	470	261/470 (55,5)
Subskala Augenschmerzen		
Woche 72	470	81/470 (17,2)
Subskala Nahsicht		
Woche 72	469	186/469 (39,7)
Subskala Fernsicht		
Woche 72	470	145/470 (30,9)
Subskala sehbedingte soziale Funktionsfähigkeit		
Woche 72	468	59/468 (12,6)
7Subskala sehbedingtes psychisches Befinden		
Woche 72	470	180/470 (38,3)
Subskala sehbedingte Ausübung sozialer Rollen		
Woche 72	470	165/470 (35,1)
Subskala sehbedingte Abhängigkeit von Anderen		
Woche 72	470	103/470 (21,9)
Subskala Probleme mit dem Autofahren		
Woche 72	297	91/297 (30,6)
Subskala peripheres Sehen		
Woche 72	466	118/466 (25,3)
Subskala Farbsehen		
Woche 72	468	44/468 (9,4)
a: Es wurden nur Patienten mit einem Wert an Baseline und Woche 72 für die Analyse berücksichtigt. Abkürzungen: NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 item version Quelle: Anhang 4-G		

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Composite Score und in den einzelnen Subskalen des NEI VFQ 25 von Baseline zu Woche 72 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV)

COMINO	Faricimab (N = 711)	
Score/Subskala	Pat. in Analyse ^a	Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im NEI VFQ-25 / Pat. in Analyse (%)
Composite Score		
Woche 72	631	174/631 (27,6)
Subskala allgemeiner Gesundheitszustand		
Woche 72	631	164/631 (26,0)
Subskala allgemeine Sehkraft		
Woche 72	631	307/631 (48,7)
Subskala Augenschmerzen		
Woche 72	631	118/631 (18,7)
Subskala Nahsicht		
Woche 72	631	250/631 (39,6)
Subskala Fernsicht		
Woche 72	629	218/629 (34,7)
Subskala sehbedingte soziale Funktionsfähigkeit		
Woche 72	631	118/631 (18,7)
Subskala sehbedingtes psychisches Befinden		
Woche 72	631	261/631 (41,4)
Subskala sehbedingte Ausübung sozialer Rollen		
Woche 72	631	232/631 (36,8)
Subskala sehbedingte Abhängigkeit von Anderen		
Woche 72	631	183/631 (29,0)
Subskala Probleme mit dem Autofahren		
Woche 72	404	160/404 (39,6)
Subskala peripheres Sehen		
Woche 72	631	205/631 (32,5)
Subskala Farbsehen		
Woche 72	625	94/625 (15,0)
a: Es wurden nur Patienten mit einem Wert an Baseline und Woche 72 für die Analyse berücksichtigt.		
Abkürzungen: NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 item version		
Quelle: Anhang 4-G		

Beschreibung der Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität

BALATON (VAV)

Es liegen insgesamt hohe Rücklaufquoten für den Fragebogen NEI VFQ-25 zu allen untersuchten Zeitpunkten vor (siehe Anhang 4-G). Die Responderraten bleiben zu Woche 72 stabil (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1, Tabelle 4-33, sowie Anhang 4-G).

COMINO (ZVV)

Es liegen insgesamt hohe Rücklaufquoten für den Fragebogen NEI VFQ-25 zu allen untersuchten Zeitpunkten vor (siehe Anhang 4-G). Die Responderraten bleiben zu Woche 72 stabil (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1, Tabelle 4-34, sowie Anhang 4-G).

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

4.3.2.3.3.1.3 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BALATON	<p>Definition und Instrument: Die Verträglichkeit wird anhand der UE dargestellt. UE sind jegliche nachteilige oder unbeabsichtigte medizinische Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.</p> <p>Analysezeitpunkte: <i>Generelle Verträglichkeit</i></p> <p>UE wurden durch den Prüfarzt über den eCRF dokumentiert. UE wurden gemäß MedDRA, Version 25.1 kodiert.</p> <p>Patienten mit UE, Patienten mit SUE, Behandlungsabbruch wegen UE, UE mit Todesfolge, Okulare UE und SUE, Ausgewählte okulare UE sowie AESI: Beschreibung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Beschreibung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3</p> <p>Analysepopulation: Safety2-Evaluable-Population (Patienten, die Teil 2 der Studie erreichten)</p> <p>Statistische Auswertung: Woche 72 – Beobachtungsdauer siehe Anhang 4-G</p> <p>Analysezeitpunkte: Zeitraum von Woche 24 bis Woche 72</p> <p>Hauptanalyse: Bei den Zusammenfassungen der UE-Inzidenzen werden Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehrmals aufgetreten ist, bei der Berechnung der Ereignishäufigkeit mit der höchsten gemeldeten Intensität einmal gezählt. Für die Zusammenfassung der Inzidenzen nach SOC/PT wurde jeweils das Ereignis mit dem höchsten Grad pro SOC/PT gezählt. Der Anteil der Patienten, bei denen im Verlauf der Studie mindestens ein UE einer bestimmten Kategorie auftrat, wurde deskriptiver Statistik dargestellt. Fehlende Daten für Sicherheitsanalysen wurden nicht imputiert.</p> <p>Die folgenden UE-Kategorien wurden untersucht:</p> <p><i>Generelle Verträglichkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • UE nach Schweregrad (moderat, schwer) • SUE • UE, die zum Behandlungsabbruch führten • UE mit Todesfolge • Okulare UE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge) im Anhang 4-G • Okulare SUE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge) im Anhang 4-G <p><i>Spezifische Verträglichkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgewählte okulare UE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge [im Anhang 4-G]) • AESI • AESI nach Schweregrad (schwere, schwerwiegende) im Anhang 4-G
COMINO	<p>Definition und Instrument: Die Verträglichkeit wird anhand der UE dargestellt. UE sind jegliche nachteilige oder unbeabsichtigte medizinische Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.</p> <p>Analysezeitpunkte: <i>Generelle Verträglichkeit</i></p> <p>UE wurden durch den Prüfarzt über den eCRF dokumentiert. UE wurden gemäß MedDRA, Version 25.1 kodiert.</p> <p>Patienten mit UE, Patienten mit SUE, Behandlungsabbruch wegen UE, UE mit Todesfolge, Okulare UE und SUE, Ausgewählte okulare UE sowie AESI: Beschreibung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Beschreibung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3</p> <p>Analysepopulation: Safety2-Evaluable-Population (Patienten, die Teil 2 der Studie erreichten)</p> <p>Statisitische Auswertung: Woche 72 – Beobachtungsdauer siehe Anhang 4-G</p> <p>Analysezeitpunkte: Zeitraum von Woche 24 bis Woche 72</p> <p>Hauptanalyse: Bei den Zusammenfassungen der UE-Inzidenzen werden Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehrmals aufgetreten ist, bei der Berechnung der Ereignishäufigkeit mit der höchsten gemeldeten Intensität einmal gezählt. Für die Zusammenfassung der Inzidenzen nach SOC/PT wurde jeweils das Ereignis mit dem höchsten Grad pro SOC/PT gezählt. Der Anteil der Patienten, bei denen im Verlauf der Studie mindestens ein UE einer bestimmten Kategorie auftrat, wurde deskriptiver Statistik dargestellt. Fehlende Daten für Sicherheitsanalysen wurden nicht imputiert.</p> <p>Die folgenden UE-Kategorien wurden untersucht: <i>Generelle Verträglichkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • UE nach Schweregrad (moderat, schwer) • SUE • UE, die zum Behandlungsabbruch führten • UE mit Todesfolge • Okulare UE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge) im Anhang 4-G • Okulare SUE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge) im Anhang 4-G <p><i>Spezifische Verträglichkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgewählte okulare UE (nach Studienneuge und Nicht-Studienneuge)

Studie	Operationalisierung
	[im Anhang 4-G]) <ul style="list-style-type: none"> • AESI • AESI nach Schweregrad (schwere, schwerwiegende) im Anhang 4-G

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.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in weitere Untersuchungen BALATON und COMINO mit Faricimab

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden verblindet erhoben. Die vollständige Auswertung erfolgte für die Safety2-Evaluable-Population (Patienten, die Teil 2 der Studie erreichten). Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren lagen nicht vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für die Studien BALATON und COMINO daher als niedrig eingestuft.

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.

Die Ergebnisse der beiden Studien werden aufgrund der unterschiedlichen Populationen nicht zusammengefasst, sondern im Folgenden einzeln dargestellt. Weitere Details zur Rationale der Darstellung der Ergebnisse siehe Abschnitt 4.2.5.2.

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

Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit von Woche 24 bis Woche 72 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV)

BALATON Endpunkt	Faricimab (N = 537)	
	Patienten in Analyse n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Patienten mit UE	537 (100,0)	343 (63,9)
Patienten mit moderaten UE	537 (100,0)	121 (22,5)
Patienten mit schweren UE	537 (100,0)	38 (7,1)
Patienten mit SUE	537 (100,0)	59 (11,0)
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	537 (100,0)	5 (0,9)
Patienten mit UE mit Todesfolge	537 (100,0)	3 (0,6)
Abkürzungen: n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis Quelle: Anhang 4-G		

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit von Woche 24 bis Woche 72 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV)

COMINO Endpunkt	Faricimab (N = 701)	
	Patienten in Analyse n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Patienten mit UE	701 (100,0)	486 (69,3)
Patienten mit moderaten UE	701 (100,0)	199 (28,4)
Patienten mit schweren UE	701 (100,0)	66 (9,4)
Patienten mit SUE	701 (100,0)	107 (15,3)
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	701 (100,0)	14 (2,0)
Patienten mit UE mit Todesfolge	701 (100,0)	5 (0,7)
Abkürzungen: n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis Quelle: Anhang 4-G		

Beschreibung der Ergebnisse zur generellen Verträglichkeit

Zu Woche 72 zeigten sich keine Änderungen in den Ergebnissen zur generellen Verträglichkeit im Vergleich zu Woche 24.

