

Brolucizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration)

Addendum zum Projekt A23-101
(Dossierbewertung)

A horizontal decorative bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is centered in white text on a dark blue rectangular background that covers the middle portion of this bar.

ADDENDUM

Projekt: A24-31

Version: 1.0

Stand: 12.04.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1767

DOI: 10.60584/A24-31

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Brolucizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) – Addendum zum Projekt A23-101

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

18.03.2024

Interne Projektnummer

A24-31

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-31>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brolucizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration); Addendum zum Projekt A23-101 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-31>.

Schlagwörter

Brolucizumab, Makuladegeneration, Nutzenbewertung, NCT04005352

Keywords

Brolucizumab, Macular Degeneration, Benefit Assessment, NCT04005352

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Erika Baumbach
- Ulrich Grouven
- Daniela Preukschat
- Veronika Schneck

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studiencharakteristika.....	2
2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	8
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	8
2.2.2 Verzerrungspotential.....	12
2.2.3 Ergebnisse.....	14
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	20
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	21
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	21
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	23
2.4 Zusammenfassung.....	24
3 Literatur	26
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	28
Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	32
Anhang C Anzahl Patientinnen und Patienten mit deutlich kürzeren Dosierungsintervall als 8 Wochen und Ereignis in den Endpunkten Gesamtmortalität, Abbruch wegen UEs und (schwerwiegenden) intraokulare Entzündungen	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Zusatzinformation zu Dosierungsintervallen von Brolucizumab (bis Woche 32)	4
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept.....	6
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept.....	7
Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept	9
Tabelle 5: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept.....	13
Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Neben-wirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept.....	16
Tabelle 7: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept.....	18
Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Brolucizumab vs. Aflibercept	22
Tabelle 9: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept.....	24
Tabelle 10: Brolucizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
Tabelle 11: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept	29
Tabelle 12: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept	30
Tabelle 13: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept	31
Tabelle 14: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept	32
Tabelle 15: Anzahl Patientinnen und Patienten mit deutlich kürzeren Dosierungsintervall im Brolucizumabarm.....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
nAMD	neovaskuläre altersabhängiger Makuladegeneration
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 18.03.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-101 (Brolucizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seiner Stellungnahme [2] und im Anschluss an die mündliche Anhörung legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Daten vor, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Nachgang zur mündlichen Anhörung vom pU vorgelegten Daten [3,4] unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [5].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Brolucizumab im Vergleich mit Ranibizumab oder Aflibercept als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) hat der pU keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert. In Modul 4 A [5] hatte der pU zwar die Studie TALON benannt, diese jedoch nicht für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Der pU begründete den Ausschluss der Studie TALON damit, dass die in der Studie möglichen Dosierungsintervalle und Behandlungsschemata nicht den Vorgaben der aktuell gültigen Fachinformation von Brolucizumab [6] entsprächen. Diese Aussage stützte der pU in Modul 4 A jedoch nicht mit Daten. Die Argumentation des pU sowie die in Modul 4 und 5 vorliegenden Daten reichten nicht aus, um den Ausschluss der Studie TALON nachvollziehen zu können. Es wurden unter anderem Daten dazu benötigt, wie viele Patientinnen und Patienten im Brolucizumabarm tatsächlich ein Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase von unter 8 Wochen (also das nicht mehr erlaubte 4-Wochen-Intervall) erhielten und wie lange dieses bestand. Basierend auf den Angaben in Modul 5 (Studienbericht, Studienprotokoll und statistischer Analyseplan [7]) der Studie TALON war jedoch davon auszugehen, dass die Daten zu Woche 32 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind.

Der pU hat im Stellungnahmeverfahren sowie im Nachgang zur mündlichen Anhörung [2,3] weitere Daten zu den Dosierungsintervallen unter 8 Wochen im Brolucizumabarm nachgereicht. Darüber hinaus legt der pU Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Nachfolgend werden auftragsgemäß die vom pU nachgereichten Daten und Auswertungen bewertet.

2.1 Studiencharakteristika

Eine detaillierte Beschreibung der Studie TALON findet sich in den Dossierbewertungen A20-23 und A23-101 [1,8].

Relevanz der Studie TALON für die Nutzenbewertung

Beurteilung der fachinformationskonformen Verabreichung von Brolucizumab bis Woche 32

In seiner Stellungnahme [2] gibt der pU an, dass bis Woche 32 insgesamt 80 Patientinnen und Patienten (22 %) aus dem Brolucizumab-Arm in der Erhaltungsphase mindestens einmal in einem Intervall von unter 8 Wochen und somit nicht gemäß aktueller Fachinformation von Brolucizumab [6] behandelt wurden. Zudem argumentiert der pU in seiner Stellungnahme, dass die in der aktuellen Fachinformation von Brolucizumab beschriebene alternative Aufdosierung in der Studie TALON nicht möglich war und diese Abweichung von der

Fachinformation ein ausreichender Grund dafür sei, dass die Studie TALON nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist. Diese Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Dies wird nachfolgend begründet.

Dosierungsintervalle von Brolucizumab unter 8 Wochen (Erhaltungsphase)

Aus den vom pU nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten [3] geht hervor, dass von den oben genannten 22 % der Patientinnen und Patienten die Hälfte (11 % bezogen auf den gesamten Brolucizumabarm) nur einmal ein Dosierungsintervall von weniger als 8 Wochen hatte (in der Erhaltungsphase). Zudem berücksichtigt der pU in diesen Prozentangaben auch jene Patientinnen und Patienten, die in der Erhaltungsphase nur um einzelne Tage von einem 8-wöchigen Dosierungsintervall abgewichen sind (d. h. zwischen zwei Dosen lagen z. B. 55 Tage statt 56 Tage). Wie viele Patientinnen und Patienten ein 8-wöchiges Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase nur um wenige Tage unterschritten haben, lässt sich aus den Daten des pU jedoch nicht ableiten. Der pU gibt zwar die mittlere und mediane Anzahl an Tagen zwischen zwei Injektionen für diese 22 % der Patientinnen und Patienten an, es ist jedoch nicht ersichtlich ob in diesem Mittel- und Medianwert auch die fachinformationskonformen 4-wöchigen Intervalle der Aufdosierung mit eingehen (siehe Tabelle 1). Unabhängig davon wird in der vorliegenden Nutzenbewertung eine einmalige Unterschreitung eines Dosierungsintervalls von 8 Wochen in der Erhaltungsphase und insbesondere Abweichungen von nur wenigen Tagen als hinreichende Annäherung an eine fachinformationskonforme Anwendung von Brolucizumab angesehen. Die verbleibende Unsicherheit bezüglich des Einflusses einer (deutlichen) zeitlichen Unterschreitung des Dosierungsintervalls auf die Ergebnisse wird bei der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.2).

