

Zusammenfassung der Studienergebnisse
Eine klinische Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und des Sicherheitsprofils von Brolucizumab mit Aflibercept bei Patienten mit Sehbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems, das durch einen Zentralvenenverschluss der Netzhaut entstanden ist

Studiencode: CRTH258C2302

Vielen Dank!



Diese Studie wurde von Novartis als Sponsor in Auftrag gegeben und finanziert. Es ist wichtig, allen Studienteilnehmern und Interessierten Zugang zu den Ergebnissen dieser Studie zu ermöglichen.

Wir möchten uns ganz herzlich bei allen Studienteilnehmern bedanken, die an der klinischen Studie zu dem Medikament Brolucizumab, auch RTH258 genannt, teilgenommen haben. Sie und alle anderen Studienteilnehmer haben dazu beigetragen, dass neue Erkenntnisse darüber gewonnen werden konnten, wie Brolucizumab bei Personen mit Makulaödem, das durch einen Zentralvenenverschluss der Netzhaut entstanden ist, wirkt.

Die vorliegende Zusammenfassung bezieht sich nur auf die Ergebnisse einer einzelnen klinischen Studie. Andere klinische Studien können zu anderen Ergebnissen kommen.



Wenn Sie Fragen zu den Ergebnissen dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Studienarzt oder das

Wie lange dauerte diese Studie?

Die Studie begann im Juli 2019 und endete im Juli 2021. Die Gesamtdauer der Studie von der Aufnahme des ersten Teilnehmers bis zum Abschluss des letzten Teilnehmers betrug etwa 2 Jahre. Ein einzelner Teilnehmer konnte bis zu 18 Monate lang an der Studie teilnehmen.

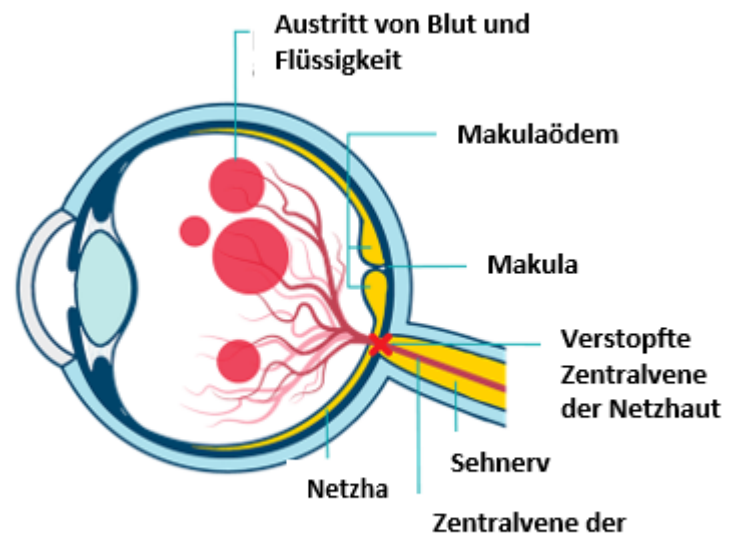
Die Überprüfung von Daten zur Sicherheit aus einer früheren Studie (CRTH258AUS04) mit denselben Medikamenten ergab eine erhöhte Häufigkeit gesundheitlicher Probleme* im Zusammenhang mit Brolicizumab (auch RTH258 genannt). Eine ähnliche Häufigkeit gesundheitlicher Probleme wurde auch während dieser Studie festgestellt, so dass die Studie aufgrund von Sicherheitsbedenken vorzeitig beendet wurde. Nach Studienende wurde ein Bericht über die Studienergebnisse verfasst. Die vorliegende Zusammenfassung basiert auf diesem Bericht.

** Gesundheitliche Probleme, die im Rahmen klinischer Studien auftreten, werden als „unerwünschte Ereignisse“ bezeichnet. Ein unerwünschtes Ereignis ist ein ungewolltes Anzeichen, Symptom oder eine Erkrankung, das/die bei Teilnehmern während einer Studie auftritt.*

Warum war diese Studie notwendig?