Spezifische Verträglichkeit

Tabelle 4-76: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – ausgewählte okuläre UE (Studienauge) von Woche 24 bis Woche 72 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV)

BALATON	Faricimab (N = 537)	
	Patienten in Analyse n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Ausgewählte okuläre UE		
Intraokulare Entzündungen	537 (100,0)	5 (0,9)
Retinale vaskuläre Verschlusskrankheit	537 (100,0)	20 (3,7)
Endophthalmitis	537 (100,0)	0 (0,0)
Abkürzungen: n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; UE = Unerwünschtes Ereignis Quelle: Anhang 4-G		

Tabelle 4-77: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – ausgewählte okuläre UE (Studienauge) von Woche 24 bis Woche 72 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV)

COMINO	Faricimab (N = 701)	
	Patienten in Analyse n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Ausgewählte okuläre UE		
Intraokulare Entzündungen	701 (100,0)	15 (2,1)
Retinale vaskuläre Verschlusskrankheit	701 (100,0)	23 (3,3)
Endophthalmitis	701 (100,0)	1 (0,1)
Abkürzungen: n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; UE = Unerwünschtes Ereignis Quelle: Anhang 4-G		

Tabelle 4-78: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – AESI von Woche 24 bis Woche 72 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV)

BALATON	Faricimab (N = 537)	
	Patienten in Analyse n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Kombinierte UE		
Potentiell arzneimittel-bedingte Leberschäden: erhöhte ALT- oder AST Werte in Kombination mit erhöhten Bilirubin oder klinischem Ikterus	537 (100,0)	0 (0,0)
Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Agens durch das Studienmedikament	537 (100,0)	0 (0,0)

BALATON	Faricimab (N = 537)	
	Patienten in Analyse n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Kombinierte UE		
Sehkraft-bedrohende UE (Studienauge)		
Abnahme der VA-Punktzahl um ≥ 30 Buchstaben, die länger als 1 h andauert	537 (100,0)	2 (0,4)
erforderte einen chir. oder med. Eingriff um einen dauerhaften Verlust des Sehvermögens zu verhindern	537 (100,0)	0 (0,0)
mit einer schweren IOI verbunden	537 (100,0)	0 (0,0)
APTC-Events	537 (100,0)	10 (1,9)
Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase; APTC = Antiplatelet Trialists' Collaboration; AST = Aspartat Aminotransferase; IOI = Intraokulare Entzündung; med. = medizinischen; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; UE = Unerwünschtes Ereignis chir. = chirurgischen; VA = Sehschärfe Quelle: Anhang 4-G		

Tabelle 4-79: Ergebnisse für spezifische Verträglichkeit – AESI von Woche 24 bis Woche 72 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV)

COMINO	Faricimab (N = 701)	
	Patienten in Analyse n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Kombinierte UE		
Potentiell arzneimittel-bedingte Leberschäden: erhöhte ALT- oder AST Werte in Kombination mit erhöhten Bilirubin oder klinischem Ikterus	701 (100,0)	0 (0,0)
Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Agens durch das Studienmedikament	701 (100,0)	0 (0,0)
Sehkraft-bedrohende UE (Studienauge)		
Abnahme der VA-Punktzahl um ≥ 30 Buchstaben, die länger als 1 h andauert	701 (100,0)	23 (3,3)
erforderte einen chir. oder med. Eingriff um einen dauerhaften Verlust des Sehvermögens zu verhindern	701 (100,0)	7 (1,0)
mit einer schweren IOI verbunden	701 (100,0)	1 (0,1)
APTC-Events	701 (100,0)	14 (2,0)

COMINO	Faricimab (N = 701)	
	Patienten in Analyse n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Kombinierte UE		
Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase; APTC = Antiplatelet Trialists' Collaboration; AST = Aspartat Aminotransferase; IOI = Intraokulare Entzündung; med. = medizinischen; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; UE = Unerwünschtes Ereignis chir. = chirurgischen; VA = Sehschärfe Quelle: Anhang 4-G		

Beschreibung der Ergebnisse zur spezifischen Verträglichkeit

Die Daten zur spezifischen Verträglichkeit von Woche 24 bis 72 zeigen für Faricimab ein unverändert gutes Sicherheitsprofil.

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

4.3.2.3.3.1.4 Mortalität – weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1.5 Injektionsbedingter Behandlungsaufwand – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.5.1 Behandlungsintervall – 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 4-80: Operationalisierung von Behandlungsintervall – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BALATON	<p>Definition und Instrument: Die Erfassung der Anteile der Patienten im Faricimab-Arm auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- und Q16W-Intervall wurde in der Studie BALATON als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt definiert. Das Behandlungsintervall bei einer bestimmten Visite ist definiert als die bei dieser Visite getroffene Entscheidung über das Behandlungsintervall.</p> <p>Analysepopulation: FAS2-Population (Patienten, die Teil 2 der Studie erreichten)</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Das Behandlungsintervall der Patienten im Faricimab-Arm wurde anhand der zu jeder Studienvisite erhobenen Behandlung mit Faricimab berechnet.</p> <p>Statistische Auswertung: Finaler Datenschnitt zu Woche 72: 30.08.2023</p> <p>Analysezeitpunkte: Alle vier Wochen von Woche 24 bis zu Woche 68</p> <p>Hauptanalyse: Jeweiliger Anteil der Patienten im Faricimab-Arm auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- und Q16W-Intervall bis zu Woche 72 (in einem 4-wöchentlichen Abstand ab Woche 24 bis Woche 72). Die Dosierungsintervalle werden zu Woche 68 angegeben, da zu Woche 68 die letzte Visite mit Evaluation der Dosierungsfrequenz war. Der Anteil der Patienten im Faricimab-Arm, welcher das jeweilige Response-Kriterium zu den jeweiligen Zeitpunkten erfüllte, wurde nicht-adjustiert mittels deskriptiver Statistik ermittelt. Es gingen nur Patienten in die Analyse ein, welche die Studie bis zur jeweiligen Visite nicht abgebrochen hatten und</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>zum jeweiligen Zeitpunkt einen Wert aufwiesen. Das Behandlungsintervall bei einer bestimmten Visite ist definiert als die bei dieser Visite getroffene Entscheidung über das Behandlungsintervall. Die Grundlage für die Entscheidung bildet der Algorithmus, der im Abschnitt 4.3.1.2.1 gemäß Studienprotokoll beschrieben ist (65).</p> <p><u>Imputation und Zensierung:</u> Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Die primäre Analyse wurde entsprechend der Treatment policy Strategie ausgewertet (67)</p>
COMINO	<p>Definition und Instrument: Die Erfassung der Anteile der Patienten im Faricimab-Arm auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- und Q16W-Intervall wurde in der Studie COMINO als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt definiert. Das Behandlungsintervall bei einer bestimmten Visite ist definiert als die bei dieser Visite getroffene Entscheidung über das Behandlungsintervall.</p> <p>Analysepopulation: FAS2-Population (Patienten, die Teil 2 der Studie erreichten)</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Das Behandlungsintervall der Patienten im Faricimab-Arm wurde anhand der zu jeder Studienvisite erhobenen Behandlung mit Faricimab berechnet.</p> <p>Statistische Auswertung: Finaler Datenschnitt zu Woche 72: 29.08.2023</p> <p>Analysezeitpunkte: Alle vier Wochen von Woche 24 bis zu Woche 68</p> <p>Hauptanalyse: Jeweiliger Anteil der Patienten im Faricimab-Arm auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- und Q16W-Intervall bis zu Woche 72 (in einem 4-wöchentlichen Abstand ab Woche 24 bis Woche 72). Die Dosierungsintervalle werden zu Woche 68 angegeben, da zu Woche 68 die letzte Visite mit Evaluation der Dosierungsfrequenz war. Der Anteil der Patienten im Faricimab-Arm, welcher das jeweilige Response-Kriterium zu den jeweiligen Zeitpunkten erfüllte, wurde nicht-adjustiert mittels deskriptiver Statistik ermittelt. Es gingen nur Patienten in die Analyse ein, welche die Studie bis zur jeweiligen Visite nicht abgebrochen hatten und zum jeweiligen Zeitpunkt einen Wert aufwiesen. Das Behandlungsintervall bei einer bestimmten Visite ist definiert als die bei dieser Visite getroffene Entscheidung über das Behandlungsintervall. Die Grundlage für die Entscheidung bildet der Algorithmus, der im Abschnitt 4.3.1.2.1 gemäß Studienprotokoll beschrieben ist (66).</p> <p><u>Imputation und Zensierung:</u> Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Die primäre Analyse wurde entsprechend der Treatment policy Strategie ausgewertet (67).</p>

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.