Tabelle 1: Zusatzinformation zu Dosierungsintervallen von Brolucizumab (bis Woche 32)

Studie Charakteristikum Kategorie	Brolucizumab N ^a = 366
TALON (Woche 32)	
Anzahl Behandlungsintervalle < 8 Wochen in der Erhaltungsphase, n (%)	
0	286 (78)
1	40 (11)
2	27 (7)
3	7 (2)
4	6 (2)
Dauer zwischen zwei Injektionen [Tage] ^b	
Median [Min; Max] ^c	N = 80 32,5 [23; 55]
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Behandlungsintervall < 8 in der Erhaltungsphase c. Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, ob die fachinformationskonforme Aufdosierung im Abstand von 4 Wochen im Rahmen der ersten 3 Dosierungen in die Berechnung der Dauer zwischen zwei Injektionen eingehen. Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Alternative Aufdosierung von Brolucizumab

In der Fachinformation von Brolucizumab ist für die Aufdosierung eine Dosis von 6 mg Brolucizumab alle 4 Wochen für die ersten drei Dosen empfohlen. Diese Aufdosierung wurde in der Studie TALON umgesetzt. Alternativ kann nach aktueller Fachinformation auch 6 mg Brolucizumab alle 6 Wochen für die ersten 2 Dosen verabreicht werden [6]. Diese alternative Aufdosierung war in der Studie TALON nicht möglich. In der Fachinformation sind jedoch keine Informationen oder Kriterien angegeben, nach denen eine der beiden möglichen Aufdosierungen für die zu behandelnden Patientinnen und Patienten zu bevorzugen bzw. patientenindividuell auszuwählen ist. Es ist daher davon auszugehen, dass beide Varianten gleichwertig sind. Ein Ausschluss der Studie TALON aufgrund dieser nicht möglichen alternativen Aufdosierung von Brolucizumab ist daher nicht sachgerecht.

Aflibercept in der Erhaltungsphase bis Woche 32

Wie in der Dossierbewertung A23-101 [1] bereits beschrieben, wurden, basierend auf den Angaben im Studienbericht, zu Woche 32 17,9 % der Patientinnen und Patienten nicht gemäß aktueller Fachinformation von Aflibercept [9] behandelt. Diese Patientinnen und Patienten mussten die Studienbehandlung abbrechen, obwohl sie nach der aktuellen Fachinformation von Aflibercept [9] mit einem 4-wöchigen Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase hätten weiter behandelt werden können. In seinem Dossier ging der pU nicht auf den Kontrollarm

ein. In seiner Stellungnahme [2] argumentiert der pU, dass nach Änderung des Studienprotokolls der Studie TALON nicht mehr alle fachinformationskonformen Dosierungsschemata während der Erhaltungsphase für die Therapie mit Aflibercept in der Studie abgebildet waren. Somit seien potenziell alle Patientinnen und Patienten betroffen, die nach der Studienprotokolländerung noch in der Studie TALON mit Aflibercept behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten die nach der Studienprotokolländerung in einem 8-wöchigen Intervall mit Aflibercept behandelt wurden, hätten laut pU womöglich ein 4-wöchiges Intervall benötigt. Diese Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Alle Patientinnen und Patienten, die in der Erhaltungsphase ein 4-wöchiges Dosierungsintervall benötigt hätten, mussten die Studienbehandlung laut Studienprotokoll (nach der Studienprotokolländerung) abbrechen. Diese Patientinnen und Patienten hätten nach Abbruch der Studienmedikation anschließend Aflibercept als Folgetherapie alle 4 Wochen erhalten können. Bis Woche 32 mussten, wie oben beschrieben, lediglich 17,9 % der Patientinnen und Patienten im Afliberceptarm die Studienbehandlung aufgrund eines benötigten 4-wöchigen Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase abbrechen. Für die restlichen Patientinnen und Patienten im Afliberceptarm ist davon auszugehen, dass diese mit ihrem jeweiligen Dosierungsintervall adäquat behandelt wurden. Die Daten zu Woche 32 sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet.

Fazit

Zusammenfassend wurden bis Woche 32 mehr als 80 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen hinreichend fachinformationskonform behandelt. Die Daten zu Woche 32 der Studie TALON werden daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Die verbleibende Unsicherheit bezüglich der nicht fachinformationskonformen Anwendung von Brolucizumab wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe auch Abschnitt 2.2.2).

Patientencharakteristika

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Brolucizumab N ^a = 366	Aflibercept N ^a = 368
TALON		
Alter [Jahre], MW (SD)	76 (8)	76 (8)
Geschlecht [w / m], %	59 / 41	55 / 45
Abstammung, n (%)		
weiß	310 (85)	312 (85)
schwarz oder Afroamerikaner	1 (< 1)	1 (< 1)
asiatisch	55 (15)	55 (15)
weitere ^b	43 (12)	39 (11)
Krankheitsdauer: Zeit seit der nAMD-Diagnose, n (%)		
< 1 Monat	290 (79)	283 (77)
1 – 3 Monate	44 (12)	44 (12)
≥ 3 Monate	32 (9)	41 (11)
bestkorrigierte Sehschärfe, MW (SD)	63,9 (12,1)	63,6 (12,0)
bestkorrigierte Sehschärfe Kategorie, n (%)		
≤ 54 Buchstaben	75 (21)	94 (26)
55 bis ≤ 73 Buchstaben	200 (55)	188 (51)
≥ 74 Buchstaben	88 (24)	85 (23)
CSFT [µm], MW (SD)	443,8 (164,5)	467,0 (163,3)
CNV Läsion-Kategorie n (%)	N = 324	N = 329
Typ 1	158 (49)	166 (51)
Typ 2	125 (39)	116 (35)
Typ 3	40 (12)	46 (14)
nicht bestimmbar oder fehlend	1 (< 1)	1 (< 1)
Therapieabbruch bis Woche 32, n (%) ^c	67 (18)	91 (25)
Studienabbruch bis Woche 32, n (%) ^d	29 (8)	34 (9)
a. Full-Analysis-Set-Population des pU, definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. eigene Berechnung, zusammengefasst aus den Kategorien chinesisch, indisch und koreanisch c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Sponsor Request (9 % vs. 18 %), unerwünschtes Ereignis (4 % vs. 1 %), Abbruch auf Wunsch der Patientin / des Patienten (4 % vs. 5 %) d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Abbruch auf Wunsch der Patientin / des Patienten (5 % vs. 7 %), Entscheidung der Prüfvärztin / des Prüfvarztes (1 % vs. 2 %)		