Es wurde nach einer besseren Möglichkeit zur Behandlung des durch einen Zentralvenenverschluss der Netzhaut (ZVV) bedingten Makulaödems gesucht. ZVV ist eine Erkrankung des Auges, die die „Hauptvene“ (Zentralvene) der Netzhaut (Retina) betrifft. Die Netzhaut ist eine dünne Gewebeschicht am Augenhintergrund, die Bilder an das Gehirn sendet. ZVV wird häufig bei Menschen mit lebensstilbedingten Erkrankungen, wie z. B. Bluthochdruck, beobachtet. Die Entwicklung eines Makulaödems ist die häufigste Ursache für eine Beeinträchtigung des Sehvermögens bei Personen mit ZVV. Bei einem Makulaödem kommt es zu einer Schwellung der Makula mit Austritt von Flüssigkeit aus den beschädigten Blutgefäßen der Netzhaut. Bei der Makula handelt es sich um einen Bereich in der Mitte der Netzhaut, der uns scharfes, klares Sehen ermöglicht.

Derzeit kann das ZVV-bedingte Makulaödem mit Medikamenten wie Aflibercept oder Ranibizumab behandelt werden. Aflibercept ist zur Behandlung des ZVV-bedingten Makulaödems zugelassen. Diese Medikamente blockieren ein Protein (Eiweißstoff) namens vaskulärer endothelialer



Source: preventblindness.org

Wachstumsfaktor (VEGF), das ein abnormales Wachstum und eine Undichtigkeit der Blutgefäße am Augenhintergrund verursacht. Eine andere Behandlungsmöglichkeit ist die Laserbehandlung, mit der die Undichtigkeit der Blutgefäße beseitigt werden kann.

Arzneimittel	Ausgesprochen wie
<i>Brolucizumab</i>	<i>BRO-lu-TSIZ-umab</i>
<i>Aflibercept</i>	<i>a-FLI-ber-tsept</i>

Das Studienmedikament Brolucizumab (RTH258) ist für die Behandlung von feuchter altersbedingter Makuladegeneration sowie von diabetischem Makulaödem zugelassen. Im Rahmen dieser Studie wurden die Wirkungen von Brolucizumab (RTH258) mit Aflibercept verglichen, um festzustellen, ob diese beiden Medikamente bei Personen mit ZVV-bedingtem Makulaödem zu einer vergleichbaren Linderung der Symptome führen.

Wer nahm an dieser Studie teil?

Die Teilnehmer konnten unter folgenden Voraussetzungen in die Studie aufgenommen werden:

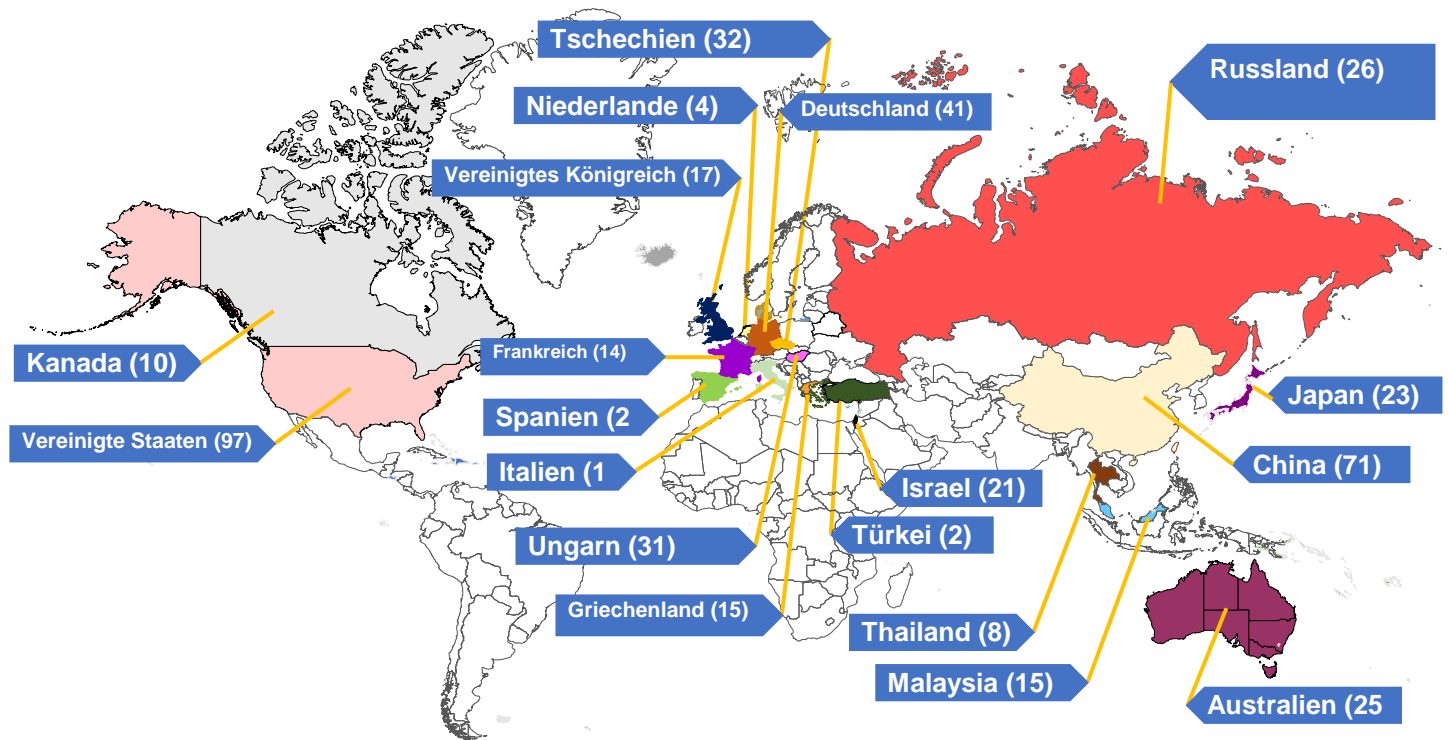
- Alter: mindestens 18 Jahre,
- Sehbeeinträchtigung infolge eines ZVV-bedingten Makulaödems, die vor der Studienteilnahme nicht länger als 6 Monate bestand
- Fähigkeit, im Sehtest zwischen 23 bis 78 Buchstaben lesen zu können
- Keine anderen Augenkrankheiten

Insgesamt nahmen 635 Patienten aus 19 Ländern an dieser Studie teil.

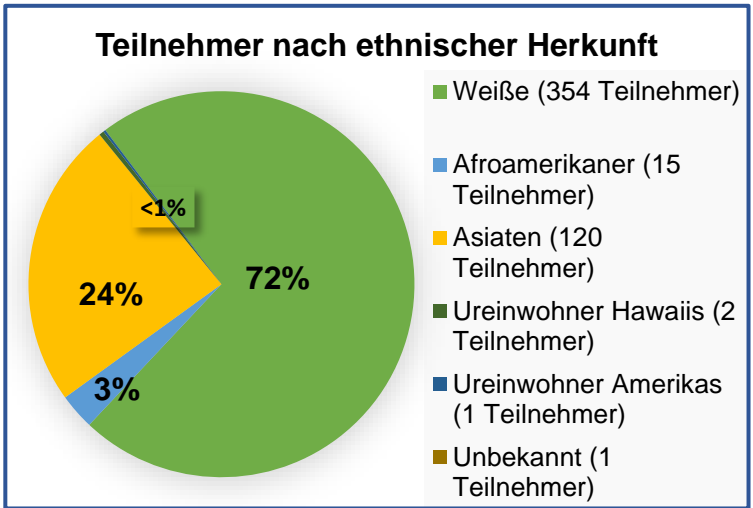
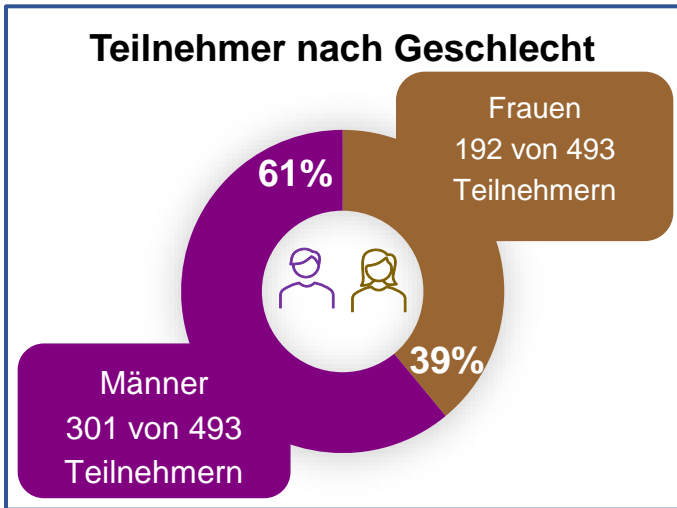
Von diesen wurden 493 Teilnehmer mithilfe eines Computersystems nach dem Zufallsprinzip Behandlungsgruppen zugewiesen; dabei erhielten alle Teilnehmer eine Behandlung. Diese Verfahrensweise wird als Randomisierung bezeichnet. Dabei wird jeder Teilnehmer einer beliebigen Gruppe zugewiesen, und eine gleichmäßige Verteilung wird sichergestellt.