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Behandlungsintervall in weitere Untersuchungen BALATON und COMINO mit Faricimab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BALATON (Teil 2)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COMINO (Teil 2)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Behandlungsintervall im Faricimab-Arm wurde gemäß der Vorgaben im Studienprotokoll anhand eines präspezifizierten Algorithmus basierend auf der Beurteilung der relativen Veränderung der CST und der absoluten Veränderung der BCVA im Vergleich zur Referenz-CST bzw. -BCVA durch das IxRS (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) eingestellt. Die zugrunde liegenden CST-Werte wurden von maskiertem Personal des zentralen Lesezentrums basierend auf den zu jeder Visite vom Studienzentrum zugesendeten OCT-Messungen ermittelt und in das IxRS eingegeben. Die ETDRS-BCVA-Werte, die vom verblindeten BCVA-Prüfer erhoben wurden, wurden vom Studienpersonal vor Ort in das IxRS eingegeben. Das IxRS konnte das Dosierungsintervall des Studienmedikaments ab Woche 24 in 4-wöchentlichen Schritten auf ein Maximum von Q16W und ein Minimum von Q4W einstellen. Die Treatment policy Strategie wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Behandlungsintervall wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse 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.

Die Ergebnisse der beiden Studien werden aufgrund der unterschiedlichen Populationen nicht zusammengefasst, sondern im Folgenden einzeln dargestellt. Weitere Details zur Rationale der Darstellung der Ergebnisse siehe Abschnitt 4.2.5.2.

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Anteil der Patienten auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- oder Q16W-Behandlungsintervall von Woche 24 bis Woche 68 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – BALATON (VAV)

BALATON	Faricimab (N = 544)				
Visite	Patienten N	Q4W	Q8W	Q12W	Q16W
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 24	541	34 (6,3)	507 (93,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 28	537	80 (14,9)	101 (18,8)	356 (66,3)	0 (0,0)
Woche 32	534	90 (16,9)	67 (12,5)	377 (70,6)	0 (0,0)
Woche 36	529	101 (19,1)	33 (6,2)	395 (74,7)	0 (0,0)
Woche 40	524	106 (20,2)	76 (14,5)	99 (18,9)	243 (46,4)
Woche 44	517	99 (19,1)	77 (14,9)	82 (15,9)	259 (50,1)
Woche 48	514	105 (20,4)	76 (14,8)	63 (12,3)	270 (52,5)
Woche 52	512	106 (20,7)	81 (15,8)	30 (5,9)	295 (57,6)
Woche 56	506	121 (23,9)	77 (15,2)	56 (11,1)	252 (49,8)
Woche 60	499	115 (23,0)	83 (16,6)	56 (11,2)	245 (49,1)
Woche 64	495	115 (23,2)	83 (16,8)	48 (9,7)	249 (50,3)
Woche 68	492	117 (23,8)	77 (15,7)	52 (10,6)	246 (50,0)

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

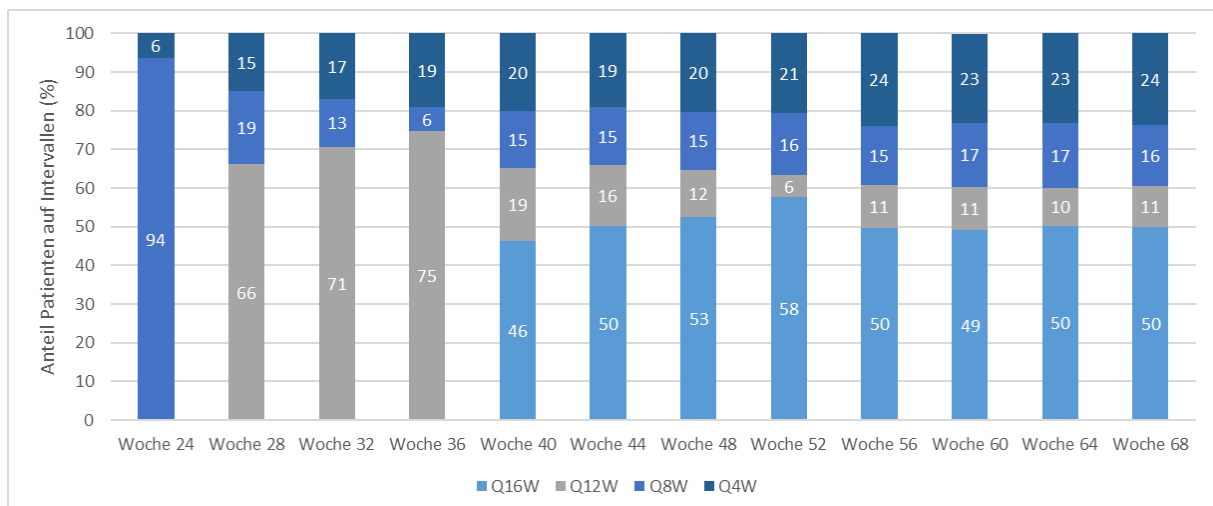


Abbildung 4-7: Anteil der Patienten auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- oder Q16W-Intervall im Faricimab-Arm an den Studienvisiten 24 bis 68 im 4-wöchentlichen Abstand aus der Studie BALATON (VAV)

Abkürzungen: Q4W = alle 4 Wochen; Q8W = alle 8 Wochen; Q12W = alle 12 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen; **Quelle:** Anhang 4-G

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Anteil der Patienten auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- oder Q16W-Behandlungsintervall von Woche 24 bis Woche 68 aus weitere Untersuchungen mit Faricimab – COMINO (ZVV)

COMINO	Faricimab (N = 711)				
Visite	Patienten N	Q4W	Q8W	Q12W	Q16W
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 24	706	60 (8,5)	646 (91,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Woche 28	699	150 (21,5)	112 (16,0)	437 (62,5)	0 (0,0)
Woche 32	696	160 (23,0)	74 (10,6)	462 (66,4)	0 (0,0)
Woche 36	692	168 (24,3)	32 (4,6)	492 (71,1)	0 (0,0)
Woche 40	687	203 (29,5)	101 (14,7)	116 (16,9)	267 (38,9)
Woche 44	680	188 (27,6)	122 (17,9)	83 (12,2)	287 (42,2)
Woche 48	675	192 (28,4)	123 (18,2)	59 (8,7)	301 (44,6)
Woche 52	669	204 (30,5)	113 (16,9)	35 (5,2)	317 (47,4)
Woche 56	667	236 (35,4)	114 (17,1)	65 (9,7)	252 (37,8)
Woche 60	663	219 (33,0)	133 (20,1)	63 (9,5)	248 (37,4)
Woche 64	656	213 (32,5)	138 (21,0)	58 (8,8)	247 (37,7)
Woche 68	645	216 (33,5)	121 (18,8)	63 (9,8)	245 (38,0)

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

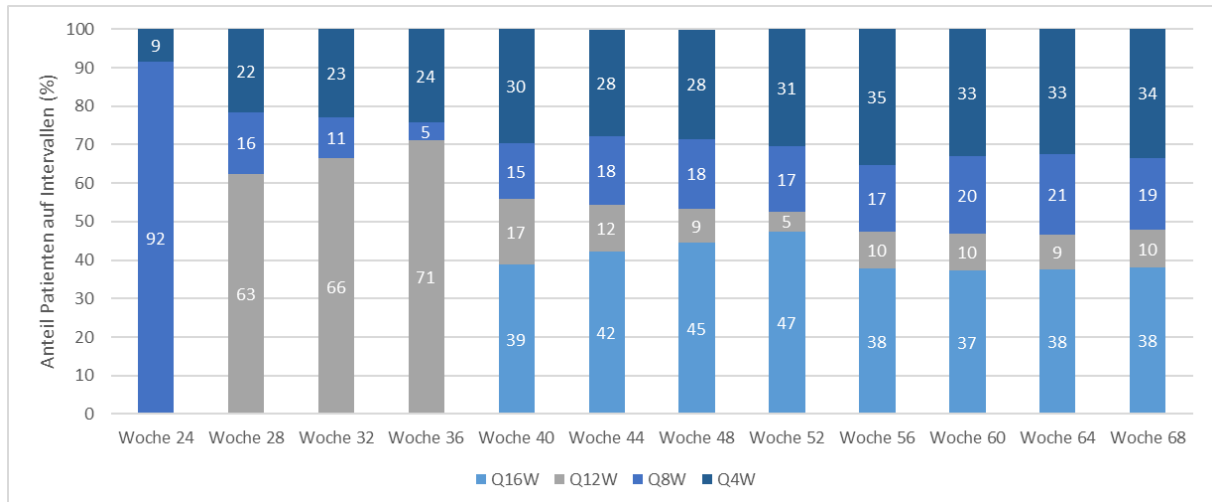


Abbildung 4-8: Anteil der Patienten auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- oder Q16W-Intervall im Faricimab-Arm an den Studienvisiten 24 bis 68 im 4-wöchentlichen Abstand aus der Studie COMINO (ZVV)

Abkürzungen: Q4W = alle 4 Wochen; Q8W = alle 8 Wochen; Q12W = alle 12 Wochen; Q16W = alle 16 Wochen; **Quelle:** Anhang 4-G

Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt Behandlungsintervall

BALATON (VAV)

Die Analysen zum Anteil der Patienten auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- oder Q16W-Behandlungsintervall zwischen Woche 24–68 in der Studie BALATON zeigen, dass über die Zeit der Anteil der Patienten auf einem langen Behandlungsintervall steigt. Nach sechs initialen Q4W-Behandlungen (Teil 1 der Studie) konnte das Behandlungsintervall ab Woche 24 entsprechend des PTI-Schemas auf Basis der Krankheitsaktivität ausgedehnt oder verkürzt (nicht kürzer als Q4W) werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Im weiteren zeitlichen Verlauf steigt der Anteil mit längeren Behandlungsintervallen. Ab Woche 28 erhielten $\geq 60\%$ der Patienten ein Dosierungsintervall Q12W oder länger (siehe Anhang 4-G, Abbildung 4-7)

COMINO (ZVV)

Die Analysen zum Anteil der Patienten auf einem Q4W-, Q8W-, Q12W- oder Q16W-Behandlungsintervall zwischen Woche 24–68 in der Studie BALATON zeigen, dass über die Zeit der Anteil der Patienten auf einem langen Behandlungsintervall steigt. Nach sechs initialen Q4W-Behandlungen (Teil 1 der Studie) konnte das Behandlungsintervall ab Woche 24 entsprechend des PTI-Schemas auf Basis der Krankheitsaktivität ausgedehnt oder verkürzt (nicht kürzer als Q4W) werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Im weiteren zeitlichen Verlauf steigt der Anteil mit längeren Behandlungsintervallen. Ab Woche 28 erhielten $\geq 45\%$ der Patienten ein Dosierungsintervall Q12W oder länger (siehe Tabelle 4-83, Abbildung 4-8).