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Brolucizumab N ^a = 366	Aflibercept N ^a = 368
CNV: choroidale Neovaskularisation; CSFT: zentrale Teilfelddicke; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben; nAMD: Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Studienarmen ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren größtenteils weißer Abstammung und im Durchschnitt 76 Jahre alt. Etwas weniger als die Hälfte waren Frauen. Knapp ein Viertel der Patientinnen und Patienten hatte eine bestkorrigierte Sehschärfe von mindestens 74 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Buchstaben. Bei dem Großteil (ca. 78 %) der Patientinnen und Patienten betrug die Zeit zwischen Diagnose der nAMD und Studieneinschluss weniger als 1 Monat.

Therapieabbrüche traten im Kontrollarm mit 25 % häufiger auf als im Interventionsarm (18 %). Die Anzahl der Studienabbrüche ist zwischen den Armen vergleichbar (8 % vs. 9 %).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 3 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
TALON	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TALON als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Da der pU die Studie TALON nicht für die Nutzenbewertung heranzieht, legt er auch keine Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - bestkorrigierte Sehschärfe (gemessen mittels ETDRS-Sehtafeln)
 - Gesundheitszustand (erhoben mittels National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 [NEI VFQ-25], Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels NEI VFQ-25)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - intraokulare Entzündungen (inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss; operationalisiert als okulare UEs von spezifischem Interesse [UESI])
 - schwerwiegende intraokulare Entzündungen (inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss; operationalisiert als okulare SUEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der für die Nutzenbewertung keine Daten vorlegt. In den nachgereichten Unterlagen legt der pU jedoch Auswertungen zu weiteren Endpunkten vor.

Tabelle 4 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität	Bestkorrigierte Sehschärfe ^a	Gesundheitszustand (NEI VFQ-25, Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Intraokulare Entzündungen ^b	schwerwiegende intraokulare Entzündungen ^c	Weitere spezifische UEs
TALON	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d
a. bezieht sich auf das Studienauge b. inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss; operationalisiert als okulare UESI c. inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss; operationalisiert als okulare SUEs d. Keine geeigneten (vollständigen) Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nicht möglich. Basierend auf den vorliegenden, unvollständigen Auswertungen würden basierend auf den aufgetretenen UEs keine weiteren spezifischen UEs identifiziert werden, siehe auch nachfolgenden Text. NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse									

Anmerkungen zu den eingeschlossenen Endpunkten und Analysen

Bestkorrigierte Sehschärfe

Die bestkorrigierte Sehschärfe wurde in der Studie TALON mittels ETDRS-Sehtafeln mit einem initialen Abstand von 4 Metern gemessen. Eine Sehtafel umfasst 14 Sehzeichenreihen mit jeweils 5 Buchstaben und besteht somit aus insgesamt 70 Buchstaben. Die Größe der Buchstaben nimmt mit jeder Reihe ab.

Die bestkorrigierte Sehschärfe ergibt sich bei einem Abstand von 4 Metern aus der Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben plus 30 und bei einem Abstand von 1 Meter unmittelbar aus der Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben. Die bestkorrigierte Sehschärfe kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Dabei bedeuten höhere Werte eine bessere Sehschärfe.

Der pU legt sowohl Auswertungen zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung der bestkorrigierten Sehschärfe vor. In der vorliegenden Indikation kann eine (teilweise irreversible) Verschlechterung der Sehschärfe bis hin zur Erblindung durch die Progression der Erkrankung eintreten [10]. Eine Verbesserung der Sehschärfe könnte u. a. durch eine Flüssigkeitsreduktion im Auge und damit einer besseren physiologischen Funktion des Auges

bedingt sein [11,12]. In der vorliegenden Indikation werden daher die Auswertungen sowohl zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung der bestkorrigierten Sehschärfe betrachtet.

Entsprechend der in den Nutzenbewertungen von Ocriplasmin [13,14] dargestellten Gründe wird für die vorliegende Nutzenbewertung die Responderanalyse zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (entspricht 2 Zeilen) herangezogen. Die Responderanalyse zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (entspricht 3 Zeilen) wird ergänzend dargestellt. Gemäß Studienprotokoll wurden neben den Patientinnen und Patienten mit einer Steigerung der bestkorrigierten Sehschärfe um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben auch diejenigen als Responder gewertet, die zu Woche 32 eine bestkorrigierte Sehschärfe von ≥ 84 ETDRS-Buchstaben aufwiesen. Dies bedeutet, dass Patientinnen und Patienten mit einem Baselinewert von > 74 ETDRS-Buchstaben eine geringere Verbesserung als 10 ETDRS-Buchstaben erreichen mussten um als Responder gezählt zu werden. Der pU macht jedoch keine Angaben darüber, wie viele Patientinnen und Patienten aufgrund dieses Kriteriums als Responder in die Analyse eingingen. Auf Basis der Baselinewerte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist in der vorliegenden Datensituation jedoch nicht davon auszugehen, dass dieser Anteil an Patientinnen und Patienten einen relevanten Effekt auf das Ergebnis hat.

NEI VFQ-25

Der NEI VFQ-25 ist ein Fragebogen zur Messung der visusbezogenen Lebensqualität, der aus insgesamt 26 Items und 12 Subskalen besteht [15]. Davon wird mit 25 Items (11 Subskalen) das Sehvermögen und mit 1 Item (1 Subskala) die allgemeine Gesundheit abgefragt.