Die Teilnehmer waren zwischen 22 und 92 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt der Teilnehmer lag bei



Anzahl der Studienteilnehmer pro Land



64 Jahren. Die meisten Teilnehmer waren Männer (61 %) und die Mehrheit der Teilnehmer war weiß (72 %).



Welche Behandlungen erhielten die Teilnehmer?

Prüfmedikament		Vergleichsmedikament	
	Die Teilnehmer erhielten insgesamt 6 Mal (alle 4 Wochen über 20 Wochen) eine Injektion mit 6 Milligramm (mg) Brolucizumab in das Auge verabreicht, gefolgt von einer individuellen flexiblen Behandlung* über 48 Wochen ab Woche 24.		Die Teilnehmer erhielten insgesamt 6 Mal (alle 4 Wochen über 20 Wochen) eine Injektion mit 2 mg Aflibercept in das Auge verabreicht, gefolgt von einer individuellen flexiblen Behandlung* über 48 Wochen ab Woche 24.

**Individuelle flexible Behandlung* bedeutete, dass nach 20 Behandlungswochen,

- wenn sich die Erkrankung des Teilnehmers nicht stabilisiert hatte, der Teilnehmer weiterhin alle 4 Wochen eine Injektion mit Brolucizumab bzw. Aflibercept erhielt.
- wenn sich die Erkrankung des Teilnehmers stabilisiert hatte, die Behandlung mit Brolucizumab bzw. Aflibercept abgesetzt wurde.

Was geschah während der Studie?



Vor der Behandlung

Es wurde geprüft, ob die Teilnehmer an der Studie teilnehmen konnten.
Weder die Teilnehmer noch die Studienärzte oder das Studienpersonal wussten, welche Behandlung die Teilnehmer erhielten.



Bis zu
4 Wochen
vor der
Behandlung



Während der Behandlung

Die geeigneten Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für die Teilnehmer gleich hoch war, entweder Brolucizumab oder Aflibercept zu erhalten:



- **Brolucizumab: 247** Teilnehmer sollten insgesamt 6 Mal (alle 4 Wochen über 20 Wochen) eine Injektion mit 6 mg Brolucizumab in ein Auge verabreicht bekommen, gefolgt von einer individuellen flexiblen Behandlung über 48 Wochen ab Woche 24 bis Woche 72.
- **Aflibercept: 246** Teilnehmer sollten insgesamt 6 Mal (alle 4 Wochen über 20 Wochen) eine Injektion mit 2 mg Aflibercept in ein Auge verabreicht bekommen, gefolgt von einer individuellen flexiblen Behandlung über 48 Wochen ab Woche 24 bis Woche 72.

Eine Definition von „individueller flexibler Behandlung“ ist auf Seite 2 unter „Welche Behandlungen erhielten die Studienteilnehmer?“ zu finden.



Bis zu
72 Wochen



Nach der Behandlung

Nach Woche 72 wurde der Gesundheitszustand der Teilnehmer überwacht.



Bis zu
4 Wochen
nach der
letzten Dosis

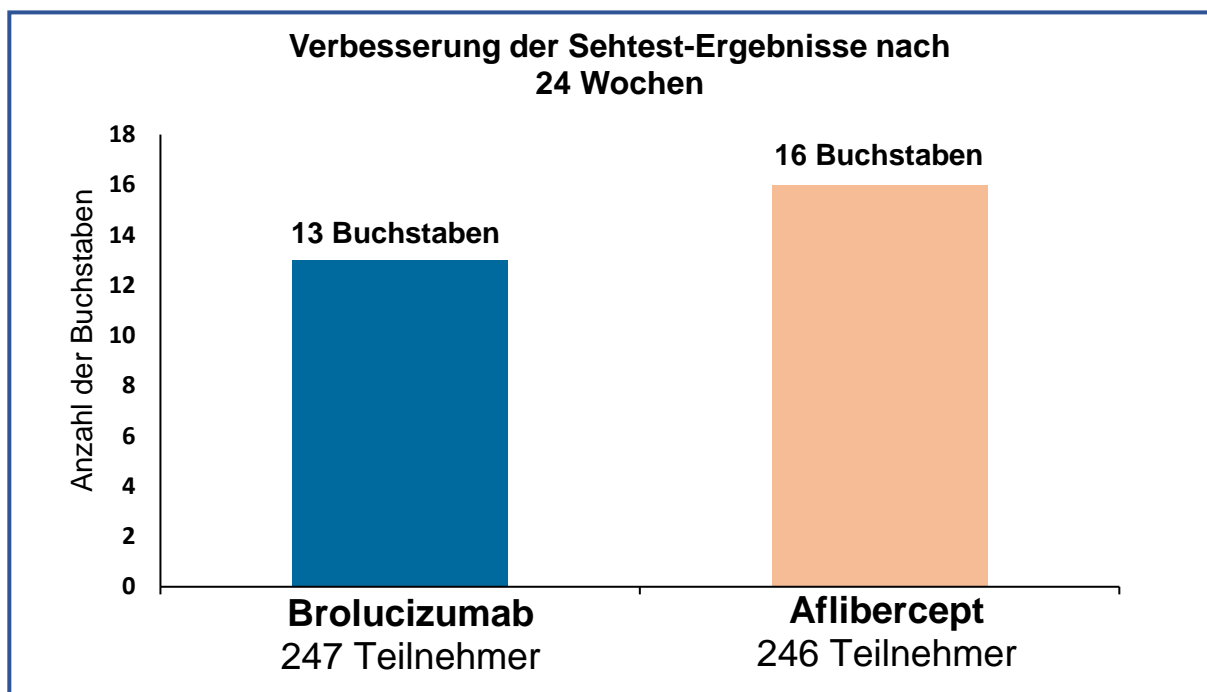
Zu welchen wesentlichen Ergebnissen kam die Studie?



Haben sich die Sehtest-Ergebnisse bei den Teilnehmern mit Brolucizumab-Behandlung im Vergleich zu denjenigen mit Aflibercept nach 24 Behandlungswochen auf vergleichbare Weise verbessert?

Um diese Frage zu beantworten, wurde die Sehkraft des behandelten Auges nach der Behandlung gemessen. Dafür wurde die Anzahl der Buchstaben berechnet, die die Teilnehmer vor und nach der Behandlung lesen konnten, um zu sehen, ob sie in Woche 24 mehr Buchstaben lesen konnten. Es wurde eine Augenuntersuchung durchgeführt, die als „bestkorrigierte Sehschärfe“ (BKSS) bezeichnet wird. BKSS bezeichnet die bestmögliche Sehschärfe, die ein Auge mithilfe von Korrekturgläsern erreichen kann.

Bis Woche 24 verbesserte sich das durchschnittliche Sehtest-Ergebnis bei den Teilnehmern, die Brolucizumab erhielten, um 13 Buchstaben. Bei Teilnehmern, die Aflibercept erhielten, verbesserte sich das Sehtest-Ergebnis um 16 Buchstaben. Das heißt, die Verbesserung des Sehtest-Ergebnisses war bei Teilnehmern, die Brolucizumab erhielten, geringer als bei Teilnehmern, die Aflibercept erhielten.



Welche gesundheitlichen Probleme traten bei den Teilnehmern während der Studie auf?

Gesundheitliche Probleme, die im Rahmen klinischer Studien auftreten, werden als „unerwünschte Ereignisse“ bezeichnet.

Es bedarf vieler Untersuchungen, um herauszufinden, ob ein Medikament ein unerwünschtes Ereignis verursacht. Während einer Studie werden alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert, unabhängig davon, ob diese durch das Studienmedikament hervorgerufen wurden oder nicht. Bei der Untersuchung neuer Medikamente werden daher alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert, die bei Teilnehmern auftreten.

In diesem Abschnitt sind die unerwünschten Ereignisse, die während dieser Studie auftraten, zusammengefasst. Weitere Informationen zu allen unerwünschten Ereignissen, die in dieser Studie auftraten, finden Sie auf den Websites, die am Ende dieser Zusammenfassung aufgeführt sind.

Bei wie vielen Teilnehmern traten unerwünschte Ereignisse auf?

Im Rahmen dieser Studie sollte zwischen okularen unerwünschten Ereignissen (unerwünschte Ereignisse am Auge) und nicht-okularen unerwünschten Ereignissen (unerwünschte Ereignisse, die nicht am Auge auftreten) unterschieden werden.

Die Anzahl der Teilnehmer mit okularen unerwünschten Ereignissen ist in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:



Ein unerwünschtes Ereignis ist jede(s) ungewollte Anzeichen, Symptom oder Krankheit, das/die bei Teilnehmern während einer Studie auftritt.

Ein unerwünschtes Ereignis wird als „schwerwiegend“ angesehen, wenn es lebensbedrohlich ist, anhaltende Probleme verursacht oder eine Versorgung des Teilnehmers im Krankenhaus erforderlich macht. Diese unerwünschten Ereignisse können durch das Studienmedikament verursacht worden sein oder auch nicht.

Anzahl der Teilnehmer (%) mit okularen unerwünschten Ereignissen				
Kategorie	Brolucizumab (von 247 Teilnehmern)		Aflibercept (von 246 Teilnehmern)	
	Behandeltes Auge	Unbehandeltes Auge	Behandeltes Auge	Unbehandeltes Auge
Mindestens 1 okulares unerwünschtes Ereignis	111 (45 %)	43 (17 %)	89 (36 %)	36 (15 %)
Mindestens 1 schwerwiegendes okulares unerwünschtes Ereignis	8 (3 %)	1 (<1 %)	2 (1 %)	1 (<1 %)
Behandlungsabbruch aufgrund eines okularen unerwünschten Ereignisses	10 (4 %)	-	4 (2 %)	-

Die Anzahl der Teilnehmer mit nicht-okularen unerwünschten Ereignissen ist in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

Anzahl der Teilnehmer (%) mit nicht-okularen unerwünschten Ereignissen		
Kategorie	Brolucizumab (von 247 Teilnehmern)	Aflibercept (von 246 Teilnehmern)
Mindestens 1 nicht-okulares unerwünschtes Ereignis	119 (48 %)	117 (48 %)
Mindestens 1 schwerwiegendes nicht-okulares unerwünschtes Ereignis	29 (12 %)	17 (7 %)
Behandlungsabbruch aufgrund eines nicht-okularen unerwünschten Ereignisses	5 (2 %)	2 (1 %)
Tod	2 (1 %)	1 (<1 %)

Was waren die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse?

Schwerwiegende okuläre unerwünschte Ereignisse

Die häufigsten schwerwiegenden okulären unerwünschten Ereignisse am behandelten Auge (mindestens 2 Teilnehmer) und am unbehandelten Auge (mindestens 1 Teilnehmer) sind auf der nächsten Seite aufgeführt:

Anzahl der Teilnehmer (%) mit den häufigsten schwerwiegenden okulären unerwünschten Ereignissen				
	Brolucizumab (von 247 Teilnehmern)		Aflibercept (von 246 Teilnehmern)	
	Behandeltes Auge	Unbehandeltes Auge	Behandeltes Auge	Unbehandeltes Auge
Trübung des Auges (Katarakt)	0	0	1 (<1 %)	1 (<1 %)
Bildung einer dünnen Gewebeschicht auf der Oberfläche der Netzhaut (epiretinale Membran)	0	1 (<1 %)	0	0
Mangelnde Sauerstoffversorgung des Augenhintergrundes (retinaler Arterienverschluss)	2 (1 %)	0	0	0
Schwellung des retinalen Blutgefäßes (retinale Vaskulitis)	2 (1 %)	0	0	0

Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse

Die häufigsten schwerwiegenden nicht-okularen unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 2 Teilnehmern einer Gruppe auftraten, sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

Anzahl der Teilnehmer (%) mit den häufigsten schwerwiegenden nicht-okularen unerwünschten Ereignissen		
	Brolucizumab (von 247 Teilnehmern)	Aflibercept (von 246 Teilnehmern)
Abnorme „Ballonbildung“ in Blutgefäßen (Aneurysma)	2 (1 %)	0
COVID-19-Infektion (COVID-19)	4 (2 %)	2 (1 %)
Infektion der Lunge aufgrund von COVID-19-Infektion (COVID-19-bedingte Lungenentzündung)	2 (1 %)	0

Was waren die häufigsten nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse?

Nicht schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse

Die häufigsten nicht schwerwiegenden okularen unerwünschten Ereignisse am behandelten Auge (mindestens 5 %; 5 von 100 Teilnehmern) und am unbehandelten Auge (mindestens 2 %, 2 von 100 Teilnehmern) sind auf der nächsten Seite aufgeführt:

Anzahl der Teilnehmer (%) mit den häufigsten nicht schwerwiegenden okularen unerwünschten Ereignissen				
	Brolucizumab (von 247 Teilnehmern)		Aflibercept (von 246 Teilnehmern)	
	Behandeltes Auge	Unbehandeltes Auge	Behandeltes Auge	Unbehandeltes Auge
Blutflecken auf dem weißen Teil des Auges (Bindehautblutung)	16 (6 %)	0	11 (4 %)	0
Schädigung eines Nervs am Augenhintergrund (Glaukom)	5 (2 %)	5 (2 %)	5 (2 %)	5 (2 %)
Abnahme des Sehvermögens (verminderte Sehschärfe)	22 (9 %)	0	9 (4 %)	0
Trockenheit des Auges	6 (2 %)	5 (2 %)	6 (2 %)	5 (2 %)
Anstieg des Drucks der Flüssigkeit im Auge (erhöhter Augeninnendruck)	10 (4 %)	0	13 (5 %)	0
Verschlechterung des Makulaödems (Makulaödem)	18 (7 %)	0	11 (4 %)	0

Nicht schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse

Die häufigsten nicht schwerwiegenden nicht-okularen unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 3 % der Teilnehmer (3 von 100) einer Gruppe auftraten, sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

Anzahl der Teilnehmer (%) mit den häufigsten nicht schwerwiegenden nicht-okularen unerwünschten Ereignissen		
	Brolucizumab (von 247 Teilnehmern)	Aflibercept (von 246 Teilnehmern)
Erkältung (Nasopharyngitis)	8 (3 %)	6 (2 %)
Kopfschmerzen	3 (1 %)	8 (3 %)
Bluthochdruck (Hypertonie)	19 (8 %)	10 (4 %)
Gelenkschmerzen (Arthralgie)	9 (4 %)	7 (3 %)

Wie viele Teilnehmer brachen die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund unerwünschter Ereignisse ab?

Okulare unerwünschte Ereignisse

Während der Studie brachen 10 von 247 Teilnehmern (4 %) in der Brolucizumab-Gruppe und 4 von 246 Teilnehmern (2 %) in der Aflibercept-Gruppe die Behandlung mit den Studienmedikamenten aufgrund eines okularen unerwünschten Ereignisses ab am behandelten Auge ab. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikamente führten, waren **Schwellung des retinalen Blutgefäßes** (retinale Vaskulitis), **Entzündung des farbigen Teils des Auges** (Iridozyklitis) und **Entzündung der mittleren Augenhaut – der Uvea** (Uveitis).

Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse

Während der Studie beendeten 5 von 247 (2 %) Teilnehmern die Behandlung mit Brolucizumab vorzeitig aufgrund von **Erkrankungen des Herzens** (hypertensive Herzkrankheit), **plötzlichem Verlust des Gehörsinns** (plötzlicher Hörverlust), **Infektion der Lunge infolge von COVID-19** (COVID-19-bedingte Lungenentzündung), **einer Krebsart der weißen Blutkörperchen** (Waldenströms Makroglobulinämie), **Blutungen im Gehirn** (Hirnblutung).

2 von 246 (1 %) Teilnehmern beendeten die Behandlung mit Aflibercept vorzeitig aufgrund einer **COVID-19-Infektion** (COVID-19) und **einer bestimmten Krebsart des krankheitsbekämpfenden Immunsystems** (diffuses großzelliges B-Zell- Lymphom).

Inwiefern war diese Studie nützlich?

Die Studie lieferte neue Erkenntnisse über die Wirkungen und Sicherheit (Unbedenklichkeit) von Brolucizumab bei Teilnehmern mit ZVV-bedingtem Makulaödem.

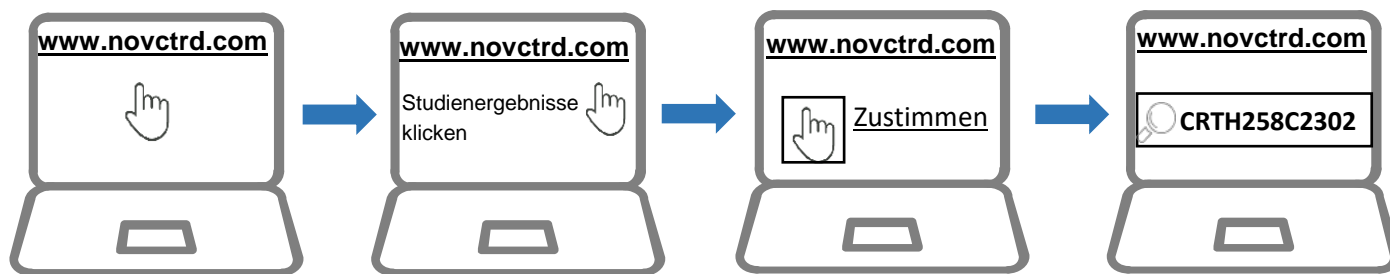
Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass die Verbesserung des Sehvermögens bei Teilnehmern, die Brolucizumab erhielten, geringer war als bei Teilnehmern die Aflibercept erhielten. Diese Studie wurde vorzeitig beendet, da in einer anderen Studie (CRTH258AUS04) eine erhöhte Häufigkeit gesundheitlicher Probleme im Zusammenhang mit Brolucizumab (RTH258) festgestellt wurde, die sich auch in dieser Studie bestätigte.

Wenn Sie Fragen zu den Ergebnissen dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Studienarzt oder das Studienpersonal Ihres Studienzentrums.

Wo finde ich weitere Informationen zu dieser Studie?

Nähere Informationen zu den Ergebnissen und unerwünschten Ereignissen dieser Studie finden Sie in der wissenschaftlichen Zusammenfassung der Ergebnisse auf der englischsprachigen Website (www.novctrd.com).

Bitte gehen Sie wie folgt vor:



Weitere Informationen zu dieser Studie finden Sie auch auf den folgenden englischsprachigen Webseiten:

- www.clinicaltrials.gov Geben Sie die CT-Nummer NCT03810313 in das Suchfeld ein.
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search> Geben Sie die EudraCT-Nummer 2018-001788-21 in das Suchfeld ein.

Vollständiger Studientitel: Eine 18-monatige, zweiarmige, randomisierte doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept bei erwachsenen Patienten mit Sehbeeinträchtigung aufgrund eines durch einen retinalen Zentralvenenverschluss bedingten Makulaödems (RAVEN)

Vielen Dank!

Wir möchten uns ganz herzlich für Ihre Teilnahme an der Studie bedanken. Als Teilnehmer an einer klinischen Studie gehören Sie zu einer großen Gemeinschaft von Patienten weltweit. Sie haben dabei geholfen, wichtige medizinische Fragestellungen zu beantworten und neue medizinische Behandlungen zu erproben.



Novartis ist ein weltweit tätiges Gesundheitsunternehmen mit Sitz in der Schweiz, das Lösungen für die sich verändernden Bedürfnisse von Patienten auf der ganzen Welt anbietet.

1-888-669-6682 (US); +41-61-324-1111 (EU); www.novartisclinicaltrials.com