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Die Identifizierung von Subgruppen mit konsistenten Effekten und die Herleitung via kombinatorischer Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen wurden im vorliegenden Dossier nicht vorgenommen, da die Studien BALATON und COMINO nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Die Ergebnisse sämtlicher durchführbarer Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G zu finden.

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).

Siehe Abschnitt 4.3.1.4

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.

BALATON und COMINO sind doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudien der Phase III mit identischem Design, welche die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept bis Woche 24 untersuchen. Darauf folgt ein doppelt-maskierter Studienabschnitt, in dem alle Patienten Faricimab erhalten. Dieser Teil ohne aktive Kontrolle wurde bis Woche 72 (Studienende) durchgeführt.

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

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

klinischen Forschung das Studiendesign mit dem höchsten Evidenzgrad dar und werden der Evidenzklasse Ib zugeordnet. Die Zulassungsstudien BALATON und COMINO entsprechen jeweils dem Evidenzgrad Stufe Ib und haben ein niedriges Verzerrungspotenzial. Daher ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen.

Das vorliegende Dossier basiert auf zwei RCT (COMINO und BALATON), denen ein in den wesentlichen Punkten übereinstimmender Prüfplan zugrunde lag. Allerdings sind die Studienpopulationen aus medizinischen Gründen nicht vergleichbar und wurden daher nicht zusammengefasst. Dies entspricht auch der Auffassung des G-BA, der in der Niederschrift zur Beratung vom 29.06.2023 eine Unterscheidung der Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet und die separate Darstellung der Studienergebnisse vorsieht.

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.

Das Makulaödem stellt die wichtigste Komplikation eines RVV dar. Der RVV ist die zweithäufigste Gefäßerkrankung der Netzhaut und kann in einer retinalen Seitenvene (VAV) oder der zentralen Netzhautvene (ZVV) auftreten. Patienten mit Makulaödem infolge eines

RVV erleben als Hauptsymptom einen schmerzlosen Sehverlust, der sich in der Regel im Laufe von Stunden bis Tagen entwickelt. Die Spontan-Prognose, der Verlauf und die Komplikationsrate sind stark davon abhängig, ob die Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines VAV oder infolge eines ZVV auftritt.

Durch RVV ausgelöste Makulaödeme werden heute standardmäßig mit einem VEGF-Inhibitor behandelt. Da diese Therapie VEGF direkt hemmt und somit auf die zugrundeliegende Pathogenese von Makulaödemem bei RVV abzielt, ist sie hoch wirksam und stellt einen erheblichen Fortschritt im Anwendungsgebiet dar. Allerdings besteht immer noch ein Bedarf an Therapien, die längere und flexibilisierte Behandlungsintervalle bieten und damit im klinischen Alltag die Bedürfnisse der Patienten nach einem geringeren und individualisierten injektionsbedingten Behandlungsaufwand erfüllen.

Die in den systematischen Recherchen für diese Nutzenbewertung identifizierten Studien BALATON und COMINO sind formal nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Faricimab im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach SGB V § 35a nachzuweisen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Dessen ungeachtet sieht Roche einen hohen Stellenwert in den Daten, die in den Studien BALATON und COMINO generiert wurden, und stellt diese daher im vorliegenden Dossier dar. Beide Studien sind doppelt-maskierte, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudien der Phase III. Das Design der beiden Studien war darauf ausgelegt, eine Aussage zur Nicht-Unterlegenheit von Faricimab im Vergleich zu Aflibercept zu treffen, da die aus einer Therapie mit einem VEGF-Inhibitor resultierende Therapiequalität bereits sehr hoch ist. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Domänen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit und Mortalität. Darüber hinaus wird der injektionsbedingte Behandlungsaufwand dargestellt. Er lässt sich keiner Domäne direkt zuordnen, wird aber dennoch als patientenrelevant betrachtet und trägt in Anbetracht des bestehenden therapeutischen Bedarfs für ein verlängertes und flexibilisiertes Behandlungsregime zum Wert eines Arzneimittels für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet bei. Die Ergebnisse der beiden Studien BALATON (Patienten mit VAV) und COMINO (Patienten mit ZVV) werden aufgrund der unterschiedlichen Populationen nicht zusammengefasst, sondern im Folgenden einzeln dargestellt. Dies entspricht auch der Auffassung des G-BA, der in der Niederschrift zur Beratung vom 29.06.2023 eine Unterscheidung der Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet und die separate Darstellung der Studienergebnisse vorsieht.

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 24 und zu Woche 72 aus den Studien BALATON (VAV) und COMINO (ZVV)

Dimension Endpunkt	BALATON			COMINO		
	Woche 24 Teil 1		Woche 72 Teil 2	Woche 24 Teil 1		Woche 72 Teil 2
	Faricimab [N = 276] vs. Aflibercept [N = 277]		Faricimab [N = 544]	Faricimab [N = 366] vs. Aflibercept [N = 363]		Faricimab [N = 711]
	<i>LS-MW- Differenz (SE) [95 %-KI] bzw. RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>LS-MW (SE) bzw. n/N (%)</i>	<i>LS-MW- Differenz (SE) [95 %-KI] bzw. RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>LS-MW (SE) bzw. n/N (%)</i>
Morbidität^a bzw. c						
BCVA						
Veränderung zu Baseline	-0,57 (0,84) [-2,23; 1,09]	0,1752	18,46 (0,45)	-0,44 (1,04) [-2,49; 1,60]	0,4984	17,19 (0,61)
Gewinn ≥10 Buchstaben	1,00 [0,91; 1,09]	0,9047	403 (81,3)	0,97 [0,90; 1,06]	0,4951	480 (72,5)
Vermeidung Verlust ≥10 Buchstaben	n.i.	n.i.	490 (98,8)	n.i.	n.i.	629 (95,0)
CST						
Veränderung zu Baseline	-7,03 (3,57) [-14,05; -0,01]	0,1714	-309,28 (1,69)	-12,84 (7,04) [-26,66; 0,97]	0,0790	-464,19 (2,38)
Abwesenheit Makulaödem (< 325 µm)	n.i.	n.i.	474 (95,6)	n.i.	n.i.	616 (93,2)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a bzw. c						
NEI VFQ-25 Composite Score ≥15	1,06 [0,70; 1,61]	0,8169	99/470 (21,1)	1,00 [0,76; 1,33]	0,8566	174/631 (27,6)
Verträglichkeit^b bzw. d						
Patienten mit UE	0,97 [0,81; 1,16]	0,7374	343 (63,9)	0,86 [0,75; 0,99]	0,0378	486 (69,3)
Patienten mit moderaten UE	0,80 [0,51; 1,27]	0,3405	121 (22,5)	0,89 [0,63; 1,25]	0,4945	199 (28,4)
Patienten mit schweren UE	0,57 [0,24; 1,33]	0,1924	38 (7,1)	0,75 [0,42; 1,34]	0,3335	66 (9,4)
Patienten mit SUE	0,70 [0,34; 1,44]	0,3330	59 (11,0)	0,96 [0,60; 1,53]	0,8599	107 (15,3)
Patienten mit UE, die zum Behandlungs- abbruch führten	0,99 [0,06; 15,79]	0,9959	5 (0,9)	0,99 [0,20; 4,87]	0,9892	14 (2,0)