Die Werte aller Items werden auf einen Score von 0 bis 100 transformiert und pro Subskala ein über die Items der Subskala gemittelter Score berechnet. Der Summenscore ergibt sich letztlich aus dem Mittelwert der gemittelten Scores der Subskalen. Dabei wird die Subskala zur allgemeinen Gesundheit nicht einbezogen. Der Summenscore des NEI VFQ-25 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte eine bessere visusbezogene Lebensqualität bedeuten.

Der pU legt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität post hoc durchgeführte Responderanalysen zur Veränderung des Summenscores des NEI VFQ-25 und der 12 Subskalen um jeweils 15 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) vor. Aus den Daten geht nicht hervor, ob dabei ausschließlich die Verbesserung oder die Verschlechterung oder eine kombinierte Auswertung gemeint sind. In der zu den nachgereichten Daten beigefügten Anlage III [4] spricht der pU jedoch von einer Verbesserung. Es wird daher angenommen, dass die vorgelegten Auswertungen zum NEI VFQ-25 jeweils die Verbesserung um ≥ 15 Punkte darstellen. Responderanalysen zur Verschlechterung des NEI VFQ-25 um ≥ 15 Punkte legt der pU nicht vor. In der vorliegenden Indikation ist jedoch sowohl die

Verbesserung als auch die Verschlechterung relevant. Für die vorliegende Bewertung werden daher dort wo verfügbar die stetigen Auswertungen herangezogen. Dort wo keine stetigen Auswertungen vorliegen wird die Verbesserung um ≥ 15 Punkte herangezogen.

Die Subskala zur allgemeinen Gesundheit (1 Item) wird der Kategorie Morbidität zugeordnet.

(Schwerwiegende) Intraokulare Entzündungen (inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss)

Der pU definiert im Studienbericht okulare UESI als Ereignisse aus den Kategorien Endophthalmitis, intraokulare Entzündung und retinaler Gefäßverschluss. Eine vollständige Liste der in die okularen UESIs eingehenden Ereignisse liegt nicht vor. Es ist zudem unklar, ob diese präspezifiziert waren. Es wird jedoch auf Basis der tatsächlich aufgetretenen Ereignisse davon ausgegangen, dass diese Zusammenstellung die spezifischen Nebenwirkungen von Brolucizumab, die auch zu der Sicherheitsmaßnahme und Studienprotokolländerung in der Studie TALON geführt haben (intraokulare Entzündungen einschließlich retinale Vaskulitis und retinaler Gefäßverschluss), in hinreichend geeigneter Form abbilden. Die okularen UESI werden daher als geeignete Operationalisierung für den Endpunkt intraokulare Entzündungen für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Folglich wäre für den Endpunkt schwerwiegende intraokulären Entzündungen, auch die Operationalisierung schwerwiegende okulare UESI bevorzugt gewesen, zu denen allerdings keine Daten vorliegen. Da in der Gesamtrate der okularen SUEs zum Großteil Ereignisse enthalten sind, die auch einem okularen UESI entsprechen, werden für die vorliegende Nutzenbewertungen die okularen SUEs als geeignete Operationalisierung für schwerwiegende intraokulare Entzündungen herangezogen.

Letztes Intervall ohne Krankheitsaktivität

Der pU legt in seinen nachgereichten Daten Auswertungen zum primären Endpunkt letztes Intervall ohne Krankheitsaktivität vor (diese Auswertungen entsprechen denen aus dem Studienbericht). Der pU beschreibt, dass im Brolucizumabarm im Vergleich zum Afliberceptarm mehr Patientinnen und Patienten mit einem Dosierungsintervall von 12 Wochen behandelt werden konnten, ohne dass eine Krankheitsaktivität auftrat. Ein längeres Dosierungsintervall ist jedoch nicht per se patientenrelevant. Primäres Behandlungsziel ist es, einen Zustand ohne Krankheitsaktivität zu erreichen. Eventuelle Vorteile eines längeren Dosierungsintervalls, wie z. B. weniger Nebenwirkungen oder eine bessere Therapie-Adhärenz, werden über die Erfassung der UEs oder anderer patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Morbidität und / oder gesundheitsbezogene Lebensqualität abgebildet. Der Endpunkt letztes Intervall ohne Krankheitsaktivität wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Unabhängig von der Eignung der vorgelegten Operationalisierung der Krankheitsaktivität, lässt sich aus den vorgelegten Daten nicht ableiten, wie viele der Patientinnen und Patienten zu Woche 32 keine Krankheitsaktivität aufwiesen.

Auswahl weiterer spezifischer UEs

Zu Woche 32 liegen keine Auswertungen aller aufgetretenen UEs und SUEs nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) vor. In den nachgereichten Daten unterteilt der pU die Darstellung der aufgetretenen UEs und SUEs (gegliedert nach SOC und PT) in okulare und nicht-okulare UEs. Die okularen UEs teilt der pU nach Studienauge bzw. Begleitaug auf, sodass auch keine aggregierte Auswertung aller okularen UEs vorliegt. In diese unterteilte Darstellung gehen nur solche Ereignisse ein, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten auftraten. Dies hat zur Folge, dass man die aufgetretenen Ereignisse im Studien- bzw. Begleitaug nicht zusammenrechnen kann. Einzelne PTs bzw. SOC, die in der unterteilten Betrachtung bei weniger als 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind und somit nicht dargestellt wurden, könnten in der Summe (Studienauge + Begleitaug) jedoch diesen Grenzwert übersteigen und wären somit für die Auswahl spezifischer UEs relevant (z. B. trat das okulare UE „Bindehautblutung“ [PT] im Studienauge bei 17 (4,6 %) der Patientinnen und Patienten im Brolucizumabarm auf, im Afliberceptarm hingegen bei 8 (2,2 %) der Patientinnen und Patienten ($p = 0,065$). Im Begleitaug trat dieses PT anscheinend bei weniger als 10 Patientinnen und Patienten auf und wurde daher nicht dargestellt. Aber auch eine relativ geringe Ereignisanzahl (< 10) im Begleitaug könnte bei diesem PT dazu führen, dass sich bei gemeinsamer Betrachtung des Studien- und Begleitaugs ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt). Auch im Studienbericht liegen keine vollständigen Auswertungen zu den okularen UEs und SUEs vor. Für die Auswahl spezifischer UEs auf Basis der in der Studie aufgetretenen Ereignisse liegen daher keine geeigneten Daten vor. Unabhängig davon zeigen sich in der vom pU vorgelegten (getrennten und unvollständigen Darstellung) weder bei den okularen noch bei den nicht-okularen UEs und SUEs statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

2.2.2 Verzerrungspotential

Tabelle 5 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität	Bestkorrigierte Sehschärfe ^a	Gesundheitszustand (NEI VFQ-25, Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25)	SUEs	Abbruch wegen UEs	intraokulare Entzündungen ^b	schwerwiegende intraokulare Entzündungen ^c	Weitere spezifische UEs
TALON	N	N	H ^d	H ^e	H ^e	N	N	N	N	–

a. bezieht sich auf das Studienauge
b. inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss; operationalisiert als okulare UESI
c. inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss; operationalisiert als okulare SUEs
d. unklarer Anteil mittels LOCF ersetzter Werte
e. hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten (> 10 %)

H: hoch; LOCF: last observation carried forward; N: niedrig; NEI VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtmortalität sowie zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird jeweils als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe wird wegen des unklaren Anteils mittels Last Observation carried forward (LOCF) ersetzter Werte als hoch bewertet. Bis Woche 32 haben im Interventionsarm 8 % und im Kontrollarm 9 % der Patientinnen und Patient die Studie vorzeitig abgebrochen. Ob bzw. wie viele Werte darüber hinaus zu Woche 32 für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe fehlen bzw. ersetzt wurden, zu welchem Zeitpunkt für die Patientinnen und Patienten mit ersetzten Werten der letzte beobachtete Wert vorlag und ob dieser unbekannte Anteil fehlender Werte zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen ist, ist aus den Unterlagen des pU nicht ersichtlich.

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (NEI VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25) liegt ein hoher Anteil fehlender Werte vor (für die Responderanalysen knapp 30 % ohne relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen), der zu einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diese Endpunkte führt. Zudem bestehen diskrepante Angaben zwischen

dem Studienbericht und den vom pU nachgereichten Daten bezüglich der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Analysen eingehen. Laut Studienbericht lag im Interventionsarm für 278 Patientinnen und Patienten für den NEI VFQ-25 (Summenscore) ein Messwert zu Baseline und zu Woche 32 vor. Im Kontrollarm waren es 261 Patientinnen und Patienten. In die nachgereichten Responderanalysen zur Verbesserung des NEI VFQ-25 (Summenscore) zu Woche 32 gingen hingegen nur 266 bzw. 250 Patientinnen und Patienten ein. Insbesondere bei dem Endpunkt Gesundheitszustand (NEI VFQ-25, Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand), der die statistische Signifikanz knapp verfehlt hat (siehe Abschnitt 2.2.3), ist diese Diskrepanz problematisch.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in Abschnitt 2.1 beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der fachinformationskonformen Verabreichung von Brolucizumab grundsätzlich zunächst eingeschränkt. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Abbruch wegen UEs, intraokulare Entzündungen und schwerwiegende intraokulare Entzündungen ist jedoch aus dem Studienbericht ersichtlich, dass nur wenige Patientinnen und Patienten mit Ereignis in dem jeweiligen Endpunkt ein deutlich kürzeres Dosierungsintervall als 8 Wochen in der Erhaltungsphase (> 4 Tage Abweichung von 56 Tagen) erhielten. Zudem ist ersichtlich, dass deutliche Abweichungen in den meisten Fällen im Studienverlauf nur einmalig auftraten (siehe auch Anhang C). Die Ergebnisse bzw. beobachteten Effekte sind folglich nicht relevant von Patientinnen und Patienten beeinflusst, die im Brolucizumabarm in der Erhaltungsphase deutliche Abweichungen von der Fachinformation von Brolucizumab hatten. Auf Basis der vorliegenden Informationen können daher für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, okuläre UESI und okuläre SUEs maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Da bei dem Endpunkt Gesamtmortalität 1 von insgesamt 4 Ereignissen bei einem Patienten mit deutlich unterschrittenem Dosierungsintervall auftrat, kann für diesen Endpunkt maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe auch Anhang C). Auf Basis der vorliegenden Informationen können für die Endpunkte bestkorrigierte Sehschärfe, Gesundheitszustand (NEI VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25) aufgrund des hohen Verzerrungspotentials und der beschriebenen Unsicherheiten maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 6 und Tabelle 7 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Brolucizumab mit Aflibercept bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nAMD zusammen. Die Daten werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A dargestellt. Ergebnisse der Responderanalysen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
Endpunktkategorie					
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
TALON (Woche 32)					
Mortalität					
Gesamt mortalität	366	4 ^b (1,1)	368	0	9,05 [0,49; 167,47]; 0,045 ^c
Morbidität					
Bestkorrigierte Sehschärfe					
Verbesserung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben ^d	366	144 (39,3)	368	131 (35,6)	1,11 [0,92; 1,33]; 0,295
Verschlechterung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben ^d	366	22 (6,0)	368	26 (7,1)	0,85 [0,49; 1,47]; 0,564
Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben ^d (ergänzend dargestellt)	366	88 (24,0)	368	92 (25,0)	0,96 [0,75; 1,24]; 0,763
Verschlechterung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben ^d (ergänzend dargestellt)	366	16 (4,4)	368	18 (4,9)	0,89 [0,46; 1,73]; 0,738
NEI VFQ-25 ^e					
Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand, Verbesserung um ≥ 15 Punkte	266	47 (17,7)	250	61 (24,4)	0,72 [0,52; 1,02]; 0,062
Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand, Verschlechterung um ≥ 15 Punkte			Keine Daten vorhanden		
Nebenwirkungen					
UEs ^e (ergänzend dargestellt)	366	200 (54,6)	368	200 (54,3)	–
SUEs	366	39 (10,7)	368	31 (8,4)	1,26 [0,81; 1,98]; 0,305
Abbruch wegen UEs	366	18 (4,9)	368	3 (0,8)	6,03 [1,79; 20,31]; 0,004
intraokulare Entzündungen ^{f, g}	366	20 (5,5)	368	4 (1,1)	5,03 [1,74; 14,56]; < 0,001 ^c
schwerwiegende intraokulare Entzündungen ^{g, h}	366	8 (2,2)	368	2 (0,5)	4,02 [0,86; 18,81]; 0,057 ^c