Dimension Endpunkt	BALATON			COMINO		
	Woche 24 Teil 1		Woche 72 Teil 2	Woche 24 Teil 1		Woche 72 Teil 2
	Faricimab [N = 276] vs. Aflibercept [N = 277]		Faricimab [N = 544]	Faricimab [N = 366] vs. Aflibercept [N = 363]		Faricimab [N = 711]
	<i>LS-MW- Differenz (SE) [95 %-KI] bzw. RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>LS-MW (SE) bzw. n/N (%)</i>	<i>LS-MW- Differenz (SE) [95 %-KI] bzw. RR [95 %-KI]</i>	<i>p-Wert</i>	<i>LS-MW (SE) bzw. n/N (%)</i>
Patienten mit UE mit Todesfolge	NE	NE	3 (0,6)	0,49 [0,05; 5,43]	0,5646	5 (0,7)
Behandlungsintervall^c						
Patienten mit Intervallen \geq 12 Wochen in Teil 2 der Studie	Anteil [% , min-max]: 60,0 – 74,7 ^e			Anteil [% , min-max]: 46,5 – 71,1 ^e		
<p>a: FAS-Population (Teil 1 der jeweiligen Studie)</p> <p>b: Safety-Evaluable-Population (Teil 1 der jeweiligen Studie)</p> <p>c: FAS2-Population (Patienten, die Teil 2 der jeweiligen Studie erreichten)</p> <p>d: Safety2-Evaluable-Population (Patienten, die Teil 2 der jeweiligen Studie erreichten)</p> <p>e: zwischen Woche 28 und Woche 68</p> <p>Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe; CST = Zentrale Subfelddicke; KI = Konfidenzintervall; LS MW = Least Squares Mittelwert; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; NE = nicht bewertbar (not evaluable; Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar); NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 item version; n.i. = nicht interpretierbar; RR = Relatives Risiko; SE = Standardfehler; SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschtes Ereignis</p>						

Zusammenfassung

Sowohl in BALATON als auch in COMINO führte Faricimab zu einer klinisch relevanten Steigerung der BCVA auf ein vergleichbar hohes Niveau wie Aflibercept. Bei der Gabe von sechs monatlichen Injektionen Aflibercept handelt es sich in Relation zu der zugrundeliegenden Fachinformation um eine vergleichsweise hohe Dosierung des Wirkstoffs. Dieser wurde im Zuge der Erstellung der Studienprotokolle von BALATON und COMINO von der EMA befürwortet, um besonders bei Patienten mit dem höchsten Behandlungsbedarf eine suboptimale Behandlung zu verhindern. Entsprechend wurde Faricimab mit einem hochwirksamen Komparator verglichen - und zeigte hierbei vergleichbare Ergebnisse. Bei nahezu allen Patienten wurde eine Verschlechterung der Sehschärfe vermieden und über drei Viertel der Patienten profitierten von einer Verbesserung der Sehschärfe. Die CST wurde durch Faricimab und Aflibercept vergleichbar schnell und in klinisch bedeutsamem Ausmaß reduziert. Diese Verbesserung zeigte sich durchgängig bis zu Woche 24. Zu diesem Zeitpunkt wurde bei nahezu allen Patienten die Abwesenheit des Makulaödems festgestellt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war unter Faricimab und Aflibercept zu Woche 24 auf vergleichbar verbessertem Niveau. Sowohl in den Endpunkten der generellen als auch der

spezifischen Verträglichkeit zeigten sich keine Unterschiede zwischen Faricimab und Aflibercept. Das gute Sicherheitsprofil von Faricimab bestätigte sich somit auch im vorliegenden neuen Anwendungsgebiet. Es traten keine neuen Sicherheitssignale auf.

Zu Woche 72 blieben sowohl in BALATON als auch in COMINO die Effekte in der Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität weiterhin aufrechterhalten. Das Verträglichkeitsprofil von Faricimab war im Vergleich zu Woche 24 ebenfalls unverändert. Für die Therapie mit Faricimab waren auch im vorliegenden Anwendungsgebiet verlängerte und flexibilisierte Dosierungsintervalle möglich: so kam bei mehr als 45% der Patienten im Studienverlauf ein Dosierungsintervall zur Anwendung, das 12 Wochen und mehr betrug.

Fazit

Der Wert von Faricimab besteht für beide Teilpopulationen (VAV und ZVV) aus

- einer hohen Wirksamkeit und einer guten Lebensqualität, die vergleichbar mit dem sehr guten Niveau bereits etablierter VEGF-Antagonisten sind,
- einem guten Sicherheitsprofil ohne neue Sicherheitssignale
- und der Möglichkeit für mehr als 45% der Patienten, im Studienverlauf eine Intervallverlängerung auf 12 Wochen oder länger zu erreichen. Die Verlängerung der Therapieintervalle kann die Therapieadhärenz erleichtern und damit die Sehfähigkeit langfristig sicherstellen.

Aus formalen Gründen lässt sich kein Zusatznutzen ableiten.

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 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (VAV)	Nicht belegt
Erwachsene Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (ZVV)	Nicht belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

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

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.

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

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

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

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

1. Roche. Fachinformation VABYSMO® (Faricimab): Stand: Juli 2024; 2024.
2. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-107 Faricimab zur Behandlung des Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses: 2023-B-107; 2023.
3. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: In der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009: in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B6 in Kraft getreten am 20. Februar 2024; 20.4.2024.
4. IQWiG. Allgemeine Methoden: Version 7.0 vom 19.09.2023; 2023.
5. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. J Med Libr Assoc; 94(4):451–5, 2006.
6. Kanski JJ, Hrsg. KANSKI's Klinische Ophthalmologie: Ein systematischer Ansatz [S. 570-572]. 8. Auflage, korrigierte Studienausgabe; ISBN: 9783437234842. München: Elsevier Urban & Fischer; 2017.
7. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft e. V. (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. Stellungnahme von BVA, DOG und RG zur intravitrealen Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss. Klin Monatsbl Augenheilkd; 235(10):1165–77, 2018. doi: 10.1055/a-0731-8952.
8. European Medicines Agency. EU Regulatory Workshop – Ophthalmology – Summary and Report; 2012.
9. Csaky KG, Richman EA, Ferris FL. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. Invest Ophthalmol Vis Sci; 49(2):479–89, 2008. doi: 10.1167/iovs.07-1132.

10. Ciulla TA, Kapik B, Grewal DS, Ip MS. Visual Acuity in Retinal Vein Occlusion, Diabetic, and Uveitic Macular Edema: Central Subfield Thickness and Ellipsoid Zone Analysis. *Ophthalmology Retina*; 5(7):633–47, 2021. doi: 10.1016/j.oret.2020.10.016.
11. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*; 117(6):1124-1133.e1, 2010. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.02.022.
12. Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik J-F, Simader C, Groetzbach G et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol*; 97(3):278–84, 2013. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-301504.
13. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology*; 119(5):1024–32, 2012. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.042.
14. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology*; 122(3):538–44, 2015. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.031.
15. IQWiG. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Faricimab (Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems); 12.1.2023.
16. G-BA. Tragende Gründe zum 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 (Diabetisches Makulaödem); 6.4.2023.
17. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*; 242(3):123–62, 2019. doi: 10.1159/000502041.
18. Yoon YH, Kim HK, Yoon HS, Kang SW, Kim J-G, Park KH et al. Improved visual outcome with early treatment in macular edema secondary to retinal vein occlusions: 6-month results of a Korean RVO study. *Jpn J Ophthalmol*; 58(2):146–54, 2014. doi: 10.1007/s10384-014-0305-9.
19. Sacconi R, Giuffrè C, Corbelli E, Borrelli E, Querques G, Bandello F. Emerging therapies in the management of macular edema: a review. *F1000Res*; 8, 2019. doi: 10.12688/f1000research.19198.1.
20. Zhou J, Ma H, Zhou X, Wang Q, Li W, Luo S et al. Two-Week Central Macular Thickness Reduction Rate 37% Predicts the Long-Term Efficacy of Anti-vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *Front Med (Lausanne)*; 9:851238, 2022. doi: 10.3389/fmed.2022.851238.
21. EMA. EMA Regulatory Science to 2025. Strategic Reflection.; 2020.

22. EMA. REFLECTION PAPER ON THE REGULATORY GUIDANCE FOR THE USE OF HEALTHRELATED QUALITY OF LIFE (HRQL) MEASURES IN THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS; 27.7.2005.
23. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. Arch Ophthalmol; 116(11):1496–504, 1998. doi: 10.1001/archophth.116.11.1496.
24. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol; 119(7):1050–8, 2001. doi: 10.1001/archophth.119.7.1050.
25. Chatzirallis A, Varaklioti A, Sergentanis TN, Theodossiadis P, Chatziralli I. Quality of Life among Patients with Retinal Vein Occlusion: A Case-Control Study. Semin Ophthalmol; 36(8):658–64, 2021. doi: 10.1080/08820538.2021.1896750.
26. Deramo VA, Cox TA, Syed AB, Lee PP, Fekrat S. Vision-related quality of life in people with central retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol; 121(9):1297–302, 2003. doi: 10.1001/archophth.121.9.1297.
27. Awdeh RM, Elsing SH, Deramo VA, Stinnett S, Lee PP, Fekrat S. Vision-related quality of life in persons with unilateral branch retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Br J Ophthalmol; 94(3):319–23, 2010. doi: 10.1136/bjo.2007.135913.
28. Varma R, Bressler NM, Suñer I, Lee P, Dolan CM, Ward J et al. Improved vision-related function after ranibizumab for macular edema after retinal vein occlusion: results from the BRAVO and CRUISE trials. Ophthalmology; 119(10):2108–18, 2012. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.05.017.
29. Scott IU, Figueroa MJ, Oden NL, Ip MS, Blodi BA, VanVeldhuisen PC. SCORE2 Report 5: Vision-Related Function in Patients With Macular Edema Secondary to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion. Am J Ophthalmol; 184:147–56, 2017. doi: 10.1016/j.ajo.2017.10.008.
30. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Barton F, Oden NL, Ip MS, Blodi BA et al. Patient-Reported Visual Function Outcomes After Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Macular Edema Due to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion: Preplanned Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol; 137(8):932–8, 2019. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.1519.
31. Spooner K, Fraser-Bell S, Hong T, Chang A. Patient-reported outcomes from a phase IV study of aflibercept in patients with refractory retinal vein occlusions. Taiwan J Ophthalmol; 11(3):244–50, 2021. doi: 10.4103/tjo.tjo_19_20.
32. Fernández-Vigo JI, Blanco-Darriba D, Etxabe-Avila H, Montolío-Marzo E, Robles-Amor P, Escobar-Moreno MJ et al. Comparative analysis of the quality of life among different retinal diseases. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition); 98(11):633–9, 2023. doi: 10.1016/j.oftale.2023.07.007.