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
a. Wald Test b. 2 Patientinnen und Patienten starben an Herzerkrankungen (Herzstillstand und akuter Myokardinfarkt) und 2 in Zusammenhang mit COVID-19. c. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [16]) d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme bzw. Abnahme der bestkorrigierten Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben (bzw. ergänzend dargestellt ≥ 15 ETDRS-Buchstaben) im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 32 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik. e. enthält Ereignisse der Grunderkrankung; in der vorliegenden Datensituation sind die Auswertungen jedoch verwertbar, da davon ausgegangen wird, dass die in die jeweilige Auswertung eingehenden erkrankungsbezogenen Ereignisse keine relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse haben f. inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss; operationalisiert als okulare UESI g. bezieht sich auf das Studienauge h. inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss; operationalisiert als okulare SUEs COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NEI VFQ-25: National Eye Institute Function Questionnaire-25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse					

Tabelle 7: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (mehrseitige Tabelle)

Studie	Brolucizumab			Aflibercept			Brolucizumab vs. Aflibercept
Endpunktkategorie	N ^{a, b}	Werte	Änderung	N ^{a, b}	Werte	Änderung	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
Endpunkt		Studien- beginn	zu Woche 32		Studien- beginn	zu Woche 32	
		MW (SD)	MW ^c (SD)		MW (SD)	MW ^c (SD)	
TALON							
Morbidität							
NEI VFQ-25 ^d							
Subskala Allgemeiner Gesundheitszu- stand					k. A.		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
NEI VFQ-25 ^d							
Summenscore	278	k. A.	4,09	261	k. A.	3,72	0,37 [-0,2; 0,9]; 0,193
Probleme mit Farbensehen	278	k. A.	1,78	258	k. A.	0,02	1,76 [-0,0; 3,5]
Abhängigkeit von Anderen	278	k. A.	2,71	261	k. A.	2,22	0,49 [-2,0; 3,0]
Fernsicht	278	k. A.	3,06	261	k. A.	3,78	-0,71 [-3,4; 2,0]
Probleme mit Autofahren	167	k. A.	4,92	164	k. A.	4,19	0,73 [-3,6; 5,1]
allgemeine Sehkraft	278	k. A.	7,94	261	k. A.	5,79	2,16 [-0,3; 4,6]
psychisches Befinden	278	k. A.	5,83	261	k. A.	6,79	-0,96 [-3,8; 1,8]
Nahsicht	278	k. A.	7,46	261	k. A.	5,86	1,60 [-1,4; 4,6]
Augenschmerzen	278	k. A.	3,55	261	k. A.	2,78	0,77 [-1,8; 3,4]
peripheres Sehen	277	k. A.	3,24	261	k. A.	2,00	1,24 [-1,6; 4,1]
Ausübung sozialer Rollen	278	k. A.	5,17	261	k. A.	4,30	0,88 [-2,8; 4,6]
soziale Funktionsfähigkeit	278	k. A.	1,99	261	k. A.	0,43	1,55 [-0,7; 3,8]
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b. Diskrepanz zwischen Angaben des nachgereichten Anhangs und Modul 5. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 5.							
c. Paarweises ANCOVA-Modell mit der Behandlung als festem Effektfaktor und dem entsprechenden Ausgangswert des Endpunkts als Kovariate.							
d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).							

Tabelle 7: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept (mehreseitige Tabelle)

Studie	Brolucizumab			Aflibercept			Brolucizumab vs. Aflibercept
Endpunktkategorie							
Endpunkt	N ^{a, b}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW ^c (SD)	N ^{a, b}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 32 MW ^c (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
ANCOVA: Analysis of Covariance; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung;							

Auf Basis der vorliegenden Informationen können für die Endpunkte Gesamtmortalität Abbruch wegen UEs und (schwerwiegende) intraokulare Entzündungen inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die Endpunkte Bestkorrigierte Sehschärfe, Gesundheitszustand (NEI VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25) können aufgrund des hohen Verzerrungspotentials und der beschriebenen Unsicherheiten maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brolucizumab. Dieses Ergebnis basiert auf insgesamt wenigen in der Studie beobachteten Ereignissen. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept.

Morbidität

Bestkorrigierte Sehschärfe

Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe (Responderanalyse zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (NEI VFQ-25, Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben über NEI VFQ-25, Subskala zum Allgemeinen Gesundheitszustand) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

NEI VFQ-25 (Summenscore)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Summenscore des NEI VFQ-25) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwerwiegende intraokulare Entzündungen (inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss)

Für die Endpunkte SUEs und schwerwiegende intraokulare Entzündungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt auf einen höheren oder geringeren Schaden von Brolucizumab gegenüber Aflibercept, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs und intraokulare Entzündungen (inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss)

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und intraokulare Entzündungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brolucizumab. Es ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept.

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. Männlich)
- Bestkorrigierte Sehschärfe (≤ 54 ETDRS-Buchstaben vs. 55–73 ETDRS-Buchstaben vs. ≥ 74 ETDRS-Buchstaben)

In den nachgereichten Unterlagen des pU und in Modul 5 liegen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu den okularen UESI keine Interaktionstests und Subgruppenanalysen vor.

Interaktionstests für die übrigen Endpunkte werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine relevanten Effektmodifikationen.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 8).

Bestimmung der Endpunktkategorie für Endpunkte zu Nebenwirkungen

Abbruch wegen UEs

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Aus den Angaben im Studienbericht geht hervor, dass im Brolucizumabarm 6 der insgesamt 18 UEs, die bis Woche 32 zum Abbruch der Therapie führten, SUEs waren. Für den Afliberceptarm ist auf Basis der Daten im Studienbericht davon auszugehen, dass 1 der 3 UEs, die zum Abbruch der Therapie führten, ein SUE war. Insgesamt sind somit weniger als die Hälfte (33 %) aller UEs, die zum Abbruch der Therapie führten, ein SUE. Der pU legt keine Einschätzung hinsichtlich des Schweregrads dieses Endpunkts vor.

Intraokulare Entzündungen (inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss)

Der Endpunkt intraokulare Entzündungen wird ebenfalls der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Aus den Angaben im Studienbericht geht hervor, dass 7 der 20 bis Woche 32 aufgetretenen okularen UESIs im Brolucizumabarm ein SUE waren. Für den Afliberceptarm waren 2 der 4 okularen UESIs ein SUE. Insgesamt sind somit weniger als die Hälfte (38 %) der okularen UESI ein SUE. Der pU legt keine Einschätzung hinsichtlich des Schweregrads dieses Endpunkts vor.

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Brolucizumab vs. Aflibercept (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Brolucizumab vs. Aflibercept Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität (Woche 32)		
Gesamtmortalität	1,1 vs. 0 RR: 9,05 [0,49; 167,47]; RR: 0,11 [0,01; 2,04] ^c p = 0,045 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität höherer Schaden, Ausmaß: gering ^d
Morbidität (Woche 32)		
bestkorrigierte Sehschärfe (Verbesserung um ≥ 10 ETDRS- Buchstaben)	39,3 vs. 35,6 RR: 1,11 [0,92;1,33]; p = 0,295	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
bestkorrigierte Sehschärfe (Verschlechterung um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben)	6,0 vs. 7,1 RR: 0,85 [0,49; 1,47]; p = 0,763	
Gesundheitszustand (NEI VFQ- 25, Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand; Verbesserung um ≥ 15 Punkte)	17,7 vs. 24,4 RR: 0,72 [0,52; 1,02]; p = 0,062	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (NEI VFQ- 25, Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand; Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	k. A.	
Gesundheitszustand (NEI VFQ- 25, Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand, stetige Auswertung)	k. A.	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 32)		
NEI VFQ-25 (Summenscore, stetige Auswertung)	4,09 vs. 3,72 MD: 0,37 [-0,2; 0,9]; p = 0,193	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen (Woche 32)		
SUEs	10,7 vs. 8,4 RR: 1,26 [0,81; 1,98]; p = 0,305	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Brolucizumab vs. Aflibercept (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Brolucizumab vs. Aflibercept Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Abbruch wegen UEs	4,9 vs. 0,8 RR: 6,03[1,79; 20,31]; RR: 0,17 [0,05; 0,56] ^c ; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
intraokulare Entzündungen	5,5 vs. 1,1 RR: 5,03 [1,74; 14,56]; RR: 0,20 [0,07; 0,57] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwerwiegende intraokulare Entzündungen	2,2 vs. 0,5 RR: 4,02 [0,86; 18,81]; p = 0,057	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich. Das Ausmaß wird als gering eingestuft. ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; NEI VFQ-25: National Eye Institute Function Questionnaire-25; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 9 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 9: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept

Positive Effekte	Negative Effekte
–	Mortalität ▪ Gesamtmortalität Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ intraokulare Entzündungen (inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine Daten zur Verschlechterung vor. Für die Auswahl weiterer spezifischer UEs liegen keine geeigneten Daten vor.	
UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes. Für die Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil für Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept mit geringem Ausmaß. Es traten jedoch nur wenige Ereignisse auf: 4 Todesfälle im Interventionsarm (2 Patientinnen und Patienten starben an Herzerkrankungen und 2 in Zusammenhang mit COVID-19). Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und intraokulare Entzündungen (inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss) zeigt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß.

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse, führen die negativen Effekte zur Ableitung eines geringeren Nutzens.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nAMD ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Brolucizumab gegenüber Aflibercept.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen und Daten führen dazu, dass die Studie TALON für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann und ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Brolucizumab aus der Dossierbewertung A23-101:

Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Brolucizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-101 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 10: Brolucizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration	Ranibizumab oder Aflibercept	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brolucizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 01.02.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-101>.
2. Novartis Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht 1695: Brolucizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1005/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Novartis Pharma. Anhang zur Stellungnahme, Nachreichung von Ergebnissen zur TALON-Studie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1005/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Novartis Pharma. Anlage III - Anhang zur Stellungnahme, Nachreichung weiterer Informationen nach mündlicher Anhörung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1005/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Novartis Pharma. Brolucizumab; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1005/#dossier>.
6. Novartis Pharma. Beovu 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Beovu 120 mg/ml Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 26.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Novartis Pharma. A 64-week, two-arm, randomized, double-masked, multicenter, phase IIIb study assessing the efficacy and safety of brolucizumab 6 mg compared to aflibercept 2 mg in a treat-to-control regimen in patients with neovascular age-related macular degeneration (TALON); study CRTH258A230; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brolucizumab (neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-23_brolucizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.