33. Scott IU, Campochiaro PA, Newman NJ, Bioussé V. Retinal vascular occlusions. *Lancet*; 396(10266):1927–40, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31559-2.
34. Ehlken C, Ziemssen F, Eter N, Lanzl I, Kaymak H, Lommatzsch A et al. Systematic review: non-adherence and non-persistence in intravitreal treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 258(10):2077–90, 2020. doi: 10.1007/s00417-020-04798-2.
35. Lommatzsch A, Eter N, Ehlken C, Lanzl I, Kaymak H, Schuster AK et al. Adhärenz bei der Anti-VEGF-Therapie – Überlegungen und praktische Empfehlungen. *Ophthalmologie*, 2020. doi: 10.1007/s00347-020-01273-5.
36. Zhou B, Mitchell TC, Rusakevich AM, Brown DM, Wykoff CC. Noncompliance in Prospective Retina Clinical Trials: Analysis of Factors Predicting Loss to Follow-up. *Am J Ophthalmol*; 210:86–96, 2020. doi: 10.1016/j.ajo.2019.10.012.
37. Ghanchi F, Bourne R, Downes SM, Gale R, Rennie C, Tapply I et al. An update on long-acting therapies in chronic sight-threatening eye diseases of the posterior segment: AMD, DMO, RVO, uveitis and glaucoma. *Eye (Lond)*; 36(6):1154–67, 2022. doi: 10.1038/s41433-021-01766-w.
38. Lo T, Lent-Schochet D, Luu K-Y, Kuriyan AE, Weiss MY, Rachitskaya AV et al. Patterns and Predictors of Successful Treatment Discontinuation in Retinal Vein Occlusions With Macular Edema in the Real World. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*; 52(2):84–92, 2021. doi: 10.3928/23258160-20210201-05.
39. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*; 117(6):1113-1123.e15, 2010. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.060.
40. Romano F, Lamanna F, Gabrielle PH, Teo KYC, Battaglia Parodi M, Iacono P et al. Update on Retinal Vein Occlusion. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*; 12(2):196–210, 2023. doi: 10.1097/APO.0000000000000598.
41. Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Surv Ophthalmol*; 56(4):281–99, 2011. doi: 10.1016/j.survophthal.2010.11.006.
42. Khayat M, Williams M, Lois N. Ischemic retinal vein occlusion: characterizing the more severe spectrum of retinal vein occlusion. *Surv Ophthalmol*; 63(6):816–50, 2018. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.005.
43. Tadayoni R, Paris LP, Danzig CJ, Abreu F, Khanani AM, Brittain C et al. Efficacy and Safety of Faricimab for Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion: 24-Week Results from the BALATON and COMINO Trials. *Ophthalmology*, 2024. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.01.029.
44. Hattenbach L-O, Abreu F, Arrisi P, Basu K, Danzig CJ, Guymer R et al. BALATON and COMINO: Phase III Randomized Clinical Trials of Faricimab for Retinal Vein Occlusion: Study Design and Rationale. *Ophthalmology Science*; 3(3):100302, 2023. doi: 10.1016/j.xops.2023.100302.
45. Cochrane Library. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000440-63-PL>, 2020.

46. Cochrane Library. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Macular Edema Secondary to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000441-13-DE>, 2020.
47. Cochrane Library. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04740905>, 2021.
48. Cochrane Library. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Macular Edema Secondary to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200454>, 2021.
49. Cochrane Library. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Macular Edema Secondary to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04740931>, 2021.
50. ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion: NCT04740905. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04740905> [aufgerufen am: 01.07.2024].
51. EU-CTR. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000440-63 [aufgerufen am: 01.07.2024].
52. ICTRP Registereintrag. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04740905> [aufgerufen am: 01.07.2024].
53. EU Clinical Trials Register. ICTRP Registereintrag. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion: EUCTR2020-000440-63-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000440-63 [aufgerufen am: 01.07.2024].
54. ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Macular Edema Secondary to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion: NCT04740931. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04740931> [aufgerufen am: 01.07.2024].
55. EU-CTR. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Macular Edema Secondary to Central Retinal. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000441-13 [aufgerufen am: 01.07.2024].
56. ICTRP Registereintrag. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in

- Patients With Macular Edema Secondary to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04740931> [aufgerufen am: 01.07.2024].
57. JPRN. ICTRP Registereintrag. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Macular Edema Secondary to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion: JPRN-jRCT2031200454. URL: <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200454> [aufgerufen am: 01.07.2024].
 58. Roche. CLINICAL STUDY REPORT: Primary CSR Study GR41984, (BALATON) A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. Report No. 1115182. February, 2023; 2023.
 59. Roche. CLINICAL STUDY REPORT: Update CSR Study GR41984 (BALATON): A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. Report No. 1126074. January 2024.; 2024.
 60. Roche. CLINICAL STUDY REPORT: Update CSR Study GR41986 (COMINO): A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Macular Edema Secondary to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion. Report No. 1126075. January 2024.; 2024.
 61. Roche. CLINICAL STUDY REPORT: Primary CSR Study GR41986, (COMINO) A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Macular Edema Secondary to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion. Report No. 1115183. February, 2023; 2023.
 62. Bayer AG. Fachinformation Eylea® (Aflibercept): Stand: September 2023; 2023.
 63. Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health*; 9(1):10427, 2019. doi: 10.7189/jogh.09.010427.
 64. Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost*; 13(7):1254–63, 2015. doi: 10.1111/jth.12982.
 65. Roche. PROTOCOL. A Phase III, multicenter, randomized, double-masked, active comparator-controlled study to evaluate the efficacy and safety of faricimab in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BALATON); 2020.
 66. Roche. PROTOCOL. A Phase III, multicenter, randomized, double-masked, active comparator-controlled study to evaluate the efficacy and safety of faricimab in patients with macular edema secondary to central retinal or hemiretinal vein occlusion (COMINO); 2020.

67. Roche. STATISTICAL ANALYSIS PLAN: A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-MASKED, ACTIVE COMPARATOR CONTROLLED STUDIES TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF FARICIMAB IN PATIENTS WITH MACULAR EDEMA SECONDARY TO BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION, AND MACULAR EDEMA SECONDARY TO CENTRAL RETINAL OR HEMIRETINAL VEIN OCCLUSION (BALATON AND COMINO); 2020.
68. European Medicines Agency. ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials; 2020.

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	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	01.07.2024	
Zeitsegment	1946 – current	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.	
#	Suchbegriff	Ergebnis
S1	ti,ab(Faricimab)	159
S2	ti,ab(Vabysmo)	8
S3	ti,ab(RO6867461)	0
S4	(ti,ab(RO p/0 6867461))	0
S5	ti,ab(RG7716)	4
S6	(ti,ab(RG p/0 7716))	0
S7	ti,ab(RG77161)	0
S8	(ti,ab(RG p/0 77161))	0
S9	ti,ab(ROX1431441673557)	0
S10	ti,ab(VA2)	88
S11	(rn(“1607793-29-2” or QC4F7FKK7I))	0
S12	(S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11)	252
S13	(MESH.EXACT.EXPLODE(“Retinal Vein Occlusion”))	5175
S14	(ti,ab((retina* AND (vein OR venous) AND (occlu* OR blockage* OR thrombos*)) OR RVO))	8117
S15	(ti,ab(((central OR branch OR hemi) AND S14) OR CRVO OR BRVO OR HRVO))	5556
S16	(S13 OR S14 OR S15)	8938
S17	(S12 AND S16)	12
S18	(DTYPE(“Randomized Controlled Trial”))	621135
S19	((ti,ab,su(randomised OR randomized)))	906468
S20	ti,ab,su(placebo*)	271666
S21	(S18 OR S19 OR S20)	1203079
S22	(S17 AND S21)	3°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	01.07.2024	
Zeitsegment	1947 – current	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.	
#	Suchbegriff	Ergebnis
S1	ti,ab(Faricimab)	256
S2	EMB.EXACT(“faricimab”)	422
S3	ti,ab(Vabysmo)	15
S4	ti,ab(RO6867461)	0
S5	(ti,ab(RO p/0 6867461))	0
S6	ti,ab(RG7716)	7
S7	(ti,ab(RG p/0 7716))	1
S8	ti,ab(RG77161)	0
S9	(ti,ab(RG p/0 77161))	0
S10	ti,ab(ROX1431441673557)	0
S11	ti,ab(VA2)	114
S12	(rn(“1607793-29-2” or QC4F7FKK7I))	397
S13	(S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12)	552
S14	(EMB.EXACT.EXPLODE(“retina vein occlusion”))	11680
S15	(ti,ab((retina* AND (vein OR venous) AND (occlus* OR blockage* OR thrombos*)) OR RVO))	11647
S16	(ti,ab(((central OR branch or hemi) AND S15) OR CRVO OR BRVO OR HRVO))	7800
S17	(S14 OR S15 OR S16)	14971
S18	(S13 AND S17)	53
S19	((pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)))	2090421
S20	((pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)))	258580
S21	ti,ab,su(placebo*)	555277
S22	(S19 OR S20 OR S21)	2390293
S23	(S18 AND S22)	10°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Datenbank	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/Advanced Search	
Datum der Suche	01.07.2024	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriff	Ergebnis
1	Faricimab (Word variations have been searched)	93
2	Vabysmo (Word variations have been searched)	4
3	(RG7716) OR (RG NEAR/1 7716) (Word variations have been searched)	5
4	(RG77161) OR (RG NEAR/1 77161) (Word variations have been searched)	0
5	(RO6867461) OR (RO NEAR/1 6867461) (Word variations have been searched)	18
6	ROX1431441673557 (Word variations have been searched)	0
7	VA2 (Word variations have been searched)	12
8	“1607793 29 2” OR QC4F7FKK7I	9
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	104
10	MeSH descriptor: [Retinal Vein Occlusion] explode all trees	475
11	((retina* AND (vein OR venous) AND (occlu* OR blockage* OR thrombos*)) OR RVO) (Word variations have been searched)	1278
12	((central OR branch OR hemi) AND #11) OR (CRVO OR BRVO OR HRVO)	1287
13	#10 OR #11 OR #12	1287
14	#9 AND #13	14
15	#14 in Trials	10
Sofern nicht anderes angegeben, wurden alle Suchen im Feld „all text“ durchgeführt		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	01.07.2024	
Suchstrategie	Basic Search; Suche in „Other Terms“	
#	Suchbegriff	Ergebnis
1	Faricimab	27
2	RO6867461	17
3	RO-6867461	17 ¹
4	„RO 6867461“	0
5	RG7716	16
6	RG-7716	16 ¹
7	„RG 7716“	0
8	RG77161	0
9	RG-77161	0
10	„RG 77161“	0
11	VA2	5
12	Vabysmo	18
13	QC4F7FKK7I	0
14	1607793-29-2	0
15	ROX1431441673557	0
16	Faricimab OR Vabysmo OR RO6867461 OR RG7716 OR VA2 [Other Terms]	34 ²
¹ Identische Treffer zur anderen Schreibweise des Wortes identifiziert ² Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 16 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie		

Studienregister		WHO ICTRP
Internetadresse		https://trialsearch.who.int/ ; Basic Search
Datum der Suche		01.07.2024
Suchstrategie		Basic Search
#	Suchbegriff	Ergebnis
1	Faricimab	120 records for 54 trials
2	RO6867461	91 records for 24 trials
3	RO-6867461	0
4	RO 6867461	0
5	RG7716	3 records for 3 trials
6	RG-7716	0
7	RG 7716	0
8	RG77161	0
9	RG-77161	0
10	RG 77161	0
11	VA2	71 records for 9 trials
12	Vabysmo	4 records for 4 trials
13	QC4F7FKK7I	0
14	1607793-29-2	76 records for 10 trials
15	ROX1431441673557	0
16	Faricimab OR Vabysmo OR RO6867461 OR RG7716 OR VA2 OR 1607793-29-2	127 records for 56 trials ¹

¹ Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 16 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie

Studienregister		EUCTR
Internetadresse		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche		01.07.2024
Suchstrategie		Basic Search
#	Suchbegriff	Ergebnis
1	Faricimab	9
2	RO6867461	9
3	RO-6867461	0
4	„RO 6867461“	0
5	RG7716	0
6	RG-7716	0
7	„RG 7716“	0
8	RG77161	0
9	RG-77161	0
10	„RG 77161“	0
11	VA2	8
12	Vabysmo	0
13	QC4F7FKK7I	0
14	1607793-29-2	9
15	ROX1431441673557	0
16	Faricimab OR RO6867461 OR VA2 OR 1607793-29-2	9 ¹
¹ Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 16 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie		

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

ID	Publikation	Ausschlussgrund
1	Novack GD. Eyes on New Product Development. J Ocul Pharmacol Ther. 2017 Jun;33(5):335-336. doi: 10.1089/jop.2017.29031.gdn. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28441083.	A7 - Publikationstyp
2	CENTRAL, Euctr, N. O. Statins for reduction of recurrent venous thrombosis. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02593073/full , https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001559-15-NO 2021 .	A1 - Indikation
3	Chang A, Kotecha A, Kermani F, Saffar I. Infographic: study design of the BALATON and COMINO phase 3 randomised trials of faricimab in patients with retinal vein occlusion. Eye (Basingstoke). 2024.	A1 - Indikation

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
Clinical Trials.gov			
1	Virtual Autopsy for Quality Control on Intensive Care Medicine	NCT01541982	A1 - Population
2	A Multiple-Center, Non-Randomized, Open-Label, Single- and Multiple-Ascending-Dose, Parallel Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RO6867461 Following Intravitreal Administration in Patients With Wet Age-Related Macular Degeneration	NCT01941082	A1 - Population
3	A Multiple-Center, Multiple-Dose and Regimen, Randomized, Active Comparator Controlled, Double-Masked, Parallel Group, 36 Week Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of RO6867461 Administered Intravitreally in Patients With Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration	NCT02484690	A1 - Population
4	The Role of Interactive Binocular Treatment System in Amblyopia Therapy	NCT02740725	A1 - Population
5	A Multiple-Center, Multiple-Dose, Randomized, Active Comparator-Controlled, Double-Masked, Parallel Group, 36-Week Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of RO6867461 Administered Intravitreally in Patients With Diabetic Macular Edema	NCT02699450	A1 - Population
6	Antipruritic Effect of Acupuncture in Patients With Atopic Dermatitis: Feasibility Study Protocol for a Randomised, Sham-Controlled Trial	NCT02844452	A1 - Population
7	STAIRWAY: Simultaneous Blockade of Angiotensin-2 and VEGF-A With the Bispecific Antibody RO6867461 (RG7716) for Extended Durability in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration	NCT03038880	A1 - Population
8	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Patients With Diabetic Macular Edema (YOSEMITE)	NCT03622580	A1 - Population

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
9	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Patients With Diabetic Macular Edema (RHINE)	NCT03622593	A1 - Population
10	The Mass Balance and Biotransformation Study of [¹⁴ C] Vicagrel in Chinese Healthy Adult Male Volunteers	NCT04143750	A1 - Population
11	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (LUCERNE)	NCT03823300	A1 - Population
12	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA)	NCT03823287	A1 - Population
13	A Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Patients With Diabetic Macular Edema	NCT04432831	A1 - Population
14	An Exploratory, Prospective, Multi-Center, Open-Label, Single-Arm, Interventional, Phase IIB Study to Investigate Aqueous Humor and Multimodal Imaging Biomarkers in Treatment-Naïve Patients With Diabetic Macular Edema Treated With Faricimab (RO6867461) - ALTIMETER STUDY	NCT04597918	A1 - Population
15	A Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AVONELLE-X)	NCT04777201	A1 - Population
16	Open, Controlled Prospective, Explorative Clinical Trial to Assess Pharmacology and Effectiveness of Echinaforce Chewable Tablets "EC" to Prevent From Enveloped Virus Infections	NCT05002179	A1 - Population
17	Real-World, Long-Term Data Collection to Gain Clinical Insights Into Roche Ophthalmology Products (VOYAGER STUDY)	NCT05476926	A1 - Population
18	A Phase IIIb, Open-Label, Single-Arm Study in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration or Diabetic Macular Edema to Evaluate the Safety of the 6-mg Faricimab Prefilled Syringe	NCT05569148	A1 - Population
19	The Effect of Entry Site Distance From Limbus on Perceived Pain During Intravitreal Injection of Anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Agents	NCT05640895	A2 - Intervention
20	Treat & Extend Versus Fixed Dosing With Faricimab for Management of Diabetic Macular Edema: A Pragmatic, Multi-center, Open-label, Randomized, Controlled Trial	NCT05610319	A1 - Population
21	A Phase IV, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Investigate Faricimab (RO6867461) Treatment Response in Treatment-Naïve, Underrepresented Patients With Diabetic Macular Edema	NCT05224102	A1 - Population

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

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
22	Faricimab for Retinal Non-Perfusion Associated With Non-Proliferative Diabetic Retinopathy: The MAGIC Phase 2, Multi-Center, Open-Label, Randomized Controlled Trial	NCT05681884	A1 - Population
23	Intravitreal Faricimab in Diabetic Macular Edema With Limited Response to Aflibercept	NCT05610488	A1 - Population
24	A Randomized, Double-masked, Sham-controlled Study to Evaluate the Efficacy of Peri-operative Faricimab in Patients With Non-clearing Vitreous Hemorrhage Secondary to Proliferative Diabetic Retinopathy	NCT06191094	A1 - Population
25	A Trial Evaluating Intravitreal Faricimab (6.0 mg) Injections or Fluocinolone Acetonide (0.19 mg Intravitreal Implants vs Observation for Prevention of Visual Acuity Loss Due to Radiation Retinopathy	NCT05844982	A1 - Population
26	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients With Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia	NCT06176352	A1 - Population
27	Faricimab for High-frequent Aflibercept Treated Neovascular Age-related Macular Degeneration: a Monocenter, Randomized, Double-masked Comparator-controlled Study (FAN)	NCT05941715	A1 - Population
28	Home OCT-Guided Treatment Versus Treat and Extend for the Management of Neovascular AMD	NCT05904028	A1 - Population
29	Anatomical and Visual Outcomes Following a Single Injection of Intravitreal Faricimab in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration and Persisting Fluid Despite Frequent Aflibercept Treatments	NCT06124677	A1 - Population
30	China Faricimab Real World Evidence: Evaluation of Faricimab Effectiveness, Safety and Treatment Pattern, in Diabetic Macular Edema, Retinal Vein Occlusion and Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Farseeing Study	NCT06439576	A3 - Komparator
31	A Multicenter Real-life Observational Retrospective Study Switched Aflibercept or Ranibizumab to Faricimab in Patients With Refractory or Dependent Exudative AMD	NCT06271330	A1 - Population
32	Short-term Results With Faricimab After Multiple Sequential Treatment Switches Due to Resistance With Both Aflibercept and Ranibizumab in Neovascular Age-related Macular Degeneration	NCT06231121	A1 - Population
EU-CTR			
33	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ro6867461 in Patients with Diabetic Macular Edema (Yosemite)	2017-005104-10	A1 - Population
34	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (Ro6867461) in Patients with Diabetic Macular Edema (Rhine)	2017-005105-12	A1 - Population

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

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
35	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration	2018-002152-32	A1 - Population
36	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration	2018-004042-42	A1 - Population
37	A Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Patients with Diabetic Macular Edema	2020-000402-29	A1 - Population
38	An Exploratory, Prospective, Multi-Center, Open-Label, Single-Arm, Interventional, Phase IIb Study to Investigate Aqueous Humor and Multimodal Imaging Biomarkers in Treatment-Naïve Patients with Diabetic Macular Edema Treated With Faricimab (RO6867461) - ALTIMETER STUDY	2020-001174-30	A1 - Population
39	A Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration	2020-004523-16	A1 - Population
WHO ICTRP			
40	A Study of RO6867461 Administered in Single- and Multiple-Ascending Doses in Patients With Wet Age-Related Macular Degeneration	NCT01941082	A1 - Population
41	A Proof-of-Concept Study of Faricimab (RO6867461) in Participants With Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD)	NCT02484690	A1 - Population
42	A Study of Faricimab (RO6867461) in Participants With Center-Involving Diabetic Macular Edema	NCT02699450	A1 - Population
43	Japan phase I Study of RO6867461	JPRN-jRCT2080223578	A1 - Population
44	Study to Evaluate Faricimab (RO6867461; RG7716) for Extended Durability in the Treatment of Neovascular Age Related Macular Degeneration (nAMD)	NCT03038880	A1 - Population
45	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of faricimab in Patients with Diabetic Macular Edema (RHINE)	EUCTR2017-005105-12-PT	A1 - Population
46	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema (YOSEMITE)	JPRN-jRCT2080224090	A1 - Population
47	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema (YOSEMITE)	NCT03622580	A1 - Population
48	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema	NCT03622593	A1 - Population

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
49	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-MASKED, ACTIVE COMPARATOR CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF RO6867461 IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA (YOSEMITE)	PER-025-18	A1 - Population
50	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA)	JPRN-jRCT2080224626	A1 - Population
51	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA)	NCT03823287	A1 - Population
52	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (LUCERNE)	NCT03823300	A1 - Population
53	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Patients with Diabetic Macular Edema	EUCTR2020-000402-29-CZ	A1 - Population
54	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion	EUCTR2020-000440-63-HU	Duplikat
55	A Study to Investigate Aqueous Humor and Multimodal Imaging Biomarkers in Treatment-Naïve Participants With Diabetic Macular Edema Treated With Faricimab	NCT04597918	A1 - Population
56	A MULTICENTER, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF FARICIMAB IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA	PER-080-20	A1 - Population
57	A study to evaluate the long-term safety and tolerability of faricimab administered in patients previously enrolled in Roche-sponsored studies	ISRCTN14123846	A3 - Komparator
58	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Participants With Diabetic Macular Edema	JPRN-jRCT2031200318	A1 - Population
59	A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration	NCT04777201	A1 - Population
60	A MULTICENTER, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF FARICIMAB IN PATIENTS WITH NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION	NL-OMON50774	A1 - Population
61	Study of the safety, tolerability, processing by the body, and ability to provoke immune system response of ocular injections of RO7446603 alone and in combination with aflibercept or faricimab in participants with diabetic macular edema	ISRCTN14152148	A1 - Population
62	A study evaluating the effectiveness and safety of faricimab (RO6867461) in participants with polypoidal choroidal vasculopathy	ISRCTN69073386	A1 - Population

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

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
63	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Polypoidal Choroidal Vasculopathy	JPRN-jRCT2031220231	A1 - Population
64	VABYSMO solution for intravitreal injection 120mg/mL, General drug use-results survey - Subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration, Diabetic macular edema -	JPRN-UMIN000047686	A1 - Population
65	Evaluation of microaneurysms using intravitreal faricimab for diabetic macular edema	JPRN-UMIN000049521	A1 - Population
66	A Study to Investigate Faricimab Treatment Response in Treatment-Naive, Underrepresented Patients With Diabetic Macular Edema	NCT05224102	A1 - Population
67	A Real-World Study to Gain Clinical Insights Into Roche Ophthalmology Products	NCT05476926	A1 - Population
68	A Study in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration or Diabetic Macular Edema to Evaluate the Safety of the Faricimab Prefilled Syringe	NCT05569148	A1 - Population
69	Treat & Extend Versus Fixed Dosing With Faricimab for Management of Diabetic Macular Edema: A Pragmatic, Multi-center, Open-label, Randomized, Controlled Trial	NCT05610319	A1 - Population
70	Intravitreal Faricimab in Diabetic Macular Edema With Limited Response to Aflibercept	NCT05610488	A1 - Population
71	Safety and Efficacy of Faricimab in Patients With NPDR	NCT05681884	A1 - Population
72	Assessing the Efficacy and Durability of Faricimab in Patients Currently Treated for Neovascular Age-Related Macular Degeneration.	ACTRN12623000215628	A1 - Population
73	Clinical trial/study for Patients With Polypoidal Choroidal Vasculopathy	CTRI/2023/03/050939	A1 - Population
74	Clinical study to see the response of Faricimab Treatment in Indian Patients With Diabetic Macular Edema	CTRI/2023/09/057662	A1 - Population
75	observational comparative study: Intravitreal treatment of neovascular age-related macular degeneration (nAMD) and diabetic macular edema (DME) with a bispecific antibody Vabysmo® (faricimab) vs. a classical anti-VEGF inhibitor Eylea® (aflibercept) in a treat-and-extend-regimen (FATE).	DRKS00031548	A1 - Population
76	A study investigating the effectiveness, safety and quality of life in participants with age related visual impairment (macular degeneration) who have switched to faricimab, under real world conditions in Germany	ISRCTN27514808	A1 - Population
77	A STUDY OF FARICIMAB WITH ANGIOID STREAKS.	JPRN-jRCT2071220090	A1 - Population
78	SWAN study	JPRN-jRCTs031230213	A1 - Population
79	Efficacy and safety of intravitreal faricimab in Japanese patients with diabetic macular edema	JPRN-UMIN000049916	A1 - Population

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
80	Examination of therapeutic efficacy after changing faricimab for patients with wet age-related macular degeneration using existing anti-VEGF drugs	JPRN-UMIN000052582	A1 - Population
81	Intravitreal Faricimab Injections or Fluocinolone Acetonide (0.19 mg) Intravitreal Implants vs Observation for Prevention of VA Loss Due to Radiation Retinopathy	NCT05844982	A1 - Population
82	Home OCT-Guided Treatment Versus Treat and Extend for the Management of Neovascular AMD	NCT05904028	A1 - Population
83	Faricimab for High-frequent Aflibercept Treated Neovascular Age-related Macular Degeneration	NCT05941715	A1 - Population
84	Single Injection of Faricimab for nAMD With Persisting Fluid Despite Frequent Aflibercept Treatments	NCT06124677	A1 - Population
85	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients With Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia	NCT06176352	A1 - Population
86	Pre-operative Vabysmo in Patients With Non-clearing Vitreous Hemorrhage Secondary to Proliferative Diabetic Retinopathy	NCT06191094	A1 – Population
87	Real-world study on the treatment of refractory wet age-related macular degeneration combined with pigment epithelial detachment using Faricimab	ChiCTR2400082177	A1 - Population
88	Switching to Faricimab in Neovascular Age-related Macular Degeneration Resistant to Both Aflibercept and Ranibizumab	NCT06231121	A1 - Population
89	Multicenter Real-life Observational Study Switched Aflibercept or Ranibizumab to Faricimab in Patients With AMD.	NCT06271330	A1 - Population
90	Real World Evidence in China: Faricimab Use in Diabetic Macular Edema, Retinal Vein Occlusion, and Neovascular Age-Related Macular Degeneration (The Farseeing Study)	NCT06439576	A3 - Komparator
91	The randomized controlled trials of switching to faricimab in diabetic macular edema with suboptimal response to prior treatment with aflibercept	TCTR20240322005	A1 - Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-86 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 4-86 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-86 (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.

Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

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

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse

Anhang 4-G wurde als separates Dokument eingereicht.