9. Bayer. Eylea 40 mg/ml, Injektionslösung in einer Durchstechflasche [online]. 2023 [Zugriff: 26.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Leitlinie Nr. 21, Altersabhängige Makuladegeneration AMD [online]. 2023 [Zugriff: 08.04.2024]. URL: https://www.dog.org/wp-content/uploads/2023/12/Leitlinie-Nr.-21-Altersabhaengige-Makuladegeneration-AMD_final.pdf.
11. Chakravarthy U, Armendariz BG, Fauser S. 15 years of anti-VEGF treatment for nAMD: success or failure or something in between? Eye (Lond) 2022; 36(12): 2232-2233. <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02153-9>.
12. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. Eye (Lond) 2015; 29(6): 721-731. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.48>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocriplasmin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2013 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a13-20_ocriplasmin_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocriplasmin (vitreomakuläre Traktion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-68_ocriplasmin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
15. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol 2001; 119(7): 1050-1058. <https://doi.org/10.1001/archopht.119.7.1050>.
16. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOC / PT), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Brolucizumab N = 366	Aflibercept N = 368
TALON		
Gesamtrate okulare UEs Studienneuge	107 (29)	96 (26)
Eye disorders	100 (27)	87 (24)
Conjunctival haemorrhage	17 (5)	8 (2)
Dry eye	6 (2)	14 (4)
Eye pain	12 (3)	10 (3)
Visual acuity reduced	13 (4)	13 (4)
Vitreous floaters	10 (3)	4 (1)
Gesamtrate okulare UEs Begleitaue	46 (13)	65 (18)
Eye disorders	42 (12)	59 (16)
Dry eye	4 (1)	11 (3)
Neovascular age-related macular degeneration	12 (3)	12 (3)
Gesamtrate nicht-okulare UEs	149 (41)	142 (39)
Cardiac disorders	14 (4)	6 (2)
Gastrointestinal disorders	20 (6)	12 (3)
General disorders and administration site conditions	7 (2)	10 (3)
Infections and infestations	45 (12)	48 (13)
Injury, poisoning and procedural complications	21 (6)	23 (6)
Investigations	12 (3)	10 (3)
Metabolism and nutrition disorders	16 (4)	21 (6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	25 (7)	24 (7)
Nervous system disorders	23 (6)	27 (7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (3)	6 (2)
Vascular disorders	20 (6)	19 (5)
Hypertension	13 (4)	14 (4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Der pU stellt die aufgetretenen Ereignisse jedoch getrennt nach Studienneuge und Begleitaue dar (siehe Abschnitt 2.2.1) b. MedDRA-Version 24.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Nachreichung des pU übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 12: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Brolucizumab N = 366	Aflibercept N = 368
TALON		
Gesamtrate nicht-okulare SUEs^b	31 (9)	29 (8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Der pU stellt die aufgetretenen Ereignisse jedoch getrennt nach Studienauge und Begleitaug dar (siehe Abschnitt 2.2.1) b. Für SUEs erfüllten keine SOC's und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes		

Tabelle 13: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Brolucizumab N = 366	Aflibercept N = 368
TALON		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	18 (4,9)	3 (0,8)
Cardiac disorders	1 (0,3)	0 (0)
Cardiac arrest	1 (0,3)	0 (0)
Eye disorders	15 (4,1)	1 (0,3)
Eye inflammation	1 (0,3)	0 (0)
Iridocyclitis	1 (0,3)	0 (0)
Ocular myasthenia	1 (0,3)	0 (0)
Retinal artery occlusion	3 (0,8)	0 (0)
Retinal occlusive vasculitis	2 (0,5)	0 (0)
Retinal vascular occlusion	1 (0,3)	0 (0)
Retinal vasculitis	1 (0,3)	0 (0)
Retinal vein occlusion	0 (0)	1 (0,3)
Uveitis	3 (0,8)	0 (0)
Vitritis	2 (0,5)	0 (0)
Infections and infestations	2 (0,5)	1 (0,3)
COVID-19	1 (0,3)	0 (0)
Endophthalmitis	1 (0,3)	0 (0)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	0 (0)	1 (0,3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0)	1 (0,3)
Pancreatic carcinoma	0 (0)	1 (0,3)
a. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Unterlagen des pU übernommen		
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 14: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Brolucizumab vs. Aflibercept

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Brolucizumab		Aflibercept		Brolucizumab vs. Aflibercept
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
TALON (Woche 32)					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
NEI VFQ-25 ^b (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)					
Summenscore	266	31 (11,7)	250	35 (14,0)	0,83 [0,53; 1,31]; 0,426
Probleme mit Farbensehen	263	26 (9,9)	245	19 (7,8)	1,27 [0,72; 2,24]
Abhängigkeit von Anderen	266	35 (13,2)	250	41 (16,4)	0,80 [0,53; 1,22]
Fernsicht	266	62 (23,3)	250	62 (24,8)	0,94 [0,69; 1,28]
Probleme mit Autofahren	151	44 (29,1)	149	38 (25,5)	1,14 [0,79; 1,65]
allgemeine Sehkraft	266	116 (43,6)	250	96 (38,4)	1,14 [0,92; 1,40]
psychisches Befinden	266	64 (24,1)	250	62 (24,8)	0,97 [0,72; 1,31]
Nahsicht	266	89 (33,5)	250	95 (38,0)	0,88 [0,70; 1,11]
Augenschmerzen	266	44 (16,5)	250	38 (15,2)	1,09 [0,73; 1,62]
peripheres Sehen	262	54 (20,6)	250	50 (20,0)	1,03 [0,73; 1,45]
Ausübung sozialer Rollen	266	64 (24,1)	250	54 (21,6)	1,11 [0,81; 1,53]
soziale Funktionsfähigkeit	266	30 (11,3)	250	22 (8,8)	1,28 [0,76; 2,16]
a. Wald Test					
b. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme der NEI VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand bzw. des Summenscores um ≥ 15 Punkte (≥ 15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn zu Woche 32 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität.					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NEI VFQ-25: National Eye Institute Function Questionnaire-25; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Anhang C Anzahl Patientinnen und Patienten mit deutlich kürzeren Dosierungsintervall als 8 Wochen und Ereignis in den Endpunkten Gesamtmortalität, Abbruch wegen UEs und (schwerwiegenden) intraokularen Entzündungen

Tabelle 15: Anzahl Patientinnen und Patienten mit deutlich kürzeren Dosierungsintervall im Brolucizumabarm

Studie Endpunktkategorie	Brolucizumab	Patientinnen und Patienten mit einem deutlich kürzeren Dosierungsintervall als 8 Wochen in der Erhaltungsphase und Ereignis im jeweiligen Endpunkt ^a	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Gesamtpopulation N = 366		
TALON (Woche 32)		n	Anzahl Tage des/der deutlich kürzeren Dosierungsintervall(e)
Gesamtmortalität	4 (1,1)	1	42 Tage
Abbruch wegen UEs	18 (4,9)	1	28, 25, 35 Tage
intraokuläre Entzündungen ^{b, c}	20 (5,5)	3	46 Tage
			31 Tage
			28, 25, 35 Tage
schwerwiegende intraokuläre Entzündungen ^{c, d}	8 (2,2)	1	28, 28 Tage
a. Bei den restlichen Patientinnen und Patienten mit Ereignis, wurde das Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase maximal um 4 Tage unterschritten (52 Tage statt 56). b. inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss; operationalisiert als okulare UESI c. bezieht sich auf das Studienauge d. inklusive Endophthalmitis und retinaler Gefäßverschluss; operationalisiert als okulare SUEs n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse			