

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Aflibercept (Eylea®)

Bayer Vital GmbH

Modul 4 B

*Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems
infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV)
bei Erwachsenen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis.....	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.1.1 Wirksamkeitsendpunkte	24
4.1.2 Sicherheit und Verträglichkeit.....	32
4.2 Methodik	38
4.2.1 Fragestellung	38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	43
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	46
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	46
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	48
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	50
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	52
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	52
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	54
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	62
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	67
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	71
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	77
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	82
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	101
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	103
4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT	103
4.3.1.3.1.1 Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 Buchstaben nach 24 Wochen – RCT.....	104
4.3.1.3.1.2 Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen – RCT.....	114

4.3.1.3.1.3	Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen – RCT.....	126
4.3.1.3.1.4	Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Studienverlauf.....	137
4.3.1.3.1.5	Meta-Analyse – Integrierte Analyse der Studien COPERNICUS und GALILEO.....	168
4.3.1.3.1.6	Subgruppenanalysen – RCT.....	196
4.3.1.3.1.7	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	251
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	259
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	259
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	259
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	259
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	260
4.3.2.1.3.1	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	260
4.3.2.1.3.2	Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	267
4.3.2.1.3.3	Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	275
4.3.2.1.3.4	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	281
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	282
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	282
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	282
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	283
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	283
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	284
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	284
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	285
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	285
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	285
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	285
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	286
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	286
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	289
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	289
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	290
4.4.2.1	Beschreibung des Zusatznutzens von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab.....	292
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	294
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	295
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	296
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	296

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	297
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	297
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	298
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	299
4.7 Referenzliste.....	301
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	305
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	315
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	317
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	319
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	320
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	321
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	391

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse der Analyse – Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen.....	24
Tabelle 4-2: Ergebnisse der Analyse – Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen.....	27
Tabelle 4-3: Ergebnisse der Analyse – Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen	30
Tabelle 4-4: Übersicht der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienselektion	45
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	83
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	85
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: demographische Charakteristika und Charakteristika zu Studienbeginn (FAS).....	95
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Baseline-Charakteristika der Grunderkrankung im Studienauge (FAS)	98
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-15: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“.....	105
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-17: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ aus RCT der COPERNICUS- und GALILEO-Studie (FAS, LOCF).....	108

Tabelle 4-18:	Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in Woche 24 - Odds Ratio gemäß logistischer Regression zu den Studien COPERNICUS und GALILEO.....	109
Tabelle 4-19:	Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ aus RCT der CRUISE-Studie.....	110
Tabelle 4-20:	Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-21:	Operationalisierung von „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“	115
Tabelle 4-22:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	116
Tabelle 4-23:	Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ aus RCT der COPERNICUS- und GALILEO-Studie (FAS, reines LOCF)	118
Tabelle 4-24:	Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ aus RCT der CRUISE-Studie (FAS, LOCF)	121
Tabelle 4-25:	Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ aus RCT der COPERNICUS- und GALILEO-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-26:	Operationalisierung von „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen – RCT“	127
Tabelle 4-27:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-28:	Ergebnisse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ aus RCT der COPERNICUS- und GALILEO-Studie (FAS, reines LOCF)	130
Tabelle 4-29:	Ergebnisse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ aus RCT der CRUISE-Studie (FAS, LOCF).....	132
Tabelle 4-30:	Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ aus RCT der COPERNICUS- und GALILEO-Studie	134
Tabelle 4-31:	Operationalisierung von „Inzidenz unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-32:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Inzidenz unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-33:	Zusammenfassende Übersicht für „Inzidenz unerwünschter Ereignisse“ aus RCT der Studien COPERNICUS und GALILEO (SAF)	146
Tabelle 4-34:	Zusammenfassende Übersicht unerwünschter Ereignisse (okularer und nicht-okularer) aus RCT der CRUISE-Studien bis Woche 24 (berichtet in den CRUISE-Studien; SAF).....	149

Tabelle 4-35:	Zusammenfassende Übersicht unerwünschter Ereignisse (okularer und nicht-okularer) aus RCT der CRUISE-Studien bis Woche 52 (berichtet in den CRUISE-Studien; (SAF)	151
Tabelle 4-36:	Zusammenfassende Übersicht für „Inzidenz unerwünschter Ereignisse“ aus RCT der CRUISE-Studie zwischen Woche 52 und 100 (berichtet in der HORIZON-Studie) (SAF)	153
Tabelle 4-37:	Inzidenz behandlungsbedingter, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse von Interesse nach PT zwischen Woche 52 und Woche 76/100 .	154
Tabelle 4-38:	Inzidenz behandlungsbedingter, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT der CRUISE-Studie zwischen Woche 52 und 100 (berichtet in der HORIZON-Studie) (SAF)	155
Tabelle 4-39:	Integrierte Analyse – „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“	170
Tabelle 4-40:	Integrierte Analyse – „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“	171
Tabelle 4-41:	Integrierte Analyse – „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“	173
Tabelle 4-42:	Integrierte Analyse – Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse im Verlauf der COPERNICUS- und CRUISE-Studie	176
Tabelle 4-43:	Integrierte Analyse - Inzidenz nicht-okularer TEAEs und TEAEIs nach SOC und PT (SAF)	179
Tabelle 4-44:	Integrierte Analyse - Inzidenz okularer TEAEs und TEAEIs nach SOC und PT (SAF)	184
Tabelle 4-45:	Subgruppen für die Wirksamkeitsanalyse in der COPERNICUS-Studie (FAS)	196
Tabelle 4-46:	Subgruppen für die Wirksamkeitsanalyse in der GALILEO-Studie (FAS)..	198
Tabelle 4-47:	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ in den Studien COPERNICUS und GALILEO (FAS, LOCF)	200
Tabelle 4-48:	Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen: Odds Ratios logistischer Regression in der COPERNICUS-Studie für ausgewählte Subgruppen	204
Tabelle 4-49:	Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen: Odds Ratios gemäß logistischer Regression in der GALILEO-Studie für ausgewählte Subgruppen	206
Tabelle 4-50:	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ der Studien COPERNICUS und GALILEO (FAS, LOCF)	207
Tabelle 4-51:	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ der CRUISE-Studie	213
Tabelle 4-52:	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ für die COPERNICUS- und GALILEO-Studie (FAS, LOCF)	215

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ – integrierte Analyse	223
Tabelle 4-54: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Geschlecht.....	232
Tabelle 4-55: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Alter	233
Tabelle 4-56: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Abstammung.....	236
Tabelle 4-57: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Einschränkung der Nierenfunktion.....	238
Tabelle 4-58: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Vorliegen eines Diabetes in der Anamnese	241
Tabelle 4-59: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Vorliegen eines Katarakts in der Anamnese.....	242
Tabelle 4-60: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Vorliegen einer Hypertonie in der Anamenese.....	244
Tabelle 4-61: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Vorliegen eines zerebrovaskulären Unfalls oder Schlaganfalls in der Anamnese	246
Tabelle 4-62: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Vorliegen eines Myokardinfarkts in der Anamnese	247
Tabelle 4-63: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Antikörperbefund zu Studienbeginn.....	249
Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	260
Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ herangezogen wurden...	261
Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“	262

Tabelle 4-67:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	262
Tabelle 4-68:	Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ aus RCT für indirekte Vergleiche	265
Tabelle 4-69:	Ergebnisse zu den Effekten im indirekten Vergleich der gepoolten Daten zwischen VEGF Trap-Eye (COPERNICUS- und GALILEO-Studie) und Ranibizumab (CRUISE-Studie) für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“	265
Tabelle 4-70:	Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs bezüglich „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ anhand eines Bayes'schen Ansatzes	266
Tabelle 4-71:	Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ herangezogen wurden.....	267
Tabelle 4-72:	Operationalisierung von „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“.....	269
Tabelle 4-73:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ in RCT für indirekte Vergleiche.....	269
Tabelle 4-74:	Heterogenitätsanalyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ aus RCT für indirekte Vergleiche	272
Tabelle 4-75:	Ergebnisse zu den Effekten im indirekten Vergleich der gepoolten Daten zwischen VEGF Trap-Eye (COPERNICUS- und GALILEO-Studie) und Ranibizumab (CRUISE-Studie) für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“	272
Tabelle 4-76:	Heterogenitätsanalyse des indirekten Vergleichs bezüglich „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ unter Einbeziehung der Daten aus der ROCC-Studie	274
Tabelle 4-77:	Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs bezüglich „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ unter Einbeziehung der Daten aus der ROCC-Studie	274
Tabelle 4-78:	Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs bezüglich „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ anhand eines Bayes'schen Ansatzes	275
Tabelle 4-79:	Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ herangezogen wurden	276
Tabelle 4-80:	Operationalisierung von „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen – RCT“.....	277
Tabelle 4-81:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277

Tabelle 4-82:	Heterogenitätsanalyse für die „Mittlere Veränderung des Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ aus RCTs mit Aflibercept für indirekte Vergleiche	280
Tabelle 4-83:	Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit der Bucher-Methode zwischen VEGF Trap-Eye (gepoolte Daten aus COPERNICUS- und GALILEO-Studie) und Ranibizumab (CRUISE-Studie) für die „Mittlere Veränderung des Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“	280
Tabelle 4-84:	Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs für die „Mittlere Veränderung des Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“	281
Tabelle 4-85:	Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	283
Tabelle 4-86:	Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	283
Tabelle 4-87:	Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	284
Tabelle 4-88:	Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	285
Tabelle 4-89:	Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	295
Tabelle 4-90:	Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	296
Tabelle 4-91:	Bibliografische Literaturrecherche VEGF Trap-Eye in COCHRANE	307
Tabelle 4-92:	Bibliografische Literaturrecherche VEGF Trap-Eye in EMBASE	307
Tabelle 4-93:	Bibliografische Literaturrecherche VEGF Trap-Eye in MEDLINE	308
Tabelle 4-94:	Bibliografische Literaturrecherche Ranibizumab in COCHRANE	311
Tabelle 4-95:	Bibliografische Literaturrecherche Ranibizumab in EMBASE	311
Tabelle 4-96:	Bibliografische Literaturrecherche Ranibizumab in MEDLINE	312
Tabelle 4-97:	Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach VEGF Trap-Eye	315
Tabelle 4-98:	Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform nach VEGF Trap-Eye	316
Tabelle 4-99:	Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach Ranibizumab	316
Tabelle 4-100:	Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform nach Ranibizumab	316
Tabelle 4-101:	Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgrund bei der VEGF Trap-Eye-Suchstrategie	317
Tabelle 4-102:	Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgrund bei der Ranibizumab-Suchstrategie	317
Tabelle 4-103 (Anhang):	Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	319
Tabelle 4-104 (Anhang):	Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel	320
Tabelle 4-105 (Anhang):	Studiendesign und -methodik für Studie <COPERNICUS>	322

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <GALILEO>	347
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <CRUISE>	375
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COPERNICUS	392
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GALILEO	410
Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CRUISE	429
Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für indirekte Vergleiche aus RCT	448

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Behandlungsschema (VEGF Trap-Eye-Injektionen und Scheininjektionen) im Verlauf der Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE zwischen Behandlungsbeginn und Woche 100 (2Q4=2,0mg VEGF Trap-Eye monatlich, 0,3Q4/0,5Q=0,3mg bzw. 0,5mg Ranibizumab monatlich).....	23
Abbildung 2: Adjustierter Unterschied bezüglich „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ zwischen den Studienarmen der Studien COPERNICUS, GALILEO, der integrierten Analyse (gepoolte Daten aus COPERNICUS und GALILEO) sowie der CRUISE-Studie, jeweils gegenüber Scheininjektion	26
Abbildung 3: Unterschied bezüglich „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ für die Studien COPERNICUS, GALILEO, die integrierte Analyse (der gepoolten Daten aus COPERNICUS und GALILEO) sowie der CRUISE-Studie, jeweils gegenüber Scheininjektion.....	29
Abbildung 4: Unterschied bezüglich „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ für die Studien COPERNICUS, GALILEO, die integrierte Analyse (gepoolte Daten aus COPERNICUS und GALILEO) sowie der CRUISE-Studie, jeweils gegenüber Scheininjektion	32
Abbildung 5: Übersicht über die Ergebnisse des indirekten Vergleichs bezüglich der Wirksamkeit von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab	35
Abbildung 6: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (26. bis 29.04.2013) – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel VEGF Trap-Eye	79
Abbildung 7: Flussdiagramm der aktualisierten bibliografischen Literaturrecherche mit zusätzlichen Treffern seit dem 29.04.2013 (20.08.2013) – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel VEGF Trap-Eye.....	80
Abbildung 8: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (26. bis 29.04.2013) – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab.....	81
Abbildung 9: Flussdiagramm der aktualisierten bibliografischen Literaturrecherche mit zusätzlichen Treffern seit dem 29.04.2013 (20.08.2013) – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab	82
Abbildung 10: Übersicht über den „Anteil Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ aus den drei Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE	113
Abbildung 11: Mittlere Veränderung der BCVA im Verlauf der COPERNICUS-Studie nach 24 Wochen.....	119
Abbildung 12: Mittlere Veränderung der BCVA im Verlauf der GALILEO-Studie nach 24 Wochen	120

Abbildung 13: Mittlere Veränderung der BCVA im Verlauf der CRUISE-Studie nach 24 Wochen (Monat 6, modifiziert nach (12))	122
Abbildung 14: Übersicht über die „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ aus den drei Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE.....	125
Abbildung 15: Übersicht über die „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ aus den drei Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE (FAS)	136
Abbildung 16: Forest-Plots der Hauptanalyse und integrierten Analyse für die Wirksamkeit betreffenden Endpunkte	175
Abbildung 17: Forest-Plots zu den Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“. Die mit * markierten Subgruppenanalysen verfügten nur über wenige Patienten und sind mit Vorsicht zu interpretieren.	225
Abbildung 18: Forest-Plots zu den Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“. Die Spanne der Abszisse wurde auf -60 bis +60 Einheiten beschränkt, um die Lesbarkeit der Daten zu gewährleisten. Die mit * markierten Subgruppenanalysen verfügten nur über wenige Patienten und sind mit Vorsicht zu interpretieren.	228
Abbildung 19: Forest-Plots zu den Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“. Die Spanne der Abszisse wurde auf -50 bis +50 Punkte beschränkt, um die Lesbarkeit der Daten zu gewährleisten. Die mit * markierten Subgruppenanalysen verfügten nur über wenige Patienten und sind mit Vorsicht zu interpretieren.....	231
Abbildung 20: Adjustierter Unterschied bezüglich „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ zwischen den Studienarmen der Studien COPERNICUS, GALILEO, der integrierten Analyse (gepoolte Daten aus COPERNICUS und GALILEO) sowie der CRUISE-Studie, jeweils gegenüber Scheininjektion	252
Abbildung 21: Unterschied bezüglich „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ für die Studien COPERNICUS, GALILEO, die integrierte Analyse (der gepoolten Daten aus COPERNICUS und GALILEO) sowie der CRUISE-Studie, jeweils gegenüber Scheininjektion.....	253
Abbildung 22: Unterschied bezüglich „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ für die Studien COPERNICUS, GALILEO, die integrierte Analyse (gepoolte Daten aus COPERNICUS und GALILEO) sowie der CRUISE-Studie, jeweils gegenüber Scheini.....	254
Abbildung 23: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen VEGF Trap-Eye und Ranibizumab für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“	261
Abbildung 24: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen VEGF Trap-Eye und Ranibizumab für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“	268

Abbildung 25: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen VEGF Trap-Eye und Ranibizumab für „Anteil Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“	276
Abbildung 26: Übersicht über die Ergebnisse des indirekten Vergleichs.....	288
Abbildung 27: Flow-Chart Patientenfluss zur COPERNICUS-Studie	346
Abbildung 28: Flow-Chart Patientenfluss zur GALILEO-Studie.....	374
Abbildung 29: Flow-Chart Patientenfluss zur CRUISE-Studie.....	390

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Drug Antibody
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
ANCOVA	Analysis of Covariance, Kovarianzanalyse
ANOVA	Analysis of Variance, Varianzanalyse
APTC	Anti-Platelet Trialists' Collaboration
ATE	Arteriell-thromboembolisches Ereignis
BCVA	Best Corrected Visual Acuity, bestkorrigierte Sehschärfe
CCDS	Company Core Data Sheet
CFT	Central Foveal Thickness, zentrale Foveadicke
CRCL	Kreatinin-Clearance
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPERNICUS	CONtrolled Phase III Evaluation of Repeated iNtravitreal administration of VEGF Trap-Eye In Central retinal vein occlusion: Utility and Safety
CRT	Central Retinal Thickness, zentrale Netzhautdicke
CRUISE	Central Retinal Vein OcclUsIon Study: Evaluation of Efficacy and Safety
CRVO	Central Retinal Vein Occlusion, Verschluss der zentralen Netzhautvene
CSR	Clinical Study Report
CVOS	Central Vein Occlusion Study
DIC	Deviance Information Criterion
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EFT	Excess Foveal Thickness
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur

EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions, standardisierter Gesundheitsfragebogen zur Lebensqualität
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FA	Fluorescein-Angiographie
FAS	Full Analysis Set
FP	Fundus-Photographie
GALILEO	General Assessment Limiting Infiltration of Exudates in central retinal vein Occlusion with VEGF Trap-Eye
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICH	International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IgG1	Immunglobulin G1
IOP	Intraocular Pressure, Augeninnendruck
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IVT	Intravitreal
IWRS	Interactive Web Response System
kDa	Kilodalton
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS-MWD	Least Squares-Mittelwertdifferenz
MCID	Minimal klinisch relevante Differenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
MTC	Mixed Treatment Comparison
NA	Not Applicable; not available or no answer, nicht anwendbar; nicht verfügbar oder keine Antwort. Hier auch: nicht detektierbar
NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire

NMA	Netzwerk-Meta-Analyse
OCT	Optical Coherence Tomography, optische Kohärenztomographie
OR	Odds Ratio
PID	Patientenidentifikationsnummer
PK	Pharmakokinetik
PPS	Per Protocol Set
PRN	lat. Pro Re Nata, nach Bedarf
PRP	Panretinale Photokoagulation
PT	Preferred Term
Q4	Verabreichung monatlich
RCT	Randomized Controlled Trial, randomisierte kontrollierte Studie
RVV	Retinaler Venenverschluss
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class, Systemorganklasse
SOP	Standard Operating Procedure
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event, behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis
TEAEI	Treatment-Emergent Adverse Event of Interest, behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis von Interesse
TMF	Trial Master File
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	Unerwünschtes Ereignis
UWFPRC	Funduns Photograph Reading Center der Universität von Wisconsin

VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZVV	(Retinaler) Zentralvenenverschluss

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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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.

Vorbemerkung

In der Literatur wird der Wirkstoff Aflibercept speziell zum Einsatz am Auge auch als VEGF Trap-Eye bezeichnet (1-3). Für die Anforderung einer intravitrealen (IVT)-Gabe wird das Präparat mit kompatibelem Trägerstoff und als iso-osmotische Lösung formuliert sowie entsprechend den Vorgaben für die IVT-Gabe aufgereinigt. Die Bezeichnung VEGF Trap-Eye wird nach Formulierung von Aflibercept für die IVT-Anwendung und Erfüllung der strengen Reinheitsvorgaben für die IVT-Gabe dann synonym zu Aflibercept (bzw. Aflibercept-Lösung zur Anwendung am Auge, Eylea®) verwendet, wenn die pharmakologische Wirkung im Auge (in Modul 2) oder die Ergebnisse aus den entsprechend benannten Zulassungsstudien (in Modul 1 und 4) beschrieben werden.

Fragestellung

Im Folgenden soll belegt werden, dass für VEGF Trap-Eye bei der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Zentralvenenverschluss (ZVV) (zentraler Venenverschluss, ZVV; engl. *central retinal vein occlusion*, CRVO) bei Erwachsenen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Ranibizumab ein Zusatznutzen besteht. Basis für diesen Vergleich sind die Dosierungen gemäß der jeweiligen Fachinformation (4, 5) die auf den Auswertungen der Zulassungsstudien basieren (6-13).

Mit dem zur Zulassung von VEGF Trap-Eye führenden Studienprogramm soll der Nachweis geführt werden, dass IVT verabreichtes VEGF Trap-Eye im Dosisregime

2,0mg VEGF Trap-Eye, basierend auf dem in den VEGF Trap-Eye Zulassungsstudien angewendeten Behandlungsschema, verabreicht alle 4 Wochen (2Q4)

gegenüber der ZVT

0,5mg Ranibizumab, basierend auf dem in der Ranibizumab Zulassungsstudie angewendeten Behandlungsschema, verabreicht alle 4 Wochen

hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5) bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV überlegen ist bei dabei vergleichbarem Sicherheitsprofil.

Die Scheininjektion stellte die Intervention in den Kontrollarmen der beiden Zulassungsstudien zu VEGF Trap-Eye in dieser Indikation (COPERNICUS- und GALILEO-Studie) dar und entsprach dem Kontrollarm der Ranibizumab-Zulassungsstudie (CRUISE-Studie) (2, 3, 12-14). Das Studiendesign in der Studienphase zwischen Woche 0 und 24 erlaubt den Wirksamkeitsvergleich gegen das im monatlichen Intervall verabreichte Ranibizumab-Anwendungsschema in einer Dosis von 0,5mg (s. Abschnitt 3.2).

Gemäß den formalen Anforderungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist das zu bewertende Arzneimittel VEGF Trap-Eye nach aktuellem Anwendungsschema mit der ZVT Ranibizumab nach aktuellem Anwendungsschema zu vergleichen. Das VEGF Trap-Eye-Zulassungsstudienprogramm besteht aus zwei Phase III-Studien mit vergleichbarem Studiendesign und Patientenpopulationen bis Woche 24, welche sich für einen indirekten Vergleich mit der Zulassungsstudie von Ranibizumab eignen. Ein von BAYER entworfener und durchgeführter indirekter Vergleich mit der Ranibizumab-Zulassungsstudie in der genannten Indikation liegt vor und dient als Basis der Beurteilung eines Zusatznutzens von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab als ZVT.

Datenquellen

Zur Durchführung eines indirekten Vergleichs wurden im vorliegenden Dossier Recherchen für das zu bewertende Arzneimittel VEGF Trap-Eye vorgenommen sowie getrennt davon für die ZVT Ranibizumab.

Für die Studien, die für die Nutzenbewertung gemäß der Fragestellung herangezogen werden sollten, wurden Ein- und Ausschlusskriterien zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp, zur Studiendauer und zur Sprache definiert.

Für beide Recherchen galten die folgenden Einschlusskriterien:

Patientenpopulation (E1)

Die Patientenpopulation umfasste Erwachsene mit diagnostiziertem Makulaödem aufgrund eines ZVV.

Endpunkte (E2)

Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens:

- Morbidität im Sinne der Parameter der Grunderkrankung (d. h. die Sehschärfe betreffende Endpunkte)
- Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studiendauer (E3)

Keine Einschränkungen.

Sprachen (E4)

Keine Einschränkungen.

Intervention (E5)

Recherche für VEGF Trap-Eye: Die Intervention ist eine Therapie mit VEGF Trap-Eye in der zugelassenen Dosierung, wie in der Fachinformation angegeben, unabhängig vom Behandlungsregime und unter Einbeziehung der Zulassungsstudien (2-4, 14).

Recherche für Ranibizumab: Die Intervention ist eine Therapie mit Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung, wie in der Fachinformation angegeben, unabhängig vom Behandlungsregime und unter Einbeziehung der Zulassungsstudie (12, 13, 15).

Vergleichstherapie (E6)

Hinsichtlich der Vergleichstherapie wurde sowohl für die Recherche zu VEGF Trap-Eye als auch zu Ranibizumab keine Einschränkung definiert, da – falls möglich – ein indirekter Vergleich durchgeführt werden sollte.

Studientypen (E7)

Für die Recherche wurde der Studientyp auf randomisierte kontrollierte Studien (RCT) als Quellen höchster Evidenzstufe beschränkt, um somit das Verzerrungspotenzial auf Studienebene zum Nachweis des Zusatznutzens soweit wie möglich einzuschränken.

Doppelpublikationen ohne zusätzliche Informationen und zusammenfassende Publikationen (z. B. Reviews) wurden nicht berücksichtigt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien als Basis für die Auswahl relevanter Studien für die vorliegende Nutzenbewertung entsprechen den oben unter „Datenquellen“ aufgeführten Kriterien und sind in Tabelle 4-4 aufgeführt.

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

Die im vorliegenden Nutzendossier eingeschlossenen Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE wurden anhand der im Anhang 4-F vorgegebenen Tabelle nach CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) getrennt extrahiert und deren Methodik beschrieben.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials in die Kategorien „niedrig“ oder „hoch“ erfolgte in Anhang 4-G getrennt für diese Studien sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene. In diese Einschätzung ging die Beurteilung der adäquaten Randomisierung und Verblindung sowie der ergebnisunabhängigen Berichterstattung ein.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Bei der COPERNICUS- und GALILEO-Studie handelt es sich um zwei größtenteils identisch angelegte randomisierte, doppelblind durchgeführte klinische Studien der Phase III. Im Rahmen dieser Studien wurden insgesamt 358 Patienten in Europa, Japan, Kanada, Kolumbien, Korea, Indien, Israel, Singapur, Ungarn und den USA behandelt. In beiden Studien wurde innerhalb der ersten 24 Wochen die monatliche Gabe von 2,0mg VEGF Trap-Eye gegenüber monatlichen Scheininjektionen verglichen.

Die CRUISE-Studie stellt ebenfalls eine randomisierte, doppelblind durchgeführte Studie der Phase III dar. Die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie sowie die Studienpopulationen waren mit denjenigen der COPERNICUS- und GALILEO-Studie vergleichbar (siehe Anhang 4-F). Die monatliche Behandlung der 392 Patienten mit 0,3mg und 0,5mg Ranibizumab fand in den USA statt, und die Kontrollintervention bestand wie bei der COPERNICUS- und GALILEO-Studie aus monatlichen Scheininjektionen.

Nach den ersten 24 Wochen der Behandlung wurden die Behandlungsregimes aller Studien geändert, welches in Abbildung 1 als Überblick über die Behandlungsschemata nach Studien und Behandlungsarmen anschaulich dargestellt wird. Zwischen Woche 24 und 48 wurde in der COPERNICUS-Studie ein bedarfsorientiertes Behandlungsschema (PRN=*Pro Re Nata*) eingeführt, nach dem in beiden Studienarmen gemäß folgender, vordefinierter Wiederbehandlungskriterien 2,0mg VEGF Trap-Eye verabreicht werden konnte:

- Zunahme der zentralen Netzhautdicke um $>50\mu\text{m}$ in der optischen Kohärenztomographie (OCT) im Vergleich zum niedrigsten zuvor gemessenen Wert
- Vorliegen neuer oder persistierender zystischer Veränderungen der Netzhaut oder subretinale Flüssigkeit in der OCT oder persistierendes, diffuses Ödem $>250\mu\text{m}$ im zentralen Subfeld der OCT
- Verlust von ≥ 5 Buchstaben an Sehschärfe im Vergleich zur besten vorhergehenden Messung, zusammen mit jeglicher Zunahme der zentralen Netzhautdicke (CRT, engl. *central retinal thickness*)
- Zunahme der Sehschärfe um ≥ 5 Buchstaben zwischen der aktuellen und der letzten Messung

Im Kontrollarm wurden bei Nichterfüllen dieser Kriterien weiterhin Scheininjektionen verabreicht. Im selben Zeitintervall wurde in der GALILEO-Studie ein gleichartiges PRN-Schema lediglich für den aktiven Behandlungsarm eingeführt, im Kontrollarm wurden weiterhin obligat Scheininjektionen verabreicht. In der CRUISE-Studie bestanden ab Woche 24 für die 0,3mg und 0,5mg Ranibizumab-Gruppen jeweils PRN-Schemata in gleichbleibender Konzentration. Bei Nichterfüllen der Wiederbehandlungskriterien wurden in diesen Gruppen Scheininjektionen verabreicht.

Ab Woche 52 erhielten alle Patienten der COPERNICUS- und GALILEO-Studie VEGF Trap-Eye im PRN-Schema, und es wurden keine Scheininjektionen mehr verabreicht. Die Patienten der CRUISE-Studie gingen in die sogenannte HORIZON-Studie ein und erhielten 0,5mg Ranibizumab im PRN-Schema, ebenfalls ohne Scheininjektionen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine interventionelle, *Open Label*-Studie zur Beurteilung der Langzeit-Sicherheit von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV. Die Ergebnisse dieser Extensionsstudie wurden in das vorliegende Nutzendossier eingeschlossen, um sämtliche verfügbare Sicherheitsdaten zur Behandlung mit Ranibizumab einschließen zu können.

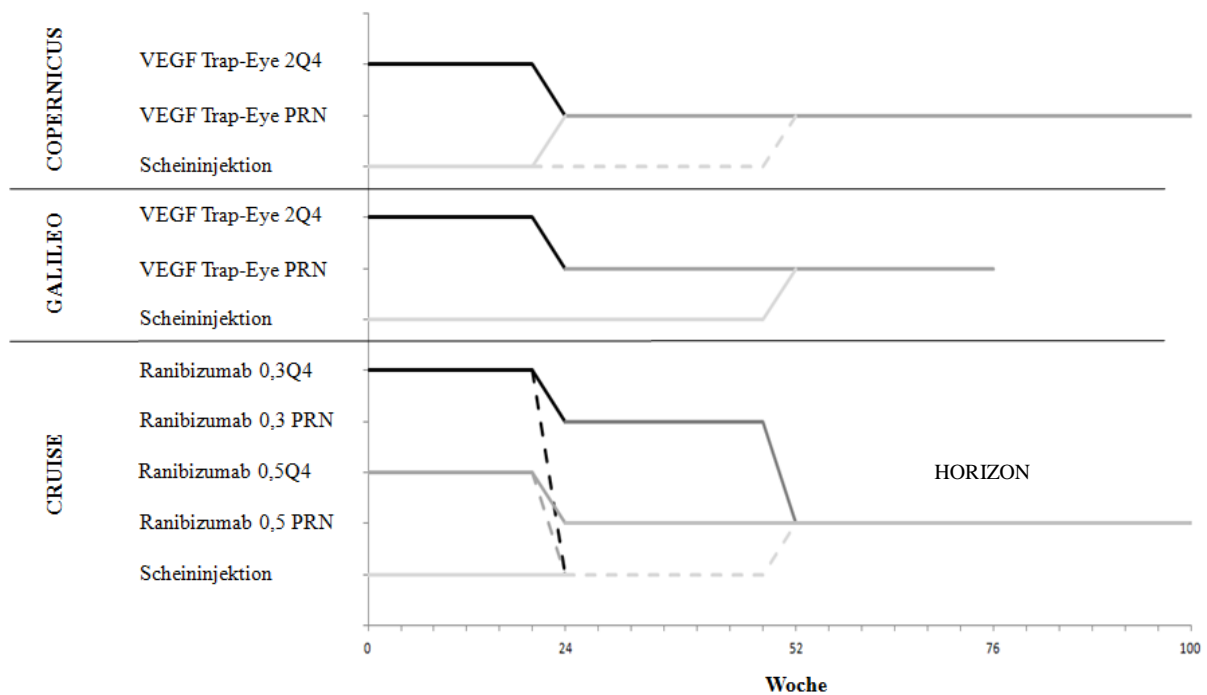


Abbildung 1: Behandlungsschema (VEGF Trap-Eye-Injektionen und Scheininjektionen) im Verlauf der Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE zwischen Behandlungsbeginn und Woche 100 (2Q4=2,0mg VEGF Trap-Eye monatlich, 0,3Q4/0,5Q=0,3mg bzw. 0,5mg Ranibizumab monatlich)

Anmerkung zu Abb. 1: Gestrichelte Linien bedeuten, dass Scheininjektionen im entsprechenden Zeitraum nur dann erfolgten, wenn die Wiederbehandlungskriterien für die aktive Therapie von den Patienten der betreffenden Gruppe nicht erfüllt wurden. Bei der CRUISE-Studie bedeutet die durchgezogene Linie ab 52 Wochen eine Behandlung nach PRN-Schema im Rahmen der HORIZON-Extensionsstudie.

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte in Woche 24 nach einer Behandlungszeit von 20 Wochen. Ziel der Analyse in der COPERNICUS- und GALILEO-Studie war die Untersuchung der Behandlung mit VEGF Trap-Eye auf Überlegenheit gegenüber der Behandlung mit Scheininjektionen bezüglich des Parameters „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“. Bei der CRUISE-Studie war der Parameter „Mittlere Veränderung der BCVA¹ nach 24 Wochen“ als primärer Endpunkt definiert. Die Sehschärfe wurde für die drei Studien anhand der Gesamtzahl korrekt erkannter Buchstaben auf der *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)-Tafel gemessen.

Aufgrund der adäquat erzeugten Randomisierungssequenz erfolgte eine rein zufällige Gruppeneinteilung, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

¹ BCVA=bestcorrected visual acuity, bestkorrigierte Sehschärfe

4.1.1 WirksamkeitsendpunkteAnteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 WochenTabelle 4-1: Ergebnisse der Analyse – Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen

	VEGF Trap-Eye 2Q4		Scheininjektion		VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion		Heterogenität COPERNICUS vs. GALILEO
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI] ^b	p-Wert (CMH-Test) ^c	p-Wert (Breslow-Day-Test) ^d
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen							
Analysepopulation: FAS, LOCF (Hauptanalyse in der integrierten Analyse)							
COPERNICUS	114	66 (57,9)	73	9 (12,3)	47,3 [35,7; 58,8]	<0,0001	-
GALILEO	103	65 (63,1)	68	15 (22,1)	41,1 [27,4; 54,9]	<0,0001	-
Integrierte Analyse	217	131 (60,4)	141	24 (17,0)	43,6 [34,6; 52,6]	<0,0001	0,37
CRUISE ^e	130	62 (47,7)	130	22 (16,9)	30,8 ^f	<0,0001	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Adjustierter Unterschied (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektionen) und assoziiertes 95%-iges KI wurden mittels eines zu Studienbeginn nach Region und BCVA adjustierten CMH-Gewichtungsschemas berechnet.</p> <p>c: p-Wert berechnet mittels 2-seitigem, zu Studienbeginn nach Region und BCVA adjustierten <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Test</p> <p>d: Test auf Homogenität der Odds Ratios zwischen den Studien</p> <p>e: Ergebnisse der Gruppe unter 0,5mg-Ranibizumab. Die vollständigen Ergebnisse befinden sich in Tabelle 4-19</p> <p>f: absoluter Unterschied (0,5mg Ranibizumab minus Scheininjektion)</p> <p>CMH=<i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>; FAS=<i>Full Analysis Set</i>; KI=Konfidenzintervall; LOCF=<i>Last Observation Carried Forward</i></p>							

Sowohl in der COPERNICUS- als auch in der GALILEO-Studie konnte die Überlegenheit der Behandlung mit VEGF Trap-Eye 2Q4 gegenüber der Behandlung mit Scheininjektionen anhand der primären Wirksamkeitsanalyse gezeigt werden, d. h. dem Anteil an Patienten im *Full Analysis Set* (FAS) mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen. Auf Basis der robusten und reproduzierbaren Ergebnisse aus den Einzelstudien zeigten sich ähnliche Ergebnisse in der vorgegebenen integrierten Analyse anhand der gepoolten Daten aus beiden Studien. Sämtliche unterstützenden Analysen zur Bewertung der Robustheit dieser Ergebnisse bestätigten die Feststellungen aus der primären Analyse.

Die Analysen der Einzelstudien sowie die integrierte Analyse der gepoolten Studiendaten untermauern die Schlussfolgerung, dass die Behandlung mit 2,0mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen über eine überlegene Wirksamkeit gegenüber dem beobachtenden Abwarten (repräsentiert durch Scheininjektionen) verfügt.

Sowohl für die Zulassungsstudien als auch für die integrierte Analyse zeigten sich bei den Subgruppen (Alter, Geschlecht, Abstammung, Nierenfunktion, BCVA zu Studienbeginn, Perfusionsstatus zu Studienbeginn und Zeitpunkt der ZVV-Diagnosestellung) mit der Gesamtpopulation übereinstimmende Ergebnisse bezüglich des Endpunkts „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“. Innerhalb der Subgruppen zeigten sich für sämtliche Vergleiche Behandlungsunterschiede zugunsten VEGF Trap-Eye 2Q4 gegenüber Scheininjektion.

In der CRUISE-Studie verzeichneten 62 der mit 0,5mg Ranibizumab behandelten Patienten (47,7%) sowie 22 der Patienten mit Scheininjektionen (16,9%) eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben. In der CRUISE-Studie konnte die Überlegenheit der Behandlung mit Ranibizumab 0,5mg gegenüber der Behandlung mit Scheininjektionen anhand dieser sekundären Wirksamkeitsanalyse gezeigt werden, d. h. dem Anteil an Patienten im *Full Analysis Set* (FAS) mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen.

Die zur Verfügung stehende Publikation zur CRUISE-Studie beschreibt für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ keine Subgruppenanalysen (12, 13). Die bibliografische Recherche hat keine weiteren Publikationen zur CRUISE-Studie nach 24 Wochen, die solche Subgruppenanalysen beinhalten, ergeben.

Die grafische Gegenüberstellung der Ergebnisse für diesen Endpunkt (siehe Abbildung 2) deutet auf eine numerische Überlegenheit von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab für diesen Wirksamkeitsparameter hin, welches im indirekten Vergleich bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1).

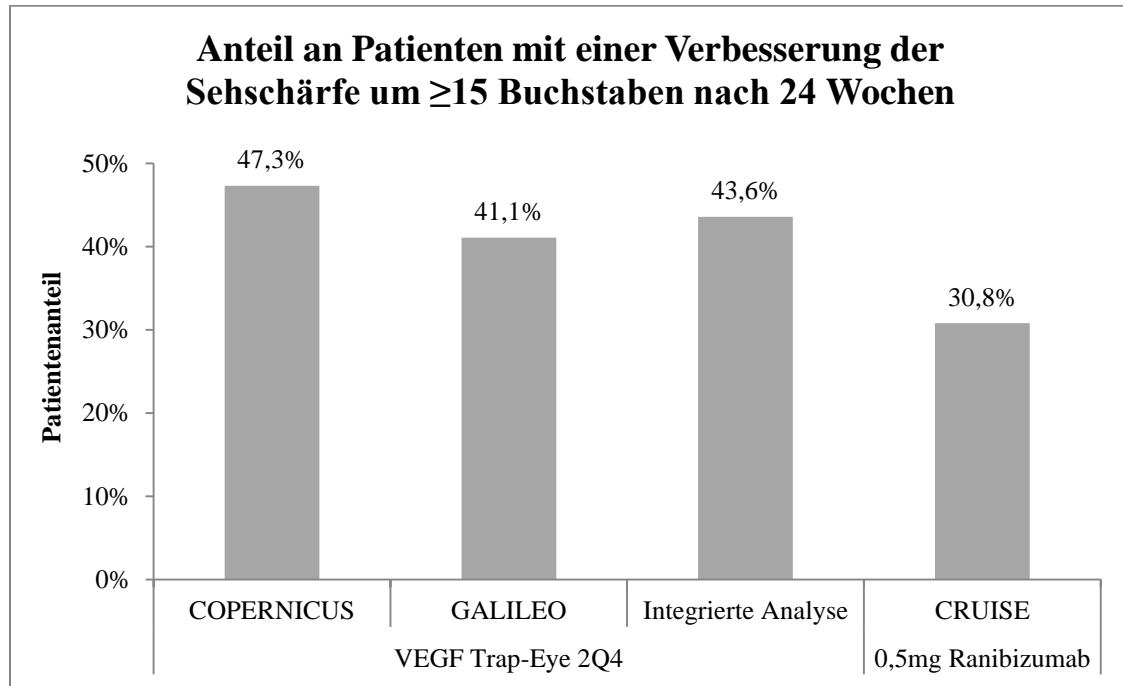


Abbildung 2: Adjustierter Unterschied bezüglich „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ zwischen den Studienarmen der Studien COPERNICUS, GALILEO, der integrierten Analyse (gepoolte Daten aus COPERNICUS und GALILEO) sowie der CRUISE-Studie, jeweils gegenüber Scheininjektion

Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen

Tabelle 4-2: Ergebnisse der Analyse – Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen

	VEGF Trap-Eye 2Q4					Scheininjektion					VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion	
	N ^a	Studienbeginn (MW [SD])	Woche 24 (MW [SD])	MWD	LS-MWD	N ^a	Studienbeginn (MW [SD])	Woche 24 (MW [SD])	MWD	LS-MWD	Unterschied [95% KI] ^b	p-Wert ^c
Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen												
Analysepopulation: FAS, LOCF (Hauptanalyse in der integrierten Analyse)												
COPERNICUS	114	50,7 (13,9)	68,0 (14,3)	17,33	17,99	73	48,9 (14,4)	44,8 (23,8)	-4,04	-3,86	21,84 [17,58; 26,11]	<0,0001
GALILEO	103	53,6 (15,8)	71,6 (17,1)	18,02	17,70	68	50,9 (15,4)	54,3 (20,2)	3,32	3,00	14,71 [10,76; 18,65]	<0,0001
Integrierte Analyse	217	52,0 (14,9)	69,7 (15,8)	17,66	19,86	141	49,9 (14,9)	49,4 (22,6)	-0,49	1,60	18,26 [15,30; 21,23]	<0,0001
CRUISE ^d	130	48,1 (14,6)	NA	14,9	NA	130	49,2 (14,7)	NA	0,8	NA	14,1 [10,5; 17,7]	<0,0001

a: Patienten in der Analysepopulation

b: Punktschätzer für die Mittelwertdifferenz und das 95%-ige KI basieren auf den Behandlungsunterschieden (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) der *Least Squares*-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit der Behandlungsgruppe, der geografischen Region und der BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren.

c: p-Werte basieren auf den Behandlungsunterschieden (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) der *Least Squares*-Mittelwertdifferenzen mittels des unter ^b beschriebenen Modells.

d: Ergebnisse der Gruppe unter 0,5mg-Ranibizumab. Die vollständigen Ergebnisse befinden sich in Tabelle 4-24.

ANCOVA=Kovarianzanalyse; BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; FAS=Full Analysis Set; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last Observation Carried Forward; LS-MWD=Least Squares-Mittelwertdifferenz; MWD=Mittelwertdifferenz

Sowohl in den Hauptanalysen der COPERNICUS- und GALILEO-Studie als auch in der integrierten Analyse konnte die Überlegenheit der Behandlung mit VEGF Trap-Eye 2Q4 gegenüber der Behandlung mit Scheininjektionen anhand des sekundären Wirksamkeitsparameters „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ gezeigt werden. In den mit VEGF Trap-Eye behandelten Gruppen stellten sich zum Zeitpunkt der ersten Messung nach Studienbeginn in Woche 4 Verbesserungen der BCVA-Buchstabenscore ein. Diese dauerten im Behandlungsverlauf bis etwa Woche 16/20 an, danach stabilisierte sich die BCVA auf eine mittlere Verbesserung von ungefähr 18 Buchstaben.

Die Analysen der Einzelstudien sowie die integrierte Analyse der gepoolten Studiendaten untermauern die Schlussfolgerung, dass die Behandlung mit 2,0mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen über eine überlegene Wirksamkeit gegenüber dem beobachtenden Abwarten (repräsentiert durch Scheininjektionen) verfügt.

Sowohl für die Zulassungsstudien als auch für die integrierte Analyse zeigten sich bei den Subgruppen (Alter, Geschlecht, Abstammung, Nierenfunktion, BCVA zu Studienbeginn, Perfusionsstatus zu Studienbeginn und Zeitpunkt der ZVV-Diagnosestellung) mit der Gesamtpopulation übereinstimmende Ergebnisse bezüglich des Endpunkts „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“. Innerhalb der Subgruppen zeigten sich für sämtliche Vergleiche Behandlungsunterschiede zugunsten von VEGF Trap-Eye 2Q4 gegenüber Scheininjektion.

Auch in der CRUISE-Zulassungsstudie für Ranibizumab trat ein signifikanter Behandlungseffekt der Gruppen mit aktiver Behandlung gegenüber Scheininjektion auf. In der CRUISE-Studie bestand zwischen den mit 0,5mg Ranibizumab und Scheininjektionen behandelten ein Unterschied von 14,1 Buchstaben (95% KI: [10,5; 17,7], $p < 0,0001$) zu Gunsten der aktiven Behandlung. Hierbei handelte sich um den primären Wirksamkeitsendpunkt der CRUISE Studie. Die in der Hauptanalyse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2) festgestellten Behandlungsunterschiede zugunsten von Ranibizumab gegenüber Scheininjektionen wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen bestätigt (siehe Tabelle 4-51).

Auch hier ist deutet die grafische Gegenüberstellung der Ergebnisse (siehe Abbildung 3) auf eine numerische Überlegenheit von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab für diesen Wirksamkeitsparameter hin, welches im indirekten Vergleich bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.2).

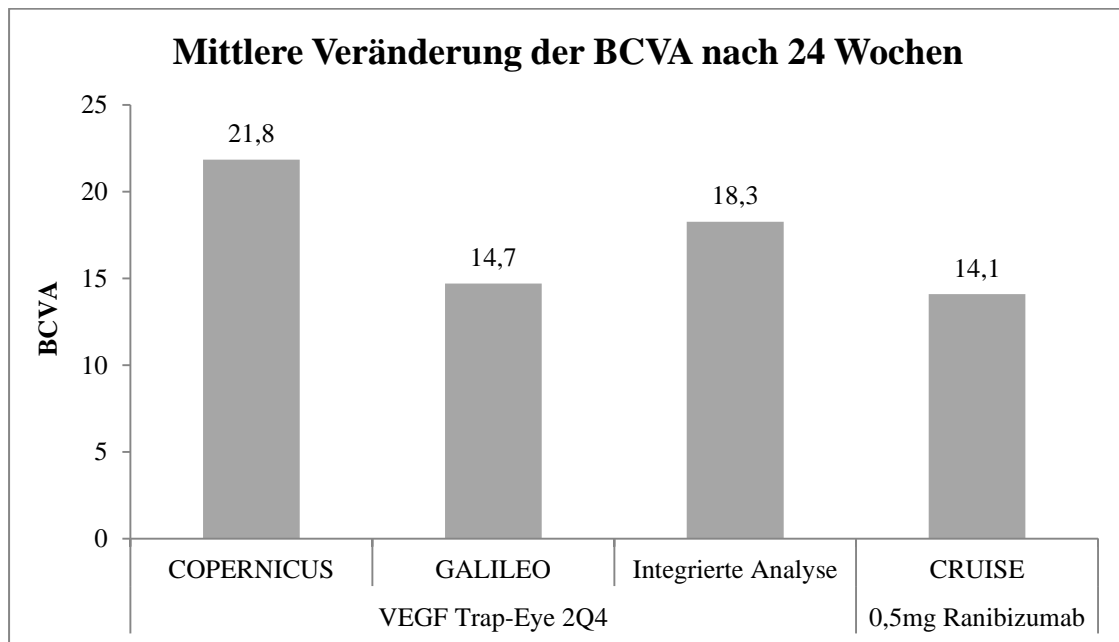


Abbildung 3: Unterschied bezüglich „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ für die Studien COPERNICUS, GALILEO, die integrierte Analyse (der gepoolten Daten aus COPERNICUS und GALILEO) sowie der CRUISE-Studie, jeweils gegenüber Scheininjektion

Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen

Tabelle 4-3: Ergebnisse der Analyse – Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen

	VEGF Trap-Eye 2Q4					Scheininjektion					VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion	
	N ^a	Studienbeginn (MW [SD])	24 Wochen (MW [SD])	MWD (SD)	LS-MWD	N ^a	Studienbeginn (MW [SD])	24 Wochen (MW [SD])	MWD (SD)	LS-MWD	Unterschied [95% KI] ^b	p-Wert ^c
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen												
Analysepopulation: FAS, LOCF (Hauptanalyse in der integrierten Analyse)												
COPERNICUS	104	77,7 (15,96)	84,9 (12,86)	7,17 (12,11)	7,60	59	77,8 (16,25)	78,8 (16,46)	0,77 (9,79)	1,33	6,26 [3,02; 9,51]	0,0002
GALILEO	96	79,8 (13,05)	87,2 (11,44)	7,46 (9,55)	4,53	65	78,9 (14,00)	82,2 (13,34)	3,55 (9,74)	0,30	4,23 [1,67; 6,79]	0,0013
Integrierte Analyse	200	78,7 (14,65)	86,0 (12,22)	7,31 (10,93)	6,60	124	78,3 (15,17)	80,6(14,93)	2,22 (9,83)	1,28	5,31 [3,23; 7,40]	<0,0001
CRUISE ^d	128	76,5 (16,4)	82,7 (15,6)	6,2 (10,6)	NA	127	76,7 (17,4)	79,5 (17,0)	2,8 (11,0)	NA	3,4 ^e	<0,0001
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Punktschätzer für die Mittelwertdifferenz und das 95%-ige KI basieren auf den Behandlungsunterschieden (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) der <i>Least Squares</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit der Behandlungsgruppe, der geografischen Region und der BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren.</p> <p>c: p-Werte basieren auf den Behandlungsunterschieden (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) der <i>Least Squares</i>-Mittelwertdifferenzen mittels des unter ^b beschriebenen Modells.</p> <p>d: Ergebnisse der Gruppe unter 0,5mg-Ranibizumab. Die vollständigen Ergebnisse befinden sich in Tabelle 4-29.</p> <p>e: absoluter Unterschied</p> <p>ANCOVA=Kovarianzanalyse; FAS=Full Analysis Set; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last Observation Carried Forward; LS-MWD=Least Squares-Mittelwertdifferenz; MWD=Mittelwertdifferenz; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung</p>												

Sowohl in den Hauptanalysen der beiden Studien COPERNICUS und GALILEO als auch in der integrierten Analyse der gepoolten Studiendaten wurden größere Verbesserungen der Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen bei den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten festgestellt als bei den mit Scheininjektionen behandelten Patienten.

Die mittleren Differenzen in den Behandlungsarmen mit VEGF Trap-Eye überschritten die minimale klinisch relevante Differenz (MCID) von 5,0 Punkten, d. h. die Behandlung mit VEGF Trap-Eye führte zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der visusbezogenen Lebensqualität.

Die Analysen der Einzelstudien sowie die integrierte Analyse der gepoolten Studiendaten untermauern die Schlussfolgerung, dass die Behandlung mit 2,0mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen über eine überlegene Wirksamkeit gegenüber dem beobachtenden Abwarten (repräsentiert durch Scheininjektionen) verfügt.

Sowohl für die Zulassungsstudien als auch für die integrierte Analyse zeigten sich bei den Subgruppen (Alter, Geschlecht, Abstammung, Nierenfunktion, BCVA zu Studienbeginn, Perfusionsstatus zu Studienbeginn und Zeitpunkt der ZVV-Diagnosestellung) mit der Gesamtpopulation übereinstimmende Ergebnisse bezüglich des Endpunkts „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“. Innerhalb der Subgruppen zeigten sich für sämtliche Vergleiche Behandlungsunterschiede zugunsten von VEGF Trap-Eye 2Q4 gegenüber Scheininjektion.

Die Ergebnisse aus der CRUISE-Zulassungsstudie zeigten auch hier einen signifikanten Behandlungseffekt unter der aktiven Behandlung mit Ranibizumab gegenüber Scheininjektion. Die zur Verfügung stehende Publikation zur CRUISE-Studie beschreibt für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ keine Subgruppenanalysen (12, 13).

Auch hier ist deutet die grafische Gegenüberstellung der Ergebnisse (siehe Abbildung 4) auf eine numerische Überlegenheit von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab für diesen Wirksamkeitsparameter hin, welches im indirekten Vergleich bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.3).

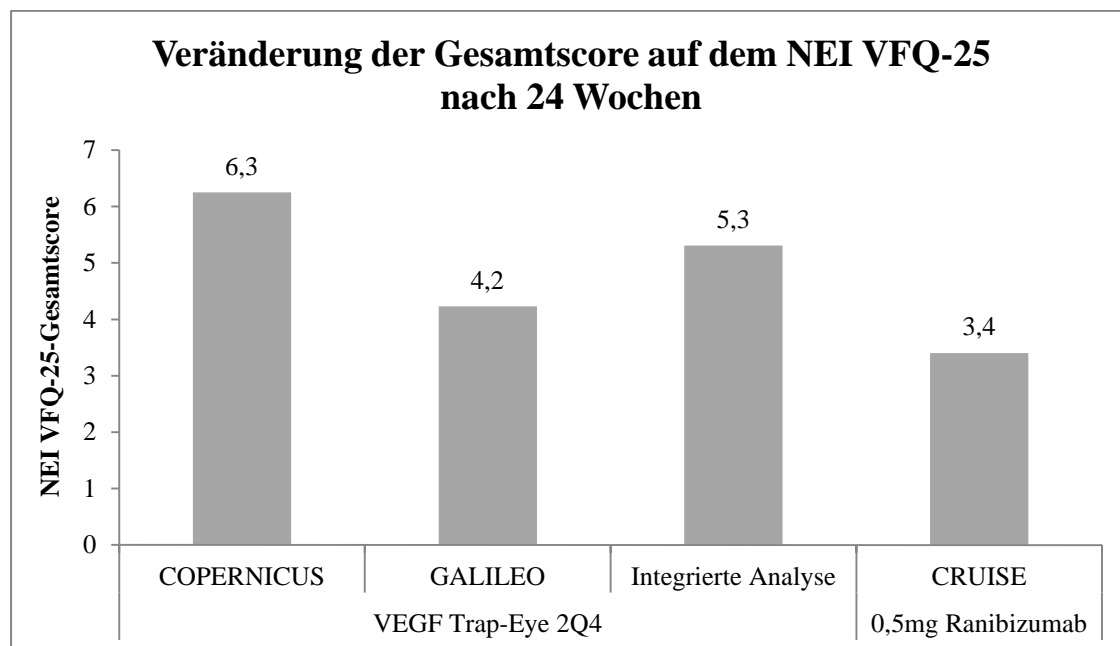


Abbildung 4: Unterschied bezüglich „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ für die Studien COPERNICUS, GALILEO, die integrierte Analyse (gepoolte Daten aus COPERNICUS und GALILEO) sowie der CRUISE-Studie, jeweils gegenüber Scheininjektion

Zusammenfassung nach 24 Wochen

Bei einer rein qualitativen Betrachtung der Ergebnisse der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte nach 24 Wochen wurde ein numerischer Vorteil der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab durchgehend bei allen patientenrelevanten Endpunkten ermittelt. Demzufolge besteht ein Hinweis darauf, dass sich sowohl die Sehschärfe als auch die Lebensqualität von mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten stärker verbessert als unter der Behandlung mit Ranibizumab. Es kann gefolgert werden, dass mehr Patienten von der Behandlung mit VEGF Trap-Eye als von der Behandlung mit Ranibizumab im Bezug auf patientenrelevante Endpunkte profitieren würden.

4.1.2 Sicherheit und Verträglichkeit

Inzidenz unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen

Bei den meisten Patienten trat zwischen Studienbeginn und Woche 24 mindestens ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (TEAE; engl. *treatment emergent adverse event*) ein. Dies betraf 76,1% der Patienten in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe (COPERNICUS plus GALILEO) und 81,0% der Patienten in der gepoolten Gruppe mit Scheininjektionen. Die Gesamtinzidenz von TEAEs, nicht-okularen TEAEs, okularen TEAEs und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) war zwischen den Gruppen entweder vergleichbar oder in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe geringer als in der

gepoolten Gruppe mit Scheininjektionen. Die meisten TEAEs wiesen einen leichten bis moderaten Schweregrad auf.

Nicht-okulare TEAEs

Die Inzidenz nicht-okularer TEAEs war zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (48,6% in den mit VEGF Trap-Eye behandelten Gruppen und 52,8% in den Gruppen mit Scheininjektionen). Die meisten nicht-okularen TEAEs waren mit der Systemorganklasse (SOC, engl. *System Organ Class*) „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ assoziiert. Dies betraf 9,2% der mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten und 9,2% der Patienten aus der Gruppe mit Scheininjektionen. Die häufigsten TEAEs in beiden Behandlungsarmen waren Nasopharyngitis (6,0% in der mit VEGF Trap-Eye behandelten Gruppe und 7,0% in der Gruppe mit Scheininjektionen) und Hypertonie (6,4% in der mit VEGF Trap-Eye behandelten Gruppe und 4,9% in der Gruppe mit Scheininjektionen). Diese TEAEs traten in beiden Gruppen mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Nur wenige der aufgetretenen nicht-okularen TEAEs waren nach Meinung der Prüferärzte mit der Studienmedikation assoziiert.

Die Inzidenz nicht-okularer TEAEs in der CRUISE-Studie war ebenfalls zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug 66,4% in der Gruppe mit 0,3mg/0,5mg Ranibizumab, 64,6% in der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab sowie 60,4% in der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab/Scheininjektion. In der Gruppe mit 0,3mg/0,5mg Ranibizumab wurden diese nicht-okularen TEAEs in 10,3% der Fälle als mit der systemischen VEGF-A-Inhibition assoziiert betrachtet, bei den Patienten der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab in 17,2% der Fälle und bei den Patienten der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab/Scheininjektion in 16,7% der Fälle.

Das Profil der nicht-okularen TEAEs in der CRUISE-Studie und der darauffolgenden HORIZON Extensionsstudie war mit demjenigen der COPERNICUS- und GALILEO-Studie vergleichbar.

Okulare TEAEs

Die Inzidenz okularer TEAEs im Studienauge war in der gepoolten Gruppe mit Scheininjektionen (66,2%) geringfügig höher als in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe (59,2%). Die berichteten okularen TEAEs im Studienauge entsprachen generell den im Krankheitsverlauf oder aufgrund der Injektionsprozedur erwarteten Ereignissen. Das einzige in der VEGF Trap-Eye-Gruppe häufiger als in der Gruppe mit Scheininjektionen aufgetretene okulare TEAE (Differenz $\geq 5\%$) war Augenschmerzen (12,8% vs. 4,9%). Dabei handelte es sich um eine erwartete Reaktion auf die Injektionsprozedur, und die meisten TEAEs mit Augenschmerzen waren nach Meinung des Prüferarztes mit der Injektionsprozedur assoziiert (11,0% vs. 3,5%).

Okulare TEAEs, die in der Gruppe mit Scheininjektionen häufiger auftraten (Differenz $\geq 5\%$) als in der VEGF Trap-Eye-Gruppe, betrafen erwartete Komplikationen bei einer ZVV und bestanden in einer Verschlechterung der Sehschärfe (14,1% vs. 4,1%) und Makulaödem (8,5% vs. 1,4%).

Injektionsbedingte okuläre TEAEs traten im Studienauge in der VEGF Trap-Eye-Gruppe häufiger auf als in der Gruppe mit Scheininjektionen (31,2% vs. 22,5%). Die Inzidenz injektionsbedingter SUEs war jedoch gering und zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Nur wenige der berichteten TEAEs waren nach Meinung des Prüfarztes mit der Studienmedikation assoziiert.

Auch in der CRUISE-Studie war die Inzidenz okulärer TEAEs im Studienauge zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug 62,6% in der Gruppe mit 0,3mg/0,5mg Ranibizumab, 66,7% in der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab sowie 62,5% in der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab/Scheininjektion.

Insgesamt wurden im Rahmen der COPERNICUS- und GALILEO-Studie zu VEGF Trap-Eye im Vergleich zu den bestehenden Daten zu Ranibizumab keine bemerkenswerten neuen Erkenntnisse nach 24 Wochen bezüglich okulärer TEAEs gewonnen.

Fazit zu Sicherheit und Verträglichkeit über dem kompletten Zeitraum der Studien

Die anhand der COPERNICUS-, GALILEO-, CRUISE- und HORIZON-Studien dargestellten Sicherheitsprofile über den kompletten Zeitraum dieser Studien unterscheiden sich nicht merklich, d. h. die Behandlung mit VEGF Trap-Eye unterliegt einer mit Ranibizumab vergleichbaren Sicherheit und Verträglichkeit (siehe auch Safety-Daten in den Abschnitten 4.3.1.3.1.4 und 4.3.1.3.1.5).

Indirekter Vergleich der Wirksamkeit von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurde ein auf den patientenrelevanten Endpunkten aus den Zulassungsstudien basierender indirekter Vergleich zwischen dem zu untersuchenden Arzneimittel VEGF Trap-Eye (COPERNICUS- und GALILEO-Studie) und der ZVT Ranibizumab (CRUISE-Studie) zwischen Studienbeginn und Woche 24 durchgeführt.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind in Abschnitt 4.3.2.1 dargestellt. Zusammenfassend wurden aus dem indirekten Vergleich folgende Schlussfolgerungen gezogen:

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen:

- Das Odds Ratio (OR) für eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben lag bei $OR=1,53$ (95% KI: [0,71; 3,32]) und damit numerisch zugunsten von VEGF Trap-Eye. Der Unterschied gegenüber Ranibizumab war jedoch statistisch nicht signifikant.
- Es besteht ein qualitativer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab bezüglich des Anteils an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen.

Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen:

- Der mithilfe des *Random Effects*-Modells berechnete mittlere Unterschied der mittleren Veränderung der BCVA nach 24 Wochen zwischen VEGF Trap-Eye und Ranibizumab lag bei 3,79 Buchstaben (95% KI: [-3,61; 11,18]) zugunsten von VEGF Trap-Eye. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.
- Es besteht ein qualitativer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab bezüglich der mittleren Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen.

Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen:

- Der mithilfe des *Fixed Effects*-Modells berechnete mittlere Unterschied der mittleren Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen zwischen VEGF Trap-Eye und Ranibizumab lag bei 1,73 Punkten (95% KI: [-1,83; 5,29]) zugunsten von VEGF Trap-Eye. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.
- Es besteht ein qualitativer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab bezüglich der mittleren Verbesserung der visusbasierten Lebensqualität nach 24 Wochen.

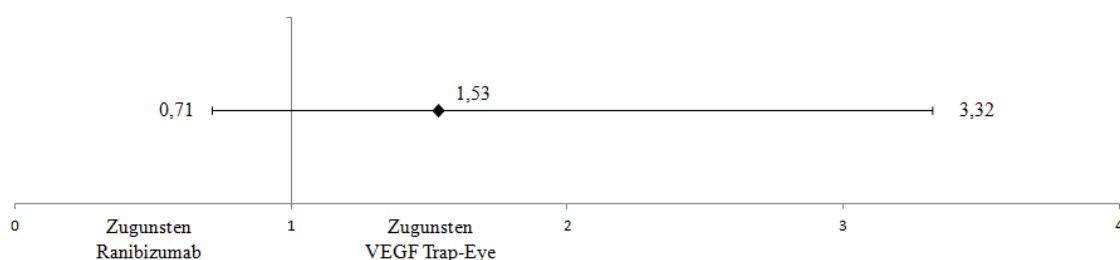
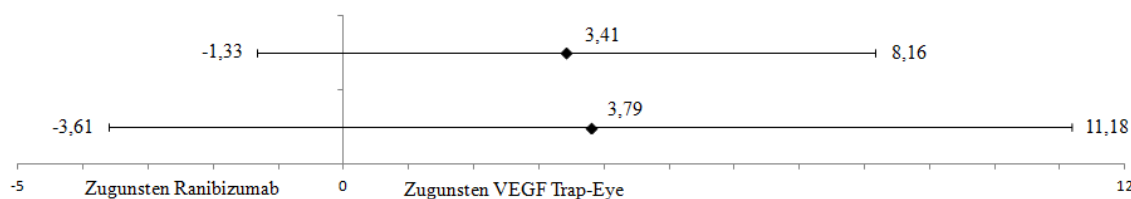
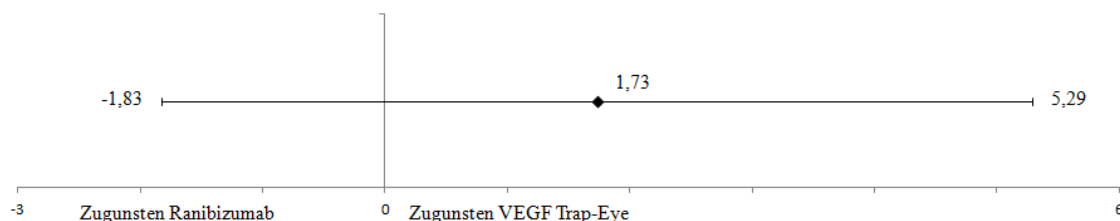
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben (*Odds Ratio*)**Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen (mittlerer Unterschied)****Mittlere Veränderung der Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen (mittlerer Unterschied)**

Abbildung 5: Übersicht über die Ergebnisse des indirekten Vergleichs bezüglich der Wirksamkeit von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab

Anmerkung zur obigen Abbildung: Die Forest-Plots für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen (mittlerer Unterschied)“ zeigen die Ergebnisse des *Fixed Effects*-Modells (oberer Plot) sowie des *Random Effects*-Modells (unterer Balken).

Fazit aus dem indirekten Vergleich zwischen VEGF Trap-Eye und Ranibizumab:

Es besteht ein numerischer Vorteil der Behandlung mit VEGF Trap-Eye bezüglich aller patientenrelevanten Endpunkte. Obwohl der indirekte Vergleich keine signifikanten Effektschätzer zeigen konnte, hat VEGF Trap-Eye durchgehend bei allen patientenrelevanten Endpunkten einen qualitativen Vorteil gegenüber Ranibizumab gezeigt. Es ist daher davon auszugehen, dass mehr Patienten von der Behandlung mit VEGF Trap-Eye als von der Behandlung mit Ranibizumab im Bezug auf patientenrelevante Endpunkte profitieren würden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Insgesamt liegt durchgehend bei allen patientenrelevanten Endpunkten ein qualitativer (numerischer), aber statistisch nicht signifikanter Zusatznutzen unter der Therapie mit VEGF Trap-Eye gegenüber der ZVT Ranibizumab bei der Behandlung erwachsener Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV vor. Obwohl der indirekte Vergleich keine signifikanten Effektschätzer zeigen konnte, hat VEGF Trap-Eye durchgehend bei allen patientenrelevanten Endpunkten einen Vorteil gegenüber Ranibizumab gezeigt. Dieser Zusatznutzen besteht in Folgendem:

1. Größerer Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben, ermittelt gemäß ETDRS-Protokoll
2. Größere mittlere Verbesserung der Sehschärfe, gemessen als BCVA gemäß ETDRS-Protokoll nach 24 Wochen
3. Größere mittlere Verbesserung der visusbasierten Lebensqualität, quantifiziert als Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen

Die Entwicklung der Sehschärfe ist direkt patientenrelevant und bildet die Morbidität im Sinne der Grunderkrankung ab. Daher führt die Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab zu einer qualitativ größeren Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß § 3, Absatz 1 und 2 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung – Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V.

Diese Ergebnisse sind nach Ansicht von BAYER als **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** der Therapie mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab bezüglich der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV bei erwachsenen Patienten zu bewerten.

Auf Basis des indirekten Vergleichs der Zulassungsstudien ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab, wie in Abschnitt 4.4.2 beschrieben. Allerdings ist die formale Anforderung ein Vergleich der beiden Medikamente nach aktuellem EMA-Label. Ohne das Vorliegen einer vergleichenden *Head-*

to-Head-Studie der beiden Arzneimittel, in der beide Medikamente nach aktuellem EMA-Label verabreicht werden, kann der Zusatznutzen von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab nicht belegt oder quantifiziert werden. Wie in Abschnitt 4.2 beschrieben unterscheiden sich die EMA-Label der beiden Arzneimittel wesentlich voneinander. Bei Ranibizumab ist im Gegensatz zu VEGF Trap-Eye eine erneute Behandlung erst möglich, wenn der Patient einen Visusverlust erlitten hat. Basierend auf dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse (16) ist eine Wiederbehandlungsstrategie, die sowohl auf deutlich sensitiveren morphologischen als auch funktionellen Wiederbehandlungskriterien nach dem Prinzip „Morphologie vor Funktion“ basiert (17), einer Wiederbehandlungsstrategie, die ausschließlich an einen Visusverlust geknüpft ist (5) eindeutig überlegen (16). Die deutschen ophthalmologischen Fachgesellschaften DOG, RG und BVA geben eine eindeutige Empfehlung in ihrer aktuellen Stellungnahme zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss, Zitate:

- Auf Seite 1 der aktuellen Stellungnahme: „Bei der Wiederbehandlungsstrategie sind **morphologische Kriterien gegenüber funktionellen Kriterien sensitiver** („Morphologie vor Funktion“), die Einschätzung einer Wiederbehandlung beinhaltet aber sowohl morphologische als auch funktionelle Parameter.“
- Auf Seite 10 der aktuellen Stellungnahme: „Sowohl aus den Zulassungsstudien, als auch aus prospektiven Fallserien ist **klar ersichtlich**, dass Veränderungen in der OCT denen im Visus vorausgehen. Das gilt sowohl für die Wirkung des Medikamentes direkt nach der Injektion [...], als auch für die erneute Verschlechterung.“
- Auf Seite 10 der aktuellen Stellungnahme: „In Studien fand sich eine ausgeprägte Korrelation zwischen der Sehschärfe und dem Zustand der Grenze des inneren und äußeren Segments der Photorezeptoren [...], aber auch zwischen der Sehschärfe und dem Zustand der im OCT darstellbaren Membrana limitans externa.“
- Auf Seite 10 der aktuellen Stellungnahme: „In mehreren prospektiven Fallserien wurde nachgewiesen, dass die OCT-Veränderungen mit anderen funktionellen Parametern korrelieren. Dazu gehört z.B. die Mikroperimetrie und das multifokale Elektroretinogramm.“

Basierend auf dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse ist BAYER daher der Überzeugung, dass eine Studie mit direktem Vergleich der beiden gemäß ihres jeweiligen EMA Labels angewendeten Arzneimittel eine Überlegenheit und einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab zeigen würde.

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

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.

Im Folgenden soll der Zusatznutzen der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV mittels VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab als ZVT nachgewiesen werden.

Hierzu soll das zur Zulassung von VEGF Trap-Eye führende Studienprogramm für die neue Indikation der Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV, zusammen mit der Zulassungsstudie für Ranibizumab herangezogen werden (2, 3, 12-14, 18). Mithilfe dieser Studien soll der Nachweis geführt werden, dass IVT verabreichtes VEGF Trap-Eye im Dosisregime:

2,0mg VEGF Trap-Eye, basierend auf dem in den Zulassungsstudien angewendeten Behandlungsschema, verabreicht alle 4 Wochen (2Q4)

gegenüber der ZVT

0,5mg Ranibizumab, basierend auf dem in den Zulassungsstudien angewendeten Behandlungsschema, verabreicht alle 4 Wochen

einen patientenrelevanten Zusatznutzen bietet.

Die empfohlene Dosis von VEGF Trap-Eye für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV bei Erwachsenen beträgt 2mg Aflibercept, entsprechend 50 Mikroliter. Nach der Initialinjektion wird die Behandlung monatlich

fortgeführt. Der Abstand zwischen zwei Dosierungen sollte nicht kürzer als ein Monat sein. Wenn sich der funktionelle und morphologische Befund im Verlauf der ersten drei Injektionen nicht verbessert, wird eine Fortführung der Behandlung nicht empfohlen. Die monatliche Behandlung wird fortgeführt, bis der funktionelle und morphologische Befund bei drei aufeinander folgenden monatlichen Verlaufskontrollen stabil ist. Danach sollte erneut abgeklärt werden, ob eine Weiterbehandlung erforderlich ist. Unter Aufrechterhaltung des funktionellen und morphologischen Befundes kann das Behandlungsintervall bei Bedarf schrittweise verlängert werden. Wenn die Behandlung unterbrochen wurde, sollte der funktionelle und morphologische Verlauf weiter kontrolliert werden. Wenn sich dieser verschlechtert, sollte die Behandlung wiederaufgenommen werden. Generell sollten Verlaufskontrollen zu den Injektionsterminen erfolgen. Während der Verlängerung der Behandlungsintervalle bis zum Therapieende sollten Kontrolltermine durch den behandelnden Arzt basierend auf dem individuellen Ansprechen des Patienten festgesetzt werden, diese können häufiger sein als die Injektionstermine (4, 19).

Gemäß der Fachinformation von Lucentis® (Ranibizumab) wird die Visusbeeinträchtigung aufgrund eines ZVV mittels monatlicher Verabreichung von 0,5mg Lucentis® als IVT-Einzelinjektion behandelt (5). Die Behandlung erfolgt monatlich und wird solange fortgesetzt, bis der maximale Visus erreicht ist. Dieser gilt als erreicht, wenn der Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Stellt sich über den Verlauf der ersten 3 Injektionen keine Verbesserung der Sehschärfe ein, ist eine Weiterbehandlung nicht zu empfehlen. Anschließend sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden.

Die Behandlung wird wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge eines Makulaödems aufgrund eines RVV festgestellt wird. Monatliche Injektionen sollten verabreicht werden, bis der Visus erneut bei 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (dies setzt mindestens 2 Injektionen voraus). Das Zeitintervall zwischen 2 Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten.

Für das zu bewertende Arzneimittel VEGF Trap-Eye wurden parallel 2 multizentrische, doppelblinde und aktiv-kontrollierte Phase III-Studien zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit wiederholter Dosierungen von IVT verabreichtem VEGF Trap-Eye bei Patienten mit einem Makulaödem infolge eines ZVV durchgeführt, die sogenannten **COPERNICUS-** und **GALILEO-**Studien (2, 3, 14, 18). Diese waren angelegt, um

- den Nachweis der überlegenen Wirksamkeit (*superiority*) von monatlichen IVT VEGF Trap-Eye-Injektionen gegenüber monatlichen Scheininjektionen und
- eine Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von monatlichen IVT VEGF Trap-Eye-Injektionen

zu erbringen.

Als Grundlage für den indirekten Vergleich von VEGF Trap-Eye mit Ranibizumab diente die Zulassungsstudie von Ranibizumab in dieser Indikation. Dabei handelte es sich um die

prospektive, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische **CRUISE**-Studie (12, 13). Diese war angelegt, um

- einen Vergleich der Wirksamkeit von monatlichen IVT-Injektionen mit 0,3mg und 0,5mg Ranibizumab gegenüber monatlichen Scheininjektionen und
- eine Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von monatlichen IVT-Injektionen mit 0,3mg und 0,5mg Ranibizumab

zu erbringen.

In diesen Studien erfolgten die Verabreichungen der Wirkstoffe VEGF Trap-Eye und Ranibizumab ab dem 3. Monat abweichend von den oben genannten Anwendungshinweisen laut Zulassung. Zudem bestand ab Woche 24 ein kriterienbasiertes Wiederbehandlungsschema (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1, Seite 92). Jedoch wurden in allen drei Studien beide Medikamente bis zur Analyse des primären Endpunktes nach 24 Wochen in demselben Regime verabreicht, nämlich alle 4 Wochen. Daher ist die Durchführung eines indirekten Vergleichs anhand der in diesem Zeitraum, d. h. zwischen Studienbeginn und Woche 24, ermittelten Ergebnisse möglich.

Der Hinweis auf eine Überlegenheit von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab wird im Folgenden anhand der patientenrelevanten Endpunkte Verbesserung der Sehschärfe, der visusbezogenen Lebensqualität sowie den unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit einem Makulaödem infolge eines ZVV erbracht und damit ein Zusatznutzen von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab mit bestverfügbarer Evidenz (indirekter Vergleich) gezeigt.

Der Fokus der Forschungsfragen bezüglich der Behandlung von Patienten mit einem Makulaödem aufgrund eines ZVV (sowohl mit VEGF Trap-Eye als auch Ranibizumab) liegt dabei auf den folgenden PICO-Kriterien (20):

- **P** Patientenpopulation: Auf welche Patienten bezieht sich die Bewertung?
- **I** Intervention: Welches Arzneimittel wird bewertet (inkl. Berücksichtigung der Dosierung und Anwendungsmethoden)?
- **C** Vergleichsintervention: Was ist/sind die gegenwärtigen Standardbehandlung(en) (inkl. der Begründung für die Wahl dieser Behandlung(en) als Standard)?
- **O** Outcomes: Welche Outcomes sind wichtig und patientenspezifisch?

Patientenpopulation

VEGF Trap-Eye ist zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV bei Erwachsenen indiziert (4).

Intervention

Das zu bewertende Arzneimittel VEGF Trap-Eye wurde im Rahmen der COPERNICUS- und GALILEO-Studie, auf denen das vorliegende Nutzendossier basiert, in den ersten 24 Wochen in einer Dosis von 2,0mg im Abstand von 1 Monat verabreicht (2, 3, 14).

Sodann erfolgte ein Wechsel auf ein kriterienbasiertes PRN-Behandlungsschema, welches von den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation abweicht, jedoch der geforderten Konzentration von 2,0mg entspricht. Innerhalb der ersten 24 Wochen wurde für die Intervention und die Vergleichsintervention ein übereinstimmendes Dosisregime verwendet, daher eignet sich die Art und Weise der Verabreichung von VEGF Trap-Eye für einen Vergleich mit der ZVT.

Die empfohlene Dosis von VEGF Trap-Eye für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV bei Erwachsenen beträgt 2mg Aflibercept, entsprechend 50 Mikroliter. Nach der Initialinjektion wird die Behandlung monatlich fortgeführt. Der Abstand zwischen zwei Dosierungen sollte nicht kürzer als ein Monat sein. Wenn sich der funktionelle und morphologische Befund im Verlauf der ersten drei Injektionen nicht verbessert, wird eine Fortführung der Behandlung nicht empfohlen. Die monatliche Behandlung wird fortgeführt, bis der funktionelle und morphologische Befund bei drei aufeinander folgenden monatlichen Verlaufskontrollen stabil ist. Danach sollte erneut abgeklärt werden, ob eine Weiterbehandlung erforderlich ist. Unter Aufrechterhaltung des funktionellen und morphologischen Befundes kann das Behandlungsintervall bei Bedarf schrittweise verlängert werden. Wenn die Behandlung unterbrochen wurde, sollte der funktionelle und morphologische Verlauf weiter kontrolliert werden. Wenn sich dieser verschlechtert, sollte die Behandlung wiederaufgenommen werden. Generell sollten Verlaufskontrollen zu den Injektionsterminen erfolgen. Während der Verlängerung der Behandlungsintervalle bis zum Therapieende sollten Kontrolltermine durch den behandelnden Arzt basierend auf dem individuellen Ansprechen des Patienten festgesetzt werden, diese können häufiger sein als die Injektionstermine (4, 19).

Da im Rahmen der Informationsbeschaffung (siehe Abschnitt 4.2.3) keine Studien identifiziert werden konnten, welche gemäß diesem Label von VEGF Trap-Eye bei der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV bei Erwachsenen durchgeführt wurden, stellen die Zulassungsstudien die bestmögliche Evidenz für die Darstellung des Zusatznutzens von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab dar.

Vergleichsintervention

Ranibizumab ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung in Deutschland das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV bei Erwachsenen (siehe Modul 3, dort Abschnitt 3.1 „Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Gemäß des europäischen Zulassungstextes sollen Injektionen monatlich erfolgen und solange fortgesetzt werden, bis die maximale Sehschärfe erreicht ist, d. h. wenn die Sehschärfe des

Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab an 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (5, 21). Anschließend sollte die Sehschärfe des Patienten monatlich kontrolliert werden. Die Behandlung wird wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV festgestellt wird. Dann sollten monatliche Injektionen verabreicht werden, bis die Sehschärfe erneut an 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (dies setzt mindestens 2 Injektionen voraus).

Für die CRUISE-Studie kam folgendes Behandlungsregime zum Einsatz: In der 6-monatigen (24-wöchigen) Behandlungsphase wurden entweder 0,3mg oder 0,5mg Ranibizumab oder Scheininjektionen im monatlichen Intervall verabreicht. Das Behandlungsintervall entsprach innerhalb der ersten 24 Wochen demjenigen von VEGF Trap-Eye und eignete sich für einen indirekten Vergleich. Da im Rahmen der Informationsbeschaffung (siehe Abschnitt 4.2.3) keine Studien identifiziert werden konnten, welche gemäß dem oben beschriebenen Label von Ranibizumab bei der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV durchgeführt wurden, stellt die Zulassungsstudie CRUISE die bestmögliche Evidenz für die Darstellung des Zusatznutzens von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab dar.

Outcomes

Für die Nutzenbewertung werden folgende patientenrelevante Endpunkte sowohl für die Studien zu VEGF Trap-Eye als auch zu Ranibizumab, wie unter Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich beschrieben, berücksichtigt.

- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben (deutliche Sehverbesserung) nach 24 Wochen
- Mittlere Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) nach 24 Wochen
- Mittlere Veränderung der Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 (*National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire*)-Fragebogen nach 24 Wochen (Sehspezifische Lebensqualität).
- Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit wiederholter IVT-Injektionen von VEGF Trap-Eye und Ranibizumab bei Patienten mit einem Makulaödem infolge eines ZVV

Evidenzstufe

Die Nachweise und die Bewertungen zu der oben genannten Fragestellung sollen, soweit verfügbar, auf Grundlage von RCTs vorgenommen werden.

Bei den drei oben beschriebenen Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde klinische Studien ohne Metaanalysen und erfüllen damit die Kriterien der Evidenzstufe Ib (2, 3, 12-14, 18).

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.

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.

Im vorliegenden Dossier wurden Literaturrecherchen für das zu bewertende Arzneimittel VEGF Trap-Eye durchgeführt sowie, getrennt davon, eine Recherche für die ZVT Ranibizumab. Die Registerrecherche zur ZVT wurde mit dem Ziel durchgeführt, Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich zu identifizieren.

Für die Studien, welche für die Nutzenbewertung gemäß der Fragestellung herangezogen werden sollten, wurden Ein- und Ausschlusskriterien zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp, zur Studiendauer und zur Sprache definiert.

Für beide Recherchen galten die folgenden Einschlusskriterien:

Patientenpopulation (E1)

Die Patientenpopulation umfasste Erwachsene mit diagnostiziertem Makulaödem aufgrund eines ZVV.

Endpunkte (E2)

Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens:

- Morbidität im Sinne der Parameter der Grunderkrankung (d. h. Sehschärfe-Endpunkte)
- Lebensqualität (Sehspezifische Lebensqualität)
- Verträglichkeit

Studiendauer (E3)

Keine Einschränkungen.

Sprachen (E4)

Keine Einschränkungen.

Intervention (E5)

Recherche für VEGF Trap-Eye: Die Intervention ist eine Therapie mit VEGF Trap-Eye in der zugelassenen Dosierung, wie in der Fachinformation angegeben, unabhängig vom Behandlungsregime und unter Einbeziehung der Zulassungsstudien (2-4, 14).

Recherche für Ranibizumab: Die Intervention ist eine Therapie mit Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung, wie in der Fachinformation angegeben, unabhängig vom Behandlungsregime und unter Einbeziehung der Zulassungsstudien (12, 13, 15).

Vergleichstherapie (E6)

Hinsichtlich der Vergleichstherapie wurde sowohl für die Recherche zu VEGF Trap-Eye als auch zu Ranibizumab keine Einschränkung definiert, da – falls möglich – ein indirekter Vergleich durchgeführt werden sollte.

Studientypen (E7)

Für die Recherche wurde der Studientyp auf RCTs als Quellen höchster Evidenzstufe beschränkt, um somit das Verzerrungspotenzial auf Studienebene zum Nachweis des Zusatznutzens soweit wie möglich einzuschränken.

Doppelpublikationen ohne zusätzliche Informationen und zusammenfassende Publikationen wurden nicht berücksichtigt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien waren Basis für die Auswahl relevanter Studien für die vorliegende Nutzenbewertung:

Tabelle 4-4: Übersicht der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienselektion

Kategorie	Prädefinierte Kriterien (Einschlusskriterien sofern nicht anders vermerkt)	Prädefinierte Ausschlusskriterien
Patientenpopulation (E1)	Erwachsene mit Diagnose eines Makulaödems infolge eines ZVV	Patienten mit einer anderen Diagnose als ein Makulaödem infolge eines ZVV
Endpunkte (E2)	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität (d. h. Sehschärfe-Endpunkte) • Lebensqualität (Sehspezifische Lebensqualität) • Verträglichkeit 	Keine spezifischen Ausschlusskriterien
Studiendauer (E3)	Keine Einschränkungen	
Sprachen (E4)	Keine Einschränkungen	
Intervention(en) (E5)	VEGF Trap-Eye in der zugelassenen Dosierung unter obligater Berücksichtigung der Zulassungsstudien	VEGF Trap-Eye in einem anderen als dem zugelassenen Behandlungsregime, ausgenommen der Zulassungsstudien
	Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung unter obligater Berücksichtigung der Zulassungsstudien	Ranibizumab in einem anderen als dem zugelassenen Behandlungsregime, ausgenommen der Zulassungsstudien
Vergleichsintervention (E6)	Alle in klinischen Studien eingesetzten Vergleichsinterventionen	Keine spezifischen Ausschlusskriterien
Studientyp (E7)	VEGF Trap-Eye: RCT	Alle nicht-RCTs
	Ranibizumab: RCT	

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).

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die Auswahl relevanter Studien in die Nutzenbewertung wurden 2 Literatursuchen durchgeführt:

1. Bibliografische Literaturrecherche nach Studien zu VEGF Trap-Eye gemäß der Anforderung aus Abschnitt 4.2.3.2, weil VEGF Trap-Eye in den USA bereits mehr als 12 Monate zugelassen ist (siehe Abschnitt 2.2 sowie Abschnitt 2.2.3)

und

2. bibliografische Literaturrecherche nach Studien zu Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema, um Studien mit einem direkten Vergleich zu VEGF Trap-Eye im zugelassenen Anwendungsschema zu identifizieren und, falls solche Studien nicht vorliegen, um gemäß der Anforderung aus Abschnitt 4.2.5.6 einen indirekten Vergleich durchführen zu können.

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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde mit dem Ziel durchgeführt, Studien mit einem direkten Vergleich zu VEGF Trap-Eye zu identifizieren und, falls diese nicht vorhanden sind, Studien gemäß der Anforderung aus Abschnitt 4.2.5.6 für einen indirekten Vergleich zu identifizieren. Im vorliegenden Nutzendossier wurde ein indirekter Vergleich zwischen VEGF Trap-Eye und Ranibizumab durchgeführt. Daher wurden gemäß den Vorgaben des G-BA im Zeitraum zwischen dem 26. und 29.04.2013 eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel VEGF Trap-Eye sowie, getrennt davon, eine zweite bibliografische Literaturrecherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab in der Indikation ZVV durchgeführt. Am 20.08.2013 wurden erneute bibliografische Literaturrecherchen durchgeführt, um weitere Quellen zu identifizieren, die seit dem Zeitpunkt der ersten Recherche als Quellen für einen direkten oder indirekten Vergleich heranzuziehen gewesen wären.

Die bibliografischen Literaturrecherchen erfolgten systematisch in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Library für die im vorliegenden Dossier formulierte Fragestellung. Für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde die Suchoberfläche EMBASE verwendet, die Recherche in der Cochrane-Library erfolgte auf der Internetpräsenz der Cochrane-Collaboration mittels der Suchoption 'Advanced Search'. In Anhang 4-A, Tabelle 4-91 bis Tabelle 4-96 sind die Suchstrategien getrennt für das zu bewertende Arzneimittel VEGF Trap-Eye sowie für Ranibizumab dargestellt. In beiden bibliografischen Literaturrecherchen wurden Suchbegriffe, eingeteilt nach Indikation, Intervention und

Studientyp, verwendet. Es gab keine Einschränkung bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung und der Sprache. Die Suche ist mittels Screenshots dokumentiert (22-27).

Für die bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel VEGF Trap-Eye wurde der Studientyp in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE mittels entsprechender Suchbegriffe auf „randomisierte kontrollierte Studie“ beschränkt, um somit das Verzerrungspotenzial auf Studienebene zum Nachweis des Zusatznutzens von VEGF Trap-Eye soweit wie möglich einzuschränken. Da die aktuellen Labels der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) von VEGF Trap-Eye und Ranibizumab vollständig und alleine auf den Zulassungsstudien basieren (17, 21) und diese Studien auch die höchste Evidenzstufe (I, RCT) für die Wirksamkeit und Sicherheit von VEGF Trap-Eye und Ranibizumab in den zugelassenen Dosierungen liefern, ist der Einschluss von Studien mit niedrigerer Evidenz für einen eventuellen indirekten Vergleich mit Ranibizumab nach aktuellen EMA-Labels in diesem Fall nicht sinnvoll.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Im vorliegenden Dossier wurde eine Recherche in Studienregistern für das zu bewertende Arzneimittel VEGF Trap-Eye durchgeführt, sowie getrennt davon eine Recherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab in der Indikation ZVV. Die Registerrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde mit dem Ziel durchgeführt, Studien mit einem direkten Vergleich zu VEGF Trap-Eye im zugelassenen Anwendungsschema zu identifizieren und falls solche Studien nicht vorliegen, Studien gemäß der Anforderung aus Abschnitt 4.2.5.6 für einen indirekten Vergleich zu identifizieren.

Die Recherche erfolgte am 29.08.2013 in den Studienregistern ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) und in dem International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, <http://www.who.int/ictrp/en/>).

Die Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und ICTRP Search Portal erfolgte jeweils mittels der Option 'Basic Search' getrennt nach VEGF Trap-Eye und Ranibizumab. Das Ziel bei dieser Suchstrategie bestand in einer möglichst hohen Sensitivität der Suche. Es erfolgte keine Einschränkung auf bestimmte Länder, verschiedene Altersgruppen, Geschlecht, Studienphase oder Studienstatus.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Die Suche in den Studienregistern wurde mittels Screenshots dokumentiert (28-31).

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Ergebnisse der beiden bibliografischen Literaturrecherchen wurden gemäß Verfahrensordnung in eine Endnote-Datei importiert und abgespeichert (s. Modul 5). Doppelte Publikationen (Duplikate) wurden gelöscht. Die verbliebenen Literaturstellen wurden anhand ihrer Titel und der Zusammenfassung von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den für die Recherche definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Falls die Zusammenfassung einen Hinweis auf Übereinstimmung lieferte, wurden die Studien im Volltext von zwei Reviewern getrennt voneinander bewertet. Die Ausschlussgründe wurden pro Studie benannt und jeweils in einer Tabelle in Anhang 4-C angeführt (siehe Tabelle 4-101 und Tabelle 4-102).

Die Ergebnisse der Recherchen in den Studienregistern wurden auf doppelte Treffer (Dubletten) untersucht. Doppelte Studien wurden gekennzeichnet und ausgeschlossen. Alle Studien wurden mit dem Identifier des Studienregisters ClinicalTrials.gov, der NCT-Nummer, erfasst. Die Studien wurden gemäß ihren Einträgen in den Registern von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den für die Recherche definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

In der bibliografischen Literaturrecherche und in der Suche in Studienregistern konnten keine randomisierten kontrollierten Studien zu Ranibizumab gemäß des in der Fachinformation vorgegebenen Anwendungsschemas (d. h. gemäß Label) gefunden werden.

Da der medizinische Zusatznutzen gemäß § 5, Kap. 5, 2. Abschnitt der Geschäfts- und Verfahrensordnung des G-BA für die vorliegende Nutzenbewertung in erster Linie auf Basis des Vergleichs zwischen VEGF Trap-Eye nach EMA-Label und Ranibizumab nach EMA-Label in der zugelassenen Indikation ZVV erwartet wird, ist aufgrund fehlender Studien mit einem direkten Vergleich zwischen diesen Wirkstoffen lediglich ein indirekter Vergleich anhand der Zulassungsstudien, auf denen die EMA-Label von VEGF Trap-Eye und

Ranibizumab basieren, möglich. Diese stellen die bestmöglichen Studien mit der höchsten Evidenz (I, RCT) dar, die in den ersten 24 Wochen untereinander ein vergleichbares Behandlungsregime mit IVT-Injektionen alle 4 Wochen in der zugelassenen Dosierung aufweisen.

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-G):

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 des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Methodik der eingeschlossenen Studien bzw. RCTs ist im Folgenden zunächst gemäß der im Anhang 4-F vorgegebenen Tabelle (s. G-BA-Vorlage, Tabelle 4-26 in der Verfahrensordnung) nach CONSORT für jede Studie getrennt extrahiert (32). Nachfolgend wird anhand der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-G das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bewertet. Dazu wurden die folgenden, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte extrahiert und bewertet:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung („*allocation concealment*“)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des *Intention to treat* (ITT)-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung der einzelnen Endpunkte alleine
- Sonstige (endpunktspezifische) Aspekte

Das Verzerrungspotenzial wurde abschließend sowohl durch Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als „niedrig“ oder „hoch“ bewertet.

Sowohl bei der Extraktion der Methodiken der RCTs als auch bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde dabei von den oben beschriebenen Methodiken an keiner Stelle abgewichen.

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.

Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien wurden ausschließlich vergleichende RCTs eingeschlossen.

Das EMA-Label für VEGF Trap-Eye basiert auf den beiden randomisierten kontrollierten VEGF Trap-Eye-Zulassungsstudien in der Indikation Makulaödem infolge eines ZVV

- **COPERNICUS** („A Randomized, Double Masked, Controlled Phase 3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Subjects with Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)“) und
- **GALILEO** („A Randomized, Double-masked, Sham-controlled Phase-3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Subjects with Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)“ (2, 3, 14, 18).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die Behandlung mit Ranibizumab in derselben Indikation angesehen. Der indirekte Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte anhand der Ranibizumab-Zulassungsstudie

- **CRUISE** („Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study“),

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.

welche die Basis für das EMA-Label von Ranibizumab in der Indikation Makulaödem infolge eines ZVV darstellt (5). Die Patienten der CRUISE-Studie konnten in eine Erweiterungsstudie mit der Bezeichnung HORIZON eingehen, in der Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab erhoben wurden („*Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions - Long-term Follow-up in the HORIZON Trial*“). Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurde die HORIZON-Studie der Vollständigkeit halber zur Darstellung sämtlicher verfügbarer Sicherheitsdaten herangezogen (12, 13, 15).

Die oben genannten Studien wurden – wie in Abschnitt 4.2.3 „Informationsbeschaffung“ beschrieben - einer umfangreichen Analyse und Bewertung unterzogen. Dazu erfolgte die systematische Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien, die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien unter Berücksichtigung der vorgegebenen Kriterien und eine abschließende, zusammenfassende Bewertung.

Um dabei eine hohe Qualität und Zuverlässigkeit in der systematischen Beschreibung zu gewährleisten, wurden die Vorgaben des aktuellen CONSORT-2010-Statements (32), insbesondere der Items 2b bis 14 des CONSORT Statement Flow-Charts, entsprechend der Richtlinien ausgearbeitet und dargestellt.

Die Extraktion der geforderten Studieninformationen erfolgte entsprechend den Anforderungen aus Tabelle 4-105 in Anhang 4-F.

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 Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Darstellung der Patientencharakteristika und der Studienergebnisse erfolgte ohne Abweichung von den oben getroffenen Vorgaben.

Patientencharakteristika

Die im folgenden Abschnitt 4.3 dargestellten Ergebnisse basieren auf den Studierhebungen an Männern und Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren mit einem das Zentrum betreffenden Makulaödem infolge eines ZVV mit einer zentralen Netzhautdicke von $\geq 250\mu\text{m}$ in der OCT. Die Diagnose durfte nicht länger als 8 Monate zurückliegen. Die Patienten mussten über eine BCVA von 20/40 bis 20/320 Snellen-Äquivalenten (73 bis 24 Buchstaben) gemäß ETDRS-Protokoll verfügen. Frauen im gebärfähigen Alter mussten zu einer adäquaten Kontrazeption bereit sein und durften während der Studie nicht schwanger werden.

Sämtliche Ein- und Ausschlusskriterien wurden gewählt, um Patienten mit den entsprechenden, für die Krankheit und das Krankheitsstadium repräsentativen Eigenschaften einzuschließen. Dies betraf die demografischen Charakteristika und Krankheitsparameter zu Studienbeginn. Weiterhin sollte aufgrund der Prognosen der eingeschlossenen Patienten eine angemessene Möglichkeit der Verbesserung der Krankheit bestehen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind mit denjenigen aus den Makulaödem infolge eines ZVV-Zulassungsstudien des Entwicklungsprogramms von Ranibizumab vergleichbar (12, 13).

In den Studien wurden folgende **demografische Charakteristika** erhoben:

- Geschlecht
- Alter (Jahre)
- Ethnizität (nicht lateinamerikanisch/lateinamerikanisch)
- Abstammung (weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch und andere)

- Gewicht (kg)
- Körpergröße (cm)
- Body Mass Index (kg/m²)

Folgende **die Grunderkrankung betreffenden und zu Studienbeginn vorliegenden Charakteristika** wurden erhoben:

- Anteil an Patienten mit bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) gemäß ETDRS-Protokoll $\leq 20/200$ vs. $> 20/200$
- Mittlere BCVA gemäß ETDRS-Protokoll
- Perfusionsstatus (nicht durchblutet, durchblutet)
- Netzhautdicke (μm)
- Augeninnendruck (engl. *intraocular pressure*, IOP, mmHg)
- Anteil an Patienten mit Zeit seit ZVV-Diagnose ≤ 2 Monate vs. > 2 Monate
- NEI VFQ-25-Gesamtscore (Punktzahl)
- Expression von VEGF-Antikörpern im Serum

Endpunkte

Primärer Studienendpunkt und Analysen

Primärer Wirksamkeitsparameter

Der primäre Wirksamkeitsparameter der COPERNICUS- und GALILEO-Studie war der „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ (gemäß ETDRS-Protokoll) im Vergleich zu Studienbeginn. Der primäre Wirksamkeitsparameter wurde mithilfe der folgenden sekundären Wirksamkeitsparameter (s. Seite 58) untermauert:

- „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“,
- „Veränderung der CRT nach 24 Wochen“,
- „Anteil an Patienten mit Progression hin zur Neovaskularisation nach 24 Wochen“ sowie
- „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“.

In Woche 52 wurden zusätzliche tertiäre Parameter erhoben (siehe Seite 61).

Sämtliche Wirksamkeitsparameter wurden für die Einzelstudien erhoben und analysiert (d. h. für COPERNICUS und GALILEO). Weiterhin erfolgte eine vorab geplante integrierte Analyse der gepoolten Daten aus Woche 24 aus beiden Phase III-Studien.

Das in den ZVV-Zulassungsstudien verwendete ETDRS-Protokoll wird von den Zulassungsbehörden als Maß für die Sehschärfe anerkannt (33-35). Zudem werden die Parameter „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben

nach 24 Wochen“ und die „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ im Vergleich zu Studienbeginn derzeit als anerkannte Variablen für Phase III-Zulassungsstudien betrachtet. Daher wurden im Rahmen der COPERNICUS- und GALILEO-Studie beide Parameter erfasst (d. h. erstgenannter als primärer Wirksamkeitsparameter und letztgenannter als sekundärer Wirksamkeitsparameter).

Die im Rahmen der Zulassungsstudien von Ranibizumab untersuchten Wirksamkeitsparameter beeinflussten auch die Wahl des primären Wirksamkeitsparameters für die COPERNICUS- und GALILEO-Studie. Für die hier ausgewertete Zulassungsstudie von Ranibizumab (CRUISE-Studie) wurde jedoch die „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ als primärer Wirksamkeitsparameter gewählt, während der „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ einen sekundären Wirksamkeitsparameter darstellte.

Der primäre Wirksamkeitsparameter wurde als binäre Responsevariable erfasst, d. h. ob ein Patient nach 24 Wochen mindestens 15 Buchstaben an Sehschärfe gemäß ETDRS-Tafel im Vergleich zum Anfangswert dazugewonnen hatte oder nicht. In der COPERNICUS-Studie wurden sämtliche Patienten, welche die Studie vor Woche 24 abbrachen, als Non-Responder geführt. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen mithilfe der reinen *Last Observation Carried Forward* (LOCF)-Methode sowie anhand der beobachteten Werte durchgeführt.

Statistische Analyse der Ergebnisse für den primären Endpunkt

Anmerkung:

Im Rahmen der hier dargestellten Ergebnisse (primäre und sekundäre Wirksamkeitsparameter) nach 24 Wochen unterscheiden sich die berechneten Konfidenzintervalle (KI) und adjustierten Unterschiede zwischen den im klinischen Studienbericht (CSR) von COPERNICUS und den in der integrierten Analyse beschriebenen Auswertungen aufgrund von Änderungen an den Gruppenelementen der Sehschärfe zu Studienbeginn geringfügig voneinander. In der COPERNICUS-Studie wurden die Gruppierungen der Sehschärfe zu Studienbeginn direkt dem interaktiven Sprachdialogsystem (IVRS) entnommen. In der integrierten Analyse wurden die Gruppierungen der Sehschärfe zu Studienbeginn jedoch anhand der im elektronischen Patientenerhebungsbogen (eCRF) dokumentierten Werte neu berechnet. Insgesamt waren 14 Patienten im FAS und 12 Patienten im *Per Protocol Set* (PPS) von dieser Diskrepanz der Sehschärfe zwischen dem IVRS und dem eCRF betroffen. Dies führte zu geringfügigen Abweichungen bei der Berechnung der Konfidenzintervalle und adjustierten Unterschiede zwischen dem COPERNICUS-CSR und den in der integrierten Analyse aufgeführten Ergebnissen für die COPERNICUS-Studie. Diese unerheblichen Unterschiede hatten keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse und wirkten sich in keiner Weise auf die Interpretationen derselben aus.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse der COPERNICUS- und GALILEO-Studie wurde anhand der FAS-Population vorgenommen. Eine Analyse anhand der PPS-Population wurde als supportive Untersuchung durchgeführt. Patienten, welche die Studie vorzeitig abbrachen (vor Woche 24) und weniger als 5 Injektionen erhalten hatten, wurden in der COPERNICUS-Studie als Non-Responder geführt. In der GALILEO-Studie wurden lediglich die Patienten,

welche die Studie vor Woche 24 abbrechen, als Non-Responder geführt, unabhängig von der Anzahl verabreichter Injektionen. Für sämtliche anderen Patienten wurde die LOCF-Methode zur Imputation fehlender Daten eingesetzt.

Die Hauptanalyse bestand in der Beurteilung der Überlegenheit von VEGF Trap-Eye gegenüber Scheininjektion bezüglich des primären Wirksamkeitsparameters mittels eines 2-seitigen, nach geografischer Region und BCVA zu Studienbeginn stratifizierten *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH)-Tests mit einem α -Niveau von 5%. Die geografische Region wurde in der COPERNICUS-Studie in die Bereiche Nordamerika und die restliche Welt stratifiziert, in der GALILEO-Studie in die Bereiche Europa und Asien/Pazifikraum. Die Stratifikation nach BCVA zu Studienbeginn erfolgte für beide Studien mittels der Grenzwerte $\leq 20/200$ und $> 20/200$. Aus diesen wurde ein nach geografischer Region und BCVA zu Studienbeginn stratifiziertes, 2-seitiges 95%-iges CMH-Intervall berechnet.

Die statistischen Hypothesen für die primäre Analyse lauteten:

$$H_0: p_t = p_c \text{ versus } H_1: p_t \neq p_c$$

Mit H_0 =Nullhypothese; H_1 =Gegenhypothese; p_t =Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen in der VEGF Trap-Eye-Gruppe und p_c =Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen in der Gruppe mit Scheininjektionen.

Die Behandlung mit VEGF Trap-Eye wurde gegenüber Scheininjektion als überlegen bezeichnet, falls $p_t > p_c$ und der 2-seitige p-Wert der CMH-Statistik $\leq 0,05$ betrug.

Als sekundäre statistische Methode wurde für den primären Endpunkt eine logistische Regression durchgeführt. Dabei dienten die Behandlungsgruppe, die geografische Region und die BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren. Zudem wurde ein Modell mit dem Perfusionsstatus zu Studienbeginn als weitere Kovariable untersucht.

Zur Untermauerung der FAS-Analysen wurden zusätzliche Analysen der primären Wirksamkeitsvariablen anhand des PPS durchgeführt, inklusive einer LOCF-Analyse und einer reinen LOCF-Analyse (ohne Patienten, welche die Studie vorzeitig abbrechen [vor Woche 24] und/oder weniger als 5 Injektionen [Studienmedikation oder Scheininjektion] erhalten hatten und als Non-Responder geführt wurden) sowie anhand sämtlicher verfügbarer Daten.

Der primäre Endpunkt der COPERNICUS- und GALILEO-Studie („Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“) wurde im Rahmen der CRUISE-Studie als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Für den Gruppenvergleich wurde in dieser Studie ein nach BCVA zu Studienbeginn stratifizierter CMH χ^2 -Test verwendet. Zur Bewertung der Sensitivität der eingesetzten statistischen Methoden und Ergebnisse wurden zusätzliche, in der Publikation nicht näher spezifizierte Analysen durchgeführt.

Sekundäre Studienendpunkte und Analysen

Die „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ gemäß ETDRS-Protokoll, die „Veränderung der zentralen Netzhautdicke (CRT) nach 24 Wochen“, der „Anteil an Patienten mit einer Progression hin zur Neovaskularisation nach 24 Wochen“ sowie die „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ stellten die sekundären Endpunkte der COPERNICUS- und GALILEO-Studien dar. In der GALILEO-Studie wurde zusätzlich die „Veränderung des Scores auf dem EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogen nach 24 Wochen“ als sekundärer Wirksamkeitsparameter erhoben.

Falls der primäre Wirksamkeitsparameter einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte, sollten die sekundären Wirksamkeitsanalysen anhand des FAS ausgeführt und die Überlegenheit von VEGF Trap-Eye vs. Scheininjektion geprüft werden. Diese Tests wurden in einer festgelegten Reihenfolge sequentiell durchgeführt (Veränderung der BCVA, Veränderung der CRT, Progression hin zur Neovaskularisation, Veränderung der NEI VFQ-25-Gesamtscore), um ein $\alpha=0,05$ zu gewährleisten. Nachfolgende Hypothesen wurden nur dann getestet, falls sämtliche vorhergehenden Nullhypothesen in der Sequenz verworfen werden konnten. Für sämtliche sekundären Endpunkte wurden Sensitivitätsanalysen anhand des FAS und PPS mittels LOCF-Methode und beobachteter Werte durchgeführt, ausgenommen für die Progression hin zur Neovaskularisation. Zudem wurden die in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Subgruppenanalysen anhand der demografischen und/oder Baseline-Charakteristika vorgenommen.

Weitere sekundäre Wirksamkeitsparameter der CRUISE-Studie waren „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≤ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“, „Anteil an Patienten mit einer zentralen Foveadicke (CFT) $\leq 250\mu\text{m}$ nach 24 Wochen“, „Veränderung der CFT nach 24 Wochen“.

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurde für die nachfolgend aufgeführten Endpunkte entschieden, dass sie sich nicht für die Beurteilung eines Nutzens bzw. Zusatznutzens für die Betroffenen eigneten, da sie aufgrund ihrer Eigenschaften als Surrogate die Sehschärfe nicht direkt abbilden und über eine unzureichende Patientenrelevanz verfügten.

- **Veränderung der zentralen Netzhautdicke (CRT) nach 24 Wochen:** Hierbei handelt es sich um einen rein morphologischen Parameter. Während dieser zwar mittelbar eine Aussage über den Krankheitsverlauf treffen kann, stellt er nach den allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, (36)) jedoch keinen *direkt* patientenrelevanten Endpunkt dar, da dieser weder Mortalität oder Morbidität im Sinne der Erhebung von durch den Patienten wahrnehmbaren Beschwerden oder Komplikationen, noch die gesundheitsbezogene Lebensqualität abbildet. Für die betroffenen Patienten stellen im Rahmen des ZVV lediglich eine Veränderung der Sehschärfe und die damit verbundene Veränderung der Lebensqualität relevante Größen dar. Der Einschluss der Veränderung der CRT als Surrogatendpunkt für die Morbidität wurde erwogen, aber verworfen, da sich die Ergebnisse für die CRT im Einklang mit den Ergebnissen der weiteren, *direkt* patientenrelevanten Endpunkte

bezüglich einer signifikanten Verbesserung unter VEGF Trap-Eye im Vergleich mit Scheininjektion befanden (COPERNICUS: mittlere Differenz von $-311,9\mu\text{m}$ (95% KI: $[-398,4; -234,4]$, $p < 0,0001$) (9). Tabelle 36, S. 82); GALILEO: mittlere Differenz von $-239,42\mu\text{m}$ (95% KI: $[-286,31; -192,53]$, $p < 0,0001$) (6) Tabelle 35, S. 111) und dementsprechend keine zusätzlichen Informationen zur Beurteilung des Zusatznutzens von VEGF Trap-Eye vs. Ranibizumab liefern würden.

- **Anteil an Patienten mit einer Progression bis hin zur Neovaskularisation nach 24 Wochen:** Hierbei handelt es sich ebenfalls um einen rein morphologischen Parameter. Während sich mithilfe dieses Parameters zwar mittelbar Aussagen über eine unerwünschte Komplikation der Grunderkrankung treffen lassen, stellt er nach den allgemeinen Methoden des IQWiG (36) jedoch keinen *direkt* patientenrelevanten Endpunkt dar. Der Parameter bildet weder Mortalität oder Morbidität im Sinne der Erhebung von durch den Patienten wahrnehmbaren Beschwerden noch die gesundheitsbezogene Lebensqualität ab. Für die betroffenen Patienten stellen im Rahmen des ZVV lediglich eine Veränderung der Sehschärfe und die damit verbundene Veränderung der Lebensqualität relevante Größen dar. Daher wurde der Einschluss des „Anteils an Patienten mit einer Progression bis hin zur Neovaskularisation nach 24 Wochen“ als Surrogatendpunkt für die Morbidität zwar erwogen aber verworfen.

Neovaskularisationen ereigneten sich in der GALILEO-Studie äußerst selten (jeweils 3 Ereignisse in der Gruppe mit VEGF Trap-Eye und Scheininjektion (2,9% vs. 4,4%; adjustierter Unterschied von $-1,5\%$ (95% KI: $[-7,4\%; 4,4\%]$, $p = 0,5947$) (6). Zumindest für die COPERNICUS-Studie befanden sich die Ergebnisse in Einklang mit den Ergebnissen der weiteren, *direkt* patientenrelevanten Endpunkte (adjustierter Unterschied von $-6,8\%$ (95% KI: $[-12,4\%; -1,2\%]$, $p = 0,0059$) (9).

- **Veränderung der Score auf dem EQ-5D nach 24 Wochen:** Dieser Parameter wurde lediglich für die GALILEO-Studie erhoben und stellt damit keinen Endpunkt dar, der sich für einen Vergleich mit dem Komparator eignen würde. Zudem wurde die für die Erkrankung relevante, visusbezogene Lebensqualität bereits mithilfe des NEI VFQ-25-Fragebogens erhoben.

Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund des Verzichts der oben genannten Endpunkte ist zudem unwahrscheinlich, da sämtliche Analysen nur durchgeführt wurden, falls in der zuvor beschriebenen Testsequenz ein signifikantes Ergebnis zugunsten von VEGF Trap-Eye für den jeweils vorhergehenden Endpunkt bestand. Der Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ war der letzte Endpunkt der Sequenz. Dieser wurde ausgewertet und beschrieben, welches signifikante Ergebnisse zugunsten von VEGF Trap-Eye vs. Scheininjektion für alle vorhergehenden Parameter voraussetzt, inklusive der hier ausgeschlossenen Endpunkte.

Keiner der weiteren sekundären Endpunkte der CRUISE-Studie wurde für das vorliegende Nutzendossier in die Auswertung des Zusatznutzens von VEGF Trap-Eye vs. Ranibizumab eingeschlossen, da sie entweder für die COPERNICUS- und GALILEO-Studie aus oben genannten Gründen nicht in Frage kamen, oder weil sie keine prädefinierten Endpunkte der

COPERNICUS- und GALILEO-Studie waren. Dazu gehörten der „Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um <15 Buchstaben“, „Anteil der Patienten mit einer CFT $\leq 250\mu\text{m}$ “ und die „mittlere Veränderung der CFT“, jeweils nach 24 Wochen.

Statistische Analysen der Ergebnisse für die sekundären Endpunkte

Die sekundären Analysen der COPERNICUS- und GALILEO-Studie wurden anhand der FAS- und PPS-Populationen vorgenommen, um die Überlegenheit von VEGF Trap-Eye gegenüber Scheininjektionen zu untersuchen. Zur Wahrung eines $\alpha=0,05$ wurden die statistischen Tests in der Reihenfolge durchgeführt, in der die sekundären Wirksamkeitsparameter definiert worden waren. Die jeweiligen Hypothesentests wurden nur durchgeführt, falls sämtliche Nullhypothesen der vorhergehenden Sequenz verworfen werden konnten.

Die Analysen der kontinuierlichen Variablen wurden mithilfe einer 2-seitigen Kovarianzanalyse (ANCOVA)-Haupteffektmodells durchgeführt. Dazu wurden der Behandlungsarm, die geografische Region sowie die BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren eingesetzt. Für folgende Parameter wurden die Interaktionsterme der fixen Effekte untersucht: Interaktionen zwischen Behandlungsarm und geografischer Region sowie zwischen Behandlungsarm und BCVA zu Studienbeginn.

Eine Proportionsanalyse wurde mittels eines nach geografischer Region und BCVA zu Studienbeginn stratifizierten *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests durchgeführt.

Der sekundäre Endpunkt der COPERNICUS- und GALILEO-Studie („Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“) wurde im Rahmen der CRUISE-Studie als primärer Endpunkt ausgewertet. In dieser Studie wurden Gruppenvergleiche zwischen jeder Ranibizumab-Gruppe gegenüber der Gruppe mit Scheininjektionen durchgeführt. Dies erfolgte mithilfe eines nach BCVA zu Studienbeginn stratifizierten Varianzanalyse (ANOVA)-Modells ohne zusätzliche Adjustierung durch Kovariablen. Die *Hochberg-Bonferroni*-Prozedur für multiple Vergleiche wurde verwendet, um eine Gesamt-Typ I-Fehlerrate von 0,05 zu gewährleisten.

Für den Gruppenvergleich des sekundären Endpunkts „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ wurde in dieser Studie ein nach BCVA zu Studienbeginn stratifizierter *Cochran-Mantel-Haenszel* χ^2 -Test verwendet.

Zur Bestimmung des frühesten Zeitpunktes, an dem ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich sämtlicher Endpunkte auftrat, wurde für jeden Endpunkt eine sequenzielle, hierarchische Testprozedur auf Signifikanz vorgenommen. Diese begann in Woche 24 und wurde rückwirkend bis zu dem Zeitpunkt durchgeführt, zu dem das Signifikanzniveau des Gruppenunterschiedes $p>0,05$ betrug.

Zur Bewertung der Sensitivität der eingesetzten statistischen Methoden und Ergebnisse wurden zusätzliche, in der Publikation nicht näher spezifizierte Analysen durchgeführt.

Tertiäre Studienendpunkte und Analysen

Als tertiäre Endpunkte der COPERNICUS- und GALILEO-Studie wurden die Veränderungen der Scores auf den NEI VFQ-25-Unterskalen Aktivitäten in der Ferne, Aktivitäten in der Nähe sowie Visusabhängigkeit nach 24 Wochen erfasst. Diese wurden im vorliegenden Nutzendossier nicht extrahiert und ausgewertet, da die visusbezogene Lebensqualität nach Auffassung von BAYER mithilfe der Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 als sekundärem Endpunkt ausreichend erfasst wurde und die Auswertung der Unterskalen keine zusätzlichen Informationen zur Beurteilung des Zusatznutzens von VEGF Trap-Eye vs. Ranibizumab liefern würde. Zusätzlich wurden der primäre Endpunkt und die sekundären Endpunkte auch nach 52 Wochen ausgewertet und in den Studienberichten als tertiäre Endpunkte aufgenommen.

Explorative Studienendpunkte der CRUISE-Studie nach 24 und 52 Wochen waren: Anteil der Patienten mit einer BCVA von 20/200 oder schlechter, mittlere Veränderung der Foveadicke, Anteil der Patienten mit BCVA $\geq 20/40$. Im Rahmen der HORIZON-Studie wurden die Patienten der CRUISE-Studie für weitere 12 Monate (d. h. insgesamt 24 Monate) untersucht und folgende Endpunkte analysiert: Mittlere Veränderung der BCVA nach 18 und 24 Monaten, Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben, Anteile der Patienten mit einer BCVA $\geq 20/40$ und $\leq 20/200$ nach 18 und 24 Monaten.

Das vorliegende Nutzendossier bezieht sich ausschließlich auf den Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunktes nach 24 Wochen („Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“). Daher wurden sämtliche Endpunkte, die sich auf spätere Analysezeitpunkte bezogen, aus dem Nutzendossier ausgeschlossen. Eine Ausnahme stellt die Auswertung der Sicherheitsparameter dar, da eine Beurteilung der Langzeiteffekte von VEGF Trap-Eye auf die Sicherheit und Verträglichkeit als direkt patientenrelevant angesehen wurde. Diese erfolgte in der COPERNICUS-Studie nach 52 und 100 Wochen, in der GALILEO-Studie nach 52 und 76 Wochen, und in der CRUISE-Studie als Analyse im Rahmen der HORIZON-Studie nach insgesamt 2 Jahren.

Zusammenfassung patientenrelevante Studienendpunkte

Zusammenfassend wurden für das vorliegende Nutzendossier folgende *patientenrelevante Endpunkte* in die Auswertung des Zusatznutzens von VEGF Trap-Eye vs. Ranibizumab aufgenommen:

Wirksamkeitsendpunkte

- „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ als Maß für eine Verbesserung der Sehschärfe unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 24 Wochen

Dabei handelte es sich um den primären Endpunkt der COPERNICUS- und GALILEO-Studie und um einen sekundären Endpunkt der CRUISE-Studie.

- „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ als Maß für den Verlauf der Verbesserung der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye bis Woche 24

Dabei handelte es sich um den primären Endpunkt der CRUISE-Studie und um einen sekundären Endpunkt der COPERNICUS- und GALILEO-Studie. Im vorliegenden Nutzendossier wird dieser Endpunkt als sekundärer Endpunkt dargestellt.

- „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ als Maß für die Verbesserung der patientenberichteten, visusbezogenen Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) nach 24 Wochen

Dabei handelte es sich in den Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE um einen sekundären Endpunkt. Im vorliegenden Nutzendossier wird dieser Endpunkt als sekundärer Endpunkt dargestellt.

Endpunkt zur Sicherheit und Verträglichkeit

- Gesamtübersicht über die Inzidenz unerwünschter Ereignisse in Form von
 - jeglichen unerwünschten Ereignissen (UEs),
 - nicht-okularen unerwünschten Ereignissen,
 - okularen unerwünschten Ereignissen,
 - schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs),
 - Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse,
 - Unterbrechungen der Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse und
 - Todesfällen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. 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 Effekten⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

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 anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest-Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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.

Zusätzlich zur Auswertung der Daten aus den beiden einzelnen Studien COPERNICUS und GALILEO wurde eine integrierte Analyse (Meta-Analyse) anhand des gepoolten Datensets aus den beiden Studien durchgeführt.

COPERNICUS- und GALILEO-Studie

Anmerkung: Aufgrund einer Änderung der Definition der BCVA-Gruppierungen unterschieden sich die in der integrierten Analyse aufgeführten Konfidenzintervalle und adjustierten Unterschiede für die Ergebnisse der primären und sekundären Wirksamkeitsparameter nach 24 Wochen geringfügig von den im klinischen Studienbericht der COPERNICUS-Studie dargestellten Ergebnissen. In der COPERNICUS-Studie wurde die BCVA-Gruppierung direkt aus den Angaben des *Interactive Voice Response Systems* (IVRS) vorgenommen. Für die integrierte Analyse wurden die BCVA-Gruppierungen jedoch auf Basis der in den elektronischen Patientenerhebungsbögen (eCRFs) dokumentierten BCVA-Messungen zu Studienbeginn neu berechnet, wie ebenso auch in der GALILEO-Studie. Insgesamt bestand bei 14 Patienten aus dem FAS und 12 Patienten aus dem PPS eine

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.

Diskrepanz zwischen den im IVRS und im eCRF dokumentierten BCVA-Werten. Diese resultierten in geringfügigen Abweichungen bei der Berechnung der KIs und der adjustierten Unterschiede zwischen den im CSR von COPERNICUS angegebenen und in der integrierten Analyse aufgeführten Ergebnissen. Diese geringen Abweichungen haben jedoch keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse oder die formulierten Schlussfolgerungen.

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen

Der primäre Wirksamkeitsparameter in der Hauptanalyse der COPERNICUS- und GALILEO-Studie war die binäre Response-Variable, ob ein Patient in Woche 24 über eine Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel gegenüber der Sehschärfe zu Studienbeginn verfügte. In der COPERNICUS-Studie wurden Studienabbrecher vor Woche 24 sowie Patienten mit weniger als 5 Behandlungen als Non-Responder betrachtet, anderenfalls erfolgte eine Imputation fehlender Daten mittels der LOCF-Methode. In der GALILEO-Studie wurden lediglich Studienabbrecher vor Woche 24 als Non-Responder betrachtet. Zudem erfolgten Sensitivitätsanalysen anhand einer reinen LOCF-Analyse sowie anhand der beobachteten Werte.

In der integrierten Analyse wurde der „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ (LOCF) als primärer Wirksamkeitsparameter betrachtet. Diese Analyse wurde mithilfe verschiedener Ansätze zum Umgang mit Studienabbruchern und fehlenden Daten bestätigt, inklusive der in den Sensitivitätsanalysen der primären Analysen der Einzelstudien vorgenommenen Methoden. Die integrierte Analyse wurde nach BCVA zu Studienbeginn und Studie (anstatt der geografischen Region) adjustiert.

Die Imputation fehlender Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode. Die hauptsächliche Untersuchung des primären Wirksamkeitsparameters im Rahmen der integrierten Analyse bestand in der statistischen Prüfung der Überlegenheit von VEGF Trap-Eye gegenüber Scheininjektionen. Dazu wurde ein 2-seitiger, nach Studie und BCVA zu Studienbeginn ($\leq 20/200$ und $>20/200$) stratifizierter CMH-Test auf 5%-igem Niveau ausgeführt. VEGF Trap-Eye wurde Scheininjektionen gegenüber als überlegen betrachtet, falls der Behandlungserfolg mit VEGF Trap-Eye größer war als derjenige mit Scheininjektionen und der 2-seitige p-Wert der CMH-Tests höchstens 0,05 betrug.

Die Wirksamkeitsanalyse für beide Zulassungsstudien und die integrierte Analyse schloss folgende Subgruppenanalysen ein:

- Geschlecht
- Alter (<65 Jahre vs. ≥ 65 bis <75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Abstammung (weiß vs. schwarz/afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere [amerikanische Indianer, Ureinwohner Alaskas, Hawaiianer oder Pazifikinsulaner])
- Ethnizität (nicht lateinamerikanisch vs. lateinamerikanisch)
- Geografische Region (Nordamerika vs. restliche Welt)

- Einschränkung der Nierenfunktion (normal: Kreatinin-Clearance [CRCL] >80ml/min vs. leicht: CRCL >50-80ml/min vs. mittel: CRCL >30-50ml/min vs. schwer/dialysepflichtig: CRCL ≤30ml/min)
- Einschränkung der Leberfunktion (nein vs. ja)
- Perfusionsstatus der Retina zu Studienbeginn (nicht durchblutet vs. durchblutet)
- Sehschärfe zu Studienbeginn (>20/200 [≥ 35 Buchstaben] vs. ≤20/200 [≤ 34 Buchstaben])
- Zeitpunkt der ZVV-Diagnose (vor ≤2 Monaten vs. vor >2 Monaten)

Sekundäre Wirksamkeitsparameter und Analysen

Die folgenden patientenrelevanten sekundären Parameter wurden in der integrierten Analyse ausgewertet:

- Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen
- Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen

Falls bezüglich des primären Wirksamkeitsparameters ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen ermittelt wurde, so wurden die sekundären Parameter anhand der FAS-Population auf Überlegenheit von VEGF Trap-Eye gegenüber Scheininjektionen hin untersucht. Zur Sicherstellung von $\alpha=0,05$ erfolgten diese Analysen sequenziell in einer festgelegten Reihenfolge (Veränderung der BCVA vor Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25). Die entsprechende Hypothese wurde nur dann geprüft, falls sämtliche vorhergehenden Nullhypothesen in der Sequenz verworfen werden konnten. Sensitivitätsanalysen (sowohl anhand des FAS und PPS mittels LOCF-Methode als auch mittels beobachteter Werte) wurden für sämtliche genannten sekundären Endpunkte durchgeführt. Zudem wurden die für die integrierte Analyse des primären Wirksamkeitsparameters genannten Subgruppenanalysen durchgeführt (siehe Ergebnisbeschreibungen der jeweiligen Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3)

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. 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.

Zur Überprüfung der Robustheit der erhobenen Ergebnisse anhand der Analysepopulation der Hauptanalysen wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

COPERNICUS- und GALILEO-Studie

Die beiden Studien COPERNICUS und GALILEO wurden gleich konzipiert und weisen hinsichtlich Design und Methodik generell keine bedeutsamen Unterschiede auf. In den ersten 24 Wochen dieser Studien erhielten die Patienten entweder VEGF Trap-Eye 2Q4 für die Dauer von 20 Wochen oder Scheininjektionen im 4-wöchentlichen Intervall für die Dauer von 20 Wochen. Ab Woche 24 konnten alle Patienten der COPERNICUS-Studie entweder Injektionen mit 2,0mg VEGF Trap-Eye oder Scheininjektionen erhalten, abhängig von den im Protokoll definierten Wiederbehandlungskriterien. In der GALILEO-Studie erhielten die Patienten der VEGF Trap-Eye-Gruppe ebenfalls entweder Injektionen mit 2,0mg VEGF Trap-Eye oder Scheininjektionen, abhängig von den im Protokoll definierten Wiederbehandlungskriterien, während die Patienten der Gruppe mit Scheininjektionen jedoch weiterhin Scheininjektionen erhielten.

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse aus den Hauptanalysen wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalysen zusätzliche Methoden angewendet, um fehlende Werte zu ersetzen. Diese Sensitivitätsanalysen wurden für die folgenden primären und sekundären Wirksamkeitsparameter für beide Studien (soweit nicht anders erwähnt) anhand der FAS-Population und der PPS-Population vorgenommen:

- **Primärer Endpunkt:** Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben:
 - Beobachtete Werte, sowohl anhand der FAS- als auch der PPS-Populationen
 - Reines LOCF, sowohl anhand der FAS- als auch der PPS-Populationen
 - Studienabbrecher als Non-Responder betrachtet, sowohl anhand der FAS- als auch der PPS-Populationen
- **Sekundärer Endpunkt:** Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen:
 - Beobachtete Werte, in COPERNICUS lediglich anhand der FAS-Populationen, in GALILEO sowohl anhand der FAS- als auch der PPS-Populationen
 - Reines LOCF anhand der PPS-Populationen
- **Sekundärer Endpunkt:** Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen:
 - Beobachtete Werte anhand der FAS-Populationen
 - Reines LOCF anhand der PPS-Populationen

Im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse wurden die statistischen Verfahren der jeweiligen Hauptanalyse verwendet.

CRUISE-Studie

Gemäß der Angaben aus den verfügbaren Publikationen zur CRUISE-Studie wurden zusätzliche Analysen zur Sensitivitätsbewertung der Ergebnisse aus den angewendeten statistischen Verfahren durchgeführt (12, 13). Allerdings wurden diese Analysen in den Publikationen nicht näher spezifiziert, und auch die Ergebnisse aus diesen Sensitivitätsanalysen sind nicht dargestellt.

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 sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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.

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 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. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

COPERNICUS-Studie

Im Rahmen der COPERNICUS-Studie wurde eine Reihe von Subgruppenanalysen für den primären und die sekundären Wirksamkeitsparameter durchgeführt. Die Gesamtpopulation wurde dabei in folgende Subgruppen stratifiziert:

- Geschlecht
- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)
- Abstammung (weiß vs. schwarz/afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere [amerikanische Indianer, Ureinwohner Alaskas, Hawaiianer oder Pazifikinsulaner])
- Ethnizität (nicht lateinamerikanisch vs. lateinamerikanisch)
- Geografische Region (Nordamerika vs. restliche Welt)
- Einschränkung der Nierenfunktion (normal: CRCL >80ml/min vs. leicht: CRCL >50-80ml/min vs. mittel: CRCL >30-50ml/min vs. schwer/dialysepflichtig: CRCL ≤30ml/min)
- Einschränkung der Leberfunktion (nein vs. ja)
- Perfusionsstatus der Retina zu Studienbeginn (nicht durchblutet vs. durchblutet)
- Sehschärfe zu Studienbeginn (>20/200 [≥35 Buchstaben] vs. ≤20/200 [≤34 Buchstaben])
- Zeitpunkt der ZVV-Diagnose (vor ≤2 Monaten vs. vor >2 Monaten)

Für die nach geografischer Region und nach BCVA zu Studienbeginn stratifizierten Subgruppen wurden dieselben statistischen Analysen wie in der Hauptanalyse des jeweiligen Endpunkts durchgeführt.

Für die Analyse der Sicherheitsparameter wurden die Patienten zusätzlich zu den oben genannten Subgruppen der Wirksamkeitsparameter in folgende Subgruppen stratifiziert:

- *Diabetes mellitus* in der Anamnese
- Katarakt in der Anamnese
- Hypertonie in der Anamnese
- zerebrovaskuläre Ereignisse/Schlaganfall in der Anamnese
- Myokardinfarkt in der Anamnese
- Proteinurie in der Anamnese

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der COPERNICUS-Studie befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 ab Seite 203.

GALILEO-Studie

Im Rahmen der GALILEO-Studie wurde eine Reihe von Subgruppenanalysen für den primären und die sekundären Wirksamkeitsparameter durchgeführt. Die Gesamtpopulation wurde in folgende Subgruppen stratifiziert:

- Geschlecht
- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)
- Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. nicht berichtet)
- Ethnizität (nicht lateinamerikanisch vs. lateinamerikanisch vs. nicht berichtet)
- Geografische Region (Europa vs. Asien/Pazifikraum)
- Einschränkung der Nierenfunktion (normal: CRCL >80ml/min vs. leicht: CRCL >50-80ml/min vs. mittel: CRCL >30-50ml/min vs. schwer/dialysepflichtig: CRCL ≤30ml/min vs. fehlend)
- Einschränkung der Leberfunktion (nein vs. ja)
- Perfusionsstatus der Retina zu Studienbeginn (nicht durchblutet vs. durchblutet vs. unbestimmt)
- Sehschärfe zu Studienbeginn (>20/200 [≥35 Buchstaben] vs. ≤20/200 [≤34 Buchstaben])
- Zeitpunkt der ZVV-Diagnose (vor <2 Monaten vs. vor ≥2 Monaten)

Für die nach geografischer Region und nach BCVA zu Studienbeginn stratifizierten Subgruppen wurden dieselben statistischen Analysen wie in der Hauptanalyse des jeweiligen Endpunkts durchgeführt.

Für die Analyse der Sicherheitsparameter wurden die Patienten zusätzlich zu den oben genannten Subgruppen der Wirksamkeitsparameter in folgende Subgruppen stratifiziert:

- *Diabetes mellitus* in der Anamnese
- Katarakt in der Anamnese
- Hypertonie in der Anamnese
- zerebrovaskuläre Ereignisse/Schlaganfall in der Anamnese
- Myokardinfarkt in der Anamnese
- Proteinurie in der Anamnese

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der GALILEO-Studie befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 ab Seite 204.

CRUISE-Studie

In den zur Verfügung stehenden Publikationen der Ergebnisse der CRUISE-Studie nach 24 Wochen sind keine prädefinierten Subgruppen im Methodenteil dargestellt (12). Dennoch ist dem Ergebnisteil der Publikation zu entnehmen, dass für den primären Endpunkt dieser Studie („Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“) eine Stratifikation der Patienten in folgende Subgruppen erfolgte:

- BCVA zu Studienbeginn (≤ 34 Buchstaben vs. 35 bis 54 Buchstaben vs. ≥ 55 Buchstaben)
- Dicke der *Fovea centralis* (Sehgrube) zu Studienbeginn ($< 450\mu\text{m}$ vs. $\geq 450\mu\text{m}$)
- Zeitdauer zwischen der ZVV-Diagnose und der Screening-Visite (vor < 3 Monaten vs. vor ≥ 3 Monaten)

Aus den vorliegenden Publikationen der CRUISE-Studie geht nicht hervor, ob bezüglich der Sicherheitsparameter Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der CRUISE-Studie befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 ab Seite 206.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹². Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

⁸ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹² B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. 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.

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

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Aufgrund des Mangels einer Head-to-Head-Studie zwischen VEGF Trap-Eye und Ranibizumab in der hier relevanten Indikation wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach *Bucher* vorgenommen (37). Die Methoden und Modelle, die in diesen Verfahren angewendet wurden, sind in der Dokumentation des indirekten Vergleichs der Firma IMS Health ausführlich beschrieben (38).¹⁴ Im Folgenden werden die wichtigsten Punkte zur Methodik ausgeführt.

Modelle für den indirekten Vergleich

Fixed Effects-Modell

Die Studien GALILEO und COPERNICUS wurden mit Hilfe einer Meta-Analyse unter Verwendung des *Fixed Effects*-Modells zusammengeführt (*Mantel-Haenszel*-Methode für binäre Ergebnisse und die *Inverse-Varianz*-Methode für kontinuierliche Ergebnisse). Die geschätzten Behandlungseffekte aus den gepoolten Daten wurden indirekt mit den geschätzten Behandlungseffekten der CRUISE-Studie verglichen, um den relativen Behandlungseffekt zwischen VEGF Trap-Eye und Ranibizumab schätzen zu können.

Die Analysen zu den Endpunkten „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ sowie „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ wurden mit Hilfe der Statistiksoftware STATA 11.2 vorgenommen (StataCorp, College Station, Texas, USA). Die Analyse zum Endpunkt „Mittlere Veränderung des

¹⁴ Der Bericht enthält keinen indirekten Vergleich zum Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“. Dieser wurde deshalb von einem damit beauftragten Statistiker separat berechnet. Dadurch ist auch die Verwendung unterschiedlicher Statistiksoftware zu erklären.

Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ wurde mit der Statistiksoftware SAS durchgeführt. Die verwendeten Codes sind in Modul 5 gemäß den Vorgaben des G-BA aufgeführt.

Formales Vorgehen: Bei 2 geschätzten Effekten Ψ_{AC} und Ψ_{BC} für Vergleiche von A vs. C und B vs. C, wurde der Effekt für den Vergleich von A vs. B geschätzt als $\Psi_{AB} = \Psi_{AC} - \Psi_{BC}$ mit einer Varianz von $\text{var}(\Psi_{AB}) = \text{var}(\Psi_{AC}) + \text{var}(\Psi_{BC})$.

Das 95%-ige Konfidenzintervall für Ψ_{AB} wurde ermittelt als $\Psi_{AB} \pm 1,96 \times \sqrt{\text{var}(\Psi_{AB})}$.

Die als Ψ gekennzeichneten Effektschätzer bezeichnen je nach Skala der zu analysierenden Daten die Log OR für binäre Werte oder die Mittelwertdifferenz für kontinuierliche Ergebnisse. Diese Methode folgt einem *Fixed Effects*-Modell, welches bei Vorliegen großer Heterogenität nur begrenzt anwendbar ist.

Random Effects-Modell

Besteht eine ausgeprägte Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien, so liefern *Random Effects*-Modelle typischerweise konservativere Schätzer des Behandlungseffekts (d. h. ein breiteres Konfidenzintervall) als *Fixed Effects*-Modelle. Daher sollten *Random Effects*-Modelle angewendet werden, um die verbleibende Heterogenität zu beschreiben. Aufgrund der geringen Zahl an Datenpunkten war diese Option jedoch in der Form nicht anwendbar.

Daher wurden die COPERNICUS- und GALILEO-Studien mittels einer Meta-Analyse auf Basis eines *Random Effects*-Modells nach *DerSimonian und Laird* zusammengeführt, um die Heterogenität zwischen diesen Studien in die Analyse einzuschließen. Die resultierenden gepoolten Schätzer wurden indirekt mit den in der CRUISE-Studie ermittelten Behandlungseffekten verglichen. Es ist jedoch zu beachten, dass es mit dieser Methode nicht möglich ist, die Intervariabilität zwischen den VEGF Trap-Eye-Studien und der CRUISE-Studie zu integrieren. Diese offensichtliche Einschränkung sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalyse anhand eines Bayes'schen Ansatzes

Zur Validierung der mithilfe der Methode nach *Bucher* vorgenommenen Analysen wurden Bayes'sche Methoden eingesetzt. Dabei kamen *Fixed Effects*- und *Random Effects*-Modelle zum Einsatz. Sämtliche weitere Informationen zur Vorgehensweise im Rahmen des indirekten Vergleichs sind der Dokumentation desselben zu entnehmen (38).

Die vorliegenden Analysen wurden mittels der Software WinBUGS, Version 1.4.3. durchgeführt (39). Bei WinBUGS handelt es sich um eine Bayes'sche Analysesoftware, welche mithilfe von *Monte Carlo Markov*-Ketten anhand der Daten und *a priori*-Wahrscheinlichkeiten die posterioren Verteilungen der zu untersuchenden Parameter berechnet. Die *Monte Carlo Markov*-Kettensimulation beginnt mit einer approximativen Verteilung, und bei gutem Modell-Fit konvergiert diese gegen die echte Verteilung (40).

Sämtlichen Effektparameter zu Studienbeginn und nach den entsprechenden Interventionen wurden flache (nicht informative), normale (0, 10.000) Vorgänger zugewiesen. Die Standardabweichung zwischen den Studien wurde entsprechend der Skalierung der Messgrößen als flache, uniforme Verteilung mit einer Spanne von angemessener Größe angegeben.

Sowohl *Fixed* als auch *Random Effects*-Modelle wurden angewendet, wobei die letzteren bei Vorliegen großer Heterogenität bevorzugt wurden. Zudem wurde mittels Betrachtung der *Deviance Information Criterion* (DIC)-Statistik und der Gesamtresidualabweichung (*total residual deviance*) ein Vergleich durchgeführt, um einen adäquaten Gesamt-Fit des gewählten Modells sicherzustellen. Die DIC liefert ein Maß für den Modell-Fit, wobei Modelle mit hoher Komplexität negativ bewertet werden – geringe Werte der DIC sprechen für Modelle mit hoher Parsimonie. Eine Differenz von weniger als 3 wird jedoch nicht als relevant betrachtet (41).

Zur formalen Prüfung auf einen befriedigenden Modell-Fit wurde ein absolutes Maß für den Fit betrachtet: die Gesamtresidualabweichung. Um zu prüfen, ob der Modell-Fit verbessert werden konnte, wurde der Wert der Gesamtresidualabweichung mit der Anzahl individueller Datenpunkte verglichen. Als Faustregel galt, dass jeder Datenpunkt etwa den Wert 1 zu der mittleren posterioren Abweichung beisteuern sollte, d. h. dass diese beiden Werte bei einem Modell mit guter Vorhersagekraft sehr nah beieinander liegen sollten.

Die Konvergenz wurde mittels der *Brooks-Gelman-Rubin*-Diagnostik in WinBUGS ermittelt. In allen Fällen wurde ein *Burn-In* von mindestens 20.000 Simulationen verworfen. Sämtliche Ergebnisse basieren auf einer weiteren Stichprobe von mindestens 50.000 Simulationen.

Im letzten Schritt wurde der *Monte Carlo*-Fehler berechnet. Dieser repräsentiert sowohl die Anzahl Simulationen als auch den Grad der Autokorrelation und sollte nicht mehr als 5% der posterioren Standardabweichung der zu untersuchenden Parameter betragen (38).

Sensitivitätsanalyse anhand der Daten aus der ROCC-Studie

In der ROCC-Studie wurde die mittlere Veränderung der BCVA bzw. die Veränderung der korrekt gelesenen Anzahl Buchstaben zwischen Studienbeginn und 24 Wochen berichtet (42). Diese Daten wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs zusätzlich mit einbezogen.

Die Ergebnisse der ROCC-Studie wurden aufgrund der geringen Patientenzahl von insgesamt lediglich 32 Patienten ausschließlich in die Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs aufgenommen. Für die Beweisführung des Zusatznutzens von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab im Rahmen der Hauptanalysen sind diese Studienergebnisse daher nicht berücksichtigt worden.

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)

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

In der nachfolgenden Tabelle 4-5 sind alle RCTs (Zulassungsstudien) des zu bewertenden Arzneimittels VEGF Trap-Eye in der Indikation Visusbeeinträchtigung aufgrund eines

Makulaödems infolge eines ZVV aufgelistet, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VGFT-OD-0819/14232 (COPERNICUS)	ja	abgeschlossen	100 Wochen (primärer Endpunkt nach 24 Wochen)	<u>Woche 0-20:</u> Festgelegte Dosierung 2,0mg VEGF Trap-Eye monatlich vs. Scheininjektion <u>Woche 24-48:</u> Monatlich PRN-Dosisregime 2,0mg VEGF Trap-Eye oder Scheininjektion <u>Woche 52-100:</u> Dreimonatlich PRN-Dosisregime 2,0mg VEGF Trap-Eye (ohne Scheininjektion)
14130 (GALILEO)	ja	abgeschlossen	76 Wochen (primärer Endpunkt nach 24 Wochen)	<u>Woche 0-20:</u> Festgelegte Dosierung 2,0mg VEGF Trap-Eye monatlich vs. Scheininjektion <u>Woche 24-48:</u> Monatlich PRN-Dosisregime 2,0mg VEGF Trap-Eye oder Scheininjektion vs. Scheininjektion <u>Woche 52-76:</u> Zweimonatlich PRN-Dosisregime

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				2,0mg VEGF Trap- Eye (ohne Scheininjektion)
PRN: lat. Pro Re Nata, nach Bedarf				

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-5 hinsichtlich der an die Zulassungsbehörde übermittelten Studien in der Indikation ZVV beruht auf den Angaben zum Studienstatus vom 29.08.2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Nicht zutreffend

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

Es wurden alle der in Tabelle 4-5 genannten Studien für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Für das vorliegende Nutzendossier wurden 2 bibliografische Literaturrecherchen durchgeführt. Zunächst werden hier die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche für VEGF Trap-Eye berichtet, anschließend die Ergebnisse der Recherche für Ranibizumab. Für beide Recherchen werden die Ergebnisse zudem in getrennten Flow-Charts dargestellt.

In der folgenden Abbildung 6 ist das Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche zur Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel **VEGF Trap-Eye** dargestellt.

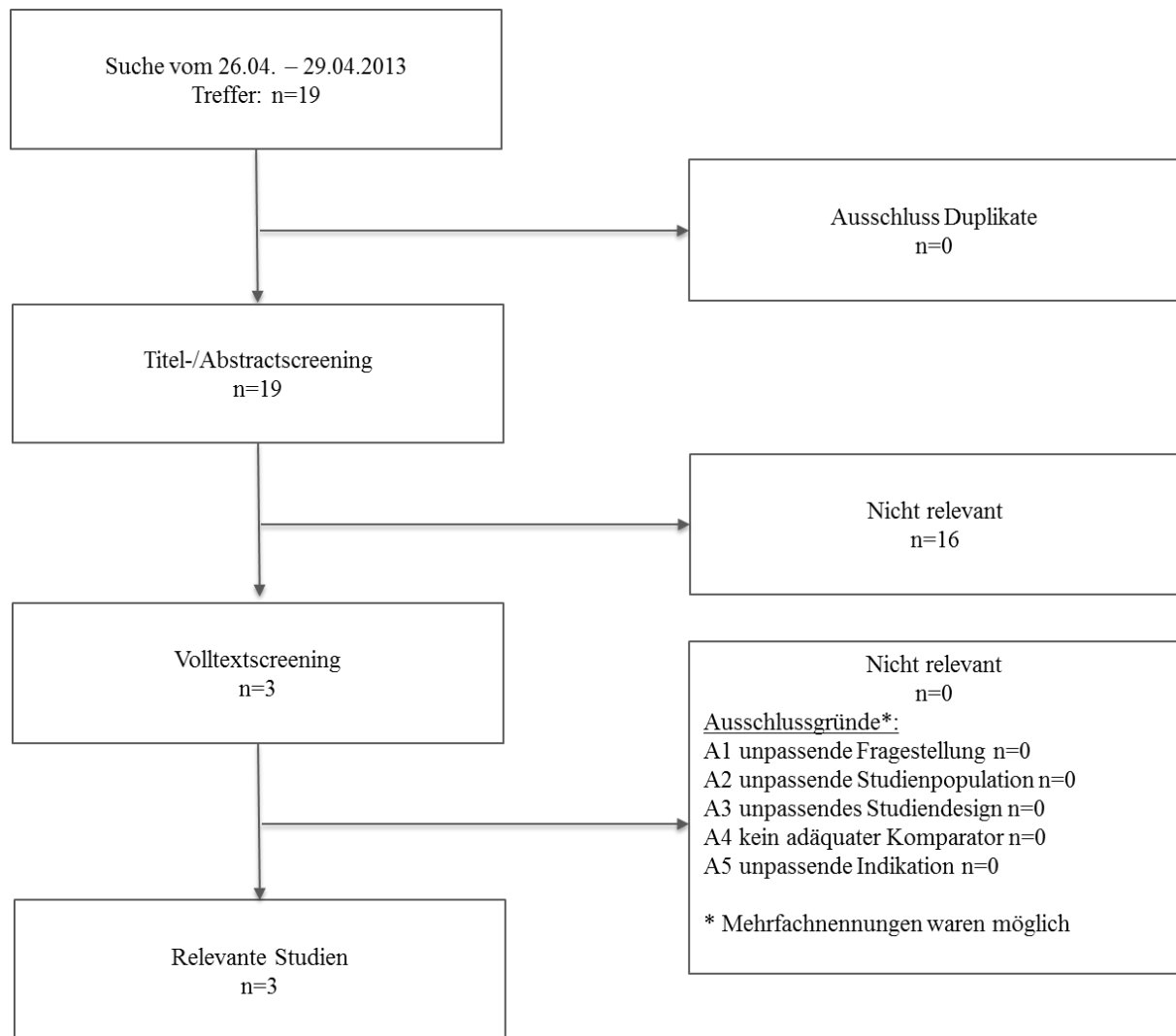


Abbildung 6: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (26. bis 29.04.2013) – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel VEGF Trap-Eye

In der bibliografischen Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden insgesamt 19 Studien identifiziert (Cochrane Library: 2; EMBASE: 13 und MEDLINE: 4, siehe Screenshots (22-24)). Die Recherche lieferte keine Duplikate, so dass sämtliche 19 Literaturstellen in die weitere Betrachtung einbezogen wurden. Nach dem Titel-/Abstractscreening wurden von diesen n=16 Publikationen 13 als nicht relevant eingestuft. Die drei verbliebenen Studien erfüllten die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien, daher wurden diese drei Studien in die Bewertung des Zusatznutzens von VEGF Trap-Eye eingeschlossen (s. Abbildung 6).

Im Rahmen der Aktualisierung der Literaturrecherche am 20.08.2013 wurden insgesamt 10 weitere Treffer zu VEGF Trap-Eye identifiziert, von denen 9 Quellen nach dem Titel-/Abstractscreening als nicht relevant eingestuft wurden. Die letzte verbliebene Publikation wurde im Rahmen des Volltextscreenings unter Angabe der Ausschlussgründe ausgeschlossen (s. Anhang 4-C, s. Tabelle 4-101).

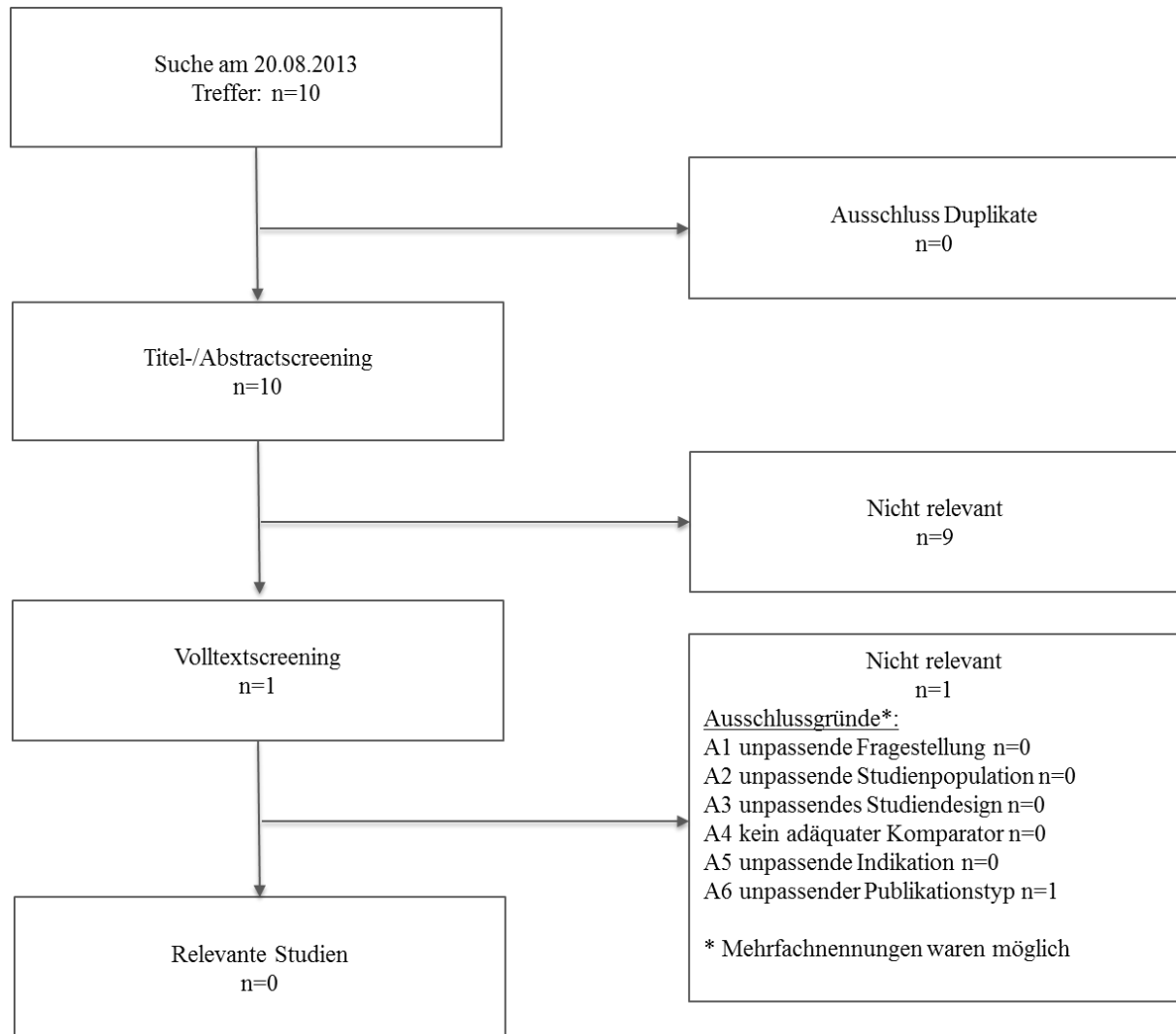


Abbildung 7: Flussdiagramm der aktualisierten bibliografischen Literaturrecherche mit zusätzlichen Treffern seit dem 29.04.2013 (20.08.2013) – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel VEGF Trap-Eye

Im Folgenden wird die zweite bibliografische Literaturrecherche zu randomisierten, kontrollierten Studien bezüglich **Ranibizumab** dargestellt.

In Abbildung 8 ist das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zur Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ranibizumab) dargestellt.

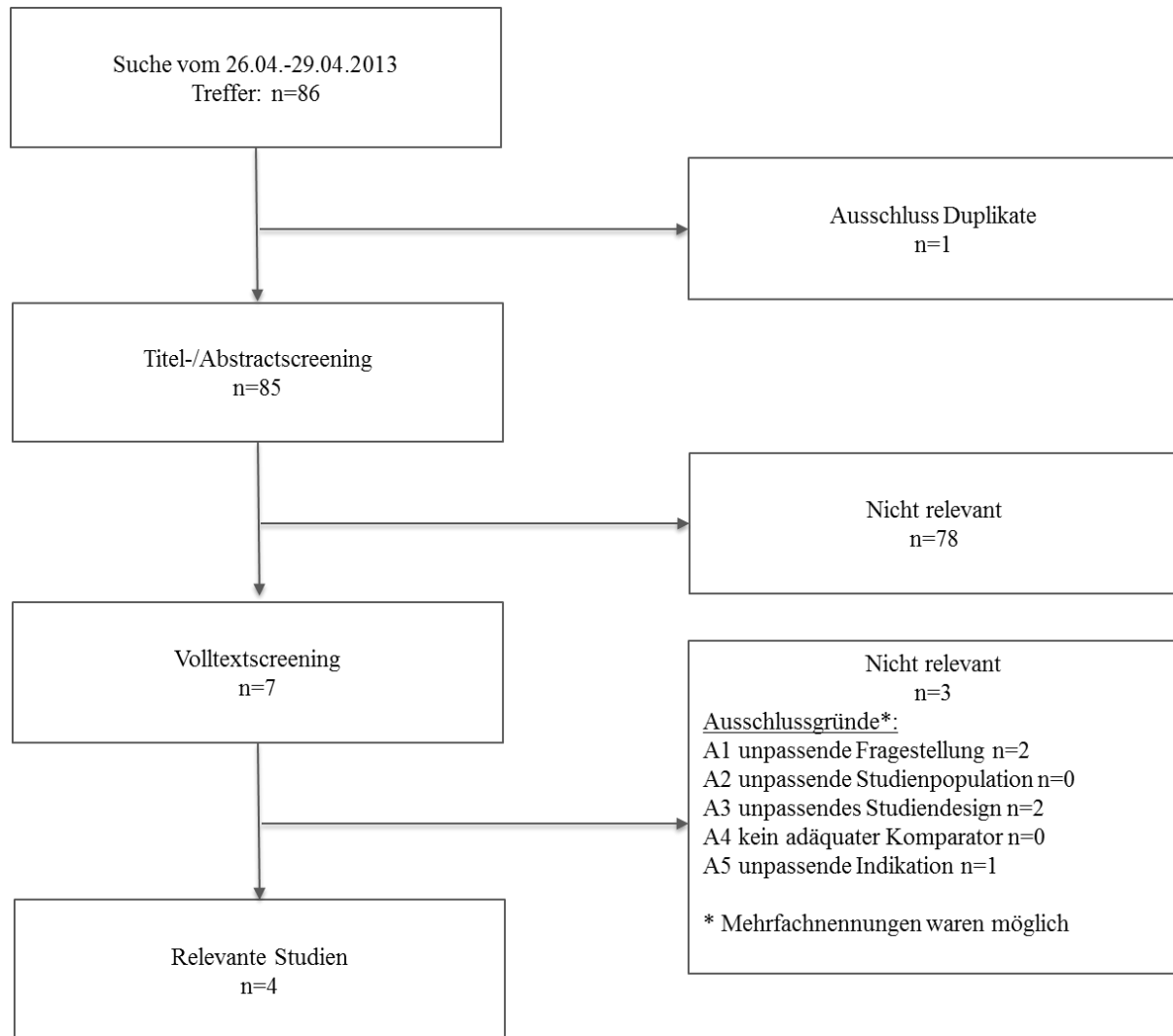


Abbildung 8: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (26. bis 29.04.2013) – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab

In der bibliografischen Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Ranibizumab wurden insgesamt 86 Studien identifiziert (Cochrane Library: 4; EMBASE: 63 und MEDLINE: 19, siehe Screenshots (25-27)). Nach Durchsicht auf doppelt vorliegende Treffer (Duplikate) verblieben 85 Literaturstellen, von denen 78 als nicht relevant eingestuft wurden. Von den 7 verbliebenen und im Volltext bewerteten Publikationen konnten entsprechend der definierten Ein- und Ausschlusskriterien 4 Publikationen von 2 Studien in

die Bewertung des Zusatznutzens von VEGF Trap-Eye gegenüber der ZVT eingeschlossen werden.

Im Rahmen der Aktualisierung der Literaturrecherche am 20.08.2013 wurden insgesamt 23 weitere Treffer zu Ranibizumab identifiziert, von denen 20 Quellen als nicht relevant eingestuft wurden. Die verbliebenen drei Publikationen wurden nachfolgend im Rahmen des Volltextscreenings unter Angabe von Ausschlussgründen ausgeschlossen (s. Anhang 4-C, s. Tabelle 4-102).

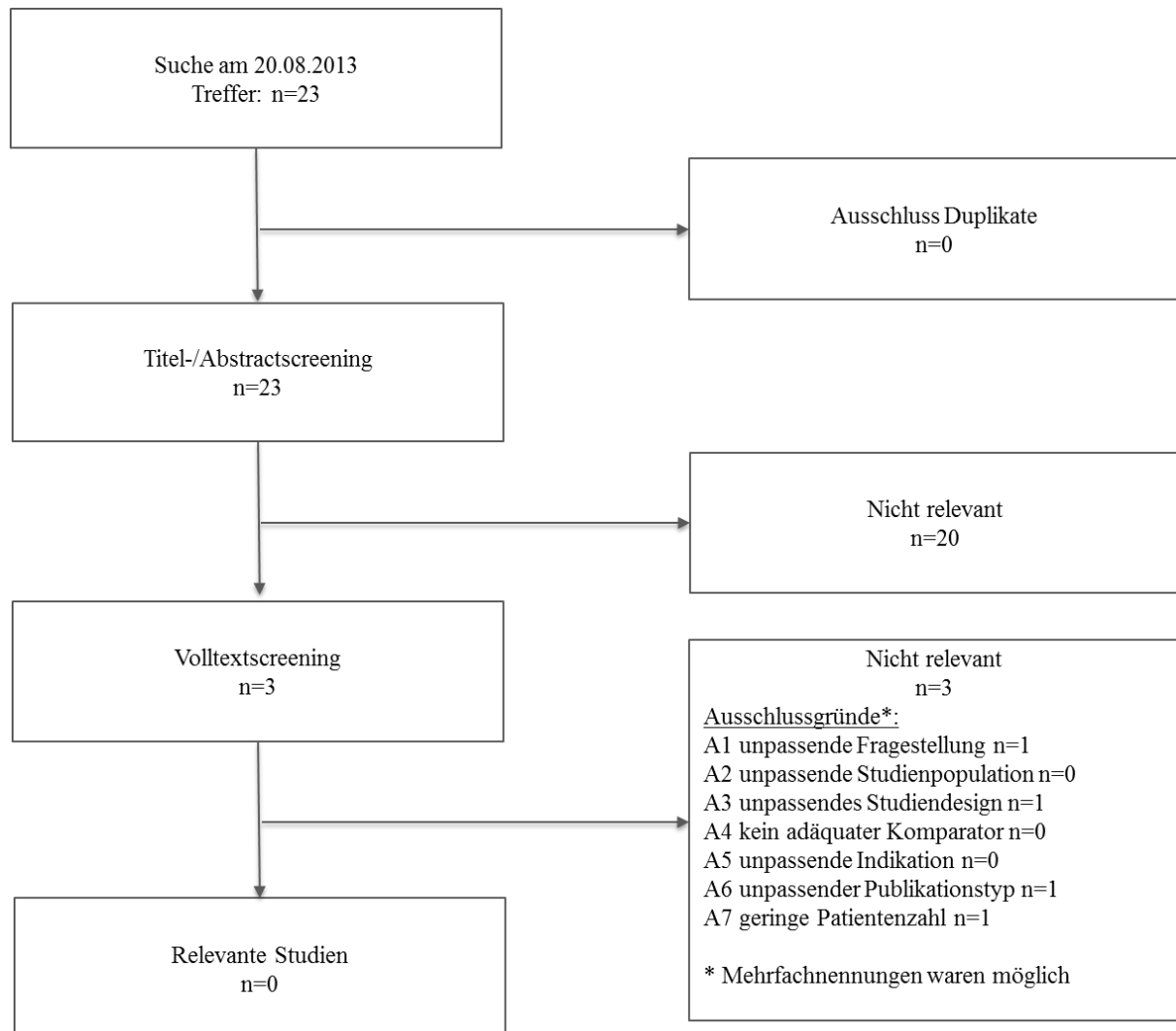


Abbildung 9: Flussdiagramm der aktualisierten bibliografischen Literaturrecherche mit zusätzlichen Treffern seit dem 29.04.2013 (20.08.2013) – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt 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 in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.^b)
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) (COPERNICUS)	clinicaltrials.gov: NCT00943072 (43)	ja	ja
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) (GALILEO)	clinicaltrials.gov: NCT01012973 (44)	ja	ja
A Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab Injection in Patients With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRUISE)	clinicaltrials.gov: NCT00485836 (45)	nein ^c	ja
Extended Follow-up of Patients With Macular Edema Due to bRanch rETinal Vein Occlusion	clinicaltrials.gov: NCT00379795 (46)	nein	nein

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
(BRVO) or central Retinal vein occlusion (CRVO) Previously Treated With Intravitreal Ranibizumab (HORIZON) ^d			
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.</p> <p>c: Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, daher nicht in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten</p> <p>d: Studie wird lediglich als Erweiterungsstudie der CRUISE-Studie zur Darstellung der Sicherheitsdaten nach 2 Jahren herangezogen</p>			

Die Suche in den Studienregistern sowie deren Ergebnisse sind mittels Screenshots dokumentiert (28-31, 43-46).

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
COPERNICUS	Ja	ja	nein	ja (9-11)	ja clinicaltrials.gov: NCT00943072 (43)	ja (2, 3)
GALILEO	Ja	ja	nein	ja (6-8)	ja clinicaltrials.gov: NCT01012973 (44)	ja (14, 18)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
placebokontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie						
CRUISE	Nein	nein	ja	nein	ja clinicaltrials.gov: NCT00485836 (45)	ja (12, 13, 15, 47)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
COPERNICUS	RCT, doppelblind, aktiv kontrolliert, parallel RCT-Design ab Woche 52 aufgehoben, da alle Patienten danach dieselbe Behandlung erhielten	Patienten mit einem Makulaödem infolge eines ZVV	<u>Studienbeginn bis Woche 20:</u> 1. Arm: 2,0mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen [2Q4], n=115 2. Arm: Scheininjektion alle 4 Wochen, n=74 <u>Woche 24 bis 48:</u> 1. Arm: 2,0mg VEGF Trap-Eye nach Bedarf [PRN] alle 4 Wochen, n=115 2. Arm: Scheininjektion oder 2,0mg VEGF Trap-Eye PRN alle 4 Wochen, n=74 <u>Woche 52 bis 100:</u>	<u>Screeningphase:</u> Tag -21 bis Tag -1 <u>Primäre Behandlungsphase:</u> Tag 0 bis Woche 20 <u>Nachbeobachtungsphase nach PRN-Schema:</u> Woche 24 bis Woche 100	<u>Zeitraum der Durchführung:</u> 08. Juli 2009 bis 04. April 2012 <u>Orte der Durchführung:</u> Kanada, Kolumbien, Indien, Israel und USA	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben (nach 24 Wochen) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen <u>Sicherheitsendpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> Inzidenz unerwünschter

			<p>1. Arm: 2,0mg VEGF Trap-Eye PRN alle 12 Wochen, n=115</p> <p>2. Arm: 2,0mg VEGF Trap-Eye PRN alle 12 Wochen, n=74</p>			Ereignisse (UEs)
GALILEO	<p>RCT, doppelblind, aktiv kontrolliert, parallel</p> <p>RCT-Design ab Woche 52 aufgehoben, da alle Patienten danach dieselbe Behandlung erhielten</p>	Patienten mit einem Makulaödem infolge eines ZVV	<p><u>Studienbeginn bis Woche 24:</u></p> <p>1. Arm: 2,0mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen [2Q4], n=106</p> <p>2. Arm: Scheininjektion alle 4 Wochen, n=71</p> <p><u>Woche 24 bis 48:</u></p> <p>1. Arm: 2,0mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen [PRN], n=106</p> <p>2. Arm: Scheininjektion alle 4 Wochen, n=71</p> <p><u>Woche 52 bis 100:</u></p> <p>1. Arm: 2,0mg VEGF Trap-</p>	<p><u>Screeningphase:</u> Tag -21 bis Tag 0</p> <p><u>Primäre Behandlungsphase:</u> Tag 1 bis Woche 20</p> <p><u>Nachbeobachtungsphase nach PRN-Schema:</u> Woche 24 bis Woche 76</p>	<p><u>Zeitraum der Durchführung:</u> 28. Oktober 2009 bis 01. Februar 2012</p> <p><u>Orte der Durchführung:</u> Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Lettland, Österreich, Singapur, Südkorea und Ungarn</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben (nach 24 Wochen) <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen ▪ Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen

			<p>Eye PRN alle 8 Wochen, n=106</p> <p>2. Arm: Scheininjektion oder 2,0mg VEGF Trap- Eye PRN alle 8 Wochen, n=71</p>			<p><u>Sicherheitsendpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inzidenz UEs
CRUISE	<p>RCT, doppelblind, aktiv kontrolliert, parallel</p> <p>RCT-Design ab Woche 52 aufgehoben^a</p>	<p>Patienten mit einem Makulaödem infolge eines ZVV</p>	<p><u>Studienbeginn bis Woche 24:</u></p> <p>1. Arm: 0,3mg Ranibizumab alle 4 Wochen, n=132</p> <p>2. Arm: 0,5mg Ranibizumab alle 4 Wochen, n=130</p> <p>3. Arm: Scheininjektion alle 4 Wochen, n=130</p> <p><u>Woche 24 bis 52:</u></p> <p>1. Arm: 0,3mg Ranibizumab PRN alle 4 Wochen, n=132</p> <p>2. Arm: 0,5mg Ranibizumab PRN alle 4 Wochen,</p>	<p><u>Screeningphase:</u> Tag -28 bis Tag -1</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> Tag 0 bis Woche 24</p> <p><u>Nachbeobachtungs- phase:</u> Woche 24 bis Woche 52</p> <p><u>Erweiterungsstudie^a:</u> Woche 52 bis Woche 100</p>	<p><u>Zeitraum der Durchführung:</u> Juli 2007 bis Dezember 2009</p> <p><u>Ort der Durchführung:</u> USA</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 Buchstaben (nach 24 Wochen) ▪ Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 in Woche 24

	<p>n=130</p> <p>3. Arm: 0,5mg Ranibizumab PRN alle 4 Wochen, n=130</p> <p><u>Woche 52 bis Studienende (nach 2 Jahren)^a:</u></p> <p>1. Arm: 0,5mg Ranibizumab PRN mindestens alle 12 Wochen, n=132</p> <p>2. Arm: 0,5mg Ranibizumab PRN mindestens alle 12 Wochen, n=130</p> <p>3. Arm: 0,5mg Ranibizumab PRN mindestens alle 12 Wochen, n=130</p>	<p><u>Sicherheitsendpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inzidenz UEs
<p>a: Ab Woche 52 wurden die Patienten der CRUISE-Studie in die HORIZON-Studie aufgenommen und unverblindet weiter behandelt. Diese Erweiterungsstudie wurde in die vorliegende Tabelle aufgenommen, da die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit von Ranibizumab als Langzeit-Verlaufskontrolle im vorliegenden Dossier beschrieben werden.</p> <p>PRN=lat. <i>Pro Re Nata</i>, nach Bedarf; RCT=randomisierte klinische Studie; UEs=Unerwünschte Ereignisse; ZVV=retinaler Zentralvenenverschluss</p>		

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
COPERNICUS	2,0mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen [2Q4]	Scheininjektion alle 4 Wochen	Nicht zutreffend	Ab Woche 24 wurde sowohl in Gruppe 1 als auch Gruppe 2 ein PRN-Schema mit 2,0mg VEGF Trap-Eye im Abstand von mindestens 4 Wochen eingeführt. Ab Woche 52 wurde das minimale Intervall der Verabreichung im PRN-Schema sowohl in Gruppe 1 als auch Gruppe 2 auf 12 Wochen ausgedehnt. Ab diesem Zeitpunkt wurden keine Scheininjektionen mehr verabreicht.
GALILEO	2,0mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen [2Q4]	Scheininjektion alle 4 Wochen	Nicht zutreffend	Ab Woche 24 wurde in Gruppe 1 ein PRN-Schema mit 2,0mg VEGF Trap-Eye im Abstand von mindestens 4 Wochen eingeführt. Ab Woche 52 bestand sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 ein PRN-Schema mit 2,0mg VEGF Trap-Eye im Abstand von mindestens 8 Wochen.
CRUISE	0,3mg Ranibizumab alle 4 Wochen	0,5mg Ranibizumab alle 4 Wochen	Scheininjektion alle 4 Wochen	Ab Woche 24 wurde in Gruppe 1 ein PRN-Schema mit 0,3mg Ranibizumab im Abstand von mindestens 4 Wochen eingeführt. In den Gruppen 2 und 3 bestand ein PRN-Schema mit 0,5mg Ranibizumab. Ab diesem Zeitpunkt wurden keine Scheininjektionen mehr verabreicht. Ab Woche 52 bestand im Rahmen der HORIZON-Extensionsstudie der CRUISE-Studie in allen 3 Gruppen ein PRN-Schema mit 0,5mg Ranibizumab im Abstand von mindestens 12 Wochen.
PRN=lat. <i>Pro Re Nata</i> , nach Bedarf				

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

Die Evidenz für die klinische Wirksamkeit von VEGF Trap-Eye bei der Behandlung des ZVV basiert auf den nach 24 Wochen erhobenen Daten zu den patientenrelevanten primären und sekundären Endpunkten der Phase III-Zulassungsstudien COPERNICUS und GALILEO (2, 3, 14, 18). Insgesamt wurden in diesen Studien 366 Patienten randomisiert, und eine integrierte Analyse der 24 Wochen-Daten wurde durchgeführt. Zusätzlich liegen die Ergebnisse der Einzelstudien nach 52 Wochen vor.

Die Phase III-Zulassungsstudien wurden entworfen, um die Überlegenheit der Behandlung mit 2,0mg VEGF Trap-Eye im 4-wöchigen Intervall im Vergleich zu einer Scheininjektion anhand des primären Wirksamkeitsendpunktes zu untersuchen. In diesem Zusammenhang repräsentierte eine Scheininjektion zum Zeitpunkt der Studienplanung und des Studienbeginns einen adäquaten Komparator, da zu diesem Zeitpunkt noch keine Therapie für diese Indikation zugelassen war. D. h. die Patienten in diesem Studienarm wurden beobachtet und bei der Entwicklung einer Neovaskularisation mit panretinaler Photokoagulation (PRP) nach Bedarf behandelt.

Die Abläufe und Analysen der beiden Studien waren in den ersten 24 Wochen größtenteils identisch. Das Studiendesign stellte eine solide Basis für eine klinisch relevante Untersuchung auf Überlegenheit hin dar, denn

- in beiden Studien wurde das beobachtende Abwarten als Komparator gewählt, welches durch die Gabe von Scheininjektionen repräsentiert wird.
- In beiden Studien wurde derselbe primäre Wirksamkeitsparameter gewählt, der bereits bei der Marktzulassung von Ranibizumab zum Einsatz kam.
- Der Test auf Überlegenheit von VEGF Trap-Eye gegenüber Scheininjektion stellte die Hauptanalyse dar. Diese wurde mithilfe von Sensitivitätsanalysen zur Sicherstellung der Robustheit der Hauptanalyse untermauert.

Die tendenziell besseren Ergebnissen in der COPERNICUS als in der GALILEO Studie bei den patientenrelevanten Endpunkten sind wahrscheinlich auf etwas unterschiedlichen Perfusionsstatus der beiden Studienpopulation und daraus resultierende unterschiedliche Verläufe zurückzuführen. Die Studienpopulation in der COPERNICUS Studie war insgesamt etwas älter und hatte einen höheren Anteil an Patienten mit Nicht-Perfusion als die Studienpopulation in der GALILEO Studie.

Dosierung von VEGF Trap-Eye

Das Dosierungsregime von VEGF Trap-Eye bestand in der intravitrealen Gabe von 2,0mg im 4-wöchigen Intervall (2Q4) und basierte auf der in den ZVV-Studien demonstrierten Wirksamkeit und Sicherheit der Studienmedikation. Die ZVV-Studien waren Teil des

Zulassungsverfahren zur Markteinführung von VEGF Trap-Eye in der vorliegenden Indikation (4).

In den ersten 24 Wochen der hier dargestellten Phase III-Studien erhielten die Patienten entweder VEGF Trap-Eye 2Q4 für die Dauer von 20 Wochen oder Scheininjektionen im 4-wöchentlichen Intervall für die Dauer von 20 Wochen. Scheininjektionen wurden verabreicht, indem mithilfe einer Spritze ohne aktive Medikation Druck auf die Oberfläche der Konjunktiva ausgeübt wurde (ohne Kanüle und ohne intraokulare Penetration).

Ab Woche 24 konnten alle Patienten der COPERNICUS-Studie entweder Injektionen mit 2,0mg VEGF Trap-Eye oder Scheininjektionen erhalten, abhängig von den im Protokoll definierten Wiederbehandlungskriterien. In der GALILEO-Studie erhielten die Patienten der VEGF Trap-Eye-Gruppe ebenfalls entweder Injektionen mit 2,0mg VEGF Trap-Eye oder Scheininjektionen, abhängig von den im Protokoll definierten Wiederbehandlungskriterien, während die Patienten der Gruppe mit Scheininjektionen weiterhin Scheininjektionen erhielten. Die Wiederbehandlungskriterien lauteten:

- Zunahme der zentralen Netzhautdicke um $>50\mu\text{m}$ in der OCT im Vergleich zum niedrigsten zuvor gemessenen Wert
- Vorliegen neuer oder persistenter zystischen Veränderungen der Netzhaut oder subretinale Flüssigkeit in der OCT oder persistentes, diffuses Ödem $>250\mu\text{m}$ im zentralen Subfeld der OCT
- Verlust von ≥ 5 Buchstaben an Sehschärfe im Vergleich zur besten vorhergehenden Messung, zusammen mit jeglicher Zunahme der zentralen Netzhautdicke
- Zunahme der Sehschärfe zwischen der aktuellen und der letzten Messung um ≥ 5 Buchstaben

Die letzte Behandlung innerhalb der im Rahmen dieses Nutzendossiers beschriebenen 52-wöchigen Behandlungsphase wurde in Woche 48 verabreicht.

Studienpopulationen

Für die Teilnahme an den Studien eigneten sich Männer und Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren mit einem das Zentrum betreffenden Makulaödem infolge eines ZVV mit einer zentralen Netzhautdicke (CRT) $\geq 250\mu\text{m}$ in der OCT. Zum Zeitpunkt des Screenings mussten die Patienten eine BCVA gemäß ETDRS-Protokoll von 20/40 bis 20/320 Snellen-Äquivalenten (73 bis 24 Buchstaben) im Studienauge aufweisen. Sämtliche Ein- und Ausschlusskriterien wurden festgelegt, um die Studienpopulationen auf Patienten zu beschränken, die bezüglich des Krankheitsstadiums repräsentative demographische und Baseline-Charakteristika aufwiesen und deren Prognose eine angemessene Möglichkeit der Verbesserung darstellte. Weiterhin waren die Ein- und Ausschlusskriterien mit denjenigen der ZVV-Zulassungsstudien des Entwicklungsprogramms von Ranibizumab vergleichbar.

Geeignete Studienteilnehmer wurden nach geografischer Region (COPERNICUS: Nordamerika vs. restliche Welt; GALILEO: Europa vs. Asien-Pazifikraum) und Sehschärfe

zu Studienbeginn ($>20/200$ vs. $\leq 20/200$) stratifiziert im Verhältnis 3:2 (VEGF Trap-Eye:Scheininjektion) randomisiert. Lediglich ein Auge (das Studienauge) erhielt eine Behandlung gemäß der Randomisierung. Unabhängig vom Behandlungsarm konnten sämtliche Patienten zu jeder Zeit eine panretinale Photokoagulation (PRP) erhalten, falls sich ihre Erkrankung hin zu einer klinisch signifikanten Neovaskularisation entwickelte. In der COPERNICUS-Studie konnte ein Patient unter PRP die Studie und die Behandlung mit der Studienmedikation fortführen, während ein Patient unter PRP in der GALILEO-Studie von der Behandlung mit der Studienmedikation ausgeschlossen wurde, aber zur Erhebung von Sicherheitsdaten bis Woche 76 in der Studie verbleiben konnte.

Analysesets und Gruppensdefinitionen

Das FAS bestand aus sämtlichen Patienten, die (i) jegliche Behandlung mit der Studienmedikation (VEGF Trap-Eye oder Scheininjektion) erhalten hatten und (ii) über eine ETDRS-Messung zu Studienbeginn und mindestens eine ETDRS-Messung nach Studienbeginn verfügten. Das FAS wurde gemäß der Randomisierung analysiert.

Das *Per Protocol Set* (PPS) bestand aus sämtlichen Patienten, die mindestens 5 Behandlungen mit der Studienmedikation (VEGF Trap-Eye oder Scheininjektion) erhalten hatten und für die bis Woche 24 keine schwerwiegenden (d. h. die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussenden) Protokollverletzungen dokumentiert wurden. Das PPS wurde stratifiziert gemäß der verabreichten Behandlung analysiert.

In beiden Studien wurden in der Phase zwischen Woche 24 bis 52 unterschiedliche Studiendesigns zugrunde gelegt: In der COPERNICUS-Studie konnten die Patienten in der Gruppe mit Scheininjektionen nach Bedarf (PRN) eine aktive Behandlung mit VEGF Trap-Eye erhalten (gemäß den Wiederbehandlungskriterien). In der GALILEO-Studie blieben die Patienten jedoch entweder bei der Behandlung mit VEGF Trap-Eye oder Scheininjektion gemäß Randomisierung. Lediglich die Patienten in der VEGF Trap-Eye-Gruppe konnten eine PRN-basierte Behandlung mit VEGF Trap-Eye gemäß den Wiederbehandlungskriterien erhalten. Entsprechend bestanden folgende Gruppensdefinitionen:

- **VEGF Trap-Eye 2Q4:** Diese Gruppe bestand aus allen Patienten der COPERNICUS- und GALILEO-Studie, die in den mit 2,0mg VEGF Trap-Eye behandelten Studienarm randomisiert und zwischen Woche 0-20 im 4-wöchigen Intervall behandelt wurden. Diese Definition betrifft die zwischen Woche 0 und Woche 24 erzeugten Daten.
- **VEGF Trap-Eye 2Q4/PRN:** Diese Gruppe bestand aus allen Patienten der COPERNICUS- und GALILEO-Studie, die in den mit 2,0mg VEGF Trap-Eye behandelten Studienarm randomisiert und zwischen Woche 0 und 20 im 4-wöchigen Intervall mit VEGF Trap-Eye behandelt wurden. Zwischen Woche 24 und 48 wurden diese Patienten mit 2,0mg VEGF Trap-Eye gemäß PRN-Schema weiterbehandelt.
- **Scheininjektion/PRN:** Diese Gruppe bestand aus allen Patienten der COPERNICUS-Studie, die in den Studienarm mit Scheininjektionen randomisiert wurden und zwischen Woche 0-20 alle 4 Wochen Scheininjektionen erhielten. Zwischen Woche 24-48 wurden

diese Patienten mit 2,0mg VEGF Trap-Eye gemäß PRN-Schema weiterbehandelt. Diese Definition betrifft die zwischen Woche 0-52 sowie zwischen Woche 24-52 erhobenen Daten.

- **Scheininjektion:** Diese Gruppe bestand aus allen Patienten der GALILEO-Studie, die in den Studienarm mit Scheininjektionen randomisiert wurden und zwischen Woche 0-48 alle 4 Wochen Scheininjektionen erhielten sowie aus allen Patienten der COPERNICUS-Studie, die in den Studienarm mit Scheininjektionen randomisiert wurden und zwischen Woche 0-20 alle 4 Wochen Scheininjektionen erhielten. Diese Definition betrifft die zwischen Woche 0-24 (Daten sowohl aus der COPERNICUS- als auch GALILEO-Studie), zwischen Woche 24-52 (Daten aus der GALILEO-Studie) sowie zwischen Woche 0-52 (Daten aus der GALILEO-Studie) erhobenen Daten.

In Tabelle 4-11 sind die demografischen Baseline-Charakteristika der Studienpopulation aufgeführt, gefolgt von den Baseline-Charakteristika der Grunderkrankung in Tabelle 4-12.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: demographische Charakteristika und Charakteristika zu Studienbeginn (FAS)

	COPERNICUS		GALILEO		CRUISE		
	VEGF Trap-Eye 2Q4 (N=114)	Scheininjektion (N=73)	VEGF Trap-Eye 2Q4 (N=103)	Scheininjektion (N=68)	Ranibizumab 0,3mg (N=132)	Ranibizumab 0,5mg (N=130)	Scheininjektion (N=130)
Geschlecht (n [%])							
Weiblich	45 (39)	35 (48)	45 (43,7)	31 (45,6)	61 (46,2)	50 (38,5)	58 (44,6)
Männlich	69 (61)	38 (52)	58 (56,3)	37 (54,4)	71 (53,8)	80 (61,5)	72 (55,4)
Alter (Jahre)							
Mittelwert (SD)	65,5 (13,57)	67,5 (14,29)	59,9 (12,4)	63,8 (13,3)	69,7 (11,6)	67,6 (12,4)	65,4 (13,1)
Median	66,0	69,0	63,0	66,5	71,0	70,0	66,0
Min-Max	22-88	26-89	29-81	37-88	38-90	40-91	20-91
Ethnizität (n [%])							
Nicht lateinamerikanisch	96 (84,2)	61 (83,6)	99 (96,1)	66 (97,1)	NA	NA	NA
Lateinamerikanisch	18 (15,8)	12 (16,4)	4 (3,9)	1 (1,5)	NA	NA	NA
Ohne Angabe	NA	NA	0	1 (1,5)	NA	NA	NA
Abstammung (n [%])							
Weiß	88 (77,2)	59 (80,8)	74 (71,8)	49 (72,1)	108 (81,8)	108 (83,1)	113 (86,9)
Schwarze	5 (4,4)	5 (6,8)	NA	NA	16 (12,1)	10 (7,7)	8 (6,2)
Asiaten	7 (6,1)	2 (2,7)	26 (25,2)	15 (22,1)	NA	NA	NA
Amerikanische	2 (1,8)	0	NA	NA	NA	NA	NA

Indianer oder aus Alaska							
Hawaiianer oder Pazifikinsulaner	0	1 (1,4)	NA	NA	NA	NA	NA
Andere ^a	12 (10,5)	6 (8,2)	NA	NA	3 (2,3)	7 (5,4)	7 (5,4)
Ohne Angabe	NA	NA	3 (2,9)	4 (5,9)	5 (3,8)	5 (3,8)	3 (2,3)
Gewicht (kg)							
n	NA	NA	103	65	NA	NA	NA
Mittelwert (SD)	82,4 (18,6)	80,7 (21,1)	75,5 (14,9)	73,4 (15,4)	NA	NA	NA
Median	79,69	75,75	73,00	72,00	NA	NA	NA
Min-Max	45,0-141,5	45,4-158,8	48-124	40-110	NA	NA	NA
Körpergröße (cm)							
n	NA	NA	103	65	NA	NA	NA
Mittelwert (SD)	169,1 (10,85)	167,6 (10,35)	168,7 (9,9)	167,1 (10,6)	NA	NA	NA
Median	170,18	167,00	170,00	168,00	NA	NA	NA
Min-Max	134,6-193,0	139,7-190,0	142-188	143-190	NA	NA	NA
Body Mass Index (kg/m²)							
n	NA	NA	103	65	NA	NA	NA
Mittelwert (SD)	28,8 (6,00)	28,5 (5,99)	26,4 (4,2)	26,1 (4,3)	NA	NA	NA
Median	27,9	27,4	26,3	25,8	NA	NA	NA
Min-Max	15,8-48,5	16,9-44,9	17,1-41,0	18,0-38,6	NA	NA	NA
Geografische Region							
Nordamerika	95 (83,3)	64 (87,7)	NA	NA	NA	NA	NA
Restliche Welt	19 (16,7)	9 (12,3)	NA	NA	NA	NA	NA

Europa	NA	NA	73 (70,9)	48 (70,6)	NA	NA	NA
Asien/Pazifikraum	NA	NA	30 (29,1)	20 (29,4)	NA	NA	NA
Jegliche Vorbehandlung							
Nein	5 (4,4)	2 (2,7)	NA	NA	NA	NA	NA
Ja	109 (95,6)	71 (97,3)	NA	NA	NA	NA	NA
a: Inklusive mehrfache Abstammungen sowie Patienten ohne Angabe NA=nicht verfügbar; SD=Standardabweichung							

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Baseline-Charakteristika der Grunderkrankung im Studienauge (FAS)

	COPERNICUS		GALILEO		CRUISE		
	VEGF Trap-Eye 2Q4 (N=114)	Scheininjektion (N=73)	VEGF Trap-Eye 2Q4 (N=103)	Scheininjektion (N=68)	Ranibizumab 0,3mg (N=132)	Ranibizumab 0,5mg (N=130)	Scheininjektion (N=130)
BCVA (n [%])							
>20/200	86 (75,4)	55 (75,3)	86 (83,5)	56 (82,4)	99 (75,0) ^a	100 (66,9) ^a	104 (80,0) ^a
≤20/200	28 (24,6)	18 (24,7)	17 (16,5)	12 (17,6)	33 (25,0) ^a	30 (23,1) ^a	26 (20,0) ^a
Sehschärfe (ETDRS)							
n	114	73	NA	NA	NA	NA	NA
Mittelwert (SD)	50,7 (13,90)	48,9 (14,42)	53,6 (15,8)	50,9 (15,4)	47,4 (14,8)	48,1 (14,6)	49,2 (14,7)
Median	52,5	50,0	55	54	NA	NA	NA
Min-Max	24-73	20-73	14-78	14-82	9-72	21-73	16-71
Perfusionsstatus							
Nicht durchblutet	17 (14,9)	12 (16,4)	7 (6,8)	7 (10,3)	0 ^c	2 (1,8%) ^c	0 ^c
Durchblutet	77 (67,5)	50 (68,5)	89 (86,4)	54 (79,4)	113 (100%) ^c	107 (98,2%) ^c	112 (100%) ^c
Unbestimmt	20 (17,5)	11 (15,1)	7 (6,8)	7 (10,3)	NA	NA	NA
Fehlende Angabe	0	0	-	-	NA	NA	NA
Netzhautdicke (µm)							
n	112	69	NA	NA	NA	NA	NA
Mittelwert (SD)	661,7 (237,37)	672,4 (245,33)	683,20 (234,46)	638,66 (224,69)	679,9 (242,4) ^d	688,7 (253,1) ^d	687,0 (237,6) ^d
Median	655,5	628,0	690,70	625,55	NA	NA	NA

Min-Max	142-1.328	197-1.366	138,0-1.405,6	219,0-1.386,1	NA	NA	NA
Augeninnendruck (mmHg)							
n	114	73	102	68	NA	NA	NA
Mittelwert (SD)	15,1 (3,26)	15,0 (2,81)	15,1 (2,8)	14,4 (2,7)	14,9 (3,3)	15,1 (3,4)	15,1 (3,1)
Median	15,0	15,0	15,5	14,0	NA	NA	NA
Min-Max	7-22	10-22	8-21	10-21	NA	NA	NA
Zeit seit ZVV-Diagnose (n [%])							
n	113	73	NA	NA	NA	NA	130
≤2 Monate	64 (56,1)	52 (71,2)	55 (53,4) ^b	35 (51,5) ^b	87 (65,9) ^e	94 (72,3) ^e	91 (70,0) ^e
>2 Monate	49 (43,0)	21 (28,8)	46 (44,7) ^b	33 (48,5) ^b	45 (34,1) ^e	36 (27,7) ^e	39 (30,0) ^e
Fehlende Angabe	1 (0,9)	0	2 (1,9)	0	NA	NA	NA
NEI VFQ-25 Gesamtscore							
n	114	73	103	67	130	128	127
Mittelwert (SD)	77,67 (15,96)	77,78 (16,25)	79,80 (13,05)	78,94 (14,00)	77,1 (17,0)	76,5 (16,4)	76,7 (16,4)
Median	82,67	82,92	82,50	82,90	NA	NA	NA
Min-Max	24,5-98,2	23,5-97,4	43,7-99,2	44,2-96,3	NA	NA	NA
<p>a: Abweichende Spannweiten bei der CRUISE-Studie: BCVA <20/200 vs. BCVA ≥20/200</p> <p>b: Abweichende Spannweiten bei der GALILEO-Studie: <2 Monate vs. ≥2 Monate</p> <p>c: Im Rahmen der CRUISE-Studie Analysegruppe mit Perfusionsstatus: 0,5 Ranibizumab n=109; 0,3 Ranibizumab n=113; Scheininjektion n=112</p> <p>d: Im Rahmen der CRUISE-Studie erfasst als CFT</p> <p>e: Abweichende Spannweiten bei der CRUISE-Studie: ≤3 Monate vs. >3 Monate</p> <p>BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; CFT=zentrale Foveadicke; ZVV=retinaler Zentralvenenverschluss; ETDRS=Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; NA=nicht verfügbar; SD=Standardabweichung</p>							

COPERNICUS-Studie

Die anhand der Patienten des FAS ermittelten demografischen Charakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-11). Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten handelte es sich um Männer (n=107; 57%), die meisten waren nicht lateinamerikanisch (n=157; 84,2%), und die meisten Patienten waren weiß (n=147; 78,6%). Das Alter der Gesamtpopulation reichte von 22 bis 89 Jahren und betrug im Mittel 66,3 Jahre. Das Gewicht zu Studienbeginn betrug im Mittel 81,73kg, die mittlere Körpergröße betrug 168,54cm bei einem mittleren Gesamt-BMI von 28,69kg/m². Die meisten Patienten (n=180; 96,3%) waren vorbehandelt.

Tabelle 4-12 fasst die Baseline-Charakteristika der Grunderkrankung im Studienauge der Patienten des FAS zusammen. Bei den meisten Patienten (75,4%) lag eine BCVA zu Studienbeginn von >20/200 Snellen-Äquivalenten vor. Die mittlere Sehschärfe gemäß ETDRS-Protokoll betrug 50,0 Buchstaben, und bei den meisten Patienten (67,9%) wurde der Perfusionsstatus als durchblutet bewertet. Die mittlere Netzhautdicke wurde mit 665,8µm gemessen, der mittlere Augeninnendruck betrug 15,1mmHg und die Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen 77,71 von maximal 100 Punkten. Die Diagnose des ZVV lag im Mittel 2,40 Monate vor der Screeningvisite zurück, die meisten Patienten (62,0%) erhielten ihre Diagnose jedoch vor weniger als 2 Monaten. Die Baseline-Charakteristika der Grunderkrankung waren zwischen den Patienten aus den Behandlungsgruppen der COPERNICUS-Studie vergleichbar.

GALILEO-Studie

Die anhand der Patienten des FAS ermittelten demografischen Charakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-11). Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten handelte es sich um Männer (n=95; 55,6%), und die meisten Patienten waren weiß (n=123; 71,9%) und nicht lateinamerikanisch (n=165; 96,5%). Das Alter der Gesamtpopulation reichte von 29 bis 88 Jahren und betrug im Mittel 61,5 Jahre. Das Gewicht zu Studienbeginn betrug im Mittel 74,6kg und die Körpergröße 168,1cm bei einem mittleren Gesamt-BMI von 26,3kg/m².

Trotz einiger geringfügiger numerischer Unterschiede waren die Baseline-Charakteristika der Grunderkrankung zwischen den Patienten der Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-12). Im FAS verfügten die meisten Patienten (83,0%) über eine BCVA zu Studienbeginn von >20/200 Snellen-Äquivalenten, und in beiden Gruppen betrug die mittlere Sehschärfe gemäß ETDRS-Protokoll etwa 50,0 Buchstaben sowie bei den meisten Patienten (83,6%) wurde der Perfusionsstatus als durchblutet bewertet. Bei den meisten Patienten (52,6%) lag die Diagnose des ZVV <2 Monate vor der Screeningvisite zurück. Die mittlere Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen betrug 78,94 Punkte in der Patientengruppe mit Scheininjektionen und 79,80 Punkte in der VEGF Trap-Eye-Gruppe, die Patienten beider Gruppen litten demnach unter einer merklichen Beeinträchtigung aufgrund eines Sehschärfeverlusts.

CRUISE-Studie

Zu Studienbeginn waren die Charakteristika der Patienten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-11). Die Patienten waren im Mittel 68 Jahre alt, 57% waren Männer und die mittlere Sehschärfe gemäß ETDRS-Protokoll betrug 48,2 Buchstaben.

Bezüglich der zu Studienbeginn erhobenen Charakteristika der Grunderkrankung wurden folgende Ergebnisse festgehalten: 104 Patienten (80,0%) verfügten über eine BCVA $>20/200$, 26 Patienten (20,0%) über eine BCVA $\leq 20/200$. Die mittlere BCVA gemäß ETDRS-Protokoll betrug $49,2 \pm 14,7$ Buchstaben (Spanne: 16-71 Buchstaben). Der Augeninnendruck betrug im Mittel $15,1 \pm 3,1$ mmHg.

Unterschiede in den Studienpopulationen COPERNICUS und GALILEO

Die Studienpopulation in der Scheininjektionsgruppe der COPERNICUS Studie war insgesamt etwas älter und hatte einen höheren Anteil an Patienten mit Nicht-Perfusion als die Studienpopulation in der Scheininjektionsgruppe der GALILEO Studie. Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen der COPERNICUS und der GALILEO Studie in der Scheininjektionsgruppe sind wahrscheinlich auf den unterschiedlichen Perfusionsstatus der beiden Studienpopulationen zurückzuführen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
COPERNICUS	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
GALILEO	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
CRUISE	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COPERNICUS-Studie

Aufgrund der adäquat erzeugten Randomisierungssequenz erfolgte eine rein zufällige Gruppeneinteilung, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle (Lost to follow-up) bis Woche 24 für diese Studie mit insgesamt 3 Patienten (1,6%) gering, ebenso die Zahl der Protokollverletzungen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben, mit insgesamt 1 Patient (0,5%). Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Die Analysepopulation schloss Studienabbrecher vor Woche 24 und Patienten mit weniger als 5 Injektionen mit der Studienmedikation oder Scheininjektionen ein. Diese wurden als Non-Responder geführt, anderenfalls erfolgte die Imputation der Daten mittels der LOCF-Methode.

GALILEO-Studie

Aufgrund der adäquat erzeugten Randomisierungssequenz erfolgte eine rein zufällige Gruppeneinteilung, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle (Lost to follow-up) bis Woche 24 für diese Studie mit insgesamt 1 Patient (0,6%) gering, ebenso die Zahl der Protokollverletzungen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben, mit insgesamt 7 Patienten (4,0%). Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Die Analysepopulation schloss Studienabbrecher vor Woche 24 und Patienten mit weniger als 5 Injektionen mit der Studienmedikation oder Scheininjektionen ein. Diese wurden als Non-Responder geführt, anderenfalls erfolgte die Imputation der Daten mittels der LOCF-Methode.

CRUISE-Studie

Anhand der vorliegenden Unterlagen für die CRUISE-Studie kann von einer adäquat erzeugten Randomisierungssequenz ausgegangen werden (12, 13). Sowohl die Patienten als auch die zertifizierten Untersucher waren der Behandlung und der Dosis gegenüber verblindet. Aus den vorliegenden Unterlagen geht hervor, dass für sämtliche Analysen das

ITT-Prinzip verwendet und die Daten aller randomisierten Patienten analysiert wurden. Fehlende Daten wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt. Daher wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als gering eingeschätzt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen	Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen	Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25	Inzidenz unerwünschter Ereignisse
COPERNICUS	nein	ja	ja	ja	ja
GALILEO	nein	ja	ja	ja	ja
CRUISE	nein	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte in Woche 24 nach einer Behandlungszeit von 20 Wochen. Ziel der Analyse in der COPERNICUS- und GALILEO-Studie war die Untersuchung der Behandlung mit VEGF Trap-Eye auf Überlegenheit gegenüber der Behandlung mit Scheininjektion bezüglich des Parameters „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“. Bei der CRUISE-Studie war der Parameter „Mittlere Veränderung der BCVA¹⁵ nach 24 Wochen“ als primärer Endpunkt definiert. Die Sehschärfe wurde für die drei Studien anhand der Gesamtzahl korrekt erkannter Buchstaben auf der *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)-Tafel gemessen.

Im Folgenden sind der erhobene primäre und die sekundären Endpunkte

- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen,

¹⁵ BCVA=bestcorrected visual acuity, bestkorrigierte Sehschärfe

- Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen,
- Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen,
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Studienverlauf

hinsichtlich Operationalisierung und Verzerrungspotenzial beschrieben, ferner werden die Studienergebnisse aus den einzelnen Studien tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben.

4.3.1.3.1.1 Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen – 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
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
COPERNICUS	Die BCVA im Studienaue und im Nicht-Studienaue wurde mittels des ETDRS-Protokolls im Abstand von 4 Metern untersucht. Zur Sicherstellung konsistenter ETDRS-Messungen wurde die Messung der Sehschärfe nur von zertifizierten Untersuchern vorgenommen. Diese waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.
GALILEO	Die BCVA wurde mittels ETDRS-Tafeln untersucht. Diese Messungen fanden im Abstand von 4 Metern statt. Falls der Patient lediglich 19 oder weniger Buchstaben im Abstand von 4 Metern lesen konnte, so wurde die Messung im Abstand von 1 Meter wiederholt. Die für die Messung der Sehschärfe zuständigen Untersucher wurden in einem Expertencenter zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten. Sämtliche Untersucher waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.
CRUISE	Die Messung der BCVA erfolgte gemäß den Angaben auf den ETDRS-Tafeln. Es wurde lediglich ein Auge pro Patient als Studienaue eingeschlossen. Falls beide Augen für die Aufnahme in die Studie geeignet waren, wurde das Auge mit der schlechteren BCVA gewählt. Die Patienten, die zertifizierten BCVA-Erheber und die mit der Auswertung betrauten Ärzte waren gegenüber der Behandlung und der Dosierung verblindet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COPERNICUS	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GALILEO	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
CRUISE	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COPERNICUS-Studie

Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Die Analysepopulation schloss Studienabbrecher vor Woche 24 und Patienten mit weniger als 5 Injektionen mit der Studienmedikation oder Scheininjektionen ein. Diese wurden als Non-Responder geführt, anderenfalls erfolgte die Imputation der Daten mittels der LOCF-Methode.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels eines *Cochran-Mantel-Haenszel*-Gewichtungsschemas nach Region adjustiert und mittels eines 2-seitigen *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests auf statistische Signifikanz hin untersucht.

Weiterhin liegen für die COPERNICUS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

GALILEO-Studie

Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Die Analysepopulation schloss Studienabbrecher vor Woche 24 und Patienten mit weniger als 5 Injektionen mit der Studienmedikation oder Scheininjektionen ein. Diese wurden als Non-Responder geführt, anderenfalls erfolgte die Imputation der Daten mittels der LOCF-Methode.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels eines *Cochran-Mantel-Haenszel*-Gewichtungsschemas nach Region adjustiert und mittels eines 2-seitigen *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests auf statistische Signifikanz hin untersucht.

Weiterhin liegen für die GALILEO-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

CRUISE-Studie

Die Analyse der Gruppenunterschiede für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ erfolgte mittels *Cochran-Mantel-Haenszel- χ^2* -Test unter Stratifikation nach der BCVA zu Studienbeginn. Fehlende Daten wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt.

Weiterhin liegen für die CRUISE-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ aus RCT der COPERNICUS- und GALILEO-Studie (FAS, LOCF)

	VEGF Trap-Eye 2Q4		Scheininjektion		VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI] ^b p-Wert ^c
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen					
COPERNICUS*	114	64 (56,1)	73	9 (12,3)	44,8 [33,0; 56,6] p<0,0001
GALILEO**	103	62 (60,2)	68	15 (22,1)	38,3 [24,4; 52,1] p<0,0001
<p>*Einschließlich Studienabbrechern vor Woche 24 und Patienten mit weniger als 5 Injektionen mit der Studienmedikation oder Scheininjektionen; diese wurden als Non-Responder geführt; anderenfalls Imputation der Daten mittels LOCF-Methode.</p> <p>**Einschließlich Studienabbrechern vor Woche 24; diese wurden als Non-Responder geführt.</p> <p>a: Patienten in der entsprechenden Analysepopulation</p> <p>b: Adjustierter Unterschied (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) und assoziiertes 95%-iges KI wurden mittels eines zu Studienbeginn nach Region und BCVA adjustierten <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Gewichtungsschemas berechnet.</p> <p>c: p-Wert berechnet mittels 2-seitigem, zu Studienbeginn nach Region und BCVA adjustierten <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Test</p> <p>BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; FAS=<i>Full Analysis Set</i>; KI=Konfidenzintervall; LOCF=<i>Last Observation Carried Forward</i></p>					

In der COPERNICUS-Studie verbesserte sich die Sehschärfe nach 24 Wochen bei 64 Patienten (56,1%) unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye um ≥ 15 Buchstaben, in der Gruppe mit Scheininjektionen jedoch nur bei 9 Patienten (12,3%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von 43,8% (adjustierter Unterschied 44,8%; 95% KI: [33,0%; 56,6%]) war statistisch signifikant (p<0,0001) und zeigte die Überlegenheit von VEGF Trap-Eye 2Q4 gegenüber mit Scheininjektionen behandelten Patienten (siehe Tabelle 4-17 und Abbildung 10).

Eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen wurde in der GALILEO-Studie bei 62 Patienten (60,2%) aus dem mit VEGF Trap-Eye behandelten Studienarm und bei 15 Patienten (22,1%) aus dem Studienarm mit Scheininjektionen ermittelt. Dies entsprach einem Unterschied von 38,1% (adjustierter Unterschied 38,3%; 95% KI: [24,4%; 52,1%]) zwischen den Behandlungsarmen. Dieser war statistisch signifikant (p<0,0001) und zeigte die Überlegenheit von VEGF Trap-Eye 2Q4 gegenüber mit Scheininjektionen behandelten Patienten (siehe Tabelle 4-17 und Abbildung 10).

Tabelle 4-18: Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in Woche 24 - Odds Ratio gemäß logistischer Regression zu den Studien COPERNICUS und GALILEO

Vergleich	Odds Ratio [95% Wald KI]	p-Wert
COPERNICUS*		
VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion	10,656 [4,707; 24,123]	<0,0001
GALILEO**		
VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion	5,38 [2,68; 10,80]	<0,0001
<p>*Einschließlich Studienabbruchern vor Woche 24 und Patienten mit weniger als 5 Injektionen mit der Studienmedikation oder Scheininjektionen; diese wurden als Non-Responder geführt; anderenfalls Imputation der Daten mittels LOCF-Methode.</p> <p>**Einschließlich Studienabbruchern vor Woche 24; diese wurden als Non-Responder geführt.</p> <p>KI=Konfidenzintervall nach Wald</p>		

Die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben mithilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, der geografischen Region und der BCVA zu Studienbeginn (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.6) als fixe Faktoren (sekundäre Methode zur statistischen Auswertung des primären Endpunkts) führte in der COPERNICUS-Studie zur Schätzung des OR von 10,656 (95% KI: [4,707; 24,123], $p < 0,0001$) zugunsten der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Scheininjektion. Dies entspricht einer 11-fach höheren Wahrscheinlichkeit, eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye zu erzielen (siehe Tabelle 4-18).

Im Rahmen der GALILEO-Studie wurde ein OR von 5,38 (95% KI: [2,68; 10,80], $p < 0,0001$) zugunsten der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Scheininjektion ermittelt, d. h. eine etwa 5-fach höhere Wahrscheinlichkeit, eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye zu erzielen (siehe Tabelle 4-18).

Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ aus RCT der CRUISE-Studie

	Ranibizumab 0,3mg		Ranibizumab 0,5mg		Scheininjektion		Ranibizumab vs. Scheininjektion
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI] p-Wert ^b
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen							
CRUISE	132	61 (46,2)	130	62 (47,7)	130	22 (16,9)	NA p<0,0001
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: p-Wert berechnet mittels zu Studienbeginn nach BCVA adjustiertem <i>Cochran-Mantel-Haenszel-χ^2</i>-Test KI=Konfidenzintervall; NA=nicht verfügbar</p> <p>In der Publikation der CRUISE-Studie befinden sich keine Angaben zur Art der analysierten Studienpopulation (12, 13).</p>							

In der CRUISE-Studie verzeichneten 61 der mit 0,3mg Ranibizumab behandelten Patienten (46,2%), 62 der mit 0,5mg Ranibizumab behandelten Patienten (47,7%) sowie 22 der Patienten mit Scheininjektionen (16,9%) eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben (siehe Tabelle 4-19). Sowohl der Unterschied zwischen der Gruppe mit Ranibizumab 0,3mg und Scheininjektionen als auch zwischen Ranibizumab 0,5mg und Scheininjektionen war jeweils statistisch signifikant (jeweils $p < 0,0001$). Weder die Schätzer für die Mittelwertunterschiede zwischen diesen Gruppen noch deren KI sind den vorliegenden Unterlagen zu entnehmen.

Eine Übersicht der Ergebnisse aus den Einzelstudien für den Endpunkt ist in Abbildung 10 schematisch dargestellt.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-20: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	VEGF Trap-Eye 2Q4		Scheininjektion		VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI] ^b p-Wert ^c
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen (FAS, beobachtete Werte)					
COPERNICUS	107	64 (59,8)	59	8 (13,6)	46,2 [33,4; 59,0] p<0,0001
GALILEO	97	63 (64,9)	57	15 (26,3)	38,7 [23,5; 53,8] p<0,0001
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen (FAS, reines LOCF)					
COPERNICUS	114	66 (57,9)	73	9 (12,3)	46,6 [34,9; 58,3] p<0,0001
GALILEO	103	65 (63,1)	68	15 (22,1)	41,1 [27,4; 54,9] p<0,0001
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen (PPS, beobachtete Werte)					
COPERNICUS	104	63 (60,6)	56	6 (10,7)	49,8 [37,5; 62,1] p<0,0001
GALILEO	87	57 (65,5)	51	13 (25,5)	39,8 [23,6; 55,9] p<0,0001
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen (PPS, reines LOCF)					
COPERNICUS	108	63 (58,3)	60	7 (11,7)	47,4 [35,2; 59,5] p<0,0001
GALILEO	87	57 (65,5)	51	13 (25,5)	39,8 [23,6; 55,9] p<0,0001
<p>a: Patienten in der jeweiligen Analysepopulation</p> <p>b: Adjustierter Unterschied (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) und assoziiertes 95%-iges KI wurden mittels eines <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Gewichtungsschemas nach Region und BCVA zu Studienbeginn adjustiert.</p> <p>c: p-Wert berechnet mittels 2-seitigem, nach Region und BCVA zu Studienbeginn adjustierten <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Test</p> <p>KI=Konfidenzintervall; LOCF=<i>Last Observation Carried Forward</i>; PPS=<i>Per Protocol Set</i>; FAS=<i>Full Analysis set</i></p>					

Die Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ wurde mit folgenden Populationen wiederholt:

- **FAS, beobachtete Werte:** Patienten im FAS unter Einschluss lediglich der tatsächlich gemessenen Werte ohne Imputation fehlender Daten
- **FAS, reines LOCF:** Patienten im FAS unter Ausschluss von Patienten, welche die Studie vor Abschluss der 24 Wochen vorzeitig abbrachen und weniger als 5 Injektionen der Studienmedikation oder Scheininjektionen erhalten hatten
- **PPS, beobachtete Werte:** Patienten im *Per Protocol Set* (PPS) unter Einschluss lediglich der tatsächlich gemessenen Werte ohne Imputation fehlender Daten
- **PPS, reines LOCF:** Patienten im PPS unter Ausschluss von Patienten, welche die Studie vor Abschluss der 24 Wochen vorzeitig abbrachen und weniger als 5 Injektionen der Studienmedikation oder Scheininjektionen erhalten hatten

Unabhängig von der Wahl der Analysepopulation zeigten sich in allen durchgeführten Sensitivitätsanalysen ähnliche Ergebnisse und signifikante Unterschiede zwischen den mit VEGF Trap-Eye und Scheininjektion behandelten Studienarmen (jeweils $p < 0,0001$; siehe Tabelle 4-20).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen aus der CRUISE-Studie sind den publizierten Unterlagen nicht zu entnehmen (12, 13).

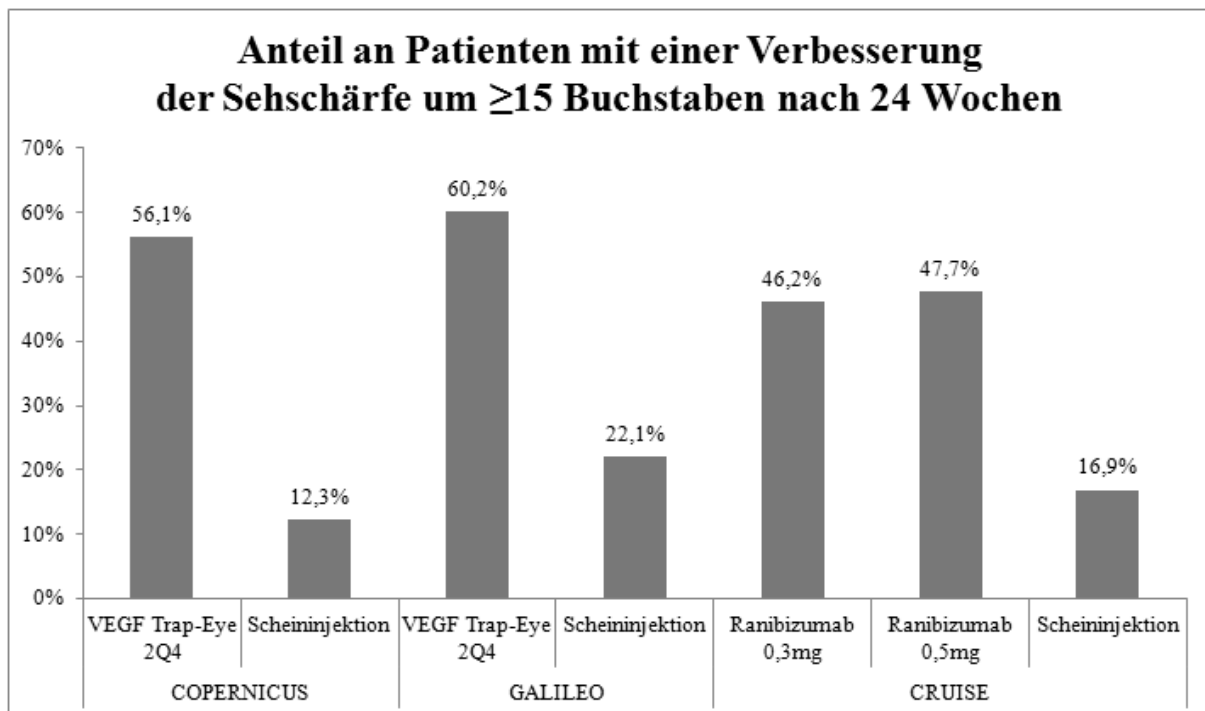
Fazit

Abbildung 10: Übersicht über den „Anteil Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ aus den drei Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE

Sowohl in der COPERNICUS-Studie als auch in der GALILEO-Studie zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich des „Anteils an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ zugunsten von VEGF Trap-Eye (siehe Abbildung 10). Die betreffenden Anteile an Patienten betragen unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye 56,1% in COPERNICUS und 60,2% in GALILEO gegenüber 12,3% mit Scheinbehandlung in COPERNICUS und 22,1% in GALILEO. Das bedeutet, dass die Behandlung mit VEGF Trap-Eye bei mehr Patienten zu einer Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 15 Buchstaben führte als bei Patienten ohne Behandlung. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant (jeweils $p < 0,0001$). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6) belegen die Robustheit der statistischen Analysen.

In der CRUISE-Studie zeigte sich für diesen Endpunkt eine statistisch signifikante Überlegenheit der Behandlung mit 0,3mg und 0,5mg Ranibizumab gegenüber den Patienten ohne Behandlung (jeweils 46,2% und 47,4% vs. 16,9% mit $p < 0,0001$).

Abbildung 10 zeigt anschaulich den **deutlichen numerischen Unterschied** bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ zwischen den aktiven Behandlungsarmen der VEGF Trap-Eye Zulassungsstudien COPERNICUS/GALILEO und der Ranibizumab Zulassungsstudie CRUISE zugunsten von VEGF Trap-Eye. VEGF Trap-Eye erzielte bei

vergleichbaren Studienpopulationen in der COPERNICUS-Studie einen um 8,4% numerisch höheren Anteil an Patienten mit einer deutlichen Verbesserung der Sehschärfe als 0,5mg Ranibizumab in der CRUISE-Studie. Dieser numerische Unterschied zugunsten von VEGF Trap-Eye lag zwischen der GALILEO- und der CRUISE-Studie bezüglich des „Anteils an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ sogar noch höher und war bei den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten in der GALILEO-Studie um 12,5% höher als bei Patienten, die in der CRUISE-Studie mit 0,5mg Ranibizumab behandelt wurden.

4.3.1.3.1.2 Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen – 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
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
COPERNICUS	<p>Die BCVA im Studienauge und im Nicht-Studienauge wurde mittels des ETDRS-Protokolls im Abstand von 4 Metern untersucht. Zur Sicherstellung konsistenter ETDRS-Messungen wurde die Messung der Sehschärfe nur von zertifizierten Untersuchern vorgenommen. Diese waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.</p> <p>Zur Darstellung der Veränderung der BCVA im Studienverlauf wurden die Sehschärfen zu Studienbeginn sowie in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 ermittelt.</p>
GALILEO	<p>Die BCVA wurde mittels ETDRS-Tafeln untersucht. Diese Messungen fanden im Abstand von 4 Metern statt. Falls der Patient lediglich 19 oder weniger Buchstaben im Abstand von 4 Metern lesen konnte, so wurde die Messung im Abstand von 1 Meter wiederholt. Die für die Messung der Sehschärfe zuständigen Untersucher wurden in einem Expertencenter zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten. Sämtliche Untersucher waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.</p> <p>Zur Darstellung der Veränderung der BCVA im Studienverlauf wurden die Sehschärfen im Studienauge und im Nicht-Studienauge im Rahmen der Screeningvisite und in Woche 24 ermittelt. Bei allen anderen Visiten (Tag 1 sowie in den Wochen 4, 8, 12, 16 und 20) wurde die BCVA lediglich für das Studienauge erhoben.</p>
CRUISE	<p>Die Messung der BCVA erfolgte gemäß den Angaben auf den ETDRS-Tafeln. Es wurde lediglich ein Auge pro Patient als Studienauge eingeschlossen. Falls beide Augen für die Aufnahme in die Studie geeignet waren, wurde das Auge mit der schlechteren BCVA gewählt. Die Patienten, die zertifizierten BCVA-Erheber und die mit der Auswertung betrauten Ärzte waren gegenüber der Behandlung und der Dosierung verblindet.</p> <p>Zur Darstellung der Veränderung der BCVA im Studienverlauf wurden die Sehschärfen zu Studienbeginn sowie an Tag 7 und in den Monaten 1 bis 6 ermittelt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COPERNICUS	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GALILEO	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
CRUISE	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COPERNICUS-Studie

Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Die Analysepopulation bestand aus dem FAS, und die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Die Punktschätzer und das 95%-ige KI für die Unterschiede zwischen Studienbeginn und Woche 24 basierten auf den mittels eines ANCOVA-Modells berechneten *Least-Squares*-Mittelwertdifferenzen (LS-MWD), adjustiert nach geografischer Region und der BCVA zu Studienbeginn. Diese Differenzen wurden zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe eines ANCOVA-Modells auf statistische Signifikanz hin untersucht, in welchem die Behandlungsgruppe, die geografische Region und die BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren dienten.

Weiterhin liegen für die COPERNICUS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

GALILEO-Studie

Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Die Analysepopulation bestand aus dem FAS, und die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Die Punktschätzer und das 95%-ige KI für die Unterschiede zwischen Studienbeginn und Woche 24 basierten auf den mittels eines ANCOVA-Modells berechneten LS-MWDs, adjustiert nach geografischer Region und der BCVA zu Studienbeginn. Diese Differenzen wurden zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe eines ANCOVA-Modells auf statistische Signifikanz hin untersucht, in welchem die Behandlungsgruppe, die geografische Region und die BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren dienten.

Weiterhin liegen für die GALILEO-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

CRUISE-Studie

Die Analyse der Gruppenunterschiede für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ erfolgte mittels eines nach BCVA zu Studienbeginn stratifizierten ANOVA-Modells ohne zusätzliche Adjustierungen mit Kovariablen. Die multiple Vergleichsprozedur nach *Hochberg-Bonferroni* wurde verwendet, um die Gesamtrate für den Typ I-Fehler auf ein Niveau von $\alpha=0,05$ zu beschränken. Fehlende Daten wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt.

Weiterhin liegen für die CRUISE-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ aus RCT der COPERNICUS- und GALILEO-Studie (FAS, reines LOCF)

	VEGF Trap-Eye 2Q4					Scheininjektion					VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion	
	N ^a	Studienbeginn (MW)	Woche 24 (MW)	MWD	LS-MWD	N ^a	Studienbeginn (MW)	Woche 24 (MW)	MWD	LS-MWD	Unterschied [95% KI] ^b	p-Wert ^c
Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen												
COPERNICUS	114	50,7	68,0	17,3	16,36	73	48,9	44,8	-4,0	-5,33	21,70 [17,36; 26,04]	<0,0001
GALILEO	103	53,6	71,6	18,0	17,7	68	50,9	54,3	3,3	3,0	14,7 [10,8; 18,7]	<0,0001

a: Patienten in der Analysepopulation

b: Punktschätzer für die Mittelwertdifferenz und das 95%-ige KI basieren auf den Behandlungsunterschieden (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) der *Least Square*-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit der Behandlungsgruppe, der geografischen Region und der BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren.

c: p-Werte basieren auf den Behandlungsunterschieden (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) der *Least Squares*-Mittelwertdifferenzen mittels des unter ^b beschriebenen Modells.

ANCOVA=Kovarianzanalyse; BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; KI=Konfidenzintervall; LS-MWD=*Least Squares*-Mittelwertdifferenz; MWD=Mittelwertdifferenz; MW=Mittelwert

COPERNICUS-Studie

Die BCVA im FAS war zu Studienbeginn zwischen den Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-23) und verbesserte sich in der VEGF Trap-Eye-Gruppe kontinuierlich ab Woche 4 bis Woche 24 (siehe Abbildung 11), während sie sich in der Gruppe mit Scheininjektionen verschlechterte. In Woche 24 hatte sich die mittlere ETDRS-Buchstabenscore in der VEGF Trap-Eye-Gruppe um 17,3 Buchstaben als Mittelwertdifferenz [MWD] (LS-MWD: 16,36 Buchstaben) verbessert und in der Gruppe mit Scheininjektionen um -4,0 Buchstaben MWD (LS-MWD: -5,33 Buchstaben) verschlechtert. Der nach geografischer Region und BCVA zu Studienbeginn adjustierte Unterschied der BCVA zwischen den Behandlungsarmen betrug 21,70 (LS-MWD; 95% KI: [17,36; 26,04], $p < 0,0001$) und war statistisch signifikant.

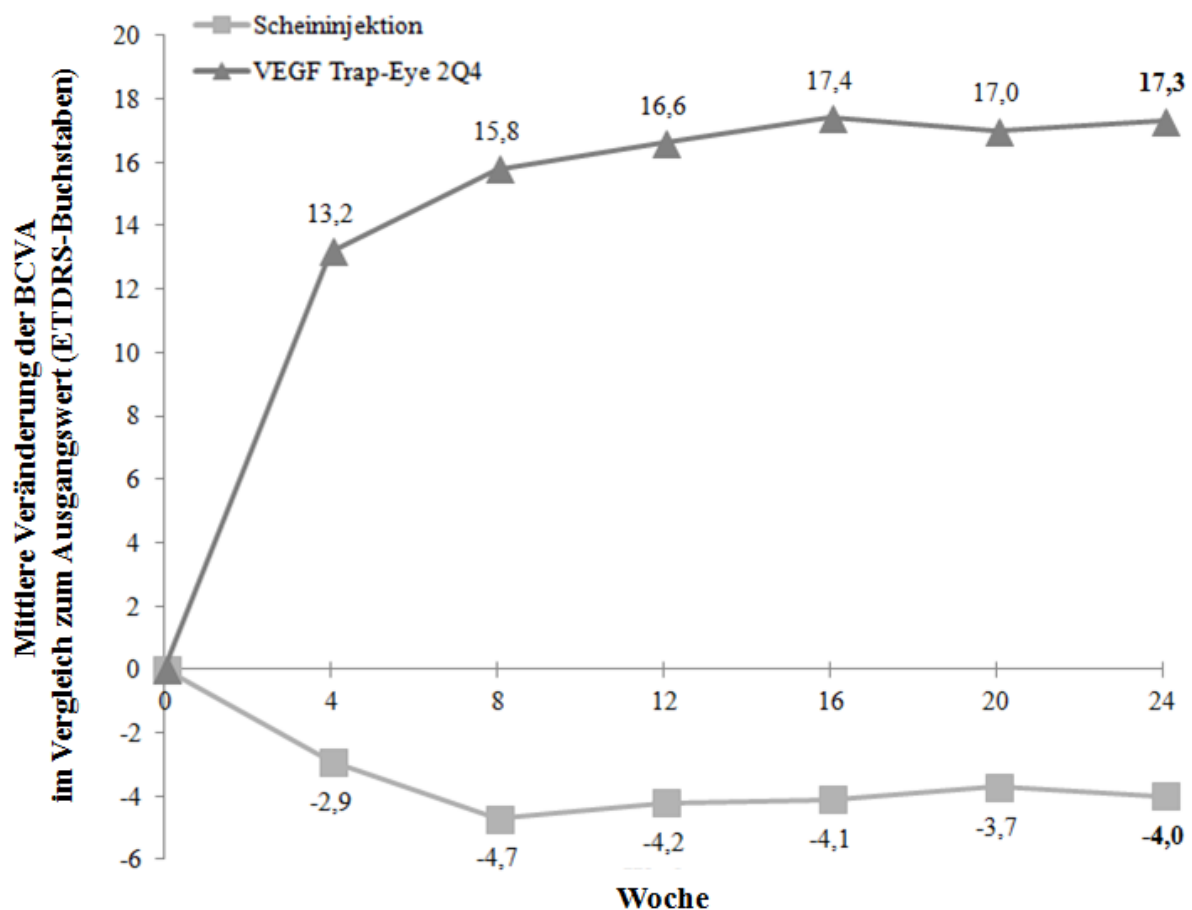


Abbildung 11: Mittlere Veränderung der BCVA im Verlauf der COPERNICUS-Studie nach 24 Wochen

GALILEO-Studie

Die BCVA im FAS war zu Studienbeginn zwischen den Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-23) und verbesserte sich in der VEGF Trap-Eye-Gruppe ab Woche 4 kontinuierlich bis Woche 16 (siehe Abbildung 12). In Woche 16 hatte sich die nicht-adjustierte mittlere ETDRS-Buchstabenscore in der VEGF Trap-Eye-Gruppe um 17,8 Buchstaben (MWD) verbessert, in der Gruppe mit Scheininjektionen jedoch lediglich um 2,4 Buchstaben (MWD). Nach 24 Wochen betrug die nicht-adjustierte mittlere Verbesserung der BCVA in der VEGF Trap-Eye-Gruppe 18,0 Buchstaben. In der Gruppe mit Scheininjektionen hatte sich zu diesem Zeitpunkt jedoch lediglich eine Verbesserung um 3,3 Buchstaben eingestellt.

Der adjustierte Unterschied der Mittelwertdifferenz bezüglich der ETDRS-Buchstabenscores zwischen den Behandlungsarmen in Woche 24 betrug 14,7 Buchstaben (LS-MWD, 95% KI: [10,8; 18,7]) und war statistisch signifikant ($p < 0,0001$; siehe Tabelle 4-23). Dieses Ergebnis stützt die Hypothese einer Überlegenheit der Behandlung mit VEGF Trap-Eye 2Q4 gegenüber Scheininjektionen.

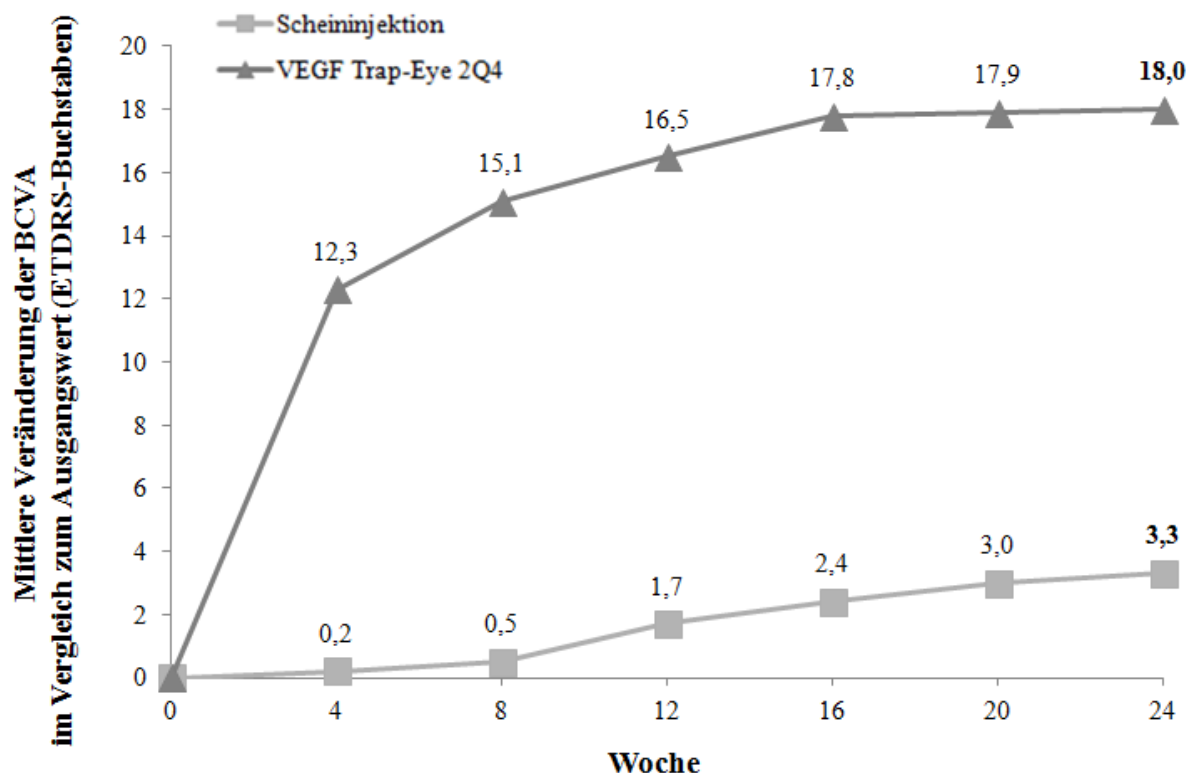


Abbildung 12: Mittlere Veränderung der BCVA im Verlauf der GALILEO-Studie nach 24 Wochen

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ aus RCT der CRUISE-Studie (FAS, LOCF)

	Ranibizumab 0,3mg	Ranibizumab 0,5mg	Scheininjektion
	(N=132) ^a	(N=130) ^a	(N=130) ^a
BCVA gemäß ETDRS-Protokoll zu Studienbeginn			
Mittelwert (SD)	47,4 (14,8)	48,1 (14,6)	49,2 (14,7)
Min-Max	9-72	21-73	16-71
Veränderung der BCVA gemäß ETDRS-Protokoll in Woche 24*			
Mittlere Veränderung (SD)	12,7 (15,9)	14,9 (13,2)	0,8 (16,2)
95% KI der mittleren Veränderung	[9,9; 15,4]	[12,6; 17,2]	[-2,0; 3,6]
Differenz vs. Scheininjektion	11,9	14,1	-
95% KI der Differenz vs. Scheininjektion	[7,9; 15,8]	[10,5; 17,7]	-
p-Wert ^b	<0,0001	<0,0001	-
a: Patienten in der Analysepopulation b: p-Werte basieren auf nach der BCVA zu Studienbeginn adjustierten, paarweisen ANOVA-Modellen. ANOVA=Varianzanalyse; BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS= <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> ; KI=Konfidenzintervall; SD=Standardabweichung *Die Mittelwerte der BCVA-Scores in Woche 24 sind nicht publiziert, lediglich die Veränderung relativ zum Studienanfang.			

CRUISE-Studie

In Woche 24 (Monat 6) verfügten die Patienten unter der Behandlung mit 0,3mg Ranibizumab über eine Verbesserung der BCVA um 12,7 Buchstaben (95% KI: [9,9; 15,4]) und mit 0,5mg Ranibizumab über eine Verbesserung um 14,9 Buchstaben (95% KI: [12,6; 17,2]; siehe Tabelle 4-24 und Abbildung 13). Im Vergleich dazu betrug die Verbesserung der BCVA in der Gruppe mit Scheininjektionen lediglich 0,8 Buchstaben (95% KI: [-2,0; 3,6]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war zwischen den Ranibizumab-Gruppen und der Gruppe mit Scheininjektionen signifikant (jeweils $p < 0,0001$).

Die Verbesserung der BCVA-Buchstabenscores nach der Injektion mit Ranibizumab trat innerhalb kurzer Zeit ein: Die Patienten verfügten über eine mittlere Verbesserung der BCVA um 9 Buchstaben innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Injektion (siehe Abbildung 13). Diese war sowohl an Tag 7 als auch zu sämtlichen nachfolgenden Erhebungszeitpunkten für beide Ranibizumab-Gruppen signifikant größer als in der Gruppe mit Scheininjektionen.

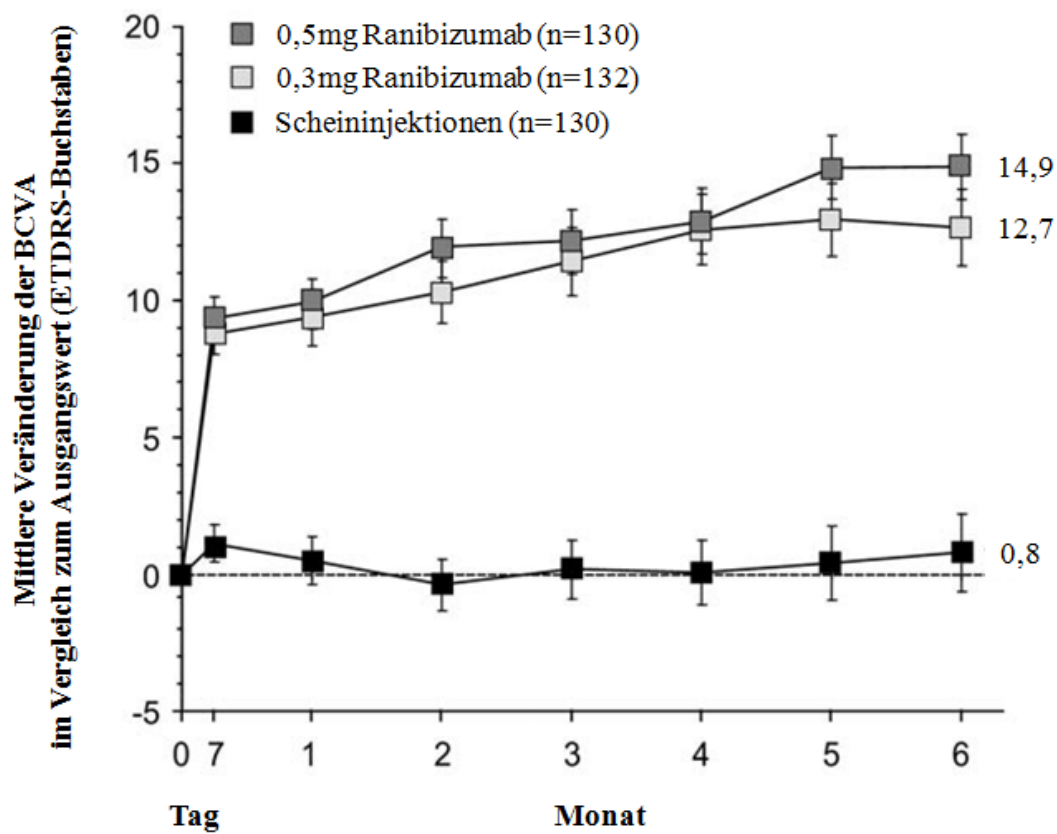


Abbildung 13: Mittlere Veränderung der BCVA im Verlauf der CRUISE-Studie nach 24 Wochen (Monat 6, modifiziert nach (12))

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-25: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ aus RCT der COPERNICUS- und GALILEO-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	VEGF Trap-Eye 2Q4					Scheininjektion					VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion	
	N ^a	Studienbeginn (MW)	Woche 24 (MW)	MWD	LS-MWD	N ^a	Studienbeginn (MW)	Woche 24 (MW)	MWD	LS-MWD	Unterschied [95% KI] ^b	p-Wert ^c
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen (FAS, beobachtete Werte)												
COPERNICUS	107	50,6	68,7	18,0	17,33	59	49,9	47,7	-2,2	-2,75	20,08 [15,49; 24,66]	<0,0001
GALILEO	97	53,3	71,8	18,6	18,3	57	50,2	55,8	5,7	5,3	13,1 [8,9; 17,2]	<0,0001
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen (PPS, reines LOCF)												
COPERNICUS	108	51,0	68,8	17,8	17,72	60	49,6	46,9	-2,7	-2,81	20,53 [15,98; 25,08]	<0,0001
GALILEO	87	53,7	72,5	18,8	19,9	51	52,0	57,9	5,9	6,8	13,1 [8,6; 17,5]	<0,0001
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen (PPS, beobachtete Werte)												
COPERNICUS	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GALILEO	87	53,7	72,5	18,8	19,9	51	52,0	57,9	5,9	6,8	13,1 [8,6; 17,5]	<0,0001
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Punktschätzer für die Mittelwertdifferenz und das 95%-ige KI basieren auf den Behandlungsunterschieden (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) der <i>Least Squares</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit der Behandlungsgruppe, der geografischen Region und der BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren.</p> <p>c: p-Werte basieren auf den Behandlungsunterschieden (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) der <i>Least Squares</i>-Mittelwertdifferenzen mittels des unter ^b beschriebenen Modells.</p> <p>ANCOVA=Kovarianzanalyse; BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; FAS=Full Analysis Set; KI=Konfidenzintervall; LS-MWD=Least Squares-Mittelwertdifferenz; MWD=Mittelwertdifferenz; MW=Mittelwert; NA=nicht verfügbar; PPS=Per Protocol Set</p>												

Die Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ wurde mit folgenden Populationen wiederholt:

- **FAS, beobachtete Werte:** Patienten im FAS unter Einschluss lediglich der tatsächlich gemessenen Werte ohne Imputation fehlender Daten
- **PPS, reines LOCF:** Patienten im PPS unter Ausschluss von Patienten, welche die Studie vor Abschluss der 24 Wochen vorzeitig abbrachen und weniger als 5 Injektionen der Studienmedikation oder Scheininjektionen erhalten hatten
- **PPS, beobachtete Werte:** Patienten im PPS unter Einschluss lediglich der tatsächlich gemessenen Werte ohne Imputation fehlender Daten (lediglich für GALILEO durchgeführt)

Unabhängig von der Wahl der Analysepopulation zeigten sich in allen durchgeführten Sensitivitätsanalysen ähnliche Ergebnisse und signifikante Unterschiede zwischen den mit VEGF Trap-Eye und Scheininjektionen behandelten Studienarmen (jeweils $p < 0,0001$; siehe Tabelle 4-25).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen aus der CRUISE-Studie sind den publizierten Unterlagen nicht zu entnehmen (12, 13).

Fazit

Sowohl in der COPERNICUS- als auch in der GALILEO-Studie zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den mit VEGF Trap-Eye behandelten Gruppen und den Gruppen mit Scheininjektionen bezüglich des Endpunktes „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ zugunsten von VEGF Trap-Eye (siehe Tabelle 4-23). Die betreffenden Behandlungsunterschiede betragen 21,70 Buchstaben (95% KI: [17,36; 26,04], $p < 0,0001$) in COPERNICUS und 14,7 Buchstaben (95% KI: [10,8; 18,7], $p < 0,0001$) in GALILEO, jeweils zugunsten von VEGF Trap-Eye. Das bedeutet, dass die Behandlung mit VEGF Trap-Eye nach 24 Wochen zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten größeren Verbesserung der Sehschärfe führte als bei Patienten mit Scheininjektionen. Der Verlauf dieser Verbesserung von Studienbeginn bis Woche 24 zeigt eine schnelle Verbesserung unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye, die qualitativ innerhalb von 4 Wochen ersichtlich wird und kontinuierlich bis Woche 24 besteht (siehe Abbildung 12 und Abbildung 13).

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4-25) und Subgruppenanalysen (siehe 4.3.1.3.1.6) belegen die Robustheit der statistischen Analysen.

Auch in der CRUISE-Studie zeigte sich für diesen Endpunkt eine statistisch signifikante Überlegenheit der Behandlung mit 0,3mg und 0,5mg Ranibizumab gegenüber den Patienten ohne Behandlung. Die mittleren Unterschiede zwischen Studienbeginn und Woche 24 betragen 12,7 Buchstaben (95% KI: [9,9; 15,4]) unter 0,3mg Ranibizumab, 14,9 Buchstaben (95% KI: [12,6; 17,2]) unter 0,5mg Ranibizumab und lediglich 0,8 Buchstaben (95% KI: [-2,0; 3,6]) unter der Behandlung mit Scheininjektionen. Die Gruppenunterschiede waren jeweils statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Diese Ergebnisse werden von den Subgruppenanalysen gestützt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6).

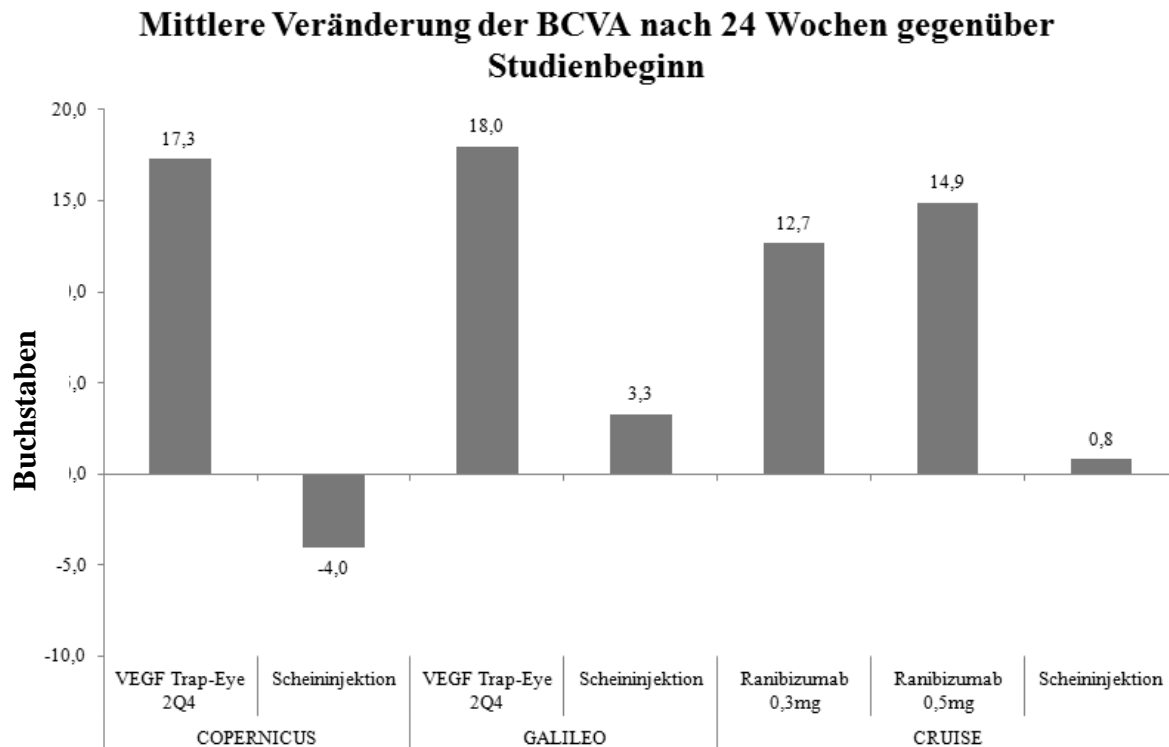


Abbildung 14: Übersicht über die „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ aus den drei Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE

Abbildung 14 zeigt anschaulich den **deutlichen numerischen Unterschied** bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ zwischen den aktiven Behandlungsarmen der VEGF Trap-Eye Studien COPERNICUS / GALILEO und der Ranibizumab Studie CRUISE zugunsten von VEGF Trap-Eye. VEGF Trap-Eye erzielte bei vergleichbaren Studienpopulationen in der COPERNICUS-Studie numerisch eine um 2,4 Buchstaben größere Veränderung der Sehschärfe als 0,5mg Ranibizumab in der CRUISE-Studie. Dieser numerische Unterschied zugunsten von VEGF Trap-Eye lag zwischen der GALILEO- und CRUISE-Studie bezüglich des Endpunktes „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ sogar noch höher und war bei den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten in der GALILEO-Studie um 3,1 Buchstaben größer als bei Patienten, die in der CRUISE-Studie mit 0,5mg Ranibizumab behandelt wurden.

4.3.1.3.1.3 Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen – 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
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen – RCT“

Studie	Operationalisierung
COPERNICUS	Die visusbezogene Lebensqualität wurde mittels des NEI VFQ-25-Fragebogens erhoben. Der Fragebogen wurde von einem verblindeten, zertifizierten Interviewer vor der IVT-Injektion ausgefüllt und lag im Format „interviewer-administered“ vor. Der NEI VFQ-25-Fragebogen wurde zum Zeitpunkt der Screeningvisite (Visite 1, kombinierte Visite 1 oder 2) und nach 24 Wochen (Visite 8) oder zur Visite beim vorzeitigen Studienabbruch ausgefüllt.
GALILEO	Die visusbezogene Lebensqualität wurde mittels des NEI VFQ-25-Fragebogens erhoben. Der Fragebogen wurde von einem verblindeten Interviewer vor der IVT-Injektion ausgefüllt und lag in der Landessprache und im Format „interviewer-administered“ vor. Die Ergebnisse wurden zunächst auf einem Papierfragebogen festgehalten und nachfolgend in den elektronischen Patientenerhebungsbogen (eCRF) eingegeben. Der Fragebogen wurde an Tag 1 und nach 24 Wochen (oder zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs) möglichst vor Beginn jeglicher weiterer im Rahmen der Visite geplanten Prozeduren ausgefüllt.
CRUISE	Die von den Patienten berichteten Sehleistungen wurde mittels des NEI VFQ-25-Fragebogens an Tag 0 und in den Wochen 4 (Monat 1), 12 (Monat 3) und 24 (Monat 6) erhoben. Zur Berechnung der Gesamtscore wurden gemäß den publizierten Richtlinien die Mittelwerte der NEI VFQ-25-Scores eingesetzt (12).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COPERNICUS	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GALILEO	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
CRUISE	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COPERNICUS-Studie

Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Die Analysepopulation bestand aus dem FAS, und die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Die Punktschätzer und das 95%-ige KI für die Unterschiede zwischen Studienbeginn und Woche 24 basierten auf den mittels eines ANCOVA-Modells berechneten *Least Squares*-Mittelwertdifferenzen, adjustiert nach geografischer Region und der BCVA zu Studienbeginn. Diese Differenzen wurden zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe eines ANCOVA-Modells auf statistische Signifikanz hin untersucht, in welchem die Behandlungsgruppe, die geografische Region und die BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren dienten.

Weiterhin liegen für die COPERNICUS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

GALILEO-Studie

Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Die Analysepopulation bestand aus dem FAS, und die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.

- Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Die Punktschätzer und das 95%-ige KI für die Unterschiede zwischen Studienbeginn und Woche 24 basierten auf den mittels eines ANCOVA-Modells berechneten *Least Squares*-Mittelwertdifferenzen, adjustiert nach geografischer Region und der BCVA zu Studienbeginn. Diese Differenzen wurden zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe eines ANCOVA-Modells auf statistische Signifikanz hin untersucht, in welchem die Behandlungsgruppe, die geografische Region und die BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren dienten.

Weiterhin liegen für die GALILEO-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

CRUISE-Studie

Die Analyse der Gruppenunterschiede für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ erfolgte mittels *Cochran-Mantel-Haenszel- χ^2* -Test unter Stratifikation nach der BCVA zu Studienbeginn. Fehlende Daten wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt.

Weiterhin liegen für die CRUISE-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ aus RCT der COPERNICUS- und GALILEO-Studie (FAS, reines LOCF)

	VEGF Trap-Eye 2Q4					Scheininjektion					VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion	
	N ^a	Studienbeginn (MW [SD])	Woche 24 (MW [SD])	MWD (SD)	LS-MWD	N ^a	Studienbeginn (MW [SD])	Woche 24 (MW [SD])	MWD (SD)	LS-MWD	Unterschied [95% KI] ^b	p-Wert ^c
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen												
COPERNICUS	104	77,7 (15,96)	84,9 (12,86)	7,2 (12,11)	8,80	59	77,8 (16,25)	78,8 (16,46)	0,8 (9,79)	2,54	6,26 [2,61; 9,91]	0,0009
GALILEO	96	79,7 (13,05)	87,2 (11,44)	7,5 (11,44)	4,5	65	78,9 (14,00)	82,2 (13,34)	3,55 (9,74)	0,3	4,2 [1,7; 6,8]	0,0013

a: Patienten in der Analysepopulation

b: Punktschätzer für die Mittelwertdifferenz und das 95%-ige KI basieren auf den Behandlungsunterschieden (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) der *Least Squares*-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit der Behandlungsgruppe, der geografischen Region und der BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren.

c: p-Werte basieren auf den Behandlungsunterschieden (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) der *Least Squares*-Mittelwertdifferenzen mittels des unter ^b beschriebenen Modells.

ANCOVA=Kovarianzanalyse; KI=Konfidenzintervall; LS-MWD=*Least Squares*-Mittelwertdifferenz; MWD=Mittelwertdifferenz; MW=Mittelwert; NEI VFQ-25=*National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire*

COPERNICUS-Studie

Die mittlere Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 war zu Beginn der COPERNICUS-Studie zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. In Woche 24 wurde unter den Patienten im VEGF Trap-Eye-Behandlungsarm eine Verbesserung der mittleren Gesamtscore (MWD: 7,2 Punkte; LS-MWD: 8,80 Punkte) festgestellt (siehe Tabelle 4-28). Diese überschritt die MCID von 4-6 Punkten, daher handelt es sich bei der mittleren Differenz zwischen Studienbeginn und Woche 24 unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye um eine klinisch relevante Verbesserung. Im Gegensatz dazu wurde bei den mit Scheininjektionen behandelten Patienten keine erhebliche Verbesserung gemessen (MWD: 0,8 Punkte; LS-MWD: 2,54 Punkte).

Der nach Behandlung, geografischer Region und BCVA zu Studienbeginn adjustierte Unterschied der Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 zwischen den Behandlungsarmen (VEGF Trap-Eye minus Scheininjektion) betrug 6,26 Punkte (LS-MWD; 95% KI: [2,61; 9,91]; $p=0,0009$) und war statistisch signifikant.

GALILEO-Studie

Die mittlere Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 war zu Beginn der GALILEO-Studie zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. In Woche 24 wurde unter den Patienten im VEGF Trap-Eye-Behandlungsarm eine klinisch relevante Verbesserung der mittleren Gesamtscore (MWD: 7,5 Punkte; LS-MWD: 4,5 Punkte) festgestellt (siehe Tabelle 4-28). Diese überschritt die MCID von 4-6 Punkten, daher handelt es sich bei der mittleren Differenz zwischen Studienbeginn und Woche 24 unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye um eine klinisch relevante Verbesserung. Im Gegensatz dazu wurde bei den mit Scheininjektionen behandelten Patienten keine erhebliche Verbesserung gemessen (MWD: 3,5 Punkte; LS-MWD: 0,3 Punkte).

Der nach Behandlung, geografischer Region und BCVA zu Studienbeginn adjustierte Unterschied der Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 zwischen den Behandlungsarmen (VEGF Trap-Eye minus Scheininjektion) betrug 4,2 Punkte (LS-MWD; 95% KI: [1,7; 6,8]; $p=0,0013$) und war statistisch signifikant.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ aus RCT der CRUISE-Studie (FAS, LOCF)

Ranibizumab 0,3mg				Ranibizumab 0,5mg				Scheininjektion			
N ^a	Studienbeginn (MW [SD])	24 Wochen (MW [SD])	MWD (SD) [95% KI] p-Wert ^b	N ^a	Studienbeginn (MW [SD])	24 Wochen (MW [SD])	MWD (SD) [95% KI] p-Wert ^b	N ^a	Studienbeginn (MW [SD])	24 Wochen (MW [SD])	MWD (SD) [95% KI]
130	77,1 (17,0)	84,1 (14,9)	7,1 (11,0) [5,2; 9,0] <0,0001	128	76,5 (16,4)	82,7 (15,6)	6,2 (10,6) [4,3; 8,0] <0,0001		76,7 (17,4)	79,5 (17,0)	2,8 (11,0) [0,8; 4,7]
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: p-Werte für den Mittelwertvergleich zwischen der jeweiligen Ranibizumab-Gruppe gegenüber Scheininjektion</p> <p>KI=Konfidenzintervall; MWD=Mittelwertdifferenz; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung</p>											

CRUISE-Studie

Eine Verbesserung der Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen wurde bei den mit Ranibizumab behandelten Patienten bereits in Monat 1 nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation verzeichnet (12). In Monat 6 betrug die Mittelwertdifferenz seit Beginn der CRUISE-Studie 7,1 Punkte (95% KI: [5,2; 9,0]) unter 0,3mg Ranibizumab, 6,2 Punkte (95% KI: [4,3; 8,0]) unter 0,5mg Ranibizumab und lediglich 2,8 Punkte (95% KI: [0,8; 4,7]) unter Scheininjektion (siehe Tabelle 4-29).

Der Behandlungseffekt war sowohl zwischen 0,3mg Ranibizumab und Scheininjektion als auch zwischen 0,5mg Ranibizumab und Scheininjektion statistisch signifikant (jeweils $p < 0,0001$).

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-30: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ aus RCT der COPERNICUS- und GALILEO-Studie

	VEGF Trap-Eye 2Q4					Scheininjektion					VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion	
	N ^a	Studienbeginn (MW)	Woche 24 (MW)	MWD	LS-MWD	N ^a	Studienbeginn (MW)	Woche 24 (MW)	MWD	LS-MWD	Unterschied [95% KI] ^b	p-Wert ^c
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen (FAS, beobachtete Werte)												
COPERNICUS	104	77,8	84,9	7,2	8,8	59	78,0	78,8	0,8	2,54	6,26 [2,61; 9,91]	0,0009
GALILEO	95	79,6	87,1	7,5	4,3	54	79,4	82,9	3,6	0,2	4,1 [1,3; 6,8]	0,0039
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen (PPS, reines LOCF)												
COPERNICUS	101	77,6	85,0	7,4	9,48	56	78,9	79,6	0,7	2,87	6,60 [2,90; 10,31]	0,0006
GALILEO	85	79,2	87,0	7,7	5,2	48	80,2	85,1	4,9	2,4	2,8 [-0,1; 5,7]	0,0559
a: Patienten in der Analysepopulation												
b: Punktschätzer für die Mittelwertdifferenz und das 95%-ige KI basieren auf den Behandlungsunterschieden (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) der <i>Least Squares</i> -Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit der Behandlungsgruppe, der geografischen Region und der BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren.												
c: p-Werte basieren auf den Behandlungsunterschieden (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) der <i>Least Squares</i> -Mittelwertdifferenzen mittels des unter ^b beschriebenen Modells.												
ANCOVA=Kovarianzanalyse; FAS=Full Analysis Set; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last Observation Carried Forward; LS-MWD=Least Squares-Mittelwertdifferenz; MWD=Mittelwertdifferenz; MW=Mittelwert; NEI VFQ-25=National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; PPS=Per Protocol Set												

Die Analyse der Daten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ wurde mit folgenden Populationen wiederholt:

- **FAS, beobachtete Werte:** Patienten im FAS unter Einschluss lediglich der tatsächlich gemessenen Werte ohne Imputation fehlender Daten
- **PPS, reines LOCF:** Patienten im PPS unter Ausschluss von Patienten, welche die Studie vor Abschluss der 24 Wochen vorzeitig abbrachen und weniger als 5 Injektionen der Studienmedikation oder Scheininjektionen erhalten hatten

Die im Rahmen der COPERNICUS- und GALILEO-Studie durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalysen (siehe Tabelle 4-30). In allen Fällen zeigten sich höhere Gesamtscores in der mit VEGF Trap-Eye behandelten Patientengruppe im Vergleich zur Patientengruppe mit Scheininjektion. Diese Verbesserungen waren klinisch relevant und statistisch signifikant, außer für den Vergleich der Behandlungsarme des PPS (LOCF) in der GALILEO-Studie. In dieser Sensitivitätsanalyse wurde ebenfalls ein numerischer Vorteil der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Scheininjektion ersichtlich, dieser war statistisch zwar nicht signifikant ($p=0,0559$), jedoch klinisch relevant (Verbesserung in der VEGF Trap-Eye-Gruppe: MWD: 7,7 Punkte; LS-MWD: 5,2 Punkte).

Laut Publikation der CRUISE-Studie wurden zusätzliche Analysen zur Beurteilung der Sensitivität der Ergebnisse und der verwendeten statistischen Methoden durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen sind den publizierten Unterlagen jedoch nicht zu entnehmen (12, 13).

Fazit

Für die Hauptanalysen der COPERNICUS- und GALILEO-Studie konnte die Überlegenheit der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Scheininjektion anhand der Verbesserung der visusbezogenen Lebensqualität gemäß NEI VFQ-25 (Gesamtscore) nach 24 Wochen gezeigt werden. Diese waren statistisch signifikant und klinisch relevant (siehe Tabelle 4-28).

Für die COPERNICUS-Studie belegen die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (siehe Tabelle 4-30) und Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6) die Robustheit der statistischen Analysen. Auch die Sensitivitätsanalyse anhand der beobachteten Werte im FAS der GALILEO-Studie untermauern die Ergebnisse der Hauptanalyse. Diese Ergebnisse werden zudem von den Subgruppenanalysen gestützt.

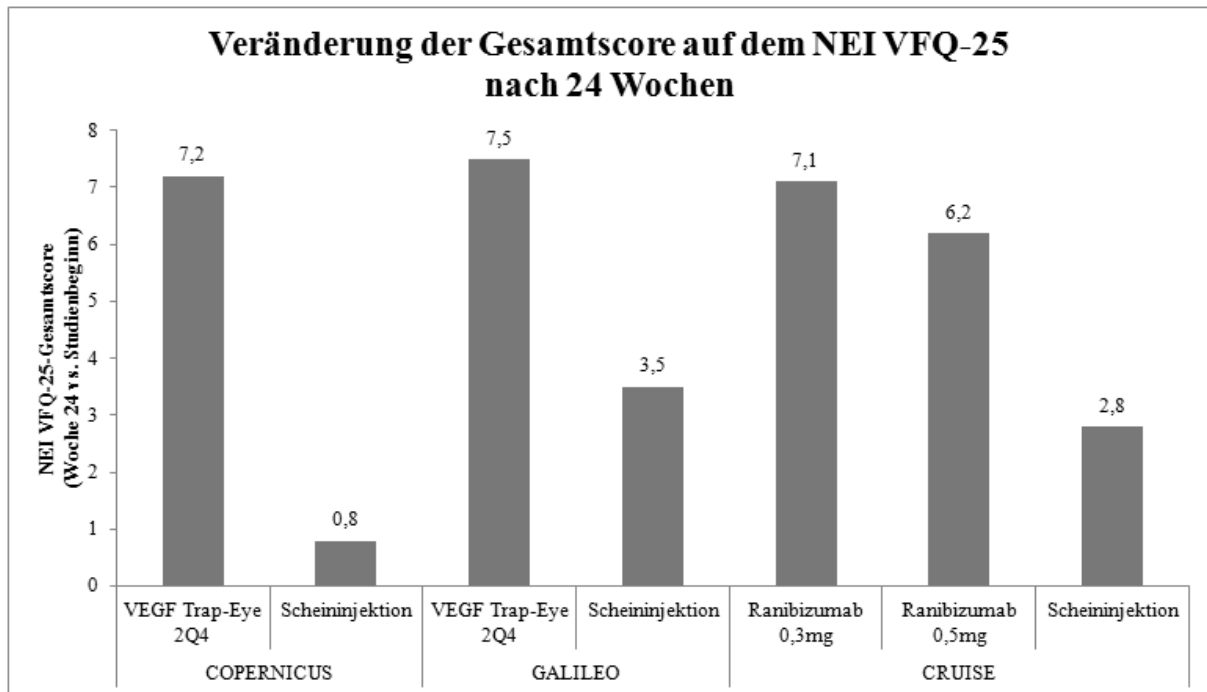


Abbildung 15: Übersicht über die „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ aus den drei Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE (FAS)

Abbildung 15 zeigt anschaulich den **deutlichen numerischen Unterschied** bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ zwischen den aktiven Behandlungsarmen der VEGF Trap-Eye Studien COPERNICUS/GALILEO und der Ranibizumab Studie CRUISE zugunsten von VEGF Trap-Eye. VEGF Trap-Eye erzielte bei vergleichbaren Studienpopulationen jeweils eine mittlere Verbesserung von 7,2 Punkten und 7,5 Punkten (Behandlungsunterschied zu Scheininjektion 6,26 Punkte bzw. 4,2 Punkte, siehe Tabelle 4-28 und Abbildung 15). Die Verbesserung der visusbezogenen Lebensqualität unter Behandlung mit Ranibizumab war den Patienten mit der zugelassenen Medikamentenkonzentration von 0,5mg Ranibizumab mit 6,2 Punkten weniger ausgeprägt.

4.3.1.3.1.4 Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Studienverlauf

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
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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 „Inzidenz unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
COPERNICUS	<p>Der Prüfarzt (oder ein Beauftragter) dokumentierte auf dem Patientenerhebungsbogen sämtliche UEs, die sich im Studienverlauf seit Abgabe der unterschriebenen Einverständniserklärung und bis zum Abschluss der Studie ereigneten. Falls ein Patient aus der Studie ausgeschlossen wurde oder diese abbrach, so wurden UEs bis zum Abbruch oder bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation dokumentiert, je nachdem, welches Ereignis später eintrat.</p> <p>Sämtliche im Studienverlauf berichteten UEs wurden mithilfe der aktuellen Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®, Version 13.1) auf dem kleinsten Level kodiert. Es wurden der Gesamtext, die Haupt-Systemorganklasse (SOC) und der <i>Preferred Term</i> (PT) gelistet.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UEs)</p> <p>Ein UE wurde definiert als jeglicher unerwünschter medizinischer Vorgang, der sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation ereignete. Dieser Vorgang musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Ein UE schloss daher jegliche nachteilige und unbeabsichtigte Zustände (inklusive anomaler Laborparameter), Symptome oder Erkrankungen ein, die temporär mit der Verabreichung der Studienmedikation assoziiert sein konnten, unabhängig davon, ob diese in direktem Zusammenhang mit der Studienmedikation standen.</p> <p>Jegliche Verschlechterung (d. h. eine klinisch relevante Veränderung der Häufigkeit und/oder des Schweregrads) einer bestehenden Symptomatik, die temporär mit der Verabreichung der Studienmedikation assoziiert sein konnte, wurde ebenfalls als UE betrachtet.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</p> <p>Ein SUE wurde definiert als jeglicher der folgenden, bei jeglicher Dosis auftretende, unerwünschte medizinische Vorfall:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ereignis mit tödlichem Ausgang – inklusive sämtlicher Todesfälle, auch wenn sie vollständig unabhängig von der Studienmedikation auftraten (z. B. Autounfall mit dem Patient als Passagier). ▪ Lebensbedrohliches Ereignis – nach Meinung des Prüfarztes befand sich der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in unmittelbarer Lebensgefahr. Dies betraf keine UEs, die bei stärkerem Schweregrad zum Tode hätten führen können. ▪ Zur stationären Krankenhauseinweisung oder zur Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes führende Ereignisse. Eine stationäre Krankenhauseinweisung wurde definiert als stationärer Krankenhausaufenthalt oder eine Notaufnahme für mehr als 24 Stunden. Die Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes wurde definiert als ein Krankenhausaufenthalt, der länger als ursprünglich für das Ereignis erwartet war oder der aufgrund des Auftretens eines nach Meinung des Prüfarztes oder des behandelnden Arztes neuen UEs verlängert wurde. ▪ Zu einer persistenten oder signifikanten Behinderung oder Handlungsunfähigkeit führendes Ereignis (substanzielle Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen). ▪ Angeborene Anomalie/Geburtsdefekt ▪ Signifikantes medizinisches Ereignis – signifikante medizinische Ereignisse mussten nicht unmittelbar lebensbedrohlich sein, zum Tode oder zur Hospitalisierung führen, brachten den Patienten jedoch in Gefahr oder bedurften einer Intervention, um eines

der anderen zuvor aufgeführten schwerwiegenden Vorgänge (z. B. intensivmedizinische Behandlung in einer Notaufnahme oder Zuhause aufgrund von allergischen Bronchospasmen, zur Hospitalisierung führende Blutdyskrasien oder Krampfanfälle oder Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch).

Kriterien für schwerwiegende okulare (die Sehkraft gefährdende) UEs

Okulare SUEs schlossen die Folgenden ein (Auszug):

- UE, welches eine Verschlechterung der Sehschärfe um >30 Buchstaben bewirkte (im Vergleich zu der letzten Beurteilung der Sehschärfe) und länger als 1 Stunde andauerte.
- UE, welches >1 Stunde nach der Injektion eine Verschlechterung der Sehschärfe in dem Ausmaß zur Folge hatte, dass maximal eine Lichtwahrnehmung möglich war.
- UE, welches einen operativen Eingriff erforderte (z. B. konventionelle Operation, Glaskörperpunktion oder Biopsie mit IVT-Injektion von Antiinfektiva, Laser oder Kryoretinopexie mit Gas), um einen andauernden Verlust der Sehkraft zu verhindern.
- UE, welches mit schweren intraokularen Entzündungen assoziiert war (d. h. 4 + Augenvorderkammer Zellen/Tyndall oder 4 + Vitritis).
- UE, welches nach Meinung des Prüfarztes eine medizinische Behandlung erforderte, um einen andauernden Verlust der Sehkraft zu verhindern.

Behandlungsbedingte (*treatment-emergent*), okulare UEs von Interesse

- Nicht-infektiöse entzündliche Reaktion des Auges aufgrund von Immunogenität
- Arterielle thromboembolische Ereignisse
- Systemische Reaktionen aufgrund von Immunogenität
- Hypertonie
- Erosionen und Ulzerationen der Nasenschleimhaut
- Risse im Pigmentepithel der Retina
- Embryo-/Fetotoxizität

Andere okulare behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse von Interesse (TEAEIs)

Die folgenden klinischen okularen Beobachtungen mussten als UEs angegeben werden:

- Jegliche intraokulare Entzündungsreaktion, unabhängig von der mutmaßlichen Ätiologie
- Jeglicher Fall eines neu aufgetretenen IOP >21mmHg, welcher nicht auf die Behandlung ansprach, mit der Ausnahme des vorübergehenden Druckanstiegs unmittelbar nach der IVT-Injektion
- Jeglicher Fall eines behandlungsbedürftigen IOP ≥ 35 , zu jedem Zeitpunkt
- Jeglicher Fall eines Hornhautödems, unabhängig von der mutmaßlichen Ätiologie
- Jede neu aufgetretene pathologische Veränderung der Lederhaut, insbesondere an der Injektionsstelle
- Jede abrupte, klinisch signifikante Verschlechterung der BCVA im Studienauge

Beurteilung der Intensität bzw. des Schweregrades

Die Intensität bzw. der Schweregrad eines UEs wurde durch den Prüfarzt unter Verwendung der folgenden Skala klassifiziert:

- **Leicht:** Das Ereignis führte nicht zu einer signifikanten Störung des normalen

Funktionsniveaus des Patienten. Es konnte sich dabei lediglich um eine lästige Erscheinung handeln, ohne Bedarf an verschreibungspflichtigen Medikamenten zur Behandlung der Symptome. Diese konnten jedoch aufgrund der Persönlichkeitsstruktur des Patienten verabreicht werden.

- **Mittel:** Das Ereignis führte zu einer mittleren Einschränkung der Funktionsfähigkeit ohne Gesundheitsgefährdung. Es konnte sich dabei um eine für den Patienten unangenehme oder beschämende, behandlungsbedürftige Erscheinung handeln.
- **Schwerwiegend:** Das Ereignis führte zu einer schwerwiegenden Einschränkung der Funktionsfähigkeit oder zur Handlungsunfähigkeit und stellte eine klare Gesundheitsgefährdung dar. Die mit dem Ereignis assoziierten Symptome mussten behandelt werden oder zogen eine Krankenhauseinweisung nach sich.

Beurteilung der Beziehung zur Studienmedikation (medikamentenbedingte TEAEs)

Der kausale Zusammenhang zwischen Studienmedikation und einem aufgetretenen UE wurde durch den Prüfarzt bewertet und mittels der folgenden Begriffe dokumentiert:

- **Nicht in Zusammenhang stehend:**
Mit Sicherheit oder hoher Wahrscheinlichkeit aus anderen Gründen als der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten
- **In Zusammenhang stehend:**
Möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv aufgrund der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten

Beurteilung des Zusammenhangs zur Injektionsprozedur (injektionsbedingte bzw. prozedurbedingte TEAEs)

Der verblindete Prüfarzt beurteilte die Wahrscheinlichkeit für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Injektionsprozedur und dem aufgetretenen UE. Diese Beurteilung erfolgte nach dem besten klinischen Wissen des Prüfarztes und wurde auf dem eCRF (dort auf einer die UEs betreffenden Seite) festgehalten.

Ein UE wurde als mit der Injektionsprozedur assoziiert betrachtet, falls ein kausaler Zusammenhang zwischen der Injektionsprozedur und dem aufgetretenen UE zumindest eine realistische Möglichkeit darstellte, d. h. falls ein Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden konnte.

GALILEO

Unerwünschte Ereignisse (UEs)

Zur Kodierung unerwünschter Ereignisse wurden im Einklang mit den Empfehlungen der *International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* Standard-Definitionen verwendet. Angaben zu UEs wurden im Studienverlauf zu jeder Studienvisite gesammelt, unabhängig davon, ob das UE der Behandlung mit der Studienmedikation oder anderen Prozeduren zugeschrieben wurde. Aufgetretene UEs nach Abgabe der unterschriebenen Einverständniserklärung und vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation wurden als prätherapeutische UEs bezeichnet. Im Falle eines Studienabbruchs vor Woche 24 wurden UEs und SUEs wie folgt aufgezeichnet:

- Falls der Patient die Studie innerhalb der Screeningphase abbrach, so wurden UEs und SUEs bis zum Zeitpunkt des Studienabbruchs dokumentiert.
- Falls der Patient die Studie nach Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und vor Woche 24 abbrach, so wurden UEs bis zum Zeitpunkt der letzten Visite, und SUEs bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder der Visite zum Studienabbruch dokumentiert, je nachdem welches Ereignis später eintrat.

Kriterien für schwerwiegende okulare (die Sehkraft gefährdende) UEs

- UE, welches eine Verschlechterung der Sehschärfe um >30 Buchstaben bewirkte (im Vergleich zur letzten Beurteilung der Sehschärfe) und länger als 1 Stunde andauerte.
- UE, welches >1 Stunde nach der Injektion eine Verschlechterung der Sehschärfe in dem Ausmaß zur Folge hatte, dass maximal eine Lichtwahrnehmung möglich war.
- UE, welches einen operativen Eingriff erforderte (z. B. konventionelle Operation, Glaskörperpunktion oder Biopsie mit IVT-Injektion von Antiinfektiva, Laser oder Kryoretinopexie mit Gas), um einen andauernden Verlust der Sehkraft zu verhindern.
- UE, welches mit schweren intraokularen Entzündungen assoziiert war (d. h. 4 + Augenvorderkammer Zellen/Tyndall oder 4 + Vitritis).
- UE, welches nach Meinung des Prüfarztes eine medizinische Behandlung erforderte, um einen andauernden Verlust der Sehkraft zu verhindern.

Behandlungsbedingte (*treatment-emergent*) okulare UEs (TEAEs)

Ein TEAE wurde definiert als ein nicht zu Studienbeginn und vor Verabreichung der Studienmedikation vorliegendes UE oder als eine während der Behandlungsphase aufgetretene Exazerbation eines bestehenden Zustandes. TEAEs wurden in folgenden Kategorien aufgeführt:

- Okulare TEAEs im Studienauge
- Okulare TEAEs im Nicht-Studienauge
- Nicht-okulare TEAEs
- Sämtliche TEAEs (okulare und nicht-okulare)

Behandlungsbedingte (*treatment-emergent*) okulare UEs von Interesse

- Nicht-infektiöse entzündliche Reaktion des Auges aufgrund von Immunogenität
- Arterielle thromboembolische Ereignisse
- Systemische Reaktionen aufgrund von Immunogenität
- Hypertonie
- Erosionen und Ulzerationen der Nasenschleimhaut
- Risse im Pigmentepithel der Retina

- Embryo-/Fetotoxizität

Andere okulare TEAEs

Die folgenden klinischen okularen Beobachtungen mussten als UEs angegeben werden:

- Jegliche intraokulare Entzündungsreaktion, unabhängig von der mutmaßlichen Ätiologie
- Jeglicher Fall eines neu aufgetretenen IOP >21mmHg, welcher nicht auf die Behandlung ansprach (mit der Ausnahme des vorübergehenden Druckanstiegs unmittelbar nach der IVT-Injektion)
- Jeglicher Fall eines behandlungsbedürftigen IOP zu jedem Zeitpunkt
- Jeglicher Fall eines Hornhautödems, unabhängig von der mutmaßlichen Ätiologie
- Jede neu aufgetretene pathologische Veränderung der Lederhaut, insbesondere an der Injektionsstelle
- Jede abrupte, klinisch signifikante Verschlechterung der BCVA im Studienauge

Beurteilung der Intensität bzw. des Schweregrades

Die Intensität eines UEs wurde unter Berücksichtigung des Schweregrades gemäß der folgenden Skala klassifiziert:

- Leicht
- Mittel
- Schwerwiegend

Beurteilung der Beziehung zur Studienmedikation

Der kausale Zusammenhang zur Studienmedikation wurde durch den Prüfarzt bestimmt und mittels der folgenden Begriffe dokumentiert:

- **Nicht in Zusammenhang stehend:** UEs, welche eindeutig und unanfechtbar auf andere Gründe als die Studienmedikation (z. B. Krankheit, Umwelteinflüsse) zurückzuführen waren oder die mit hinreichender Sicherheit nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen.
- **In Zusammenhang stehend:** UEs, für welche ein Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte oder für die mit hinreichender Sicherheit ein Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen wurde bzw. die unanfechtbar eine Verbindung zur Studienmedikation hatten.

Beurteilung des Zusammenhangs mit der Injektionsprozedur

Der Zusammenhang mit der Injektionsprozedur wurde durch den Prüfarzt bestimmt und anhand folgender Begriffe aufgezeichnet:

- **Nicht in Zusammenhang stehend:** UEs, welche eindeutig und unanfechtbar auf andere Gründe als die IVT-/Scheininjektionsprozedur zurückzuführen waren (z. B. Krankheit, Umwelteinflüsse) oder die mit hinreichender Sicherheit nicht mit dem Injektionsprozedere in Zusammenhang standen.
- **In Zusammenhang stehend:** UEs, für welche ein Zusammenhang mit der IVT-/Scheininjektionsprozedur nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte oder für die mit hinreichender Sicherheit ein Zusammenhang mit der IVT-/Scheininjektionsprozedur angenommen wurde bzw. die unanfechtbar eine Verbindung zur IVT-/Scheininjektionsprozedur hatten.

Beurteilung des Zusammenhangs mit den Studienprozeduren

Der Zusammenhang mit den Studienprozeduren wurde durch den Prüfarzt bestimmt und anhand folgender Begriffe aufgezeichnet:

- **Nicht in Zusammenhang stehend:** UEs, welche eindeutig und unanfechtbar auf andere Gründe als die Studienprozeduren zurückzuführen waren (z. B. Krankheit, Umwelteinflüsse) oder die mit hinreichender Sicherheit nicht mit einer im Studienprotokoll festgelegten Prozedur außer der IVT-/Scheininjektion in Zusammenhang standen.
- **In Zusammenhang stehend:** UEs, für welche ein Zusammenhang mit einer im Studienprotokoll festgelegten Prozedur außer der IVT-/Scheininjektion nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte oder für die mit hinreichender Sicherheit ein Zusammenhang mit einer im Studienprotokoll festgelegten Prozedur außer der IVT-/Scheininjektion angenommen wurde bzw. die unanfechtbar eine Verbindung zu einer im Studienprotokoll festgelegten Prozedur außer der IVT-/Scheininjektion hatten.

CRUISE

Jedliches neu aufgetretene Anzeichen oder Symptome für eine Erkrankung oder die Verschlechterung eines bestehenden medizinischen Zustandes wurde als UE dokumentiert.

Ein UE wurde als schwerwiegend (SUE) klassifiziert, falls dieses zum Tode führte, lebensbedrohlich war, eines längeren Krankenhausaufenthaltes bedurfte, mit persistenten oder signifikanten Behinderungen einherging, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler verursachte oder vom Prüfarzt als signifikantes medizinisches Ereignis eingestuft wurde. Patienten, welche die Studie vorzeitig vor der Visite in Monat 12 abbrachen wurden dazu aufgefordert, für eine Visite zum vorzeitigen Studienabbruch 30 Tage nach der letzten Injektion oder Studienvisite zu erscheinen, um UEs und SUEs zu dokumentieren, die sich seit der letzten Visite ereignet hatten und um andere studienbezogene Bewertungen zu absolvieren. Als Sicherheitsparameter wurden die Inzidenz und der Schweregrad okularer und nicht-okularer UEs und SUEs erfasst.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Inzidenz unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COPERNICUS	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GALILEO	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
CRUISE	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COPERNICUS-Studie

Die Analysepopulation bestand aus sämtlichen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (VEGF Trap-Eye oder Scheininjektion) erhielten (*Safety Analysis Sets*, SAF).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Inzidenz unerwünschter Ereignisse“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten Analysen der unerwünschten Ereignisse sind ausreichend beschrieben: Sämtliche UEs wurden zusammenfassend anhand der Häufigkeiten und Patientenanteile mit dem jeweiligen UE einschließlich des PTs und der SOCs dargestellt. Die Zusammenfassungen aller TEAEs bestanden in:
 - Anzahl (n) und Anteil (%) der Patienten mit mindestens einem TEAE nach PT und SOC
 - TEAEs nach Schweregrad (leicht, mittel, schwerwiegend) nach PT und SOC
 - TEAEs nach Zusammenhang mit der Behandlung (in Zusammenhang stehend und nicht in Zusammenhang stehend) nach PT und SOC

Todesfälle, andere SUEs sowie zum dauerhaften Studienabbruch führende TEAEs wurden zusammenfassend nach Behandlungsgruppe aufgeführt.

Weiterhin liegen für die COPERNICUS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Inzidenz unerwünschter Ereignisse“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

GALILEO-Studie

Die Analysepopulation bestand aus sämtlichen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (VEGF Trap-Eye oder Scheininjektion) erhielten (SAF).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Inzidenz unerwünschter Ereignisse“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten Analysen der unerwünschten Ereignisse sind ausreichend beschrieben: Sämtliche UEs wurden zusammenfassend anhand der Häufigkeiten und Patientenanteile mit dem jeweiligen UE mitsamt des PTs und der SOCs dargestellt. Die Zusammenfassungen aller TEAEs bestanden in:
 - Anzahl (n) und dem Anteil (%) der Patienten mit mindestens einem TEAE nach PT und SOC
 - TEAEs nach Schweregrad (leicht, mittel, schwerwiegend) nach PT und SOC
 - TEAEs nach Zusammenhang mit der Behandlung (in Zusammenhang stehend und nicht in Zusammenhang stehend) nach PT und SOC

Todesfälle, andere SUEs sowie zum dauerhaften Studienabbruch führende TEAEs wurden zusammenfassend nach Behandlungsgruppe aufgeführt.

Weiterhin liegen für die GALILEO-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Inzidenz unerwünschter Ereignisse“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

CRUISE-Studie

Die Inzidenz ausgesuchter okularer sowie nicht-okularer UEs und SUEs wurde für jeden Behandlungsarm zusammenfassend dargestellt.

Weiterhin liegen für die CRUISE-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Inzidenz unerwünschter Ereignisse“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-33: Zusammenfassende Übersicht für „Inzidenz unerwünschter Ereignisse“ aus RCT der Studien COPERNICUS und GALILEO (SAF)

	COPERNICUS ^a		GALILEO ^b	
	VEGF Trap-Eye 2Q4 N=114	Scheininjektion N=74	VEGF Trap-Eye 2Q4 N=104	Scheininjektion N=68
Patientenzahl mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 24				
Jegliches UE	95 (83,3)	63 (85,1)	74 (71,2)	55 (80,9)
Jegliches TEAE	93 (81,6)	62 (83,8)	71 (68,3)	53 (77,9)
Jegliches nicht-okulares TEAE	58 (50,9)	36 (48,6)	47 (45,2)	37 (54,4)
Medikamentenbedingt	0	1 (1,4)	1 (1,0)	1 (1,5)
Injektionsbedingt	0	0	0	0
Prozedurbedingt	0	0	7 (6,7)	2 (2,9)
Jegliches okulares TEAE^c	72 (63,2)	49 (66,2)	57 (54,8)	44 (64,7)
Medikamentenbedingt ^c	4 (3,5)	2 (2,7)	7 (6,7)	5 (7,4)
Injektionsbedingt ^c	35 (30,7)	14 (18,9)	34 (32,7)	18 (26,5)
Prozedurbedingt ^c	4 (3,5)	3 (4,1)	13 (12,5)	9 (13,2)
Jegliches behandlungsbedingtes SUE	11 (9,6)	16 (21,6)	9 (8,7)	10 (14,7)
Medikamentenbedingt	2 (1,8)	1 (1,4)	1 (1,0)	1 (1,5)
Injektionsbedingt	1 (0,9)	0	1 (1,0)	1 (1,5)
Prozedurbedingt	0	0	0	0
Zum Studienabbruch führendes TEAE	2 (1,8)	6 (8,1)	2 (1,9)	6 (8,8)
Zur Unterbrechung der Behandlung führendes TEAE	3 (2,6)	1 (1,4)	1 (1,0)	0
Todesfall	0	2 (2,7)	0	0
Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 52				
Jegliches UE	113 (99,1)	69 (93,2)	88 (84,6)	61 (89,7)
Jegliches TEAE	111 (97,4)	68 (91,9)	86 (82,7)	59 (86,8)
Jegliches nicht-okulares TEAE	85 (74,6)	54 (73,0)	69 (66,3)	45 (66,2)
Medikamentenbedingt	1 (0,9)	1 (1,4)	1 (1,0)	1 (1,5)
Injektionsbedingt	0	0	0	0
Prozedurbedingt	2 (1,8)	0	8 (7,7)	2 (2,9)
Jegliches okulares TEAE^c	90 (78,9)	58 (78,4)	78 (75,0)	49 (72,1)

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

Medikamentenbedingt ^c	3 (2,6)	3 (4,1)	10 (9,6)	5 (7,4)
Injektionsbedingt ^c	39 (34,2)	20 (27,0)	39 (37,5)	21 (30,9)
Prozedurbedingt ^c	5 (4,4)	3 (4,1)	23 (22,1)	12 (17,6)
Jegliches behandlungsbedingtes SUE	20 (17,5)	21 (28,4)	21 (20,2)	14 (20,6)
Medikamentenbedingt	1 (0,9)	2 (2,7)	2 (1,9)	1 (1,5)
Injektionsbedingt	1 (0,9)	0	1 (1,0)	1 (1,5)
Prozedurbedingt	0	0	2 (1,9)	0
Zum Studienabbruch führendes TEAE	2 (1,8)	6 (8,1)	6 (5,8)	7 (10,3)
Zur Unterbrechung der Behandlung führendes TEAE	4 (3,5)	1 (1,4)	2 (1,9)	0
Todesfall	0	2 (2,7)	0	0
Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 76/100				
Jegliches UE	113 (99,1)	71 (95,9)	93 (89,4)	63 (92,6)
Jegliches TEAE	112 (98,2)	70 (94,6)	91 (87,5)	61 (89,7)
Jegliches nicht-okulares TEAE	88 (77,2)	60 (81,1)	71 (68,3)	50 (73,5)
Medikamentenbedingt	1 (0,9)	1 (1,4)	0	0
Injektionsbedingt	0	0	0	0
Prozedurbedingt	2 (1,8)	0	6 (5,8)	2 (2,9)
Jegliches okulares TEAE^c	100 (87,7)	63 (85,1)	82 (78,8)	51 (75,0)
Medikamentenbedingt ^c	3 (2,6)	5 (6,8)	10 (9,6)	5 (7,4)
Injektionsbedingt ^c	45 (39,5)	21 (28,4)	44 (42,3)	27 (39,7)
Prozedurbedingt ^c	5 (4,4)	3 (4,1)	24 (23,1)	13 (19,1)
Jegliches behandlungsbedingtes SUE	31 (27,2)	30 (40,5)	27 (26,0)	15 (22,1)
Medikamentenbedingt	2 (1,8)	0	2 (1,9)	0
Injektionsbedingt	1 (0,9)	2 (2,7)	1 (1,0)	1 (1,5)
Prozedurbedingt	0	0	1 (1,0)	0
Zum Studienabbruch führendes UE	4 (3,5)	6 (8,1)	7 (6,7)	7 (10,3)
Zur Unterbrechung der Behandlung führendes UE	5 (4,4)	2 (2,7)	3 (2,9)	1 (1,5)
Todesfall	0	4 (5,4)	0	0
a: Interventionen bis Woche 24: 2,0mg VEGF Trap-Eye vs. Scheininjektion, nachfolgend: 2,0mg VEGF Trap-Eye/PRN vs. Scheininjektion/PRN				
b: Interventionen bis Woche 24: 2,0mg VEGF Trap-Eye vs. Scheininjektion, bis Woche 52: 2,0mg VEGF Trap-Eye/PRN vs. Scheininjektion, nachfolgend: 2,0mg VEGF Trap-Eye/PRN vs. Scheininjektion/PRN				
c: Ereignis betraf das Studienauge				

d: Möglicherweise mit der systemischen VEGF-A-Inhibition assoziiertes, nicht-okulares UE

NA=nicht verfügbar; PRN=lat. *Pro Re Nata*, nach Bedarf; SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;
TEAE=behandlungsbedingtes UE (engl. *treatment-emergent adverse event*); UE=unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-34: Zusammenfassende Übersicht unerwünschter Ereignisse (okularer und nicht-okularer) aus RCT der CRUISE-Studien bis Woche 24 (berichtet in den CRUISE-Studien; SAF)

	Ranibizumab 0,3mg N=132	Ranibizumab 0,5mg N=129	Scheininjektion N=129
<i>Wichtigste Ereignisse im Studienauge bis Woche 24</i>			
Unerwünschte Ereignisse, n (%)			
Jegliches intraokulares Entzündungsereignis	3 (2,3)	2 (1,6)	5 (3,9)
Iridocyclitis	0	0	0
Iritis	2 (1,5)	2 [§] (1,6)	3 (2,3)
Vitritis	1 (0,8)	1 [§] (0,8)	2 (1,6)
Endophthalmitis	0	0	0
Beschädigung der Linse	0	0	0
Katarakt	2 (1,5)	2 (1,6)	0
Neovaskularisation der Iris	2 (1,5)	1* (0,8)	9 (7,0)
Neovaskuläres Glaukom	0	0	2 (1,6)
Rhegmatogene Netzhautablösung	0	0	0
Riss der Netzhaut	0	0	0
Glaskörperblutung	5 (3,8)	7 (5,4)	9 (7,0) [#]
*berichtet als schwerwiegend; [#] eine Glaskörperblutung wurde als schwerwiegend berichtet;			
[§] Der gleiche Patient hatte eine Iritis als auch Vitritis.			
<i>Wichtigste nicht-okulare schwerwiegende Ereignisse bis Woche 24</i>			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, möglicherweise mit einer VEGF-Inhibition assoziiert, n (%)			
Hämorrhagischer Schlaganfall	0	0	0
Ischämischer Schlaganfall	0	0	0
Transitorisch ischämische Attacke	0	1* (0,8)	0
Myokardinfarkt	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)
Angina pectoris	0	1* (0,8)	0
Hypertonie	0	0	1 (0,8)
Nicht-okulare Blutung, oder Proteinurie	0	0	0
APTC ATEs, n (%)			
Vaskulärer Tod	0	0	0
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)
Nicht-tödlicher hämorrhagischer Schlaganfall	0	0	0
Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall	0	0	0

APTC ATEs= arterielles thromboembolisches Ereignis gemäß *Antiplatelet Trialists' Collaboration*;

*Der gleiche Patient hatte eine transitorisch ischämische Attacke und Angina pectoris.

Tabelle 4-35: Zusammenfassende Übersicht unerwünschter Ereignisse (okularer und nicht-okularer) aus RCT der CRUISE-Studien bis Woche 52 (berichtet in den CRUISE-Studien; (SAF))

	Ranibizumab 0,3mg N=132	Ranibizumab 0,5mg N=129	Scheininjektion^a Tag 0-Woche 24 N=129	Scheininjektion/ Ranibizumab 0,5mg^b Wochen 24-52 N=110
<i>Wichtigste Ereignisse im Studienauge bis Woche 52</i>				
Jegliche intraokulare Entzündung (Iridozyklitis, Iritis, Vitritis)	3 (2,3)	2 (1,6)	5 (3,9)	2 (1,8)
Endophthalmitis	0	0	0	0
Beschädigung der Linse	0	0	0	0
Katarakt	5 (3,8)	9 (7,0)	0	2 (1,8) ^c
Neovaskularisation der Iris	2 (1,5)	5 (3,9)	9 (7,0)	2 (1,8)
Neovaskuläres Glaukom	0	1 (0,8)	2 (1,6)	0
Rhegmatogene Netzhautablösung	0	0	0	0
Riss der Netzhaut	0	2 (1,6)	0	2 (1,8) ^c
Glaskörperblutung	7 (5,3)	7 (5,4)	9 (7,0)	2 (1,8) ^c
<i>Wichtigste nicht-okulare schwerwiegende Ereignisse bis Woche 52</i>				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, möglicherweise mit einer VEGF-Inhibition assoziiert, n (%)				
Hämorrhagischer Schlaganfall	0	0	0	0
Ischämischer Schlaganfall	0	1 (0,8)	0	0
Transiente ischämische Attacke	1 (0,8)	1 (0,8) ^d	0	0
Myokardinfarkt	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	0
Angina pectoris	0	1 (0,8) ^d	0	0
Bluthochdruck	0	0	1 (0,8)	0
Nicht-okulare Blutung, andere	0	0	0	0
Proteinurie	0	0	0	0
APTC ATEs, n (%)	1 (0,8)	3 (2,3)	1 (0,8)	0
Vaskulärer Tod	0	0	0	0
Tod aus unbekanntem Grund	0	1 (0,8)	0	0
Nicht-tödlicher Schlaganfall	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	0
Nicht-tödlicher hämorrhagischer Schlaganfall	0	0	0	0
Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall	0	1 (0,8)	0	0

a: Sicherheitsergebnisse der 24-wöchigen Behandlungsphase in der Gruppe von auswertbaren Patienten mit Scheininjektion (d. h. mit mindestens einer Scheininjektion)

b: Sicherheitsergebnisse der 24-wöchigen Beobachtungsphase in der Gruppe von auswertbaren Patienten mit 0,5mg Ranibizumab und Scheininjektion (d. h. mit mindestens einer 0,5mg Ranibizumab-Injektion)

c: Jeweils ein schwerwiegendes Ereignis

d: Beide Ereignisse ereigneten sich im selben Patienten

APTC ATEs=arterielles thromboembolisches Ereignis gemäß *Antiplatelet Trialists' Collaboration*; VEGF=vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Tabelle 4-36: Zusammenfassende Übersicht für „Inzidenz unerwünschter Ereignisse“ aus RCT der CRUISE-Studie zwischen Woche 52 und 100 (berichtet in der HORIZON-Studie) (SAF)

	Ranibizumab 0,3/0,5mg	Ranibizumab 0,5mg	Scheininjektion/ Ranibizumab 0,5mg
	N=107	N=99	N=96
Jegliches UE			
Jegliches TEAE	NA	NA	NA
Jegliches nicht-okulares TEAE	71 (66,4)	64 (64,6)	58 (60,4)
Medikamentenbedingt	11 (10,3) ^d	17 (17,2) ^d	16 (16,7) ^d
Injektionsbedingt	NA	NA	NA
Prozedurbedingt	NA	NA	NA
Jegliches okulares TEAE^c	67 (62,6)	66 (66,7)	60 (62,5)
Medikamentenbedingt ^c	NA	NA	NA
Injektionsbedingt ^c	NA	NA	NA
Prozedurbedingt ^c	NA	NA	NA
Jegliches behandlungsbedingtes SUE	31 (23,5)	23 (17,8)	21 (16,3)
Medikamentenbedingt	2 (1,9) ^b	6 (6,1) ^b	3 (3,1) ^b
Injektionsbedingt	NA	NA	NA
Prozedurbedingt	NA	NA	NA
Zum Studienabbruch führendes UE	3 (2,3)	2 (1,6)	0
Zur Unterbrechung der Behandlung führendes UE	NA	NA	NA
Todesfall	1 (0,8)	3 (2,3)	3 (2,3)

Tabelle 4-37: Inzidenz behandlungsbedingter, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse von Interesse nach PT zwischen Woche 52 und Woche 76/100

	COPERNICUS		GALILEO	
	VEGF Trap-Eye 2Q4/PRN N=110	Scheininjektion /PRN N=60	VEGF Trap-Eye 2Q4/PRN N=104	Scheininjektion /PRN N=68
Patientenzahl mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Endophthalmitis	NA	NA	NA	NA
Erhöhung des Augeninnendrucks	NA	NA	NA	NA
Fibrose der Makula	NA	NA	1 (1,0)	0
Glaskörperablösung	NA	NA	1 (1,0)	0
Glaskörperblutung	1 (0,9)	5 (6,8)	1 (1,0)	1 (1,5)
Glaukom	0	1 (1,7)	0	2 (2,9)
Ischämische optische Neuropathie	NA	NA	NA	NA
Katarakt	4 (3,5)	1 (1,4)	NA	NA
Makulaödem	1 (0,9)	0	4 (3,8)	2 (2,9)
Makuläre Ischämie	NA	NA	1 (1,0)	0
Neovaskularisation der Iris	NA	NA	1 (1,0)	0
Riss der Netzhaut	0	1 (1,7)	NA	NA
Vaskuläre Erkrankung der Netzhaut	1 (0,9)	0	NA	NA
Verschluss der Netzhautvene	1 (0,9)	0	1 (1,0)	0
Unilaterale Erblindung	NA	NA	1 (1,0)	0
Verringerte Sehschärfe	1 (0,9)	0	2 (1,9)	1 (1,5)
Vorübergehend verringerte Sehschärfe	NA	NA	NA	NA
Zystoides Makulaödem	2 (1,8)	0	NA	NA

NA=nicht verfügbar; PRN=lat. *Pro Re Nata*, nach Bedarf

Tabelle 4-38: Inzidenz behandlungsbedingter, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT der CRUISE-Studie zwischen Woche 52 und 100 (berichtet in der HORIZON-Studie) (SAF)

	Ranibizumab 0,3/0,5mg N=107	Ranibizumab 0,5mg N=99	Scheininjektion/ Ranibizumab 0,5mg N=96
Patientenzahl mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)
Endophthalmitis	2 (1,9)	0	0
Erhöhung des Augeninnendrucks	1 (0,9)	0	0
Fibrose der Makula	NA	NA	NA
Glaskörperablösung	NA	NA	NA
Glaskörperblutung	0	0	1 (1,0)
Glaukom	NA	NA	NA
Ischämische optische Neuropathie	1 (0,9)	0	0
Katarakt	1 (0,9)	0	0
Makulaödem	2 (1,9)	2 (2,0)	1 (1,0)
Makuläre Ischämie	0	0	0
Neovaskularisation der Iris	NA	NA	NA
Riss der Netzhaut	NA	NA	NA
Vaskuläre Erkrankung der Netzhaut	NA	NA	NA
Verschluss der Netzhautvene	0	0	0
Unilaterale Erblindung	NA	NA	NA
Verringerte Sehschärfe	2 (1,9)	1 (1,0)	3 (3,1)
Vorübergehend verringerte Sehschärfe	1 (0,9)	0	0
Zystoides Makulaödem	1 (0,9)	0	0
NA=nicht verfügbar			

COPERNICUS-Studie

Inzidenz unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 24

Tabelle 4-33 zeigt eine Übersicht über das Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 24.

Die Mehrzahl der Patienten in beiden Behandlungsarmen erlitt mindestens ein TEAE im Studienverlauf (81,6% in der VEGF Trap-Eye-Gruppe vs. 83,8% in der Gruppe mit Scheininjektionen). Insgesamt waren die Inzidenzen der TEAEs, der okularen TEAEs im

Studienauge sowie der nicht-okularen TEAEs zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Nicht-okulare TEAEs

Etwa die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen berichteten von mindestens einem nicht-okularen TEAE im Studienverlauf bis Woche 24 (50,9% in der VEGF Trap-Eye-Gruppe vs. 48,6% in der Gruppe mit Scheininjektionen). Insgesamt wurde lediglich bei 1 Patienten in der Gruppe mit Scheininjektionen ein mit der Studienmedikation assoziiertes, nicht-okulares TEAE dokumentiert. Es traten keine mit der Injektionsprozedur oder den weiteren Studienprozeduren assoziierten, nicht-okularen TEAEs auf.

Okulare TEAEs

Die Inzidenz okularer TEAEs war zwischen beiden Behandlungsarmen ähnlich und betrug in der mit VEGF Trap-Eye behandelten Patientengruppe 63,2% gegenüber 66,2% bei den Patienten mit Scheininjektionen. Bei 3,5% der mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten und bei 2,7% der Patienten mit Scheininjektionen wurden die okularen TEAEs als mit der Studienmedikation assoziiert betrachtet. Für beide Behandlungsarme bewerteten die Prüferärzte, dass die aufgetretenen okularen UEs öfter mit der Injektionsprozedur als mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Die Inzidenz injektionsbedingter TEAEs betrug unter VEGF Trap-Eye 30,7% und 18,9% unter den Patienten mit Scheininjektionen. Bei den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten wurden 3,5% der okularen TEAEs als mit den weiteren Studienprozeduren assoziiert betrachtet, bei den mit Scheininjektionen behandelten Patienten belief sich diese Inzidenz auf 4,1%.

Schwerwiegende UEs

Die Inzidenz der im Studienverlauf bis Woche 24 eingetretenen SUEs betrug im VEGF Trap-Eye-Behandlungsarm 9,6% und 21,6% im Behandlungsarm mit Scheininjektionen. Es traten 3 Fälle (2 Fälle unter VEGF Trap-Eye und 1 Fall unter Scheininjektionen) von mit der Studienmedikation assoziierten SUEs ein, und bei 1 Patient aus der VEGF Trap-Eye-Gruppe wurde ein mit der Injektionsprozedur assoziiertes SUE dokumentiert.

Innerhalb der ersten 24 Wochen der COPERNICUS-Studie traten 2 Todesfälle (2,7%) in der Gruppe mit Scheininjektionen ein.

Zum Studienabbruch führende UEs

Insgesamt brachen 8 Patienten (6 Patienten [8,1%] davon aus der Gruppe mit Scheininjektionen) die Studie aufgrund eines UEs ab. Bei 3 Patienten (2,6%) aus der VEGF Trap-Eye-Gruppe und bei 1 Patient (1,4%) aus der Gruppe mit Scheininjektionen wurde die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines UEs unterbrochen.

Inzidenz unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 52

Tabelle 4-33 zeigt eine Übersicht über das Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 52.

Die Mehrzahl der Patienten in beiden Behandlungsarmen erlitt mindestens ein TEAE im Studienverlauf (97,4% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe gegenüber 91,9% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN). Insgesamt waren die Inzidenzen der TEAEs, der okularen TEAEs im Studienauge sowie der nicht-okularen TEAEs zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Nicht-okulare TEAEs

Etwa drei Viertel der Patienten in beiden Behandlungsarmen berichteten von mindestens einem nicht-okularen TEAE im Studienverlauf bis Woche 52 (74,6% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe vs. 73,0% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN). Insgesamt wurde bei je 1 Patient aus beiden Behandlungsarmen ein mit der Studienmedikation assoziiertes, nicht-okulares TEAE dokumentiert. Es traten keine mit der Injektionsprozedur assoziierten, nicht-okularen TEAEs auf, wohingegen in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe 2 Ereignisse (1,8%) auftraten, die mit den weiteren Studienprozeduren assoziiert wurden.

Okulare TEAEs

Die Inzidenz okulärer TEAEs war zwischen den beiden Behandlungsarmen ähnlich und betrug in der mit VEGF Trap-Eye/PRN behandelten Patientengruppe 78,9% gegenüber 78,4% bei den Patienten mit Scheininjektionen/PRN. Bei 2,6% der mit VEGF Trap-Eye/PRN behandelten Patienten und bei 4,1% der Patienten mit Scheininjektionen/PRN wurden die okularen TEAEs als mit der Studienmedikation assoziiert betrachtet. Für beide Behandlungsarme bewerteten die Prüfarzte, dass die aufgetretenen okularen UEs öfter mit der Injektionsprozedur als mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Die Inzidenz injektionsbedingter TEAEs betrug unter VEGF Trap-Eye/PRN 34,2% und 27,0% unter Scheininjektionen/PRN. Bei den mit VEGF Trap-Eye/PRN behandelten Patienten wurden 4,4% der okularen TEAEs als mit den weiteren Studienprozeduren assoziiert betrachtet, bei den mit Scheininjektionen/PRN behandelten Patienten belief sich diese Inzidenz auf 4,1%.

Schwerwiegende UEs

Die Inzidenz der im Studienverlauf bis Woche 52 eingetretenen SUEs betrug unter VEGF Trap-Eye/PRN 17,5% und 28,4% im Behandlungsarm mit Scheininjektionen/PRN. Es traten 3 Fälle (1 Fall in der mit VEGF Trap-Eye/PRN behandelten Gruppe und 2 Fälle in der mit Scheininjektionen/PRN behandelten Gruppe) von mit der Studienmedikation assoziierten SUEs ein, und bei 1 Patienten (0,9%) aus der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe wurde ein mit der Injektionsprozedur assoziiertes SUE dokumentiert.

Innerhalb der ersten 52 Wochen der COPERNICUS-Studie traten 2 Todesfälle (2,7%) in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN auf.

Zum Studienabbruch führende UEs

Insgesamt brachen 8 Patienten (6 Patienten [8,1%] davon aus der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN) die Studie aufgrund eines TEAEs ab. Bei 4 Patienten (3,5%) aus der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe und bei 1 Patient (1,4%) aus der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN wurde die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines UEs unterbrochen.

Inzidenz unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 100

Tabelle 4-33 zeigt eine Übersicht über das Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 100.

Die Mehrzahl der Patienten in beiden Behandlungsarmen erlitten mindestens ein TEAE im Studienverlauf (98,2% in der VEGF Trap-Eye/PRN Gruppe vs. 94,6% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN). Insgesamt waren die Inzidenzen der TEAEs, der okularen TEAEs im Studienauge, der nicht-okularen TEAEs sowie der SUEs zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Nicht-okulare TEAEs

Die Mehrzahl der Patienten in beiden Behandlungsarmen berichteten von mindestens einem nicht-okularen TEAE im Studienverlauf bis Woche 100 (77,2% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe vs. 81,1% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN). Insgesamt wurde bei je 1 Patient aus beiden Behandlungsarmen ein mit der Studienmedikation assoziiertes, nicht-okulares TEAE dokumentiert. Es traten keine mit der Injektionsprozedur assoziierten, nicht-okularen TEAEs auf, wohingegen in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe 2 Ereignisse (1,8%) auftraten, die mit den weiteren Studienprozeduren assoziiert wurden.

Okulare TEAEs

Die Inzidenz okulärer TEAEs war zwischen den beiden Behandlungsarmen ähnlich und betrug in der mit VEGF Trap-Eye/PRN behandelten Patientengruppe 87,7% gegenüber 85,1% bei den Patienten mit Scheininjektionen/PRN. Bei 2,6% der mit VEGF Trap-Eye/PRN behandelten Patienten und bei 6,8% der Patienten mit Scheininjektionen/PRN wurden die okularen TEAEs als mit der Studienmedikation assoziiert betrachtet. Für beide Behandlungsarme bewerteten die Prüfer, dass die aufgetretenen okularen UEs öfter mit der Injektionsprozedur als mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Die Inzidenz injektionsbedingter TEAEs betrug unter VEGF Trap-Eye/PRN 39,5% und bei den Patienten mit Scheininjektionen/PRN 28,4%. Unter den mit VEGF Trap-Eye/PRN behandelten Patienten wurden 4,4% der okularen TEAEs als mit den weiteren Studienprozeduren assoziiert betrachtet, bei den mit Scheininjektionen/PRN behandelten Patienten belief sich diese Inzidenz auf 4,1%.

Schwerwiegende UEs

Die Inzidenz der im Studienverlauf bis Woche 100 eingetretenen SUEs betrug unter VEGF Trap-Eye/PRN 27,2% und im Behandlungsarm mit Scheininjektionen/PRN 40,5%. In der mit VEGF Trap-Eye/PRN behandelten Patientengruppe traten 2 Fälle (1,8%) von mit der Studienmedikation assoziierten SUEs auf. In 3 Fällen (1 Fall in der mit VEGF Trap-Eye/PRN behandelten Gruppe sowie 2 Fälle in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN) wurde ein mit der Injektionsprozedur assoziiertes SUE dokumentiert.

Innerhalb der Zeitspanne zwischen Studienbeginn und Woche 100 der COPERNICUS-Studie traten in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN 4 Todesfälle (5,4%) ein.

Zum Studienabbruch führende UEs

Insgesamt brachen 10 Patienten (4 Patienten [3,5%] aus der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe und 6 Patienten [8,1%] aus der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN) die Studie aufgrund eines UEs ab. Bei 5 Patienten [4,4%] aus der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe und 2 Patienten [2,7%] aus der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN wurde die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines UEs unterbrochen.

Fazit

Innerhalb der Behandlungsphase der COPERNICUS-Studie von 100 Wochen Dauer wurde eine zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbare Gesamtinzidenz okularer TEAEs ermittelt. Die häufigsten okularen TEAEs waren: Verschlechterung der Sehschärfe, Blutung der Konjunktiva, Blutung der Retina und Erhöhung des Augeninnendrucks (11) Tabelle 34, S. 94). Die meisten okularen TEAEs wiesen einen mittleren Schweregrad auf. Zwischen den Wochen 24 und 100 traten die Ereignisse Verschlechterung der Sehschärfe, Makulaödem und zystoides Makulaödem geringfügig häufiger in den VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppen auf als in den Gruppen mit Scheininjektion+PRN. Diese Veränderungen sind möglicherweise in dem Übergang vom fixen monatlichen Dosisregime in das PRN-Regime ab Woche 24 begründet.

Zwischen Studienbeginn und Woche 100 der COPERNICUS-Studie ereigneten sich nicht-okulare TEAEs in beiden Behandlungsarmen mit vergleichbarer Häufigkeit. Die häufigsten nicht-okularen TEAEs waren: Hypertonie, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Influenza, Proteinurie und Erhöhung des Urinprotein-Kreatinin-Verhältnisses (11) Tabelle 36, S.98). Die meisten nicht-okularen TEAEs wiesen einen leichten bis höchstens mittleren Schweregrad auf. TEAEs mit schwerer Intensität ereigneten sich in keinem Behandlungsarm bei mehr als 1 Patient, mit Ausnahme der schweren Bronchitis und Lungenentzündung, die bei 2 Patienten in der Gruppe mit Scheininjektion+PRN auftraten.

Insgesamt traten okulare und nicht-okulare unerwünschte Ereignisse mit ähnlicher Häufigkeit auf, und die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

GALILEO-Studie

Inzidenz unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 24

Tabelle 4-33 zeigt eine Übersicht über das Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 24.

Die Mehrzahl der Patienten in beiden Behandlungsarmen erlitt mindestens ein TEAE im Studienverlauf (68,3% in der VEGF Trap-Eye Gruppe vs. 77,9% in der Gruppe mit Scheininjektionen). Insgesamt wurde in der Gruppe mit Scheininjektionen eine höhere oder mindestens gleich hohe Inzidenz für TEAEs (inklusive SUEs) ermittelt als in der VEGF Trap-Eye-Gruppe. Eine Ausnahme für dieses Muster stellten die injektionsbedingten, okularen UEs dar: Diese traten im VEGF Trap-Eye-Behandlungsarm häufiger auf als bei den mit Scheininjektionen behandelten Patienten.

Nicht-okulare TEAEs

Etwa die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen berichteten von mindestens einem nicht-okularen TEAE im Studienverlauf bis Woche 24 (45,2% in der VEGF Trap-Eye-Gruppe vs. 54,4% in der Gruppe mit Scheininjektionen). Insgesamt wurde lediglich bei 2 Patienten (je 1 Patient pro Behandlungsarm) ein mit der Studienmedikation assoziiertes, nicht-okulares TEAE dokumentiert. Es traten keine mit der Injektionsprozedur assoziierten, nicht-okularen TEAEs auf. In 9 Fällen (7 Fälle [6,7%] in der VEGF Trap-Eye-Gruppe sowie 2 Fälle [2,9%] in der Gruppe mit Scheininjektionen) wurden mit den Studienprozeduren assoziierte, nicht-okulare TEAEs dokumentiert.

Okulare TEAEs

Die Gesamtinzidenz okulärer TEAEs im Studienauge betrug 58,7% und war in der mit VEGF Trap-Eye behandelten Patientengruppe etwas geringer als in der Gruppe mit Scheininjektionen (54,8% vs. 64,7%). Bei 6,7% der mit VEGF Trap-Eye behandelten und bei 7,4% der Patienten mit Scheininjektionen wurden die okularen TEAEs als mit der Studienmedikation assoziiert betrachtet. Für beide Behandlungsarme bewerteten die Prüfer, dass die aufgetretenen okularen UEs öfter mit der Injektionsprozedur als mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Die Inzidenz injektionsbedingter TEAEs betrug 32,7% in der mit VEGF Trap-Eye behandelten Patientengruppe und 26,5% bei den Patienten mit Scheininjektionen. Unter den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten wurden 12,5% der okularen TEAEs als mit der Studienprozedur assoziiert betrachtet, bei den mit Scheininjektionen behandelten Patienten belief sich diese Inzidenz auf 13,2%.

Schwerwiegende UEs

Die Inzidenz der im Studienverlauf bis Woche 24 eingetretenen SUEs betrug unter VEGF Trap-Eye 8,7% und im Behandlungsarm mit Scheininjektionen 14,7%. In 2 Fällen (je ein Fall pro Behandlungsarm) trat ein mit der Studienmedikation assoziiertes SUE auf, und ebenfalls in 2 Fällen (je ein Fall pro Behandlungsarm) wurde ein mit der Injektionsprozedur assoziiertes SUE dokumentiert.

Innerhalb der ersten 24 Wochen der GALILEO-Studie traten keine Todesfälle ein.

Zum Studienabbruch führende TEAEs

Insgesamt brachen 8 Patienten (6 Patienten [8,8%] davon aus der Gruppe mit Scheininjektionen) die Studie aufgrund eines TEAEs ab. Bei 1 Patient (1,0%) aus der VEGF Trap-Eye-Gruppe wurde die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines TEAEs unterbrochen.

Inzidenz unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 52

Tabelle 4-33 zeigt eine Übersicht über das Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 52.

Die Mehrzahl der Patienten in beiden Behandlungsarmen erlitten mindestens ein TEAE im Studienverlauf (82,7% in der VEGF Trap-Eye Gruppe vs. 86,8% in der Gruppe mit Scheininjektionen). Insgesamt war die Inzidenz für TEAEs (inklusive SUEs) in den beiden Behandlungsarmen ähnlich. Eine Ausnahme für dieses Muster stellten die injektionsbedingten, okularen TEAEs dar: Diese traten in dem mit VEGF Trap-Eye/PRN behandelten Behandlungsarm häufiger auf als bei den mit Scheininjektionen behandelten Patienten (37,5% vs. 30,9%).

Nicht-okulare TEAEs

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen berichteten von mindestens einem nicht-okularen TEAE im Studienverlauf bis Woche 52 (66,3% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe vs. 66,2% in der Gruppe mit Scheininjektionen). Insgesamt wurde lediglich bei 2 Patienten (je ein Patient pro Behandlungsarm) ein mit der Studienmedikation assoziiertes, nicht-okulares TEAE dokumentiert. Es traten keine mit der Injektionsprozedur assoziierten, nicht-okularen TEAEs auf. In 10 Fällen (8 Fälle [7,7%] in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe sowie 2 Fälle [2,9%] in der Gruppe mit Scheininjektionen) wurden mit den Studienprozeduren assoziierte, nicht-okulare TEAEs dokumentiert.

Okulare TEAEs

Die Gesamtinzidenz okulärer TEAEs im Studienauge betrug 73,8% und war in beiden Behandlungsarmen ähnlich (75,0% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe vs. 72,1% in der Gruppe mit Scheininjektionen). Bei 9,6% der mit VEGF Trap-Eye/PRN und bei 7,4% der mit

Scheininjektionen behandelten Patienten wurden die okularen TEAEs als mit der Studienmedikation assoziiert betrachtet. Für beide Behandlungsarme bewerteten die Prüferärzte, dass die aufgetretenen okularen UEs öfter mit der Injektionsprozedur als mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Die Inzidenz injektionsbedingter TEAEs betrug unter VEGF Trap-Eye/PRN 37,5% und bei den Patienten mit Scheininjektionen 30,9%. Unter den mit VEGF Trap-Eye/PRN behandelten Patienten wurden 22,1% der okularen TEAEs als mit den weiteren Studienprozeduren assoziiert betrachtet, bei den mit Scheininjektionen behandelten Patienten belief sich diese Inzidenz auf 17,6%.

Schwerwiegende UEs

Die Inzidenz der im Studienverlauf bis Woche 52 eingetretenen SUEs betrug unter VEGF Trap-Eye/PRN 20,2% und im Behandlungsarm mit Scheininjektionen 20,6%. In 3 Fällen (2 Fälle [1,9%] in der mit VEGF Trap-Eye/PRN behandelten Gruppe und 1 Fall [1,5%] in der mit Scheininjektionen behandelten Gruppe) trat ein mit der Studienmedikation assoziiertes SUE auf, und in 2 Fällen (je ein Fall [1,0% und 1,5%] pro Behandlungsarm) wurde ein mit der Injektionsprozedur assoziiertes SUE dokumentiert. Es traten keine prozedurbedingten SUEs auf.

Innerhalb der Zeitspanne zwischen Studienbeginn und Woche 52 der GALILEO-Studie traten keine Todesfälle ein.

Zum Studienabbruch führende TEAEs

Insgesamt brachen 13 Patienten (6 Patienten [5,8%] aus der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe und 7 Patienten [10,3%] aus der Gruppe mit Scheininjektionen) die Studie aufgrund eines TEAEs ab. Bei 2 Patienten [1,9%] aus der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe wurde die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines TEAEs unterbrochen.

Inzidenz unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 76

Tabelle 4-33 zeigt eine Übersicht über das Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 76.

Die Mehrzahl der Patienten in beiden Behandlungsarmen erlitt mindestens ein TEAE im Studienverlauf (87,5% in der VEGF Trap-Eye/PRN Gruppe vs. 89,7% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN). Insgesamt war die Inzidenz für TEAEs (inklusive SUEs) in den beiden Behandlungsarmen ähnlich. Eine mögliche Ausnahme für dieses Muster stellten die injektionsbedingten, okularen UEs dar: Diese traten in dem mit VEGF Trap-Eye/PRN behandelten Arm häufiger auf als bei den mit Scheininjektionen/PRN behandelten Patienten (42,3% vs. 39,7%).

Nicht-okulare TEAEs

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen berichtete von mindestens einem nicht-okularen TEAE im Studienverlauf bis Woche 76 (68,3% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe vs. 73,5% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN). Es

traten keine mit der Studienmedikation oder der Injektionsprozedur assoziierten, nicht-okularen TEAEs auf. In 8 Fällen (6 Fälle [5,8%] in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe sowie 2 Fälle [2,9%] in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN) wurden mit den Studienprozeduren assoziierte, nicht-okulare TEAEs dokumentiert.

Okulare TEAEs

Die Gesamtinzidenz okularer TEAEs im Studienauge betrug 77,3% und war in beiden Behandlungsarmen ähnlich (78,8% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe vs. 75,0% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN). Bei 9,6% der mit VEGF Trap-Eye/PRN behandelten und bei 7,4% der Patienten mit Scheininjektionen/PRN wurden die okularen TEAEs als mit der Studienmedikation assoziiert betrachtet. Für beide Behandlungsarme bewerteten die Prüferärzte, dass die aufgetretenen okularen UEs öfter mit der Injektionsprozedur als mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Die Inzidenz injektionsbedingter TEAEs betrug unter VEGF Trap-Eye/PRN 42,3% und bei den Patienten mit Scheininjektionen/PRN 39,7%. Unter den mit VEGF Trap-Eye/PRN behandelten Patienten wurden 23,1% der okularen TEAEs als mit den weiteren Studienprozeduren assoziiert betrachtet, bei den mit Scheininjektionen/PRN behandelten Patienten belief sich diese Inzidenz auf 19,1%.

Schwerwiegende UEs

Die Inzidenz der im Studienverlauf bis Woche 76 eingetretenen SUEs betrug unter VEGF Trap-Eye/PRN 26,0% im Behandlungsarm mit Scheininjektionen/PRN 22,1%. In 2 Fällen (1,9%) in der mit VEGF Trap-Eye/PRN behandelten Gruppe trat ein mit der Studienmedikation assoziiertes SUE auf, und in 2 Fällen (je ein Fall pro Behandlungsarm) wurde ein mit der Injektionsprozedur assoziiertes SUE dokumentiert. Zudem erlitt 1 Patient (1,0%) aus der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe ein mit den weiteren Studienprozeduren assoziiertes SUE.

Innerhalb der Zeitspanne zwischen Studienbeginn und Woche 76 der GALILEO-Studie traten keine Todesfälle auf.

Zum Studienabbruch führende TEAEs

Insgesamt brachen 14 Patienten (7 Patienten [6,7%] aus der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe und 7 Patienten [10,3%] aus der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN) die Studie aufgrund eines TEAEs ab. Bei 3 Patienten (2,9%) aus der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe und 1 Patient (1,5%) aus der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN wurde die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines TEAEs unterbrochen.

Fazit

Innerhalb der Behandlungsphase der GALILEO-Studie von 76 Wochen Dauer wurde eine zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbare Gesamtinzidenz okularer und nicht-okularer TEAEs ermittelt. Das häufigste okulare TEAE war das Makulaödem, welches am häufigsten nach dem Übergang vom fixen monatlichen Dosisregime in das PRN-Regime auftrat (siehe (8), Tabelle 59, S. 121). Die meisten okularen TEAEs wiesen einen leichten bis

höchstens moderaten Schweregrad auf. Die häufigsten nicht-okularen TEAEs waren: Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Hypertonie und wiesen einen leichten bis höchstens moderaten Schweregrad auf (siehe (8), Tabelle 61, S. 123).

Die Gesamtinzidenzen medikamentenbedingter TEAEs im Studienauge waren in beiden Behandlungsarmen gering. Mit Ausnahme von Reizungen am Auge und Erhöhungen des Augeninnendrucks wurden sämtliche medikamentenbedingte TEAEs lediglich jeweils von einem Patienten berichtet.

Die Gesamtinzidenz medikamentenbedingter, okulärer SUEs war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Die häufigsten dieser Ereignisse betrafen Augenkrankungen, die in der zugrundeliegenden Erkrankung begründet waren.

Es wurden in keiner der Behandlungsarme signifikante Anomalien bezüglich der Laborparameter oder Vitalzeichen ermittelt.

CRUISE-Studie

Inzidenz unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und dem Ende des 2. Studienjahres (CRUISE und HORIZON-Studie)

In den Publikationen der CRUISE-Studie sind ausgesuchte UEs nach PT und SOC aufgeführt (12, 13). Es ist diesen jedoch kein zusammenfassender Gesamtüberblick der Sicherheitsdaten nach 24 oder 52 Wochen zu entnehmen. Ohne Angabe des Gesamtprofils unerwünschter Ereignisse lassen sich diese Daten mit den Ergebnissen der COPERNICUS- und GALILEO-Studien jedoch nicht direkt vergleichen.

Stattdessen sind in der HORIZON-Studie zumindest Auszüge des Gesamtprofils der unerwünschten Ereignisse für die Patienten aus der CRUISE-Studie angegeben (15). Die entsprechenden Inzidenzen beziehen sich auf den Zeitraum zwischen dem Ende der CRUISE-Studie (nach 12 Monaten) und dem Ende der HORIZON-Studie (nach 24 Monaten), also für die Patienten der CRUISE-Studie effektiv zwischen Monat 12 und 24 der Behandlung. Um einen partiellen Vergleich der Sicherheitsdaten zwischen den drei Studien zu ermöglichen, sind die verfügbaren Inzidenzen unerwünschter Ereignisse der CRUISE-Studie für diesen Zeitraum in Tabelle 4-36 und

Tabelle 4-38 aufgeführt.

Nicht-okulare TEAEs

Die Inzidenz nicht-okularer TEAEs war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug 66,4% in der Gruppe mit 0,3mg/0,5mg Ranibizumab, 64,6% in der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab sowie 60,4% in der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab/Scheininjektion. In der Gruppe mit 0,3mg/0,5mg Ranibizumab wurden diese nicht-okularen TEAEs in 10,3% der Fälle als mit der systemischen VEGF-A-Inhibition assoziiert betrachtet, bei den Patienten der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab in 17,2% der Fälle und bei den Patienten der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab/Scheininjektion in 16,7% der Fälle.

Okulare TEAEs

Die Inzidenz okularer TEAEs im Studienauge war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug 62,6% in der Gruppe mit 0,3mg/0,5mg Ranibizumab, 66,7% in der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab sowie 62,5% in der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab/Scheininjektion.

Schwerwiegende UEs

Die Inzidenz schwerwiegender UEs betrug 23,5% in der Gruppe mit 0,3mg/0,5mg Ranibizumab, 17,8% in der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab sowie 16,3% in der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab/Scheininjektion und war damit in der Gruppe mit 0,3mg/0,5mg Ranibizumab geringfügig höher als in den anderen beiden Behandlungsarmen. In der Gruppe mit 0,3mg/0,5mg Ranibizumab wurden diese SUEs in 1,9% der Fälle als mit der systemischen VEGF-A-Inhibition assoziiert betrachtet, bei den Patienten der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab in 6,1% der Fälle und bei den Patienten der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab/Scheininjektion in 3,1% der Fälle.

Innerhalb der 1-jährigen Dauer der HORIZON-Studie trat in der Gruppe mit 0,3mg/0,5mg Ranibizumab 1 Todesfall (0,8%) auf, in der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab verstarben 3 Patienten (2,3%), und in der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab/Scheininjektion ereigneten sich 3 Todesfälle (2,3%).

Zum Studienabbruch führende UEs

Insgesamt brachen 5 Patienten (3 Patienten [2,3%] aus der Gruppe mit 0,3mg/0,5mg Ranibizumab und 2 Patienten [1,6%] aus der Gruppe mit 0,5mg Ranibizumab) die Studie aufgrund eines UEs ab.

Fazit

Es ereigneten sich nur wenige Fälle von Endophthalmitis oder Katarakt und keine Ablösungen der Retina. Die Inzidenz systemischer unerwünschter Ereignisse war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Diese Ergebnisse sind mit denen vorhergehender Phase III-Studien zu Ranibizumab in der Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration konsistent, und bei den Patienten mit ZVV ergaben sich keine neuen, die Sicherheit betreffenden Erkenntnisse.

Exkurs – Exposition gegenüber der Studienmedikation

Im Rahmen der COPERNICUS-Studie erhielten die Patienten innerhalb der ersten 24 Wochen des Studienverlaufs im Mittel $5,8 \pm 0,66$ Injektionen mit VEGF Trap-Eye. Zwischen Studienbeginn und Woche 52 wurden im Mittel $12,2 \pm 2,07$ VEGF Trap-Eye-Injektionen verabreicht. Im gesamten Studienverlauf zwischen Studienbeginn und Woche 100 erhielten die Patienten durchschnittlich $11,8 \pm 3,35$ Injektionen mit VEGF Trap-Eye (9-11).

Die Patienten der GALILEO-Studie erhielten zwischen Studienbeginn und Woche 24 durchschnittlich $5,7 \pm 0,9$ Injektionen mit VEGF Trap-Eye, bis Woche 52 insgesamt $11,8 \pm 2,8$ Injektionen und im gesamten Studienverlauf zwischen Studienbeginn und Woche 76 erhielten die Patienten im VEGF Trap-Eye-Arm im Mittel $14,3 \pm 3,8$ Injektionen (6-8). Durchschnittlich erhielten die gepoolten Patienten der COPERNICUS- und GALILEO-Studie daher 13,1 Injektionen mit VEGF Trap-Eye.

Innerhalb der ersten 24 Wochen erhielten die Patienten der CRUISE-Studie im Mittel 5,7 Injektionen mit Ranibizumab, zwischen Studienbeginn und Woche 52 stieg die Injektionszahl im Durchschnitt auf 9,0 Injektionen (12, 13). Im Rahmen der 1-jährigen Extensionsstudie HORIZON erhielten die Patienten des 0,5mg Ranibizumab-Arms der CRUISE-Studie im zweiten Jahr durchschnittlich 3,5 weitere Ranibizumab-Injektionen, so dass im gesamten Beobachtungszeitraum von zwei Jahren durchschnittlich 12,5 Injektionen mit Ranibizumab verabreicht wurden (15).

Im Vergleich zwischen der Behandlung mit VEGF Trap-Eye und Ranibizumab unterschied sich die Anzahl an Injektionen demnach nicht voneinander.

Gesamtfazit

Die Behandlung mit 2,0mg VEGF Trap-Eye im Rahmen der COPERNICUS- und GALILEO-Studien zeigte eine gute Verträglichkeit mit einem guten Sicherheitsprofil ohne auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich okularer und nicht-okularer TEAEs. Auch das Gesamt-Sicherheitsprofil der Gruppe mit Scheininjektionen war mit demjenigen der VEGF Trap-Eye-Gruppe vergleichbar. Es fanden keine unerwarteten, die Sicherheit betreffenden Ereignisse statt.

Insgesamt war die Inzidenz okularer und nicht-okularer TEAEs und SUEs innerhalb der Behandlungsphase von 100 Wochen Dauer in der COPERNICUS-Studie und 76 Wochen Dauer in der GALILEO-Studie zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die Sicherheitsergebnisse aus der CRUISE-Studie zeigten eine gute Verträglichkeit von intravitreal verabreichtem Ranibizumab innerhalb von 24 Wochen. Es wurden keine gegenüber zuvor veröffentlichten Studien neuartigen unerwünschten Ereignisse identifiziert (Brown et al. 2010). Auch die in der HORIZON-Studie dargestellten Sicherheitsergebnisse für die Patienten aus der CRUISE-Studie zwischen Woche 52 und 100 zeigten, dass die Langzeitbehandlung mit 0,5mg Ranibizumab als intravitreale Injektion nach PRN-Schema gut verträglich waren. Die dahingehend berichteten unerwünschten Ereignisse entsprachen denjenigen aus dem Zeitraum zwischen Studienbeginn und Woche 24.

Unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye sind zudem nicht mehr Injektionen zu erwarten als unter Ranibizumab.

4.3.1.3.1.5 Meta-Analyse – Integrierte Analyse der Studien COPERNICUS und GALILEO

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
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Zusätzlich zur Auswertung der Daten aus den beiden einzelnen Studien COPERNICUS und GALILEO wurde eine integrierte Analyse (Meta-Analyse) anhand des gepoolten Datensets der beiden Studien durchgeführt.

Die integrierten Wirksamkeitsanalysen für den primären und die sekundären Endpunkte wurden anhand der betreffenden Studienpopulationen von Studienbeginn bis Woche 24 durchgeführt (6, 9, 48).

4.3.1.3.1.5.1 Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen

Sowohl in der COPERNICUS- als auch in der GALILEO-Studie konnte die Überlegenheit der Behandlung mit VEGF Trap-Eye 2Q4 gegenüber der Behandlung mit Scheininjektionen anhand der primären Wirksamkeitsanalyse gezeigt werden, d. h. dem Anteil an Patienten im FAS mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Trotz geringfügig unterschiedlicher Vorgaben in den beiden Studien (siehe Abschnitt 4.2.5.3) bestätigten sich diese Ergebnisse auch unter Verwendung der alternativen Bedingungen aus der jeweils anderen Studie (siehe Tabelle 4-39). Auf Basis der robusten und reproduzierbaren Ergebnisse aus den Einzelstudien zeigten sich ähnliche Ergebnisse in der vorgegebenen integrierten Analyse anhand der gepoolten Daten aus beiden Studien. Sämtliche unterstützende Analysen zur Bewertung der Robustheit dieser Ergebnisse bestätigten die Feststellungen aus der primären Analyse.

Die Gültigkeit dieser Ergebnisse wird von einem „historischen“ Vergleich mit den Ergebnissen aus der CRUISE-Zulassungsstudie mit Scheininjektionen als Kontrolle untermauert (12, 13). Obwohl es sich dabei um einen indirekten Vergleich handelte, erfolgte die Registrierung von Ranibizumab mithilfe dieser Studie. Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben der gepoolten Gruppe mit Scheininjektionen aus der COPERNICUS- und GALILEO-Studie (17,0%) unterschied sich nicht von demjenigen aus der CRUISE-Studie (16,9%). Dies spricht für ähnliche Patientenpopulationen mit einem vergleichbaren Ansprechen zwischen den VEGF Trap-Eye-Studien und der Ranibizumab-Studie. Überdies war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe (60,4%) größer als in der Ranibizumab-Gruppe aus der CRUISE-Studie (47,7% in der mit 0,5mg Ranibizumab behandelten Gruppe). Auf Basis dieser Ergebnisse können Design und Durchführung beider Zulassungsstudien für VEGF Trap-Eye bei der Behandlung des ZVV für die Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung mit VEGF Trap-Eye mittels IVT-Injektion in dieser Indikation als adäquat betrachtet werden.

Die Analysen der Einzelstudien sowie die integrierte Analyse der gepoolten Studiendaten untermauern die Schlussfolgerung, dass die Wirksamkeit einer Behandlung mit 2,0mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen gegenüber der mit beobachtendem Abwarten (repräsentiert durch Scheininjektionen) überlegen ist (die Forest-Plots zu diesem Endpunkt sind in Abbildung 16 dargestellt).

Sowohl für die Zulassungsstudien als auch für die integrierte Analyse zeigten sich bei den Subgruppen (Alter, Geschlecht, Abstammung, Nierenfunktion, BCVA zu Studienbeginn, Perfusionsstatus zu Studienbeginn und Zeitpunkt der ZVV-Diagnosestellung) im Vergleich zur Gesamtpopulation übereinstimmende Ergebnisse bezüglich des Endpunkts „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“. Innerhalb der Subgruppen zeigten sich für sämtliche Vergleiche Behandlungsunterschiede zugunsten VEGF Trap-Eye 2Q4 gegenüber Scheininjektionen.

Tabelle 4-39: Integrierte Analyse – „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“

	VEGF Trap-Eye 2Q4		Scheininjektion		VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion		Heterogenität COPERNICUS vs. GALILEO
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI] ^b	p-Wert (CMH-Test) ^c	p-Wert (<i>Breslow-Day-Test</i>) ^d
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen							
Analysepopulation: FAS, inklusive Studienabbrecher vor Woche 24 und Patienten mit <5 Injektionen als Non-Responder, anderenfalls LOCF (Hauptanalyse in COPERNICUS)							
COPERNICUS	114	64 (56,1)	73	9 (12,3)	45,4 [33,8; 57,1]	<0,0001	-
GALILEO	103	63 (61,2)	68	15 (22,1)	39,2 [25,4; 53,0]	<0,0001	-
Integrierte Analyse	217	127 (58,5)	141	24 (17,0)	41,7 [32,7; 50,7]	<0,0001	0,36
Analysepopulation: FAS, inklusive Studienabbrecher vor Woche 24 als Non-Responder, anderenfalls LOCF (Hauptanalyse in GALILEO)							
COPERNICUS	114	64 (56,1)	73	8 (11,0)	46,7 [35,3; 58,2]	<0,0001	-
GALILEO	103	62 (60,2)	68	15 (22,1)	38,3 [24,4; 52,1]	<0,0001	-
Integrierte Analyse	217	126 (58,1)	141	23 (16,3)	42,0 [33,0; 50,9]	<0,0001	0,22
Analysepopulation: FAS, LOCF (Hauptanalyse in der integrierten Analyse)							
COPERNICUS	114	66 (57,9)	73	9 (12,3)	47,3 [35,7; 58,8]	<0,0001	-
GALILEO	103	65 (63,1)	68	15 (22,1)	41,1 [27,4; 54,9]	<0,0001	-
Integrierte Analyse	217	131 (60,4)	141	24 (17,0)	43,6 [34,6; 52,6]	<0,0001	0,37
a: Patienten in der Analysepopulation							
b: Adjustierter Unterschied (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektionen) und assoziiertes 95%-iges KI wurden mittels eines zu Studienbeginn nach Region und BCVA adjustierten <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Gewichtungsschemas berechnet.							
c: p-Wert berechnet mittels 2-seitigem, zu Studienbeginn nach Region und BCVA adjustierten <i>Cochran-Mantel-Haenszel-Test</i>							
d: Test auf Homogenität der Odds Ratios zwischen den Studien							
BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; CMH= <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> ; FAS= <i>Full Analysis Set</i> ; KI=Konfidenzintervall; LOCF= <i>Last Observation Carried Forward</i>							

Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen

Tabelle 4-40: Integrierte Analyse – „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“

	VEGF Trap-Eye 2Q4					Scheininjektion					VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion	
	N ^a	Studienbeginn (MW [SD])	Woche 24 (MW [SD])	MWD	LS-MWD	N ^a	Studienbeginn (MW [SD])	Woche 24 (MW [SD])	MWD	LS-MWD	Unterschied [95% KI] ^c	p-Wert ^d
Veränderung der BCVA gemäß ETDRS-Protokoll nach 24 Wochen												
Analysepopulation: FAS, LOCF (Hauptanalyse in der integrierten Analyse)												
COPERNICUS	114	50,7 (13,9)	68,0 (14,3)	17,33	17,99	73	48,9 (14,4)	44,8 (23,8)	-4,04	-3,86	21,84 [17,58; 26,11]	<0,0001
GALILEO	103	53,6 (15,8)	71,6 (17,1)	18,02	17,70	68	50,9 (15,4)	54,3 (20,2)	3,32	3,00	14,71 [10,76; 18,65]	<0,0001
Integrierte Analyse	217	52,0 (14,9)	69,7 (15,8)	17,66	19,86	141	49,9 (14,9)	49,4 (22,6)	-0,49	1,60	18,26 [15,30; 21,23]	<0,0001
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Punktschätzer für die Mittelwertdifferenz und das 95%-ige KI basieren auf den Behandlungsunterschieden (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) der <i>Least Squares</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit der Behandlungsgruppe, der geografischen Region und der BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren.</p> <p>c: p-Werte basieren auf den Behandlungsunterschieden (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) der <i>Least Squares</i>-Mittelwertdifferenzen mittels des unter ^b beschriebenen Modells.</p> <p>ANCOVA=Kovarianzanalyse; BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; ETDRS=<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>; FAS=<i>Full Analysis Set</i>; KI=Konfidenzintervall; LOCF=<i>Last Observation Carried Forward</i>; LS-MWD=<i>Least Squares</i>-Mittelwertdifferenz; MWD=Mittelwertdifferenz</p>												

Sowohl in den Hauptanalysen der COPERNICUS- und GALILEO-Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2) als auch in der integrierten Analyse stellten sich in den mit VEGF Trap-Eye behandelten Behandlungsarmen zum Zeitpunkt der ersten Messung nach Studienbeginn in Woche 4 Verbesserungen der BCVA-Buchstabenscore ein (siehe Tabelle 4-40, die Forest-Plots zu diesem Endpunkt sind in Abbildung 16 dargestellt). Diese dauerten im Behandlungsverlauf bis etwa Woche 16/20 an, danach stabilisierte sich die BCVA auf eine mittlere Verbesserung von ungefähr 18 Buchstaben. Im Gegensatz dazu zeigten sich in der GALILEO-Studie unter den mit Scheininjektionen behandelten Patienten lediglich geringfügige Verbesserungen (MWD von 3,3 Buchstaben in Woche 24). Für die Patienten der COPERNICUS-Studie in diesem Behandlungsarm wurden keine Verbesserungen ermittelt (MWD von -4,0 Buchstaben in Woche 24).

Insgesamt konnten zwischen den beiden Studien geringfügige Unterschiede bezüglich der Behandlungseffekte in den Gruppen mit Scheininjektionen beobachtet werden. Diesbezüglich schnitten die betreffenden Patienten in der GALILEO-Studie in Woche 24 besser ab als in der COPERNICUS-Studie. Die Ursache für dieses Ergebnis ist höchstwahrscheinlich und hauptsächlich dem Zufall zuzuschreiben. Eine mögliche Begründung beispielsweise für die Verschlechterung der mittleren BCVA in der COPERNICUS-Studie in Woche 24 (im Vergleich zu der geringfügigen Verbesserung in der GALILEO-Studie) könnte die Tatsache sein, dass 7 Patienten eine besonders schwerwiegende Verschlechterung der BCVA von mehr als 30 Buchstaben verzeichneten. Dies hatte sicherlich eine beträchtliche Auswirkung auf die mittlere BCVA und resultierte in einem mittleren Verlust von 4 Buchstaben innerhalb der Gruppe mit Scheininjektionen.

Tabelle 4-41: Integrierte Analyse – „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“

	VEGF Trap-Eye 2Q4					Scheininjektion					VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion	
	N ^a	Studienbeginn (MW [SD])	24 Wochen (MW [SD])	MWD (SD)	LS-MWD	N ^a	Studienbeginn (MW [SD])	24 Wochen (MW [SD])	MWD (SD)	LS-MWD	Unterschied [95% KI] ^b	p-Wert ^c
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen												
Analysepopulation: FAS, LOCF (Hauptanalyse in der integrierten Analyse)												
COPERNICUS	104	77,7 (15,96)	84,9 (12,86)	7,17 (12,11)	7,60	59	77,8 (16,25)	78,8 (16,46)	0,77 (9,79)	1,33	6,26 [3,02; 9,51]	0,0002
GALILEO	96	79,8 (13,05)	87,2 (11,44)	7,46 (9,55)	4,53	65	78,9 (14,00)	82,2 (13,34)	3,55 (9,74)	0,30	4,23 [1,67; 6,79]	0,0013
Integrierte Analyse	200	78,7 (14,65)	86,0 (12,22)	7,31 (10,93)	6,60	124	78,3 (15,17)	80,6 (14,93)	2,22 (9,83)	1,28	5,31 [3,23; 7,40]	<0,0001
a: Patienten in der Analysepopulation												
b: Punktschätzer für die Mittelwertdifferenz und das 95%-ige KI basieren auf den Behandlungsunterschieden (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) der <i>Least Squares</i> -Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit der Behandlungsgruppe, der geografischen Region und der BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren.												
c: p-Werte basieren auf den Behandlungsunterschieden (VEGF Trap-Eye 2Q4 minus Scheininjektion) der <i>Least Squares</i> -Mittelwertdifferenzen mittels des unter ^b beschriebenen Modells.												
ANCOVA=Kovarianzanalyse; FAS=Full Analysis Set; KI=Konfidenzintervall; LOCF=Last Observation Carried Forward; LS-MWD=Least Squares-Mittelwertdifferenz; MWD=Mittelwertdifferenz; MW=Mittelwert; NEI VFQ-25=National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; SD=Standardabweichung												

Sowohl in den Hauptanalysen der beiden Studien COPERNICUS und GALILEO (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3 als auch in der integrierten Analyse (siehe Tabelle 4-41) der gepoolten Studiendaten wurden größere Verbesserungen der Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen bei den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten festgestellt als bei den mit Scheininjektionen behandelten Patienten (die Forest-Plots zu diesem Endpunkt sind Abbildung 16 dargestellt).

Die mittleren Differenzen in den Behandlungsarmen mit VEGF Trap-Eye überschritten die minimale klinisch relevante Differenz von 5,0 Punkten, d. h. die Behandlung mit VEGF Trap-Eye führte zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der visusbezogenen Lebensqualität.

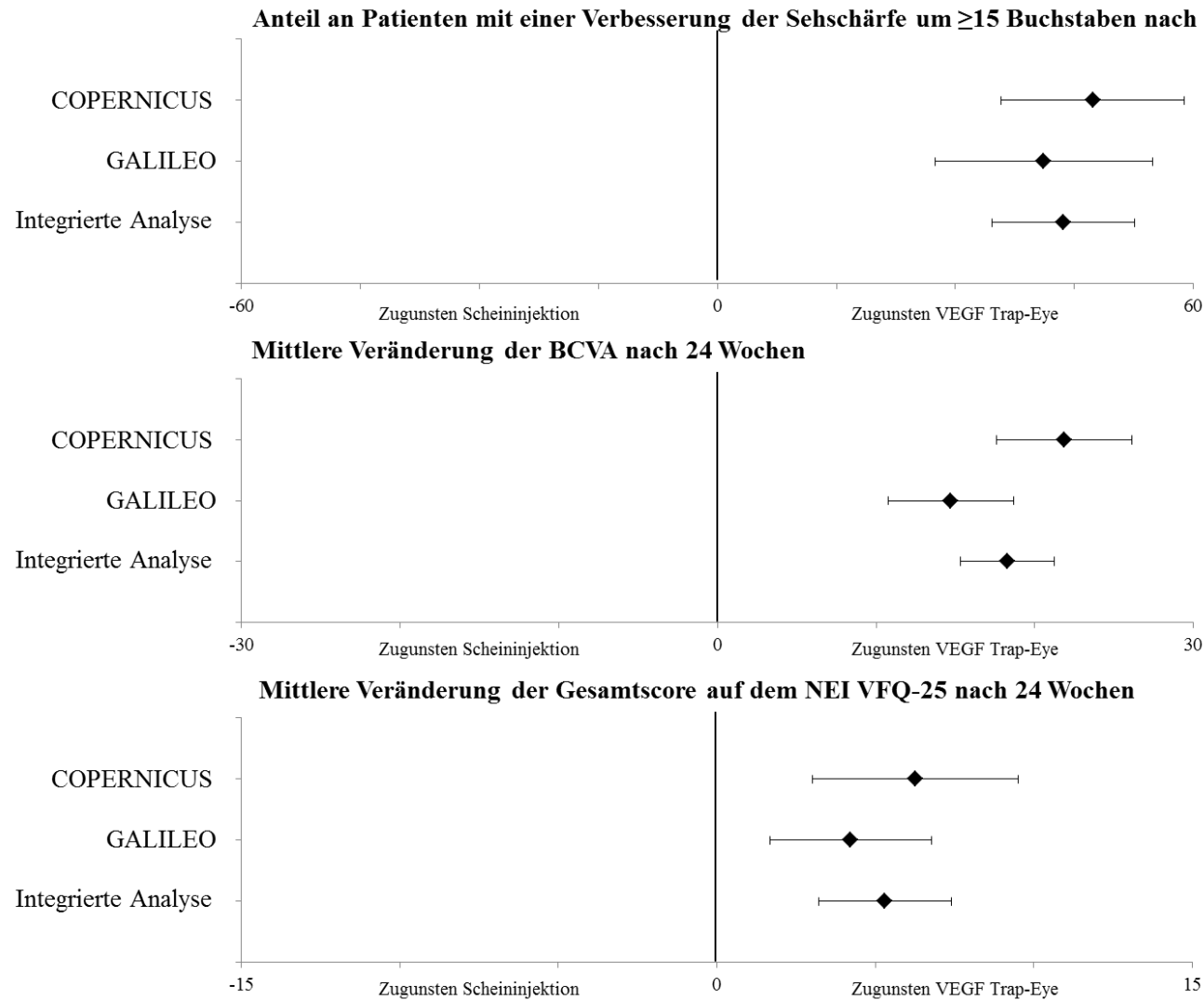


Abbildung 16: Forest-Plots der Hauptanalyse und integrierten Analyse für die Wirksamkeit betreffenden Endpunkte

Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Studienverlauf

Tabelle 4-42: Integrierte Analyse – Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse im Verlauf der COPERNICUS- und CRUISE-Studie

	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion		Gesamt
	COPERNICUS + GALILEO	COPERNICUS	GALILEO	COPERNICUS + GALILEO
	N=218	N=74	N=68	N=360
Patientenzahl mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtprofil unerwünschter, behandlungsbedingter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 24				
Jegliches TEAE	166 (76,1)	62 (83,8)	53 (77,9)	281 (78,1)
Medikamentenbedingt	9 (4,1)	3 (4,1)	6 (8,8)	18 (5,0)
Injektionsbedingt	68 (31,2)	14 (18,9)	18 (26,5)	100 (27,8)
Prozedurbedingt	23 (10,6)	3 (4,1)	11 (16,2)	37 (10,3)
Jegliches nicht-okulare TEAE	106 (48,6)	38 (51,4)	37 (54,4)	181 (50,3)
Medikamentenbedingt	1 (0,5)	1 (1,4)	1 (1,5)	3 (0,8)
Injektionsbedingt	0	0	0	0
Prozedurbedingte	7 (3,2)	0	2 (2,9)	9 (2,5)
Jegliches okulare TEAE^a	129 (59,2)	50 (67,6)	44 (64,7)	223 (61,9)
Medikamentenbedingt ^a	8 (3,7)	2 (2,7)	5 (7,4)	15 (4,2)
Injektionsbedingt ^a	68 (31,2)	14 (18,9)	18 (26,5)	100 (27,8)
Prozedurbedingt ^a	17 (7,8)	3 (4,1)	10 (14,7)	30 (8,3)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	64 (29,4)	30 (40,5)	21 (30,9)	115 (31,9)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	2 (0,9)	5 (6,8)	5 (7,4)	12 (3,3)

	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion		Gesamt
	COPERNICUS + GALILEO	COPERNICUS	GALILEO	COPERNICUS + GALILEO
	N=218	N=74	N=68	N=360
Patientenzahl mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtprofil unerwünschter, behandlungsbedingter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 24				
Jeglicher Todesfall^b	0	1 (1,4)	0	1 (0,3)
Jegliches SUE	18 (8,3)	16 (21,6)	9 (13,2)	43 (11,9)
Medikamentenbedingt	1 (0,5)	1 (1,4)	1 (1,5)	3 (0,8)
Injektionsbedingt	2 (0,9)	0	1 (1,5)	3 (0,8)
Prozedurbedingt	0	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	2 (0,9)	3 (4,1)	2 (2,9)	7 (1,9)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	3 (1,4)	5 (6,8)	1 (1,5)	9 (2,5)
Gesamtprofil unerwünschter, behandlungsbedingter Ereignisse zwischen Woche 24 und Woche 52				
	COPERNICUS + GALILEO	COPERNICUS	GALILEO	COPERNICUS + GALILEO
	N=207	N=60	N=57	N=324
Jegliches TEAE	168 (81,2)	49 (81,7)	43 (75,4)	260 (80,2)
Medikamentenbedingt	8 (3,9)	1 (1,7)	0	9 (2,8)
Injektionsbedingt	36 (17,4)	13 (21,7)	9 (15,8)	58 (17,9)
Prozedurbedingt	22 (10,6)	0	4 (7,0)	26 (8,0)
Jegliches nicht-okulares TEAE	0	1	0	0
Medikamentenbedingt	117 (56,5)	40 (66,7)	29 (50,9)	186 (57,4)

	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion		Gesamt
	COPERNICUS + GALILEO	COPERNICUS	GALILEO	COPERNICUS + GALILEO
	N=218	N=74	N=68	N=360
Patientenzahl mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtprofil unerwünschter, behandlungsbedingter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 24				
Injektionsbedingt	2 (1,0)	0	0	2 (0,6)
Prozedurbedingte	0	0	0	0
Jegliches okulares TEAE^a	4 (1,9)	0	0	4 (1,2)
Medikamentenbedingt ^a	129 (62,3)	33 (55,0)	29 (50,9)	191 (59,0)
Injektionsbedingt ^a	6 (2,9)	1 (1,7)	0	7 (2,2)
Prozedurbedingt ^a	36 (17,4)	13 (21,7)	9 (15,8)	58 (17,9)
Jegliches TEAE von Interesse ^a	19 (9,2)	0	4 (7,0)	23 (7,1)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	57 (27,5)	14 (23,3)	6 (10,5)	77 (23,8)
Jeglicher Todesfall	4 (1,9)	0	2 (3,5)	6 (1,9)
Jegliches SUE	25 (12,1)	7 (11,7)	7 (12,3)	39 (12,0)
Medikamentenbedingtes SUE	2 (1,0)	1 (1,7)	0	3 (0,9)
Injektionsbedingtes SUE	0	0	0	0
Prozedurbedingtes SUE	2 (1,0)	0	0	2 (0,6)
Besonderes SUE	2 (1,0)	0	1 (1,8)	3 (0,9)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	4 (1,9)	0	1 (1,8)	5 (1,5)
a: Ereignis betraf das Studienauge				
b: Das Ereignis wurde nur einmal gezählt, wenn ein SUE zum Tod führte oder bei tödlichen Folgen eines UEs.				

	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion		Gesamt
	COPERNICUS + GALILEO	COPERNICUS	GALILEO	COPERNICUS + GALILEO
	N=218	N=74	N=68	N=360
Patientenzahl mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtprofil unerwünschter, behandlungsbedingter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 24				
SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE=behandlungsbedingtes UE (engl. <i>treatment-emergent adverse event</i>); UE=unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 4-43: Integrierte Analyse - Inzidenz nicht-okularer TEAEs und TEAEIs nach SOC und PT (SAF)

Systemorganklasse <i>Preferred Term</i> (MedDRA V. 13.1)	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion		Gesamt
	COPERNICUS + GALILEO	COPERNICUS	GALILEO	COPERNICUS + GALILEO
	N=218	N=74	N=68	N=360
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nicht-okulare TEAEs zwischen Studienbeginn und Woche 24				
Patienten mit ≥1 nicht-okularen TEAE	106 (48,6)	38 (51,4)	37 (54,4)^a	181 (50,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Nasopharyngitis	13 (6,0)	4 (5,4)	6 (8,8) ^a	23 (6,4)
Infektion der oberen Atemwege	7 (3,2)	2 (2,7)	1 (1,5)	10 (2,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Arthralgie	2 (0,9)	1 (1,4)	5 (7,4)	8 (2,2)

Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	8 (3,7)	2 (2,7)	4 (5,9)	14 (3,9)
Gefäßerkrankungen				
Hypertonie	14 (6,4)	4 (5,4)	3 (4,4)	21 (5,8)
Nicht-okulare TEAEs zwischen Studienbeginn und Woche 24				
Patienten mit ≥ 1 nicht-okularen TEAEI	20 (9,2)	9 (12,2)	4 (5,9)	33 (9,2)
Arterio-thromboembolische Ereignisse	1 (0,5)	2 (2,7)	0	3 (0,8)
Akuter Myokardinfarkt	0	1 (1,4)	0	1 (0,3)
Stenose der Karotis	1 (0,5)	1 (1,4)	0	2 (0,6)
Embryo-Fetotoxizität^b	1 (0,5)	1 (1,4)	0	2 (0,6)
<i>Arnold-Chiari-Malformation</i>	0	1 (1,4)	0	1 (0,3)
<i>Gilbert-Syndrom</i>	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Erosionen und Ulzerationen der Nasenschleimhaut	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Epistaxis	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Hypertonie	16 (7,3)	6 (8,1)	3 (4,4)	25 (6,9)
Erhöhter Blutdruck	2 (0,9)	2 (2,7)	0	4 (1,1)
Hypertonie	14 (6,4)	4 (5,4)	3 (4,4)	21 (5,8)
Mit Immunogenität assoziierte, systemische Reaktionen	2 (0,9)	0	1 (1,5)	3 (0,8)
Kreislaufkollaps	1 (0,5) ^c	0	1 (1,5) ^d	2 (0,6)
Urticaria	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Nicht-okulare TEAEs zwischen Woche 24 und Woche 52^e				

Patienten mit ≥ 1 nicht-okularen TEAE	117 (56,5)	40 (66,7)	29 (59,9) ^f	186 (57,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anämie	3 (1,4)	1 (1,7)	3 (5,3)	7 (2,2)
Gastrointestinale Erkrankungen				
Unterleibsschmerzen	0	2 (3,3)	0	2 (0,6)
Konstipation	1 (0,5)	2 (3,3)	0	3 (0,9)
Diarrhöe	3 (1,4)	2 (3,3)	2 (3,5)	7 (2,2)
Übelkeit	4 (1,9)	0	3 (5,3)	7 (2,2)
Erbrechen	1 (0,5)	1 (1,7)	2 (3,5)	4 (1,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Fieber	2 (1,0)	0	2 (3,5)	4 (1,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Influenza	9 (4,3)	0	1 (1,8) ^f	10 (3,1)
Nasopharyngitis	14 (6,8)	3 (5,0)	11 (9,3) ^f	28 (8,6)
Sinusitis	6 (2,9)	3 (5,0)	0	9 (2,8)
Infektion der oberen Atemwege	4 (1,9)	2 (3,3)	0	6 (1,9)
<i>Herpes zoster</i>	0	2 (3,3)	1 (1,8)	3 (0,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Unfall	0	3 (5,0)	0	3 (0,9)
Untersuchungen	4 (1,8)	11 (14,9)	0	15 (4,2)

Erhöhter Blutglukosewert	2 (1,0)	3 (5,0)	0	5 (1,5)
Erhöhter Blutdruck	0	2 (3,3)	0	2 (0,6)
Erhöhter systolischer Blutdruck	1 (0,5)	3 (5,0)	0	4 (1,2)
Glukose im Urin	1 (0,5)	3 (5,0)	0	4 (1,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Arthralgie	3 (1,4)	2 (3,3)	1 (1,8)	6 (1,9)
Erkrankungen des Nervensystems				
Synkope	1 (0,5)	1 (1,7)	2 (3,5)	4 (1,2)
Chirurgische und medizinische Eingriffe				
Zahntfernung	0	0	2 (3,5)	2 (0,6)
Gefäßerkrankungen				
Hypertonie	11 (5,3)	3 (5,0)	4 (7,0)	8 (5,6)
Nicht-okulare TEAEs zwischen Woche 24 und Woche 52^e				
Patienten mit ≥ 1 nicht-okularen TEAEI	15 (7,2)	8 (13,3)	5 (8,8)	28 (8,6)
Arterio-thromboembolische Ereignisse	2 (1,0)	0	2 (3,5)	4 (1,2)
Zerebraler Infarkt	0	0	1 (1,8)	1 (0,3)
Myokardinfarkt	2 (1,0)	0	0	2 (0,6)
Transiente ischämische Attacke	0	0	1 (1,8)	1 (0,3)
Vaskuläre Enzephalopathie	0	0	1 (1,8)	1 (0,3)
Erosionen und Ulzerationen der Nasenschleimhaut	2 (1,0)	0	0	2 (0,6)
Epistaxis	2 (1,0)	0	0	2 (0,6)

Hypertonie	12 (5,8)	8 (13,3)	4 (7,0)	24 (7,4)
Erhöhter Blutdruck	0	2 (3,3)	0	2 (0,6)
Erhöhter systolischer Blutdruck	1 (0,5)	3 (5,0)	0	4 (1,2)
Hypertonie	11 (5,3)	3 (5,0)	4 (7,0)	18 (5,6)

Anmerkung: Auf jeder Stufe der Zusammenfassung auf Patientenebene wurde ein Patient einmal gezählt, falls für diesen mindestens ein Ereignis verzeichnet wurde.

a: Inklusive 3 Patienten aus der GALILEO-Studie mit Ereignissen von Influenza, Nasopharyngitis und chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, chronischem Herzversagen, Bronchopneumonie und chronischem Nierenversagen aus dem Zeitraum zwischen Woche 24 und Woche 52, die fälschlicherweise dem Zeitraum zwischen Woche 0 und Woche 24 zugewiesen wurden statt dem Zeitraum zwischen Woche 24 und Woche 52.

b: Es traten im gesamten 52-wöchigen Studienverlauf keine Schwangerschaften auf. Alle unter diesem Punkt aufgeführten Ereignisse betrafen vorher bestehende kongenitale Anomalien, die bereits bei den Patienten zu Studienbeginn bestanden, nicht bei deren Nachkommen auftraten und aufgrund periodischer Verschlechterungen oder zufälliger Befunde im Rahmen der Labortests als TEAEIs aufgeführt wurden.

c: Dieses Ereignis war nicht mit Immunogenität assoziiert. Trotz eines positiven Ergebnisses im ADA-Assay, hatte der Patient kein VEGF Trap-Eye erhalten, und die positiven ADA-Ergebnisse basierten auf dem hohen Hintergrundrauschen des ADA-Assays oder einer bereits bestehenden Immunreaktion gegenüber VEGF Trap-Eye.

d: Dieses Ereignis war nicht mit Immunogenität assoziiert (für den Patienten lagen zu jeder Zeit negative ADA-Ergebnisse vor) und es trat womöglich aufgrund bestehender kardiovaskulärer Erkrankungen des Patienten auf.

e: In Woche 24 traten 57 Patienten in den aktiven Behandlungsarm der COPERNICUS-Studie ein.

f: Exklusive 3 Patienten aus der GALILEO-Studie mit Ereignissen von Influenza, Nasopharyngitis und chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, chronischem Herzversagen, Bronchopneumonie und chronischem Nierenversagen aus dem Zeitraum zwischen Woche 24 und Woche 52, die fälschlicherweise dem Zeitraum zwischen Woche 0 und Woche 24 zugewiesen wurden statt dem Zeitraum zwischen Woche 24 und Woche 52.

ADA=Anti-Drug Antibody; IVT=intravitreal; TEAE=behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis; TAEAI=behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis von Interesse

Tabelle 4-44: Integrierte Analyse - Inzidenz okularer TEAEs und TEAEIs nach SOC und PT (SAF)

Systemorganklasse <i>Preferred Term</i> (MedDRA V. 13.1)	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion		Gesamt
	COPERNICUS + GALILEO	COPERNICUS	GALILEO	COPERNICUS + GALILEO
	N=218	N=74	N=68	N=360
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Okulare TEAEs zwischen Studienbeginn und Woche 24				
Patienten mit ≥ 1 okularen TEAE	129 (59,2)^a	50 (67,6)	44 (64,7)	223 (61,9)
Augenerkrankungen				
Blutung der Konjunktiva	26 (11,9)	13 (17,6)	3 (4,4)	42 (11,7)
Reizung des Auges	9 (4,1)	3 (4,1)	7 (10,3)	19 (5,3)
Augenschmerzen	28 (12,8)	4 (5,4)	3 (4,4)	35 (9,7)
Fremdkörpergefühl im Auge	7 (3,2)	2 (2,7)	5 (7,4)	14 (3,9)
Neovaskularisation der Iris	2 (0,9)	6 (8,1)	0	8 (2,2)
Erhöhter Tränenfluss	6 (2,8)	1 (1,4)	4 (5,9)	11 (3,1)
Makulafibrose	9 (4,1)	1 (1,4)	1 (1,5)	11 (3,1)
Makulaödem	3 (1,4)	1 (1,4)	11 (16,2)	15 (4,2)
Okulare Hyperämie	9 (4,1)	0	4 (5,9)	13 (3,6)
Vaskuläre Erkrankung der Sehnervenscheibe	13 (6,0)	1 (1,4)	3 (4,4)	17 (4,7)
Papillenödem	4 (1,8)	2 (2,7)	3 (4,4)	9 (2,5)
Exsudate der Netzhaut	15 (6,9)	0	5 (7,4)	20 (5,6)
Blutung der Retina	7 (3,2)	6 (8,1)	4 (5,9)	17 (4,7)

Neovaskularisation der Retina	1 (0,5)	2 (2,7)	3 (4,4)	6 (1,7)
Vaskuläre Erkrankung der Netzhaut	12 (5,5)	4 (5,4)	6 (8,8)	22 (6,1)
Verringerung der Sehschärfe	9 (4,1)	13 (17,6)	7 (10,3)	29 (8,1)
Glaskörperablösung	6 (2,8)	5 (6,8)	1 (1,5)	12 (3,3)
Glaskörperschlieren	11 (5,0)	2 (2,7)	0	13 (3,6)
Blutung des Glaskörpers	5 (2,3)	6 (8,1)	2 (2,9)	13 (3,6)
Untersuchungen	17 (7,8)	6 (8,1)	4 (5,9)	27 (7,5)
Erhöhung des Augeninnendrucks	17 (7,8)	6 (8,1)	4 (5,9)	27 (7,5)
Okulare TEAEs von Interesse (TEAEIs) zwischen Studienbeginn und Woche 24				
Patienten mit ≥ 1 okularen TEAEI	64 (29,4)	30 (40,5)	21 (30,9)	115 (31,9)
Mit Immunogenität assoziierte, systemische Reaktionen	2 (0,9)	0	3 (4,4)	5 (1,4)
Ödem der Kornea	0	0	1 (1,5)	1 (0,3)
Schwellung des Auges	2 (0,9)	0	0	2 (0,6)
Lidödem	0	0	2 (2,9)	2 (0,6)
Andere ophthalmologische TEAEIs	18 (8,3)	21 (28,4)	10 (14,7)	49 (13,6)
Jeglicher Fall eines behandlungsbedürftigen Augeninnendrucks ≥ 35mmHg	0	2 (2,7)	0	2 (0,6)
Erhöhter Augeninnendruck	0	2 (2,7)	0	2 (0,6)
Neu aufgetretene behandlungsbedürftige Erhöhung des Augeninnendrucks	3 (1,4)	4 (5,4)	2 (2,9)	9 (2,5)
Erhöhter Augeninnendruck	3 (1,4)	4 (5,4)	1 (1,5)	8 (2,2)
Okulare Hypertonie	0	0	1 (1,5)	1 (0,3)

Jegliche klinisch relevante Verringerung der BCVA	13 (6,0)	15 (20,3)	8 (11,8)	36 (10,0)
Erbblindung	0	1 (1,4)	0	1 (0,3)
Verschwommene Sicht	3 (1,4)	0	1 (1,5)	4 (1,1)
Verringerung der Sehschärfe	9 (4,1)	13 (17,6)	7 (10,3)	29 (8,1)
Eingeschränktes Sehvermögen	4 (1,8)	1 (1,4)	0	5 (1,4)
Jegliche intraokulare Entzündungsreaktion	2 (0,9)	2 (2,7)	0	4 (1,1)
Endophthalmitis	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Iridozyklitis	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Iritis	0	2 (2,7)	0	2 (0,6)
Korneaödem, unabhängig von der vermuteten Ätiologie	1 (0,5)	0	1 (1,5)	2 (0,6)
Korneaödem	1 (0,5)	0	1 (1,5)	2 (0,6)
Nicht-infektiöse Entzündungsreaktion des Auges	0	1 (1,4)	0	1 (0,3)
Allergische Konjunktivitis	0	1 (1,4)	0	1 (0,3)
Injektionsbedingte TEAEs	56 (25,7)	13 (17,6)	10 (14,7)	79 (21,9)
Injektionsbedingte Endophthalmitis	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Endophthalmitis	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Intraokulare Blutung	0	0	1 (1,5)	1 (0,3)
Glaskörperblutung	0	0	1 (1,5)	1 (0,3)
Leichte, vorübergehende Schmerzen an der Injektionsstelle	26 (11,9)	2 (2,7)	5 (7,4)	33 (9,2)
Augenschmerzen	24 (11,0)	2 (2,7)	3 (4,4)	29 (8,1)

Schmerzen an der Injektionsstelle	5 (2,3)	0	2 (2,9)	7 (1,9)
Loch oder Ablösung der Retina	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Riss in der Retina	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Blutung der Konjunktiva/subkonjunktivale Blutung	26 (11,9)	12 (16,2)	2 (2,9)	40 (11,1)
Blutung der Konjunktiva	25 (11,5)	12 (16,2)	2 (2,9)	39 (10,8)
Hämatom an der Injektionsstelle	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Vorübergehende Erhöhung des Augeninnendrucks^b	13 (6,0)	0	2 (2,9)	15 (4,2)
Erhöhung des Augeninnendrucks	12 (5,5)	0	2 (2,9)	14 (3,9)
Okulare Hypertonie	2 (0,9)	0	0	2 (0,6)
Uveitis aufgrund der IVT-Prozedur	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Iridozyklitis	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Glaskörperschlieren und Störungen der Sicht	8 (3,7)	0	1 (1,5)	9 (2,5)
Verschwommene Sicht	1 (0,5)	0	1 (1,5)	2 (0,6)
Eingeschränktes Sehvermögen	2 (0,9)	0	0	2 (0,6)
Glaskörperschlieren	6 (2,8)	0	0	6 (1,7)
Okulare TEAEs zwischen Woche 24 und Woche 52				
	VEGF Trap-Eye 2Q4/PRN	Scheininjektion/PRN		Gesamt
	COPERNICUS + GALILEO	COPERNICUS	GALILEO	COPERNICUS + GALILEO
	N=207	N=60^c	N=57	N=324

Patienten mit ≥ 1 okularen TEAE	129 (62,3)^d	33 (55,0)	29 (50,9)	191 (59,0)
Augenerkrankungen				
Blutung der Kornea	12 (5,8)	8 (13,3)	0	20 (6,2)
Zystoides Makulaödem	12 (5,8)	2 (3,3)	0	14 (4,3)
Reizung des Auges	8 (3,9)	2 (3,3)	1 (1,8)	11 (3,4)
Augenschmerzen	12 (5,8)	3 (5,0)	2 (3,5)	17 (5,2)
Fremdkörpergefühl im Auge	2 (1,0)	2 (3,3)	0	4 (1,2)
Neovaskularisation der Iris	3 (1,4)	2 (3,3)	0	5 (1,5)
Erhöhter Tränenfluss	6 (2,9)	3 (5,0)	4 (7,0)	13 (4,0)
Makulazyste	2 (1,0)	1 (1,7)	2 (3,5)	5 (1,5)
Makulafibrose	8 (3,9)	4 (6,7)	4 (7,0)	16 (4,9)
Makulaödem	44 (21,3)	0	6 (10,5)	50 (15,4)
Missempfinden am Auge	2 (1,0)	2 (3,3)	0	4 (1,2)
Vaskuläre Erkrankung der Sehnervenscheibe	7 (3,4)	2 (3,3)	3 (5,3)	12 (3,7)
Degeneration der Netzhaut	3 (1,4)	1 (1,7)	2 (3,5)	6 (1,9)
Exudate der Netzhaut	4 (1,9)	4 (6,7)	3 (5,3)	11 (3,4)
Blutung der Retina	12 (5,8)	3 (5,0)	5 (8,8)	20 (6,2)
Neovaskularisation der Retina	2 (1,0)	0	2 (3,5)	4 (1,2)
Pigmentepithelopathie der Netzhaut	3 (1,4)	5 (8,3)	0	8 (2,5)
Vaskuläre Erkrankung der Netzhaut	12 (5,8)	1 (1,7)	3 (5,3)	16 (4,9)
Verschluss der Netzhautvene	7 (3,4)	0	0	7 (2,2)
Retinopathie	2 (1,0)	0	2 (3,5)	4 (1,2)

Verringerung der Sehschärfe	27 (13,0)	3 (5,0)	1 (1,8)	31 (9,6)
Glaskörperablösung	11 (5,3)	1 (1,7)	0	12 (3,7)
Untersuchungen				
Erhöhung des Augeninnendrucks	21 (10,1)	5 (8,3)	2 (3,5)	28 (8,6)
Anomales Ergebnis bei der Messung der Sehschärfe	8 (3,9)	0	0	8 (2,5)
Okulare TEAEIs zwischen Woche 24 und Woche 52^c				
Patienten mit ≥ 1 okularen TEAEI	57 (27,5)	14 (23,3)	6 (10,5)	77 (23,8)
Mit Embryo-Foetotoxizität assoziierte TEAEIs	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Dystrophie der Kornea ^e	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Mit Immunogenität assoziierte, systemische Reaktionen	1 (0,5)	0	1 (1,8)	2 (0,6)
Ödem der Kornea	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Lidödem	0	0	1 (1,8)	1 (0,3)
Andere ophthalmologische TEAEIs	38 (18,4)	5 (8,3)	3 (5,3)	46 (14,2)
Neu aufgetretene behandlungsbedürftige Erhöhung des Augeninnendrucks	8 (3,9)	2 (3,3)	2 (3,5)	12 (3,7)
Erhöhter Augeninnendruck	7 (3,4)	2 (3,3)	2 (3,5)	11 (3,4)
Anomales Ergebnis bei der Messung des Augeninnendrucks	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Jegliche klinisch relevante Verringerung der BCVA	32 (15,5)	3 (5,0)	1 (1,8)	36 (11,1)
Verschwommene Sicht	1 (0,5)	1 (1,7)	0	2 (0,6)
Verringerung der Sehschärfe	27 (13,0)	3 (5,0)	1 (1,8)	31 (9,6)

Eingeschränktes Sehvermögen	5 (2,4)	0	0	5 (1,5)
Korneaödem, unabhängig von der vermuteten Ätiologie	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Korneaödem	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Injektionsbedingte TEAEs	29 (14,0)	11 (18,3)	3 (5,3)	43 (13,3)
Intraokulare Blutung	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Glaskörperblutung	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Leichte, vorübergehende Schmerzen an der Injektionsstelle	14 (6,8)	2 (3,3)	2 (3,5)	18 (5,6)
Augenschmerzen	10 (4,8)	2 (3,3)	2 (3,5)	14 (4,3)
Schmerzen an der Injektionsstelle	4 (1,9)	0	0	4 (1,2)
Blutung der Konjunktiva/subkonjunktivale Blutung	13 (6,3)	8 (13,3)	0	21 (6,5)
Blutung der Konjunktiva	12 (5,8)	8 (13,3)	0	20 (6,2)
Hämatom an der Injektionsstelle	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Vorübergehende Erhöhung des Augeninnendrucks	8 (3,9)	0	1 (1,8)	9 (2,8)
Erhöhung des Augeninnendrucks	6 (2,9)	0	1 (1,8)	7 (2,2)
Okulare Hypertonie	2 (1,0)	0	0	2 (0,6)
Glaskörperschlieren und Störungen der Sicht	3 (1,4)	2 (3,3)	1 (1,8)	6 (1,9)
Photopsie	0	0	1 (1,8)	1 (0,3)
Verschwommene Sicht	0	1 (1,7)	0	1 (0,3)
Defekt des Sehfeldes	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)

Eingeschränktes Sehvermögen	1 (0,5)	0	0	1 (0,3)
Glaskörperschlieren	2 (1,0)	1 (1,7)	0	3 (0,9)

Anmerkung: Auf jeder Stufe der Zusammenfassung auf Patientenebene wurde ein Patient nur einmal gezählt, falls für diesen mindestens ein Ereignis verzeichnet wurde.

a: Inklusive 1 Patient aus der VEGF Trap-Eye 2Q4-Gruppe aus der GALILEO-Studie mit einem Fall von trockenem Auge im Zeitraum zwischen Woche 24 und 52, der fälschlicherweise dem Zeitraum zwischen Woche 0 und Woche 24 zugewiesen wurden statt dem Zeitraum zwischen Woche 24 und Woche 52.

b: Jeglicher neu aufgetretene behandlungsresistente Fall eines Augeninnendrucks >21mmHg, ausgenommen eines vorübergehenden Druckanstiegs direkt nach der intravitrealen Injektion.

c: In Woche 24 traten 57 Patienten der COPERNICUS-Studie in die aktiven Behandlungsarme ein.

d: Exklusive 1 Patient aus der VEGF Trap-Eye 2Q4-Gruppe aus der GALILEO-Studie mit einem Fall von trockenem Auge im Zeitraum zwischen Woche 24 und 52, der fälschlicherweise dem Zeitraum zwischen Woche 0 und Woche 24 zugewiesen wurden statt dem Zeitraum zwischen Woche 24 und Woche 52.

e: Es traten im gesamten 52-wöchigen Studienverlauf keine Schwangerschaften auf. Das betreffende Ereignis (Dystrophie der Kornea) wurde von einer erwachsenen Patientin in der VEGF Trap-Eye 2Q4/PRN-Gruppe zwischen Woche 24 und 52 berichtet und war mit keinerlei medikamentenbasierter Toxizität assoziiert.

BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; IVT=intravitreal; PRN=lat. *Pro Re Nata*, nach Bedarf; TEAE=behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis; TAEAI=behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis von Interesse

Inzidenz unerwünschter Ereignisse: Studienbeginn bis Woche 24

Bei den meisten Patienten trat zwischen Studienbeginn und Woche 24 mindestens ein TEAE auf. Dies betraf 76,1% der Patienten in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe (COPERNICUS plus GALILEO) und 81,0% der Patienten in der gepoolten Gruppe mit Scheininjektionen (siehe Tabelle 4-42). Die Gesamtinzidenz von TEAEs, nicht-okularen TEAEs, okularen TEAEs und SUEs war zwischen den Gruppen entweder vergleichbar oder in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe geringer als in der gepoolten Gruppe mit Scheininjektionen. Die meisten TEAEs traten in einem leichten bis moderaten Schweregrad auf.

Nicht-okulare TEAEs

Die Inzidenz nicht-okularer TEAEs war zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (48,6% in den mit VEGF Trap-Eye behandelten Gruppen und 52,8% in den Gruppen mit Scheininjektionen, siehe

Tabelle 4-43). Die meisten nicht-okularen TEAEs waren mit der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ assoziiert. Dies betraf 9,2% der mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten und 9,2% der Patienten aus der Gruppe mit Scheininjektionen. Die häufigsten TEAEs in beiden Behandlungsarmen waren Nasopharyngitis (6,0% in der mit VEGF Trap-Eye behandelten Gruppe und 7,0% in der Gruppe mit Scheininjektionen) und Hypertonie (6,4% in der mit VEGF Trap-Eye behandelten Gruppe und 4,9% in der Gruppe mit Scheininjektionen). Diese TEAEs traten in beiden Gruppen mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Nur wenige der aufgetretenen nicht-okularen TEAEs waren nach Meinung der Prüfarzte mit der Studienmedikation assoziiert.

Okulare TEAEs

Die Inzidenz okulärer TEAEs im Studienauge war in der gepoolten Gruppe mit Scheininjektionen (66,2%) geringfügig höher als in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe (59,2%, siehe Tabelle 4-42). Die berichteten okularen TEAEs im Studienauge entsprachen generell den im Krankheitsverlauf oder aufgrund der Injektionsprozedur erwarteten Ereignissen. Das einzige in der VEGF Trap-Eye-Gruppe häufiger als in der Gruppe mit Scheininjektionen aufgetretene okuläre TEAE (Differenz $\geq 5\%$) war Augenschmerzen (12,8% vs. 4,9%, siehe Tabelle 4-44). Dabei handelte es sich um eine erwartete Reaktion auf die Injektionsprozedur, und die meisten TEAEs mit Augenschmerzen waren nach Meinung des Prüfarztes mit der Injektionsprozedur assoziiert (11,0% vs. 3,5%, siehe (49), Tabelle 25).

Okulare TEAEs, die in der Gruppe mit Scheininjektionen häufiger auftraten (Differenz $\geq 5\%$) als in der VEGF Trap-Eye-Gruppe, betrafen erwartete Komplikationen bei einem ZVV und bestanden in einer Verschlechterung der Sehschärfe (14,1% vs. 4,1%) und Makulaödemen (8,5% vs. 1,4%, siehe Tabelle 4-44).

Injektionsbedingte okuläre TEAEs traten im Studienauge in der VEGF Trap-Eye-Gruppe häufiger auf als in der Gruppe mit Scheininjektionen (31,2% vs. 22,5%, siehe Tabelle 4-42). Die Inzidenz schwerwiegender injektionsbedingter SUEs war jedoch gering und zwischen

den Behandlungsarmen vergleichbar. Nur wenige der berichteten TEAEs waren nach Meinung des Prüfarztes mit der Studienmedikation assoziiert.

Inzidenz unerwünschter Ereignisse: Woche 24 bis Woche 52

Bei den meisten Patienten trat zwischen Woche 24 und 52 mindestens ein TEAE auf. Dies betraf 81,2% der Patienten in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe, 81,7% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN und 75,4% der Patienten in der Gruppe mit Scheininjektionen (siehe Tabelle 4-42). Die Gesamtinzidenz von TEAEs, nicht-okularen TEAEs, okularen TEAEs und SUEs war in der Gruppe mit Scheininjektionen etwas geringer als in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN und der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe. Die meisten TEAEs zeigten einen leichten bis moderaten Schweregrad.

Die Inzidenz injektionsbedingter TEAEs war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (17,4% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe, 21,7% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN und 15,8% in der Gruppe mit Scheininjektionen, siehe Tabelle 4-42). In keiner der Behandlungsarme traten injektionsbedingte SUEs ein.

Nicht-okulare TEAEs

Die Inzidenz nicht-okularer TEAEs war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (56,5% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe, 66,7% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN und 59,9% in der Gruppe mit Scheininjektionen siehe Tabelle 4-42). Die meisten nicht-okularen TEAEs waren mit der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ assoziiert (siehe Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43). Dies betraf 15,1% der mit VEGF Trap-Eye/PRN, 13,5% der mit Scheininjektionen/PRN und 19,1% der mit Scheininjektionen behandelten Patienten. Die häufigsten TEAEs in allen Behandlungsarmen waren Nasopharyngitis (6,8% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe, 5,0% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN und 9,3% in der Gruppe mit Scheininjektionen) und Hypertonie (5,3% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe, 5,0% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN und 7,0% in der Gruppe mit Scheininjektionen). Nur wenige der aufgetretenen nicht-okularen TEAEs waren nach Meinung der Prüfarzte mit der Studienmedikation assoziiert (1,0% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe, siehe Tabelle 4-42).

Okulare TEAEs

Die Inzidenz okulärer TEAEs im Studienauge war in der Gruppe mit Scheininjektionen (50,9%) am niedrigsten und in den beiden anderen Gruppen entsprechend höher (62,3% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe und 55,0% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN, siehe Tabelle 4-42). In der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe ereigneten sich zystoide Makulaödeme, Makulaödeme, Glaskörperablösungen und Verschlechterungen der Sehschärfe häufiger als in den Gruppen mit Scheininjektionen/PRN und alleinigen Scheininjektionen (siehe Tabelle 4-44). Diese Veränderungen der Inzidenzen im Vergleich zum Zeitraum zwischen Studienbeginn und Woche 24 können im Wechsel vom fixen monatlichen Dosisregime in das PRN-Regime begründet sein, insbesondere bezüglich der Makulaödeme (Anstieg von 1,4% auf 21,3%) und der Verschlechterung der Sehschärfe (Anstieg von 4,1%

auf 13,0%). Die Inzidenz injektionsbedingter okulärer TEAEs war zwischen den Behandlungsarmen mit aktiver Behandlung vergleichbar (2,9% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe und 1,7% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN, siehe Tabelle 4-42). Nur wenige okuläre TEAEs waren laut Meinung der Prüferärzte mit der Studienmedikation assoziiert (2,9% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe und 1,7% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN, siehe (49), Tabelle 24).

Inzidenz unerwünschter Ereignisse: Studienbeginn bis Woche 52

Bei den meisten Patienten trat zwischen Studienbeginn und Woche 52 mindestens ein TEAE auf. Dies betraf 90,4% der Patienten in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe, 91,9% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN und 86,8% der Patienten in der Gruppe mit Scheininjektionen (siehe Tabelle 4-42). Die Gesamtinzidenz von TEAEs, nicht-okularen TEAEs und okularen TEAEs war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Die meisten TEAEs zeigten einen leichten bis mittleren Schweregrad.

Nicht-okulare TEAEs

Die Inzidenz nicht-okularer TEAEs war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (70,6% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe, 73,0% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN und 66,2% in der Gruppe mit Scheininjektionen, siehe Tabelle 4-33 in Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Unter den häufigsten nicht-okularen TEAEs wurde eine höhere Inzidenz der Nasopharyngitis in der Gruppe mit Scheininjektionen (10,6% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe, 6,8% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN und 22,1% in der Gruppe mit Scheininjektionen, siehe Tabelle 4-43) ermittelt, während Hypertonie (11,0% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe, 9,5% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN und 8,8% in der Gruppe mit Scheininjektionen) sowie Kopfschmerzen (6,4% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe, 4,1% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN und 7,4% in der Gruppe mit Scheininjektionen) in allen Behandlungsarmen etwa gleich häufig auftraten.

Okulare TEAEs

Auch die Inzidenz okulärer TEAEs war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (77,1% in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe, 78,4% in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN und 72,1% in der Gruppe mit Scheininjektionen, siehe Tabelle 4-33 in Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Die Inzidenzen injektionsbedingter okulärer TEAEs im Studienauge waren in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN (27,0%) und in der Gruppe mit Scheininjektionen (30,9%) ähnlich und in der Gruppe mit VEGF Trap-Eye/PRN geringfügig höher (35,8%).

Fazit

Die Behandlung mit 2,0mg VEGF Trap-Eye im Rahmen der COPERNICUS- und GALILEO-Studien zeigte eine gute Verträglichkeit mit einem guten Sicherheitsprofil ohne auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich okulärer und nicht-

okularer TEAEs im Zeitraum zwischen Studienbeginn und Woche 24. Die aufgetretenen okularen TEAEs im Studienauge entsprachen den im Krankheitsverlauf oder als Folge der Injektionsprozedur erwarteten Ereignissen. Die meisten TEAEs verliefen mit einem leichten bis mittleren Schweregrad.

Nach 24 Wochen ereigneten sich einige mit der Erkrankung assoziierte unerwünschte Ereignisse häufiger in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe als in der VEGF Trap-Eye-Gruppe zwischen Studienbeginn und Woche 24. Es ist anzunehmen, dass es sich dabei um Zeichen und Symptome erneuter Krankheitsaktivität in der PRN-Phase handelt. Diese ließen sich mithilfe eines festgelegten, konsistenten 2Q4-Dosisregimes gut kontrollieren.

Im Vergleich zu den im Rahmen der Markteinführung veröffentlichten Studien zur altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) wurden keine neuen unerwünschten Medikamentenwirkungen dokumentiert (4). Aufgrund der nach Markteinführung gesammelten Erfahrungsberichte bezüglich intraokularer Entzündungen wurden die PTs für die Ereignisse Vorderkammer-Flare, Iridozyklitis, Iritis, Uveitis, Vitritis und Hypopyon dem *Company Core Data Sheet* (CCDS) hinzugefügt.

Es wurden keine auf einen Behandlungseffekt hinweisende Veränderungen der klinischen Chemie, Hämatologie, Parameter der Urinanalyse, des Blutdrucks, der Temperatur oder der Herzfrequenz ermittelt.

4.3.1.3.1.6 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.

4.3.1.3.1.6.1 Subgruppen aus den Hauptanalysen**4.3.1.3.1.6.1.1 Subgruppen der COPERNICUS-Studie**

Tabelle 4-45: Subgruppen für die Wirksamkeitsanalyse in der COPERNICUS-Studie (FAS)

	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion	Gesamt
	N=114	N=73	N=187
	n (%)	n (%)	n (%)
Geschlecht			
Männlich	69 (60,5)	38 (52,1)	107 (57,2)
Weiblich	45 (39,5)	35 (47,9)	80 (42,8)
Alter (Jahre)			
<65	49 (43,0)	29 (39,7)	78 (41,7)
≥65 bis <75	34 (29,8)	19 (26,0)	53 (28,3)
≥75	31 (27,2)	25 (34,2)	56 (29,9)
Abstammung			
Weiß	88 (77,2)	59 (80,8)	147 (78,6)
Schwarz/afroamerikanisch	5 (4,4)	5 (6,8)	10 (5,3)
Asiatisch	7 (6,1)	2 (2,7)	9 (4,8)
Andere	14 (12,3)	7 (9,6)	21 (11,2)
Ethnizität			

Nicht lateinamerikanisch	96 (84,2)	61 (83,6)	157 (84,0)
Lateinamerikanisch	18 (15,8)	12 (16,4)	30 (16,0)
Geografische Region			
Nordamerika	95 (83,3)	64 (87,7)	159 (85,0)
Restliche Welt	19 (16,7)	9 (12,3)	28 (15,0)
Einschränkung der Nierenfunktion			
Normal	56 (49,1)	32 (43,8)	88 (47,1)
Leicht	39 (34,2)	24 (32,9)	63 (33,7)
Mittel	14 (12,3)	15 (20,5)	29 (15,5)
Schwer	4 (3,5)	2 (2,7)	6 (3,2)
Einschränkung der Leberfunktion			
Nein	109 (95,6)	70 (95,9)	179 (95,7)
Ja	5 (4,4)	3 (4,1)	8 (4,3)
Perfusionsstatus			
Nicht durchblutet	37 (32,5)	23 (31,5)	60 (32,1)
Durchblutet	77 (67,5)	50 (68,5)	127 (67,9)
BCVA			
≤20/200	28 (24,6)	18 (24,7)	46 (24,6)
>20/200	86 (75,4)	55 (75,3)	141 (75,4)
Zeitpunkt der ZVV-Diagnose			
≤2 Monate	64 (56,1)	52 (71,2)	116 (62,0)
>2 Monate	49 (43,0)	21 (28,8)	70 (37,4)
BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; ZVV=retinaler Zentralvenenverschluss			

Die Patientenanteile für jede Subgruppe der COPERNICUS-Studie sind in Tabelle 4-45 aufgeführt. Sieben dieser Subgruppen bestanden aus zu wenigen Patienten, um sinnvolle statistische Vergleiche durchführen zu können. Diese Subgruppen waren: Abstammung (jegliche nicht weiße Subgruppe), Ethnizität (lateinamerikanisch), geografische Region (restliche Welt), Nierenfunktion (mittlere oder schwere Einschränkung), Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in der Anamnese, Perfusionsstatus (nicht durchblutet) und BCVA zu Studienbeginn (≤20/200).

Zwischen den Behandlungsarmen bestanden keine bemerkenswerten Unterschiede bezüglich der Patientenanteile in den meisten Subgruppen, mit Ausnahme der Patienten mit der ZVV-Diagnose vor ≤2 Monaten, von denen mehr in der Gruppe mit Scheininjektionen zu finden waren als in der VEGF Trap-Eye-Gruppe (71,2% vs. 56,1%). Entsprechend war dieses Verhältnis bei den Patienten mit der ZVV-Diagnose vor >2 Monaten umgekehrt (28,8% vs. 43,0%).

4.3.1.3.1.6.1.2 Subgruppen der GALILEO-Studie

Tabelle 4-46: Subgruppen für die Wirksamkeitsanalyse in der GALILEO-Studie (FAS)

	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion	Gesamt
	N=103	N=68	N=171
	n (%)	n (%)	n (%)
Geschlecht			
Männlich	58 (56,3)	37 (54,4)	95 (55,6)
Weiblich	45 (43,7)	31 (45,6)	76 (44,4)
Alter (Jahre)			
<65	56 (54,4)	31 (45,6)	87 (50,9)
≥65 bis <75	40 (38,8)	21 (30,9)	61 (35,7)
≥75	7 (6,8)	16 (23,5)	23 (13,5)
Abstammung			
Weiß	74 (71,8)	49 (72,1)	123 (71,9)
Asiatisch	26 (25,2)	15 (22,1)	41 (24,0)
Nicht berichtet	3 (2,9)	4 (5,9)	7 (4,1)
Ethnizität			
Nicht lateinamerikanisch	99 (96,1)	66 (97,1)	165 (96,5)
Lateinamerikanisch	4 (3,9)	1 (1,5)	5 (2,9)
Nicht berichtet	0	1 (1,5)	1 (0,6)
Geografische Region			
Europa	73 (70,9)	48 (70,6)	121 (70,8)
Asien/Pazifikraum	30 (29,1)	20 (29,4)	50 (29,2)
Einschränkung der Nierenfunktion			
Normal	61 (59,2)	37 (54,4)	98 (57,3)
Leicht	36 (35,0)	17 (25,0)	53 (31,0)
Mittel	5 (4,9)	9 (13,2)	14 (8,2)
Schwer	0	2 (2,9)	2 (1,2)
Fehlend	1 (1,0)	3 (4,4)	4 (2,3)
Einschränkung der Leberfunktion			
Nein	100 (97,1)	66 (97,1)	166 (97,1)
Ja	3 (2,9)	2 (2,9)	5 (2,9)
Perfusionsstatus			

Nicht durchblutet	7 (6,8)	7 (10,3)	14 (8,2)
Durchblutet	89 (86,4)	54 (79,4)	143 (83,6)
Unbestimmt	7 (6,8)	7 (10,3)	14 (8,2)
BCVA			
≤20/200	17 (16,5)	12 (17,6)	29 (17,0)
>20/200	86 (83,5)	56 (82,4)	142 (83,0)
Zeitpunkt der ZVV-Diagnose			
<2 Monate	55 (53,4)	35 (51,5)	90 (52,6)
≥2 Monate	46 (44,7)	33 (48,5)	79 (46,2)
Fehlend	2 (1,9)	0	2 (1,2)
BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; ZVV=retinaler Zentralvenenverschluss			

Die Patientenanteile für jede Subgruppe der GALILEO-Studie sind in

Tabelle 4-46 aufgeführt. Aufgrund der Heterogenität und/oder geringen Patientenzahl in den verschiedenen Strata müssen einige Vergleiche als limitiert und deren Interpretationen mit Vorsicht betrachtet werden.

Zwischen den Behandlungsarmen bestanden keine bemerkenswerten Unterschiede bezüglich der Patientenanteile in den meisten Subgruppen. Eine Ausnahme bestand darin, dass die Gruppe mit Scheininjektionen aus einem größeren Anteil älterer Patienten (≥ 75 Jahre; 23,5%) bestand als die VEGF Trap-Eye-Gruppe (6,8%). Dagegen waren mehr Patienten in der VEGF Trap-Eye-Gruppe < 65 Jahre alt (54,4%) als in der Gruppe mit Scheininjektionen (45,6%).

4.3.1.3.1.6.1.3 Subgruppenanalysen – Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen

Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ in den Studien COPERNICUS und GALILEO (FAS, LOCF)

	VEGF Trap-Eye 2Q4		Scheininjektion		VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Unterschied (%) [95% KI] ^b
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter					
COPERNICUS					
<65 Jahre	49	33 (67,3)	29	3 (10,3)	57,0 [39,82; 74,19]
≥ 65 bis <75 Jahre	34	16 (47,1)	19	4 (21,1)	26,0 [1,16; 50,86]
≥ 75 Jahre	31	15 (48,4)	25	2 (8,0)	40,4 [19,83; 60,94]
GALILEO					
<65 Jahre	56	38 (67,9)	31	11 (35,5)	32,4 [11,6; 53,2]
≥ 65 bis <75 Jahre	40	19 (47,5)	21	2 (9,5)	38,0 [18,0; 57,9]
≥ 75 Jahre	7	5 (71,4)	16	2 (12,5)	58,9 [21,7; 96,1]
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht					
COPERNICUS					
Männlich	69	40 (58,0)	38	7 (18,4)	39,5 [22,59; 56,51]
Weiblich	45	24 (53,3)	35	2 (5,7)	47,6 [31,14; 64,10]
GALILEO					
Männlich	58	38 (65,5)	37	11 (29,7)	35,8 [16,6; 54,9]
Weiblich	45	24 (53,3)	31	4 (12,9)	40,4 [21,7; 59,2]
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung					
COPERNICUS					
Weiß	88	53 (60,2)	59	7 (11,9)	48,4 [35,22; 61,50]
Schwarz/Afroamerikanisch	5	2 (40,0)	5	0	40,0 [-2,94; 82,94]
Asiatisch	7	2 (28,6)	2	0	28,6 [-4,89; 62,04]
Andere	14	7 (50,0)	7	2 (28,6)	21,4 [-21,07; 63,92]
GALILEO					
Europäisch	74	44 (59,5)	49	13 (26,5)	32,9 [16,3; 49,6]
Asiatisch	26	16 (61,5)	15	2 (13,3)	48,2 [22,8; 73,6]
Fehlend	3	2 (66,7)	4	0	66,7 [13,3; 100,0]
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Ethnizität					

	VEGF Trap-Eye 2Q4		Scheininjektion		VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Unterschied (%) [95% KI] ^b
COPERNICUS					
Nicht lateinamerikanisch	96	56 (58,3)	61	7 (11,5)	46,9 [34,16; 59,56]
Lateinamerikanisch	18	8 (44,4)	12	2 (16,7)	27,8 [-3,39; 58,95]
GALILEO	NA	NA	NA	NA	NA
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Einschränkung der Nierenfunktion zu Studienbeginn					
COPERNICUS					
Normal	56	38 (67,9)	32	6 (18,8)	49,1 [30,87; 67,34]
Leicht	39	19 (48,7)	24	1 (4,2)	44,6 [26,94; 62,16]
Mittel	14	5 (35,7)	15	1 (6,7)	29,0 [0,95; 57,14]
Schwer	4	1 (25,0)	2	1 (50,0)	-25,0 [-106,3; 56,26]
Ohne Angabe	1	1 (100,0)	0	0	-
GALILEO					
Normal	61	41 (67,2)	37	12 (32,4)	34,8 [15,6; 53,9]
Leicht	36	19 (52,8)	17	2 (11,8)	41,0 [18,6; 63,4]
Mittel	5	1 (20,0)	9	1 (11,1)	8,9 [-31,7; 49,5]
Schwer	0	0	2	0	-
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Einschränkung der Leberfunktion zu Studienbeginn					
COPERNICUS					
Ja	5	4 (80,0)	3	1 (33,3)	46,7 [-17,17; 110,50]
Nein	109	60 (55,0)	70	8 (11,4)	43,6 [31,67; 55,57]
GALILEO					
Ja	3	2 (66,7)	2	1 (50,0)	16,7 [-70,8; 100,0]
Nein	100	60 (60,0)	66	14 (21,2)	38,8 [25,0; 52,6]
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Perfusionsstatus zu Studienbeginn					
COPERNICUS					
Nicht durchblutet ^c	37	19 (51,4)	23	1 (4,3)	47,0 [28,87; 65,14]
Durchblutet	77	45 (58,4)	50	8 (16,0)	42,4 [27,46; 57,42]
GALILEO					
Nicht durchblutet	14	10 (71,4)	14	1 (7,1)	64,3 [37,0; 91,5]
Durchblutet	89	52 (58,4)	54	14 (25,9)	32,5 [17,0; 48,0]

	VEGF Trap-Eye 2Q4		Scheininjektion		VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Unterschied (%) [95% KI] ^b
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach geografischer Region					
COPERNICUS*					
Nordamerika	95	59 (62,1)	64	8 (12,5)	49,6 [36,92; 62,29]
Restliche Welt	19	5 (26,3)	9	1 (11,1)	15,2 [-13,32; 43,73]
GALILEO**					
Europa	73	44 (60,3)	48	12 (25,0)	35,3 [18,4; 52,2]
Asien/Pazifikraum	30	18 (60,0)	20	3 (15,0)	45,5 [21,9; 69,0]
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach BCVA zu Studienbeginn					
COPERNICUS*					
BCVA $\leq 20/200$	28	19 (67,9)	18	3 (16,7)	51,2 [26,78; 75,60]
BCVA $> 20/200$	86	45 (52,3)	55	6 (10,9)	41,4 [28,03; 54,81]
GALILEO**					
BCVA $\leq 20/200$	17	11 (64,7)	12	3 (25,0)	40,0 [6,2; 73,8]
BCVA $> 20/200$	86	51 (59,3)	56	12 (21,4)	37,9 [22,8; 53,0]
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Zeitpunkt der ZVV-Diagnosestellung					
COPERNICUS					
Vor ≤ 2 Monaten	64	44 (68,8)	52	8 (15,4)	53,4 [38,36; 68,37]
Vor > 2 Monaten	49	19 (38,8)	21	1 (4,8)	34,0 [17,61; 50,42]
GALILEO					
Vor < 2 Monaten	55	39 (70,9)	35	7 (20,0)	50,9 [33,0; 68,8]
Vor ≥ 2 Monaten	46	23 (50,0)	33	8 (24,2)	25,8 [5,2; 46,3]
*Einschließlich Studienabbrechern vor Woche 24 und Patienten mit weniger als 5 Injektionen mit der Studienmedikation oder Scheininjektion; diese wurden als Non-Responder geführt; anderenfalls Imputation der Daten mittels LOCF-Methode.					
**Einschließlich Studienabbrechern vor Woche 24; diese wurden als Non-Responder geführt.					
a: Anzahl Patienten in der Auswertung					
b: COPERNICUS: Unterschied (VEGF Trap-Eye minus Scheininjektion) und KI berechnet mittels <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Methode ohne Adjustierung; GALILEO: Unterschied berechnet mittels eines zu Studienbeginn nach geografischer Region und BCVA adjustierten <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Gewichtungsschemas, KI berechnet mittels Normalapproximation.					
c: Ein unbestimmbarer Perfusionsstatus wurde als „nicht durchblutet“ betrachtet.					
BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; KI=Konfidenzintervall					

COPERNICUS-Studie

Die Auswirkungen der geografischen Region (Nordamerika vs. restliche Welt) und der BCVA-Kategorie zu Studienbeginn ($>20/200$ vs. $\leq 20/200$) wurden bezüglich des „Anteils an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ untersucht. Aufgrund der Tatsache, dass die Patientenzahlen in der Subgruppe „restliche Welt“ (n=28 im FAS) sowie in der BCVA-Kategorie $\leq 20/200$ (n=46 im FAS) relativ klein waren, sollten jegliche Schlussfolgerungen aus der Analyse dieser Strata mit Vorsicht betrachtet werden.

In Woche 24 zeigte sich im FAS unter den Patienten aus Nordamerika ein größerer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in der VEGF Trap-Eye-Gruppe als in der Gruppe mit Scheininjektionen (62,1% vs. 12,5%; siehe Tabelle 4-47). Auch ein größerer Anteil an Patienten in der Subgruppe mit einer BCVA $>20/200$ zu Studienbeginn verzeichnete unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben als die Patienten mit Scheininjektionen (52,3% vs. 10,9%).

Generell sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen qualitativ konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Einige der Subgruppen verfügten jedoch über eine zu geringe Patientenzahl, um sinnvolle statistische Schlussfolgerungen ziehen zu können (siehe Tabelle 4-45 und Tabelle 4-17). Qualitativ war ein größerer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen unter den Patienten mit einer ZVV-Diagnose vor ≤ 2 Monaten feststellbar. In diesen Subgruppen verbesserte sich die Sehschärfe bei 68,8% der mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten um ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zu lediglich 15,4% in der Gruppe mit Scheininjektionen.

Insgesamt war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben bei folgenden Patienten-Subgruppen größer: jüngere Patienten, BCVA $\leq 20/200$ Buchstaben zu Studienbeginn und Diagnosestellung der BCVA vor ≤ 2 Monaten. Der Perfusionsstatus zu Studienbeginn schien keinen Einfluss auf den Behandlungserfolg zu haben.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Patienten aus dem PPS waren mit denjenigen aus dem FAS vergleichbar (siehe (9), Tabelle 14.2.1/6, S. 383f).

Tabelle 4-48: Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen: Odds Ratios logistischer Regression in der COPERNICUS-Studie für ausgewählte Subgruppen

Subgruppenvergleich *	Odds Ratio [95% Wald KI]	p-Wert
VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion	10,656 [4,707; 24,123]	<0,0001
Restliche Welt vs. Nordamerika	0,256 [0,091; 0,718]	0,0096
BCVA >20/200 vs. $\leq 20/200$	0,520 [0,237; 1,141]	0,1028
*Einschließlich Studienabbrechern vor Woche 24 und Patienten mit weniger als 5 Injektionen mit der Studienmedikation oder Scheininjektion; diese wurden als Non-Responder geführt; anderenfalls Imputation der Daten mittels LOCF-Methode. BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; KI=Konfidenzintervall nach Wald		

Die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben mithilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Behandlung, der geografischen Region und der BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren führte zur Schätzung von ORs <1 für die Subgruppen nach geografischer Region und der BCVA zu Studienbeginn (Tabelle 4-48). Dies ist ein Hinweis auf eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in der restlichen Welt gegenüber Nordamerika sowie für Patienten mit einer BCVA >20/200 zu Studienbeginn gegenüber Patienten mit einer BCVA $\leq 20/200$ unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye. Das OR war für die letztere Subgruppe statistisch nicht signifikant.

GALILEO-Studie

Die Auswirkungen der geografischen Region (Europa vs. Asien/Pazifikraum) und der BCVA zu Studienbeginn (>20/200 vs. $\leq 20/200$) wurden bezüglich des Anteils an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen untersucht. Aufgrund der Tatsache, dass die Patientenzahlen im Asien/Pazifikraum (n=50 im FAS) sowie in der BCVA-Kategorie $\leq 20/200$ (n=29 im FAS) relativ klein waren, sollten jegliche Schlussfolgerungen aus dieser Analyse mit Vorsicht betrachtet werden.

Im FAS wurde für Patienten aus Europa ein größerer Anteil mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in Woche 24 in der VEGF Trap-Eye-Gruppe (60,3%) ermittelt als in der Gruppe mit Scheininjektionen (25,0%, siehe Tabelle 4-47), und der nicht-adjustierte Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (VEGF Trap-Eye minus Scheininjektion) betrug 35,3%. Trotz der geringen Patientenzahl aus dem Asien/Pazifikraum waren die Ergebnisse für diese Subgruppe ähnlich: Ein größerer Anteil an Patienten aus der VEGF Trap-Eye-Gruppe (60,0%) gegenüber der Gruppe mit Scheininjektionen (15,0%) verzeichnete eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben. Die Überlegenheit von VEGF Trap-Eye wird anhand der Tatsache deutlich, dass sich das 95%-ige KI der adjustierten *Cochran-Mantel-Haenszel*-Unterschiede (35,3% in Europa; 45,5% im

Asien/Pazifikraum) in keiner der beiden geografischen Regionen über den Nullwert erstreckte.

Im FAS erzielten 59,3% der mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten und 21,4% der Patienten mit Scheininjektionen aus der Subgruppe mit BCVA >20/200 eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in Woche 24 (siehe Tabelle 4-47). Der nicht adjustierte Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (VEGF Trap-Eye minus Scheininjektion) betrug 37,9%. Die Zahl der Patienten mit einer BCVA $\leq 20/200$ war relativ klein. Aus dieser Kategorie verzeichneten 64,7% der mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in Woche 24. Auch in beiden Subgruppen der BCVA zeigte sich die Überlegenheit von VEGF Trap-Eye daran, dass sich das 95%-ige KI der adjustierten *Cochran-Mantel-Haenszel*-Unterschiede (37,9% BCVA >20/200; 40,0% BCVA $\leq 20/200$) nicht über den Nullwert erstreckte.

Generell sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen qualitativ konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Einige der Subgruppen verfügten jedoch über eine zu geringe Patientenzahl, um sinnvolle Schlussfolgerungen ziehen zu können (siehe Tabelle 4-46). Insgesamt war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben bei folgenden Patienten-Subgruppen in der VEGF Trap-Eye größer:

- Perfusionstatus zu Studienbeginn „nicht durchblutet“: nicht-adjustierter Unterschied 64,3% (71,4% VEGF Trap-Eye vs. 7,1% Scheininjektion)
- Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren: nicht-adjustierter Unterschied 58,9% (71,4% VEGF Trap-Eye vs. 12,5% Scheininjektion)
- Zeitpunkt der ZVV-Diagnosestellung <2 Monate nicht-adjustierter Unterschied: 50,9% (70,9% VEGF Trap-Eye vs. 20,0% Scheininjektion)
- Asiatische Patienten: nicht-adjustierter Unterschied 48,2% (61,5% VEGF Trap-Eye vs. 13,3% Scheininjektion)

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen im PPS waren mit denjenigen aus dem FAS vergleichbar (siehe CSR (6), Tabelle 14.2.1/6, S .649f).

Tabelle 4-49: Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen: Odds Ratios gemäß logistischer Regression in der GALILEO-Studie für ausgewählte Subgruppen

Subgruppenvergleich*	Odds Ratio [95% Wald KI]	p-Wert
VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion	5,38 [2,68; 10,80]	<0,0001
Europa vs. Asien/Pazifikraum	1,19 [0,57; 2,45]	0,6424
BCVA >20/200 vs. $\leq 20/200$	0,83 [0,34; 2,00]	0,6767
*Einschließlich Studienabbruchern vor Woche 24; diese wurden als Non-Responder geführt. BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; KI=Konfidenzintervall nach Wald		

Die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben mithilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der geografischen Region und der BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren führte zur Schätzung eines OR > 1 für die Subgruppe nach geografischer Region (siehe Tabelle 4-49). Dies kann als Hinweis auf eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben für europäische gegenüber asiatischen Patienten dienen. Ein OR < 1 wurde für Patienten mit einer BCVA $> 20/200$ zu Studienbeginn gegenüber Patienten mit einer BCVA $\leq 20/200$ ermittelt, welches für eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben bei Patienten mit einer besseren Sehschärfe zu Studienbeginn sprechen könnte. Beide ORs sind jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,6424$ und $p=0,6767$).

CRUISE-Studie

Die zur Verfügung stehende Publikation zur CRUISE-Studie beschreibt für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ keine Subgruppenanalysen (12, 13). Die bibliografische Recherche hat keine weiteren Publikationen zur CRUISE-Studie, die Subgruppenanalysen beinhalten, ergeben.

4.3.1.3.1.6.1.4 Subgruppenanalysen – „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ der Studien COPERNICUS und GALILEO (FAS, LOCF)

	VEGF Trap-Eye 2Q4					Scheininjektion					Unterschied
	N ^a	Studienbeginn (MW)	Woche 24			N ^a	Studienbeginn (MW)	Woche 24			VEGF Trap-Eye vs. Scheininjektion
			MW	MWD	LS- MWD			MW	MWD	LS- MWD	Punktschätzer [95% KI]
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter											
COPERNICUS											
<65 Jahre	49	48,9	68,4	19,5	NA	29	51,0	47,3	-3,7	NA	23,1 [16,3; 29,8]
≥65 bis <75 Jahre	34	53,4	69,9	16,5	NA	19	49,9	51,3	1,3	NA	18,9 [11,4; 26,4]
≥75 Jahre	31	50,3	65,2	14,8	NA	25	45,6	37,1	-8,5	NA	26,2 [17,9; 34,6]
GALILEO											
<65 Jahre	56	55,9	75,6	19,7	NA	31	53,0	58,7	5,6	NA	11,9 [5,9; 17,9]
≥65 bis <75 Jahre	40	50,2	65,6	15,4	NA	21	49,4	52,5	3,0	NA	11,5 [4,6; 18,5]
≥75 Jahre	7	53,6	73,7	20,1	NA	16	48,8	48,0	-0,8	NA	19,6 [7,1; 32,0]
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht											
COPERNICUS											
Männlich	69	49,6	68,8	19,2	NA	38	52,3	51,9	-0,3	NA	19,5 [13,8; 25,3]
Weiblich	45	52,3	66,8	14,5	NA	35	45,2	37,2	-8,1	NA	24,2 [17,4; 31,1]
GALILEO											
Männlich	58	53,8	71,8	18,0	NA	37	55,7	60,1	4,4	NA	10,7 [4,8; 16,6]
Weiblich	45	53,2	71,3	18,1	NA	31	45,3	47,3	2,0	NA	16,7 [10,8; 22,5]

Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung											
COPERNICUS											
Weiß	88	50,3	68,9	18,5	NA	59	50,4	46,0	-4,4	NA	23,3 [18,4; 28,2]
Schwarz/Afroamerikanisch	5	56,0	63,4	7,4	NA	5	45,8	36,8	-9,0	NA	11,6 [-33,3; 56,6]
Asiatisch	7	48,6	57,9	9,3	NA	2	44,5	32,5	-12,0	NA	35,7 [20,1; 51,3]
Andere	14	51,9	69,2	17,4	NA	7	39,3	44,1	4,9	NA	9,6 [-5,7; 24,5]
GALILEO											
Weiß	74	53,6	72,5	18,9	NA	49	50,4	56,0	5,5	NA	13,1 [8,4; 17,9]
Asiatisch	26	54,0	69,3	15,2	NA	15	53,2	50,3	-2,9	NA	15,8 [6,3; 25,3]
Keine Angabe	3	48,0	70,0	22,0	NA	4	48,3	48,0	-0,3	NA	0,1 [-362,2; 362,5]
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach Ethnizität											
COPERNICUS											
Nicht lateinamerikanisch	96	50,7	68,4	17,7	NA	61	49,8	44,8	-5,0	NA	23,5 [18,9; 28,2]
Lateinamerikanisch	18	50,4	65,8	15,4	NA	12	44,3	45,1	0,8	NA	14,3 [1,5; 27,1]
GALILEO	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach Einschränkung der Nierenfunktion zu Studienbeginn											
COPERNICUS											
Normal	56	50,6	70,4	19,8	NA	32	52,7	50,5	-2,1	NA	20,9 [14,3; 27,4]
Leicht	39	50,3	66,2	16,0	NA	24	45,5	37,8	-7,8	NA	26,9 [18,4; 35,3]
Mittel	14	52,4	64,6	12,1	NA	15	47,7	43,4	-4,3	NA	19,0 [9,4; 28,7]
Schwer	4	48,3	63,5	15,3	NA	2	38,0	50,0	12,0	NA	10,7 [-21,2; 42,5]
Keine Angabe	1	52,0	67,0	15,0	NA	0	0	0	-	NA	NA
GALILEO											

Normal	61	55,2	75,4	20,3	NA	37	52,5	60,1	7,6	NA	12,2 [7,1; 17,4]
Leicht	36	50,8	65,9	15,1	NA	17	53,4	50,8	-2,6	NA	15,3 [7,8; 22,7]
Mittel	5	51,2	60,6	9,4	NA	9	42,1	43,1	1,0	NA	4,9 [-10,6; 20,5]
Schwer	2	56,5	51,0	-5,5	NA	2	56,5	51,0	-5,5	NA	NA
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach Einschränkung der Leberfunktion zu Studienbeginn											
COPERNICUS											
Ja	5	48,8	66,8	18,0	NA	3	54,3	40,3	-14,0	NA	29,5 [-41,0; 100,0]
Nein	109	50,7	68,0	17,3	NA	70	48,7	45,0	-3,6	NA	21,5 [17,2; 25,7]
GALILEO											
Ja	3	43,7	56,7	13,0	NA	2	42,0	48,0	6,0	NA	7,1 [-64,7; 78,9]
Nein	100	53,9	72,0	18,2	NA	66	51,2	54,4	3,2	NA	13,6 [9,4; 17,8]
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach Perfusionsstatus zu Studienbeginn											
COPERNICUS											
Nicht durchblutet ^b	37	44,9	62,6	17,8	NA	23	42,3	40,0	-2,3	NA	21,8 [14,9; 28,7]
Durchblutet	77	53,4	70,6	17,1	NA	50	51,9	47,1	-4,8	NA	22,2 [16,6; 27,8]
GALILEO											
Nicht durchblutet	14	37,1	56,7	19,6	NA	14	46,7	39,8	-6,9	NA	21,2 [9,3; 33,0]
Durchblutet	89	56,1	73,9	17,8	NA	54	52,0	58,0	6,0	NA	12,4 [7,9; 16,8]
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach geografischer Region											
COPERNICUS											
Nordamerika	95	49,9	69,0	19,1	20,62	64	49,4	45,3	-4,0	-2,60	23,3 [18,5; 28,0]
Restliche Welt	19	54,5	62,8	8,3	9,84	9	45,4	41,3	-4,1	-2,26	11,4 [-0,1; 22,8]
GALILEO											

Europa	73	53,5	72,8	19,3	19,7	48	50,0	55,0	5,0	5,4	13,7 [8,8; 18,5]
Asien/Pazifikraum	30	53,7	68,6	14,9	17,9	20	53,2	52,4	-0,8	2,0	13,0 [4,8; 21,2]
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach BCVA zu Studienbeginn											
COPERNICUS											
BCVA \leq 20/200	28	37,9	59,7	21,9	19,60	18	33,6	33,6	0,0	-2,73	23,2 [14,8; 31,7]
BCVA $>$ 20/200	86	54,8	70,7	15,9	13,35	55	53,9	48,5	-5,4	-8,13	21,6 [16,4; 26,7]
GALILEO											
BCVA $<$ 20/200	17	26,8	47,8	21,1	21,3	12	25,3	30,1	4,8	5,0	13,8 [2,0; 25,6]
BCVA \geq 20/200	86	58,8	76,3	17,4	16,5	56	56,4	59,4	3,0	2,0	13,4 [9,0; 17,7]
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach Zeitpunkt der ZVV-Diagnosestellung											
COPERNICUS											
Vor \leq 2 Monaten	64	49,2	69,4	20,2	NA	52	49,1	43,6	-5,5	NA	21,6 [16,4; 26,7]
Vor $>$ 2 Monaten	49	52,7	66,1	13,4	NA	21	48,4	47,9	-0,5	NA	25,4 [19,3; 31,5]
GALILEO											
Vor $<$ 2 Monaten	55	52,6	72,8	20,2	NA	35	52,1	53,7	1,5	NA	15,0 [8,8; 21,3]
Vor \geq 2 Monaten	46	54,1	69,5	15,4	NA	33	49,6	54,8	5,2	NA	11,1 [5,6; 16,7]
a: Patienten in der Analysepopulation											
b: Ein unbestimmbarer Perfusionstatus wurden als „nicht durchblutet“ betrachtet											
BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; LS-MWD=Least Squares-Mittelwertdifferenz; MWD=Mittelwertdifferenz; NA=nicht verfügbar; ZVV=retinaler Zentralvenenverschluss											

COPERNICUS-Studie

Die Auswirkungen der geografischen Region (Nordamerika vs. restliche Welt) und der BCVA-Kategorie zu Studienbeginn ($\leq 20/200$ vs. $>20/200$) wurden bezüglich der „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ untersucht. Aufgrund der Tatsache, dass die Patientenzahlen in der Subgruppe „restliche Welt“ (n=28 im FAS) sowie in der BCVA-Kategorie $\leq 20/200$ (n=46 im FAS) relativ klein waren, sollten jegliche Schlussfolgerungen aus der Analyse dieser Strata mit Vorsicht betrachtet werden.

In Woche 24 zeigte sich im FAS unter den Patienten aus Nordamerika eine größere mittlere Verbesserung der BCVA als in der Gruppe mit Scheininjektionen (LS-MWD: 20,62 Buchstaben vs. -2,60 Buchstaben, siehe Tabelle 4-50). Auch die Patienten mit einer BCVA $>20/200$ zu Studienbeginn verzeichneten unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye eine größere mittlere Verbesserung der BCVA als die Patienten mit Scheininjektionen (LS-MWD: 13,35 Buchstaben vs. -8,13 Buchstaben).

Auch in anderen Strata waren Unterschiede zwischen den Subgruppen zu erkennen: Sowohl bei schwarzen bzw. afroamerikanischen (MWD 7,4 Buchstaben) als auch asiatischen Patienten (MWD: 9,3 Buchstaben) wurde in Woche 24 eine deutlich geringere Verbesserung der BCVA ermittelt als für die Gesamtpopulation (MWD 17,3 Buchstaben). Die Patientenzahlen in diesen Strata waren jedoch mit 5 bzw. 2 Patienten äußerst gering, daher verfügen diese Ergebnisse über eine nur geringe Aussagekraft, zumal die Verschlechterung in der Gruppe mit Scheininjektionen ebenfalls deutlich größer ausfiel als in der Gesamtpopulation (jeweils MWD: -9,0 Buchstaben, -12,0 Buchstaben vs. -3,9 Buchstaben in der Gesamtpopulation).

Patienten mit einer normalen Nierenfunktion schienen stärker von der Behandlung mit VEGF Trap-Eye zu profitieren als Patienten mit einer mittleren Einschränkung der Nierenfunktion (MWD: 19,8 Buchstaben vs. 12,1 Buchstaben).

Bei Patienten, deren Diagnose des ZVV vor höchstens 2 Monaten erfolgte, verbesserte sich die BCVA stärker als bei den Patienten, bei denen die Erkrankung schon länger bestand (MWD: 20,2 Buchstaben vs. 13,4 Buchstaben).

Die Analysen der weiteren mit VEGF Trap-Eye behandelten Strata zeigten keine auffälligen Unterschiede zwischen den Subgruppen oder im Vergleich zur Gesamtpopulation.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Patienten aus dem PPS waren mit denjenigen aus dem FAS vergleichbar (siehe (9), Tabelle 14.2.2/2, S. 399).

GALILEO-Studie

Die Auswirkungen der geografischen Region (Europa vs. Asien/Pazifikraum) und der BCVA zu Studienbeginn ($\leq 20/200$ vs. $>20/200$) wurden bezüglich dem Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ untersucht. Aufgrund der Tatsache, dass die Patientenzahlen im Asien/Pazifikraum (n=50 im FAS) sowie in der BCVA-Kategorie

$\leq 20/200$ (n=29 im FAS) relativ klein waren, sollten jegliche Schlussfolgerungen aus der Analyse dieser Strata mit Vorsicht betrachtet werden.

Im FAS wurde nach 24 Wochen in den VEGF Trap-Eye-Gruppen eine größere Verbesserung der BCVA ermittelt als in den Gruppen mit Scheininjektionen. Dies betraf sowohl die Patientengruppe aus Europa (LS-MWD: 19,7 Buchstaben vs. 5,4 Buchstaben) als auch aus dem Asien/Pazifikraum (LS-MWD: 17,9 Buchstaben vs. 2,0 Buchstaben; siehe Tabelle 4-50).

Auch die nach BCVA zu Studienbeginn stratifizierte Subgruppenanalyse zeigte eine größere Verbesserung der BCVA bei den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten als bei den Patienten mit Scheininjektionen. Die Verbesserung betrug bei Patienten mit einer BCVA $>20/200$ im Mittel 16,5 Buchstaben unter VEGF Trap-Eye im Vergleich zu lediglich 2,0 Buchstaben in der Gruppe mit Scheininjektionen (jeweils LS-MWD). Auch bei den Patienten mit einer BCVA $\leq 20/200$ stellte sich ein ähnliches Ergebnis ein: 21,3 Buchstaben vs. 5,0 Buchstaben (jeweils LS-MWD), auch wenn die Fallzahl in dieser Gruppe relativ klein war (siehe Tabelle 4-50).

Die Behandlungseffekte waren innerhalb der Strata konsistent (interaktionsbasierte Analyse, siehe CSR (6), Tabelle 14.2.2.2/1, S. 1120ff.).

Die Ergebnisse weiterer Subgruppenanalysen (in Subgruppen mit mindestens 10% der Gesamtpopulation) waren sowohl für die Patienten aus dem FAS als auch dem PPS mittels LOCF-Methode und beobachteter Werte qualitativ mit denjenigen aus der Gesamtpopulation konsistent und zeigten generell eine substanziell größere Verbesserung der Sehschärfe bei den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten als bei den Patienten mit Scheininjektionen. Es bestanden keine bemerkenswerten Unterschiede bezüglich der Veränderung der BCVA zwischen den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten in den einzelnen Subgruppen.

Auch in anderen Strata waren Unterschiede zwischen den Subgruppen zu erkennen: Bei asiatischen Patienten (MWD: 15,2 Buchstaben) wurde in Woche 24 eine etwas geringere Verbesserung der BCVA ermittelt als für die Gesamtpopulation (MWD: 18,0 Buchstaben).

Patienten mit einer normalen Nierenfunktion schienen stärker von der Behandlung mit VEGF Trap-Eye zu profitieren als Patienten mit einer mittleren Einschränkung der Nierenfunktion (MWD: 20,3 Buchstaben vs. 9,4 Buchstaben). Insbesondere Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion verzeichneten sogar eine Verschlechterung der BCVA nach 24 Wochen (MWD: -5,5 Buchstaben). Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verzeichneten im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion eine geringere Verbesserung der BCVA nach 24 Wochen (MWD: 13,0 Buchstaben vs. 18,2 Buchstaben). Bei Patienten, deren Diagnose des ZVV vor höchstens 2 Monaten erfolgte, verbesserte sich die BCVA stärker als bei den Patienten, bei denen die Erkrankung schon länger bestand (MWD: 20,2 Buchstaben vs. 15,4 Buchstaben).

Die Analysen der weiteren mit VEGF Trap-Eye behandelten Strata zeigten keine auffälligen Unterschiede zwischen den Subgruppen oder im Vergleich zur Gesamtpopulation.

Zusammenfassungen der ETDRS-Buchstabenscore pro Visite und Subgruppe für das FAS sind im CSR, Tabelle 14.2.2.1/11 (mit beobachteten Werten) aufgeführt (6)). Ähnliche Ergebnisse bestehen unter Verwendung des PPS, LOCF (Tabelle 14.2.2.1/6) und des PPS, beobachtete Werte (Tabelle 14.2.2.1/12) (6)).

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ der CRUISE-Studie

	Ranibizumab 0,3mg		Ranibizumab 0,5mg		Scheininjektion	
	N ^a	MWD [95% KI]	N ^a	MWD [95% KI]	N ^a	MWD [95% KI]
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach BCVA zu Studienbeginn						
CRUISE						
BCVA <20/200	33	18,7 [13,5; 23,9]	30	18,4 [12,4; 24,4]	26	5,7 [0,3; 11,2]
BCVA 20/200 bis <20/80	46	15,3 [11,4; 19,3]	50	15,7 [12,1; 19,4]	49	2,4 [-2,2; 7,1]
BCVA ≥20/80	53	6,5 [1,8; 11,2]	50	11,9 [8,7; 15,1]	55	-3,0 [-7,5; 1,5]
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach CRT zu Studienbeginn						
<450µm	23	8,0 [0,0; 15,9]	19	10,2 [5,3; 15,0]	20	-1,7 [-12,5; 9,1]
≥450µm	108	13,4 [10,5; 16,3]	111	15,7 [13,2; 18,2]	109	1,2 [-1,6; 4,0]
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach Zeitpunkt der ZVV-Diagnosestellung						
Vor <3 Monaten	68	14,3 [10,3; 18,3]	74	14,3 [11,1; 17,5]	80	1,1 [-2,9; 5,1]
Vor ≥3 Monaten	64	10,9 [7,1; 14,7]	56	15,7 [12,4; 18,9]	50	0,4 [-3,4; 4,1]
a: Patienten in der Analysepopulation BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; CRT=zentrale Netzhautdicke; KI=Konfidenzintervall; MWD=Mittelwertdifferenz; ZVV= retinaler Zentralvenenverschluss						

CRUISE-Studie

Die in der Hauptanalyse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2) festgestellten Behandlungsunterschiede zugunsten von Ranibizumab gegenüber Scheininjektionen wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen bestätigt (siehe Tabelle 4-51). Die Verbesserung der BCVA nach 24 Wochen war besonders deutlich für Patienten mit einer schlechten BCVA zu Studienbeginn (beispielweise unter 0,5mg Ranibizumab: BCVA <20/200: 18,4 Buchstaben vs. BCVA 20/200 bis <20/80: 15,7 Buchstaben vs. BCVA \geq 20/80: 11,9 Buchstaben).

Die Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen gegenüber der Gruppe mit Scheininjektionen betrug bei Patienten mit einer Diagnose des ZVV vor <3 Monaten jeweils 14,3 Buchstaben unter der Behandlung mit 0,3mg und 0,5mg Ranibizumab. Unter den Patienten mit der Diagnose des ZVV vor \geq 3 Monaten wurde eine Verbesserung der Sehschärfe um 10,9 Buchstaben unter der Behandlung mit 0,3mg Ranibizumab und um 15,7 Buchstaben unter der Behandlung mit 0,5mg Ranibizumab beobachtet.

Trotz der geringen Patientenzahlen in einigen Subgruppen war die Veränderung der BCVA nach 24 Wochen bei Patienten mit einer schlechten BCVA zu Studienbeginn und einer CRT \geq 450 μ m zu Studienbeginn generell größer.

4.3.1.3.1.6.1.5 Subgruppenanalysen – „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ für die COPERNICUS- und GALILEO-Studie (FAS, LOCF)

	VEGF Trap-Eye 2Q4					Scheininjektion					Unterschied
	N ^a	Studienbeginn (MW)	Woche 24			N ^a	Studienbeginn (MW)	Woche 24			VEGF Trap-Eye vs. Scheininjektion
			MW	MWD	LS- MWD			MW	MWD	LS- MWD	Punktschätzer [95% KI]
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter											
COPERNICUS											
<65 Jahre	45	76,3	85,1	7,7	NA	23	73,9	77,3	3,0	NA	5,52 [-0,60; 11,63]
≥65 bis <75 Jahre	32	78,8	85,8	7,4	NA	15	82,4	79,4	-1,6	NA	7,55 [1,49; 13,61]
≥75 Jahre	27	78,6	83,6	6,0	NA	21	78,7	80,0	0,0	NA	5,93 [1,34; 10,51]
GALILEO											
<65 Jahre	53	82,1	89,7	7,9	NA	30	80,7	84,5	4,3	NA	4,43 [1,23; 7,64]
≥65 bis <75 Jahre	36	77,2	84,4	7,0	NA	20	76,6	81,2	4,4	NA	2,90 [-2,62; 8,41]
≥75 Jahre	7	76,2	82,4	6,2	NA	15	78,4	78,9	1,0	NA	4,70 [-4,35; 13,74]
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht											
COPERNICUS											
Männlich	62	78,0	85,6	7,2	NA	29	82,9	83,9	1,6	NA	3,58 [-1,00; 8,15]
Weiblich	42	77,2	83,9	7,1	NA	30	72,2	73,9	0,0	NA	7,62 [3,08; 12,17]
GALILEO											
Männlich	56	80,8	88,0	6,5	NA	36	79,0	84,6	6,0	NA	1,97 [-1,45; 5,39]

Weiblich	40	78,5	86,1	8,8	NA	29	78,8	79,3	0,5	NA	8,13 [4,15; 12,11]
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung											
COPERNICUS											
Weiß	80	79,8	86,0	6,3	NA	47	79,2	80,8	1,1	NA	5,08 [1,42; 8,75]
Schwarz/Afroamerikanisch	5	78,5	84,5	3,4	NA	4	73,9	71,4	3,4	NA	4,88 [-2,18; 11,95]
Asiatisch	5	64,3	69,6	4,8	NA	2	79,5	79,1	-0,4	NA	-3,53 [-48,82; 41,75]
Andere	14	70,9	84,3	13,4	NA	6	68,3	67,6	-3,3	NA	18,16 [5,29; 31,03]
GALILEO											
Weiß	67	80,8	87,8	7,0	NA	47	79,7	83,6	4,3	NA	3,17 [0,25; 6,08]
Asiatisch	26	77,0	84,9	7,9	NA	15	74,3	76,4	2,0	NA	7,14 [0,24; 14,05]
Keine Angabe	3	78,2	92,3	14,1	NA	4	86,7	87,4	0,7	NA	7,75 [-5,38; 20,88]
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Ethnizität											
COPERNICUS											
Nicht lateinamerikanisch	86	79,0	86,0	6,7	NA	48	80,2	82,1	1,2	NA	4,79 [1,48; 8,10]
Lateinamerikanisch	18	70,7	80,0	9,3	NA	11	65,6	64,3	-1,2	NA	12,90 [2,50; 23,31]
GALILEO											
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Einschränkung der Nierenfunktion zu Studienbeginn											
COPERNICUS											
Normal	53	75,9	85,0	8,1	NA	25	75,4	77,0	2,8	NA	6,34 [0,50; 12,18]
Leicht	35	78,8	84,4	6,6	NA	19	78,6	79,6	-1,2	NA	7,05 [1,80; 12,29]
Mittel	11	80,0	86,5	7,2	NA	14	82,4	81,7	-0,4	NA	5,86 [-0,09; 11,81]
Schwer	4	81,0	82,2	1,3	NA	1	69,8	67,7	4,4	NA	-12,09 [-146,6; 122,4]

Keine Angabe	1	90,6	94,4	3,8	NA	0	-	-	-	NA	NA
GALILEO											
Normal	56	81,9	90,0	8,7	NA	36	80,2	85,3	5,6	NA	4,05 [1,17; 6,93]
Leicht	35	76,9	83,0	5,5	NA	17	78,4	80,6	2,2	NA	3,09 [-1,62; 7,80]
Mittel	4	72,4	82,3	8,3	NA	8	71,9	68,2	-1,7	NA	10,07 [-7,46; 27,60]
Schwer	0	-	-	-	NA	1	76,8	85,7	6,6	NA	NA
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Einschränkung der Leberfunktion zu Studienbeginn											
COPERNICUS											
Ja	5	78,8	79,2	0,4	NA	2	78,9	73,3	-6,8	NA	10,71 [-23,71; 45,15]
Nein	99	77,6	85,2	7,5	NA	57	77,7	79,0	1,0	NA	6,30 [3,04; 9,56]
GALILEO											
Ja	3	81,5	90,8	9,3	NA	2	70,6	68,7	-1,8	NA	9,98 [-39,94; 59,91]
Nein	93	79,8	87,1	7,4	NA	63	79,2	82,6	3,7	NA	3,99 [1,27; 6,71]
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Perfusionsstatus zu Studienbeginn											
COPERNICUS											
Nicht durchblutet ^b	32	72,3	82,1	9,1	NA	19	75,8	79,8	2,2	NA	4,52 [-1,58; 10,61]
Durchblutet	72	80,2	86,2	6,3	NA	40	78,7	78,3	0,1	NA	6,66 [2,94; 10,38]
GALILEO											
Nicht durchblutet	14	77,9	83,8	5,9	NA	14	71,8	75,0	3,2	NA	3,58 [-3,54; 10,70]
Durchblutet	82	80,1	87,8	7,7	NA	51	80,8	84,1	3,6	NA	3,94 [1,00; 6,88]
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach geografischer Region											
COPERNICUS											

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

Nordamerika	88	79,5	86,0	6,5	7,10	51	78,9	79,4	0,5	1,18	6,08 [2,65; 9,51]
Restliche Welt	16	68,2	78,9	10,8	10,25	8	72,2	74,8	2,7	2,17	6,66 [-3,93; 17,25]
GALILEO											
Europa	68	81,0	88,6	7,5	6,3	46	79,5	83,7	4,2	2,5	3,82 [0,99; 6,65]
Asien/Pazifikraum	28	76,5	83,8	7,3	0,0	19	76,3	78,3	2,0	-4,8	5,42 [-0,93; 11,78]
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach BCVA zu Studienbeginn											
COPERNICUS											
BCVA ≤20/200	26	76,3	84,7	8,4	8,53	12	83,0	85,2	2,1	2,23	1,90 [-5,12; 8,92]
BCVA >20/200	78	78,3	85,0	6,7	8,33	47	76,8	77,2	0,4	2,12	6,66 [3,07; 10,24]
GALILEO											
BCVA ≤20/200	16	72,3	78,3	6,0	0,0	12	78,9	75,5	-3,4	-7,5	8,01 [-0,53; 16,55]
BCVA >20/200	80	81,2	88,9	7,8	7,8	53	78,5	83,6	5,1	4,0	3,75 [1,09; 6,41]
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Zeitpunkt der ZVV-Diagnosestellung											
COPERNICUS											
Vor ≤2 Monaten	78	78,3	NA	6,7	7,71	47	76,8	NA	0,4	1,05	9,13 [5,15; 13,10]
Vor >2 Monaten	59	77,8	NA	9,5	9,53	41	79,6	NA	-0,8	0,40	0,23 [-5,58; 6,04]
GALILEO											
Vor <2 Monaten	54	79,1	86,9	8,0	NA	34	77,6	82,0	4,23	NA	4,20 [0,20; 8,21]
Vor ≥2 Monaten	42	80,0	87,5	6,8	NA	31	80,4	82,4	2,80	NA	4,38 [0,69; 8,07]
a: Patienten in der Analysepopulation; b: Ein unbestimmbarer Perfusionsstatus wurden als „nicht durchblutet“ betrachtet BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; LS-MWD=Least Squares-Mittelwertdifferenz; MWD=Mittelwertdifferenz; NEI VFQ-25=National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire											

COPERNICUS-Studie

Die Auswirkungen der geografischen Region (Nordamerika vs. restliche Welt) und der BCVA-Kategorie zu Studienbeginn ($\leq 20/200$ vs. $>20/200$) wurden bezüglich dem Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ untersucht. Aufgrund der Tatsache, dass die Patientenzahlen in der Subgruppe „restliche Welt“ (n=28 im FAS) sowie in der BCVA-Kategorie $\leq 20/200$ (n=46 im FAS) relativ klein waren, sollten jegliche Schlussfolgerungen aus der Analyse dieser Stratifizierung mit Vorsicht betrachtet werden.

Nach 24 Wochen zeigte sich im FAS unter den Patienten aus Nordamerika eine größere mittlere Verbesserung der NEI VFQ-25-Gesamtscore als in der Gruppe mit Scheininjektionen (LS-MWD: 7,10 Punkte vs. 1,18 Punkte, siehe Tabelle 4-52). Auch die Patienten mit einer BCVA $>20/200$ zu Studienbeginn verzeichneten unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye eine größere mittlere Verbesserung der NEI VFQ-25-Gesamtscore als die Patienten mit Scheininjektionen (LS-MWD: 8,33 Punkte vs. 2,12 Punkte).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Patienten aus dem PPS waren mit denjenigen aus dem FAS vergleichbar (siehe (9), Tabelle 14.2.2/14, S. 511).

GALILEO-Studie

Die Auswirkungen der geografischen Region (Europa vs. Asien/Pazifikraum) und der BCVA zu Studienbeginn ($\leq 20/200$ vs. $>20/200$) wurden bezüglich dem Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ untersucht. Aufgrund der Tatsache, dass die Patientenzahlen im Asien/Pazifikraum (n=47 im FAS) sowie in der BCVA-Kategorie $\leq 20/200$ (n=28 im FAS) relativ klein waren, sollten jegliche Schlussfolgerungen aus der Analyse dieser Stratifizierung mit Vorsicht betrachtet werden.

Im FAS wurde nach 24 Wochen in den VEGF Trap-Eye-Gruppen unter den europäischen Patienten eine größere Verbesserung der NEI VFQ-25-Gesamtscore ermittelt als in den Gruppen mit Scheininjektionen (LS-MWD: 6,3 Punkte vs. 2,5 Punkte, siehe Tabelle 4-52). Die mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten aus dem Asien/Pazifikraum erfuhren dagegen keine Verbesserung (LS-MWD: 0,0 Punkte), wohingegen sich die NEI VFQ-25-Gesamtscore bei den Patienten mit Scheininjektion deutlich verschlechterte (LS-MWD: -4,8 Punkte).

Die nach BCVA zu Studienbeginn stratifizierte Subgruppenanalyse zeigte generell eine größere Verbesserung der NEI VFQ-25-Gesamtscore bei den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten als bei den Patienten mit Scheininjektionen. Die Verbesserung betrug bei Patienten mit einer BCVA $>20/200$ im Mittel 7,8 Punkte unter VEGF Trap-Eye im Vergleich zu lediglich 4,0 Punkten in der Gruppe mit Scheininjektionen (jeweils LS-MWD, siehe Tabelle 4-52). Bei den Patienten mit einer BCVA $\leq 20/200$ stellte sich unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye keine ersichtliche Verbesserung ein (LS-MWD: 0,0 Punkte), wohingegen sich die NEI VFQ-25-Gesamtscore bei den Patienten mit Scheininjektion erheblich verschlechterte (LS-MWD: -7,5 Punkte).

Die Behandlungseffekte waren innerhalb der Strata konsistent (interaktionsbasierte Analyse, siehe (6), Tabelle 14.2.2.2/13, S.1132ff.).

Die Ergebnisse weiterer Subgruppenanalysen (in Subgruppen mit mindestens 10% der Gesamtpopulation) waren sowohl für die Patienten aus dem FAS als auch dem PPS mittels LOCF-Methode und mittels beobachteter Werte qualitativ mit denjenigen aus der Gesamtpopulation konsistent und zeigten generell eine substantiell größere Verbesserung der NEI VFQ-25-Gesamtscore bei den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten als bei den Patienten mit Scheininjektion.

Sowohl in der Subgruppe der weiblichen als auch der asiatischen Patienten wurden größere Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt als in der Gesamtpopulation (Behandlungsunterschied 4,2 Punkte; 95% KI: [1,7; 6,8], siehe Tabelle 4-52). Bei den Frauen betrug der Behandlungsunterschied 8,13 Punkte (95% KI: [4,15; 12,11], siehe (6), Tabelle 14.2.2.1/32, S. 923), und bei den asiatischen Patienten 7,14 Punkte (95% KI: [0,24; 14,05], siehe (6), Tabelle 14.2.2.1/32, S. 925).

Die Ergebnisse für die Subgruppenanalysen anhand des PPS waren mit denjenigen anhand des FAS vergleichbar (siehe (6), Tabelle 14.2.2.1/33, S. 943ff [LOCF] und Tabelle 14.2.2.1/39, S. 994ff [beobachtete Werte]).

CRUISE-Studie

Die zur Verfügung stehende Publikation zur CRUISE-Studie beschreibt für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ keine Subgruppenanalysen (12, 13).

Subgruppenanalysen – „Inzidenz unerwünschter Ereignisse“

COPERNICUS-Studie

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Patienten mit jeglichen TEAEs entsprachen denjenigen der Gesamtpopulation. Tabellarische Zusammenfassungen dieser Ergebnisse befinden sich in folgenden Tabellen des COPERNICUS-CSR nach 100 Wochen (11): Geschlecht (Tabelle 14.3.1/29.2, S. 918), Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre [Tabelle 14.3.1/29.1, S. 889]), Abstammung (weiß vs. schwarz/afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere [Tabelle 14.3.1/29.3, S. 942]), Ethnizität (nicht lateinamerikanisch vs. lateinamerikanisch [Tabelle 14.3.1/29.4, S. 967]), Einschränkung der Nierenfunktion (normal vs. leicht vs. mittel vs. schwerwiegend [Tabelle 14.3.1/29.5, S. 987]), Einschränkung der Leberfunktion (Tabelle 14.3.1/29.6, S. 1018), *Diabetes mellitus* in der Anamnese (Tabelle 14.3.1/29.7, S. 1038), Katarakt (14.3.1/29.8, S. 1063), Hypertonie (Tabelle 14.3.1/29.9, S. 1087), zerebrovaskuläres Ereignis/Schlaganfall (Tabelle 14.3.1/29.10, S. 1111), Myokardinfarkt (Tabelle 14.3.1/29.11, S. 1133) und Proteinurie (14.3.1/29.12, S. 1156).

Auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Patienten mit okularen TEAEs entsprachen denjenigen der Gesamtpopulation. Strata mit geringfügigen Unterschieden zeigten keine Trends und wurden nicht als klinisch relevant betrachtet (11), S. 96).

Für die Subgruppenanalysen der Patienten mit nicht-okularen TEAEs wurden ebenfalls mit der Gesamtpopulation vergleichbare Inzidenzen ermittelt. Abweichend davon bestanden folgende Ausnahmen: Zwischen Studienbeginn und Woche 100 wurde eine höhere Inzidenz nicht-okularer TEAEs in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN gegenüber der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe bei den Patienten im Alter zwischen ≥ 65 und ≤ 75 Jahren (85,0% vs. 64,7%) und bei den Patienten ohne Hypertonie in der Patientengeschichte (90,9% vs. 73,3%) dokumentiert (11); Tabelle 14.3.2/37d, S. 3315 sowie Tabelle 14.3.2/45d, S. 3555.

GALILEO-Studie

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die GALILEO-Studie befinden sich im GALILEO-CSR nach 76 Wochen (8), dort in den Tabellen 14.3.1/78 (S. 1654ff) für jegliche TEAEs, 14.3.1/79 (S. 1796ff) für okulare TEAEs und 14.3.1/81 (S. 1887ff) für nicht-okulare TEAEs.

Die Inzidenz jeglicher TEAEs in den Subgruppen war mit derjenigen der Gesamtpopulation qualitativ vergleichbar, und in sämtlichen Subgruppen wurden für ähnliche Patientenanteile in beiden Behandlungsarmen TEAEs berichtet.

Eine mögliche Ausnahme wurde bei asiatischen Patienten festgestellt, von denen mehr Patienten in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN (86,7%) an TEAEs litten als in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe (80,8%). Dieser Unterschied resultierte hauptsächlich aus den SOCs „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (Gruppe mit Scheininjektionen/PRN: 20,0%; VEGF Trap-Eye-Gruppe: 7,7%), „Erkrankungen des Nervensystems“ (Gruppe mit Scheininjektionen/PRN: 26,7%; VEGF Trap-Eye-Gruppe: 7,7%) und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (Gruppe mit Scheininjektionen/PRN: 13,3%; VEGF Trap-Eye-Gruppe: 0%). Aufgrund der geringen Zahl an Patienten asiatischer Abstammung (41 Patienten im SAF) stellen diese Unterschiede mit hoher Wahrscheinlichkeit keine klinisch validen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der asiatischen Population dar.

Die Inzidenz okulärer TEAEs in den Subgruppen war mit derjenigen der Gesamtpopulation qualitativ vergleichbar, und in sämtlichen Subgruppen wurden für ähnliche Patientenanteile in beiden Behandlungsarmen TEAEs berichtet.

Auch die Inzidenz nicht-okularer TEAEs in den Subgruppen war mit derjenigen der Gesamtpopulation qualitativ vergleichbar, und in sämtlichen Subgruppen wurden für ähnliche Patientenanteile in beiden Behandlungsarmen TEAEs berichtet.

Eine mögliche Ausnahme wurde bei asiatischen Patienten festgestellt, von denen bei mehr Patienten in der Gruppe mit Scheininjektionen/PRN (60,0%) nicht-okulare TEAEs auftraten als in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe (34,6%). Aufgrund der geringen Zahl an Patienten

asiatischer Abstammung (41 Patienten im SAF) stellen diese Unterschiede mit hoher Wahrscheinlichkeit keine klinisch validen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der asiatischen Population dar.

Aufgrund der geringen Patientenzahl mit schwerwiegenden okularen TEAEs (siehe (8), Tabelle 14.3.1/83, S. 2005ff) und nicht-okularen TEAEs (Tabelle 14.3.1/85, S. 2033ff) lassen sich keine relevanten Schlussfolgerungen aus den Subgruppenanalysen bezüglich schwerwiegender okulärer TEAEs ziehen.

Insgesamt bestanden keine Bedenken oder Hinweise auf bestehende Trends zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit.

CRUISE-Studie

Aus den vorliegenden Publikationen der CRUISE-Studie geht nicht hervor, ob bezüglich der Sicherheitsparameter Subgruppenanalysen durchgeführt wurden. Dahingehende Ergebnisse sind nicht publiziert (12, 13).

4.3.1.3.1.6.2 Subgruppen aus der integrierten AnalyseTabelle 4-53: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ – integrierte Analyse

	VEGF Trap-Eye 2Q4		Scheininjektion		VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Unterschied (%) [95% KI] ^b , p-Wert ^c
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter					
<65 Jahre	105	74 (70,5)	60	14 (23,3)	47,0 [33,3; 60,6], p<0,0001
≥ 65 bis <75 Jahre	74	36 (48,7)	40	6 (15,0)	33,7 [17,6; 49,7], p=0,0004
≥ 75 Jahre	38	21 (55,3)	41	4 (9,8)	47,6 [29,0; 66,2], p<0,0001
Gesamt	217	131 (60,4)	141	24 (17,0)	42,9 [33,9; 52,0], p<0,0001
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht					
Männlich	127	80 (63,0)	75	18 (24,0)	39,3 [26,4; 52,1], p<0,0001
Weiblich	90	51 (56,7)	66	6 (9,1)	47,4 [34,8; 59,9], p<0,0001
Gesamt	217	131 (60,4)	141	24 (17,0)	42,9 [33,8; 51,9], p<0,0001
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung					
Weiß	162	101 (62,4)	108	20 (18,5)	43,8 [33,4; 54,3], p<0,0001
Asiatisch	33	19 (57,6)	17	2 (11,8)	48,8 [26,0; 71,5], p=0,0011
Gesamt	195	120 (61,5)	125	22 (17,6)	44,5 [35,0; 54,1], p<0,0001
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Einschränkung der Nierenfunktion zu Studienbeginn					
Normal	117	83 (70,9)	69	18 (26,1)	45,0 [31,7; 58,2], p<0,0001
Leicht	75	39 (52,0)	41	3 (7,3)	44,4 [30,3; 58,6], p<0,0001
Mittel bis schwer	23	7 (30,4)	28	3 (10,7)	18,6 [-4,6; 41,7], p=0,1088
Gesamt	215	219 (60,0)	138	24 (17,4)	40,9 [31,8; 49,9], p<0,0001
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Perfusionsstatus zu Studienbeginn					
Nicht durchblutet	51	30 (58,8)	37	2 (5,4)	54,5 [39,1; 70,0], p<0,0001
Durchblutet	166	101 (60,8)	104	22 (21,2)	39,6 [28,7; 50,5], p<0,0001
Gesamt	217	131 (60,4)	141	24 (17,0)	43,3 [34,3; 52,3], p<0,0001
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach BCVA zu Studienbeginn					
BCVA $\leq 20/200$	37	27 (73,0)	26	6 (23,1)	49,9 [27,7; 72,1], p=0,0001
BCVA $> 20/200$	180	104 (57,8)	115	18 (15,7)	42,2 [32,4; 52,0], p<0,0001
Gesamt	217	131 (60,4)	141	24 (17,0)	43,6 [34,6; 52,6], p<0,0001
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Zeitpunkt der ZVV-Diagnosestellung					
Vor <2 Monaten	119	84 (70,6)	87	15 (17,2)	53,2 [41,6; 64,8], p<0,0001
Vor ≥ 2 Monaten	95	44 (46,3)	54	9 (16,7)	31,5 [17,6; 45,3], p=0,0001

	VEGF Trap-Eye 2Q4		Scheininjektion		VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. Scheininjektion
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Unterschied (%) [95% KI] ^b , p-Wert ^c
Gesamt	214	128 (59,8)	141	24 (17,0)	44,4 [35,5; 53,3], p<0,0001
<p>a: Anzahl Patienten in der Auswertung</p> <p>b: COPERNICUS: Unterschied (VEGF Trap-Eye minus Scheininjektion) und KI berechnet mittels <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Methode ohne Adjustierung; GALILEO: Unterschied berechnet mittels eines zu Studienbeginn nach geografischer Region und BCVA adjustierten <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Gewichtungsschemas, KI berechnet mittels Normalenapproximation.</p> <p>c: Cochran-Mantel-Haenszel-Test, kontrolliert nach Studie und jede Subgruppe</p> <p>d: Ein unbestimmbarer Perfusionsstatus wurden als „nicht durchblutet“ betrachtet</p> <p>KI=Konfidenzintervall</p>					

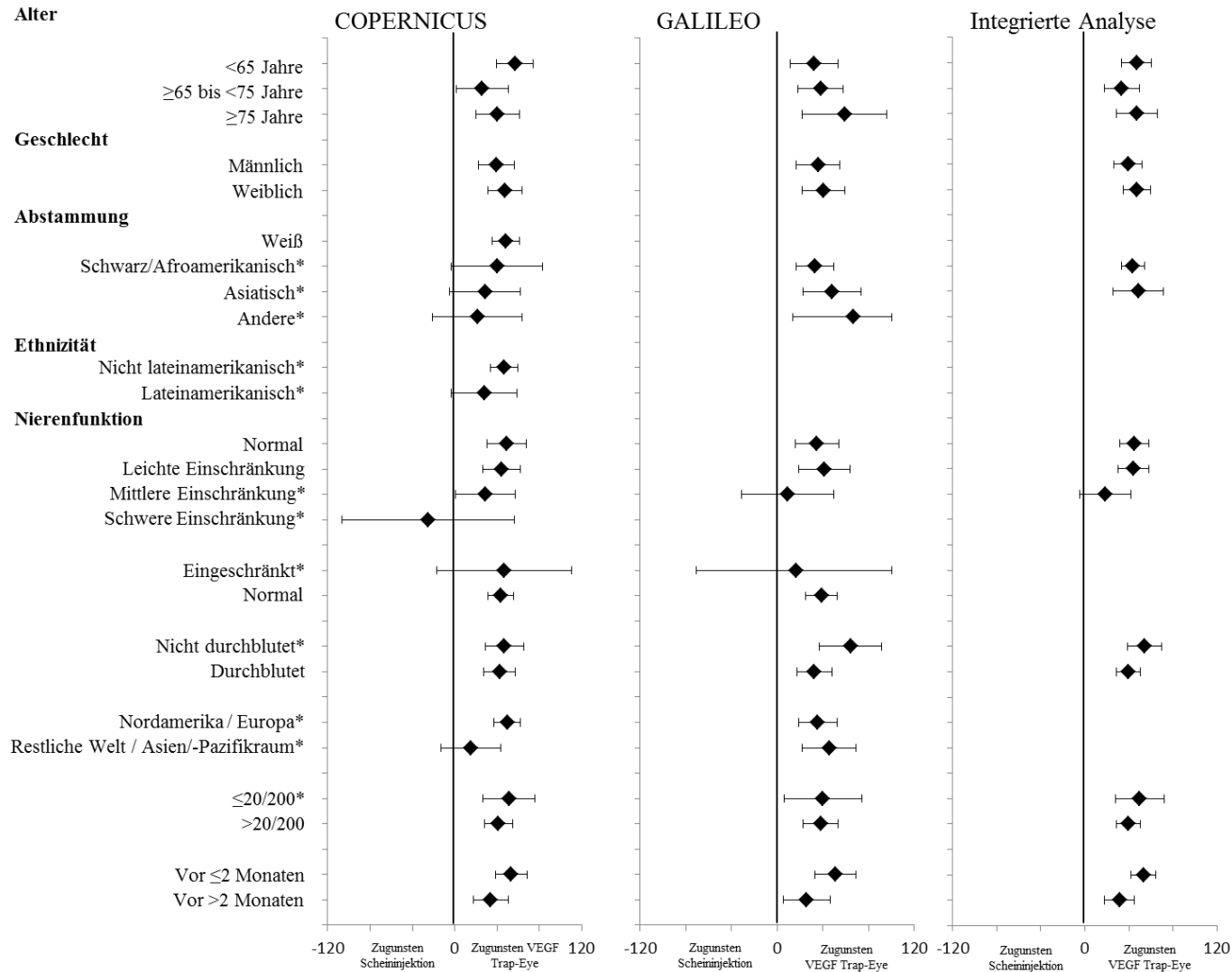


Abbildung 17: Forest-Plots zu den Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“. Die mit * markierten Subgruppenanalysen verfügten nur über wenige Patienten und sind mit Vorsicht zu interpretieren.

	VEGF Trap-Eye 2Q4				Scheininjektion				Unterschied
	N ^a	Studienbeginn (MW)	Woche 24		N ^a	Studienbeginn (MW)	Woche 24		VEGF Trap Eye vs. Scheininjektion Punktschätzer [95% KI], p-Wert
			LS-MWD	MWD			LS-MWD	MWD	
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter									
<65 Jahre	105	52,7	22,0	19,6	60	52,1	3,6	1,1	18,5 [14,1; 22,9], p<0,0001
≥65 bis <75 Jahre	74	51,7	17,6	15,9	40	49,7	3,7	2,2	13,9 [8,6; 19,2], p<0,0001
≥75 Jahre	38	50,9	18,9	15,8	41	46,9	-3,0	-5,5	21,9 [15,7; 28,0], p<0,0001
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht									
Männlich	127	51,5	21,1	18,6	75	54,0	2,0	4,7	16,4 [12,5; 20,4], p<0,0001
Weiblich	90	52,8	18,6	16,3	66	45,2	-1,51	-3,3	20,1 [15,7; 24,5], p<0,0001
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung									
Weiß	162	51,8	20,8	18,7	108	50,4	2,3	0,1	18,5 [15,1; 21,9], p<0,0001
Asiatisch	33	52,9	15,0	14,0	17	52,1	-3,4	-4,0	18,4 [10,2; 26,5], p<0,0001
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach Einschränkung der Nierenfunktion zu Studienbeginn									
Normal	117	53,0	22,5	20,0	69	52,6	5,7	3,1	16,8 [12,7; 20,9], p<0,0001
Leicht	75	50,5	17,8	15,6	41	48,8	-3,4	-5,6	21,2 [15,9; 26,4], p<0,0001
Mittel bis schwer	23	51,4	15,2	12,1	28	45,8	0,9	-1,5	14,3 [6,7; 22,0], p=0,0002
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach Perfusionsstatus zu Studienbeginn									
Nicht durchblutet ^b	51	42,7	20,2	18,3	37	44,0	-2,3	-4,1	22,4 [16,5; 28,4], p<0,0001
Durchblutet	166	54,9	19,9	17,5	104	52,0	3,1	0,8	16,8 [13,4; 20,2], p<0,0001
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach BCVA zu Studienbeginn									
BCVA ≤20/200	37	27,8	24,4	24,2	26	26,9	3,0	2,9	21,4 [14,4; 28,4], p<0,0001
BCVA >20/200	180	57,0	16,4	16,3	115	55,1	-1,2	-1,2	17,6 [14,3; 20,9], p<0,0001
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen, stratifiziert nach Zeitpunkt der ZVV-Diagnosestellung									
Vor <2 Monaten	119	50,8	22,0	20,2	87	50,3	-0,5	-2,6	22,4 [18,6; 26,3], p<0,0001
Vor ≥2 Monaten	95	53,4	16,7	14,4	54	49,2	4,5	3,0	12,2 [7,5; 16,8], p<0,0001

a: Patienten in der Analysepopulation

b: Ein unbestimmbarer Perfusionsstatus wurden als „nicht durchblutet“ betrachtet

LS-MWD=*Least Squares*-Mittelwertdifferenz; MWD=Mittelwertdifferenz; NA=nicht verfügbar; ZVV= retinaler Zentralvenenverschluss

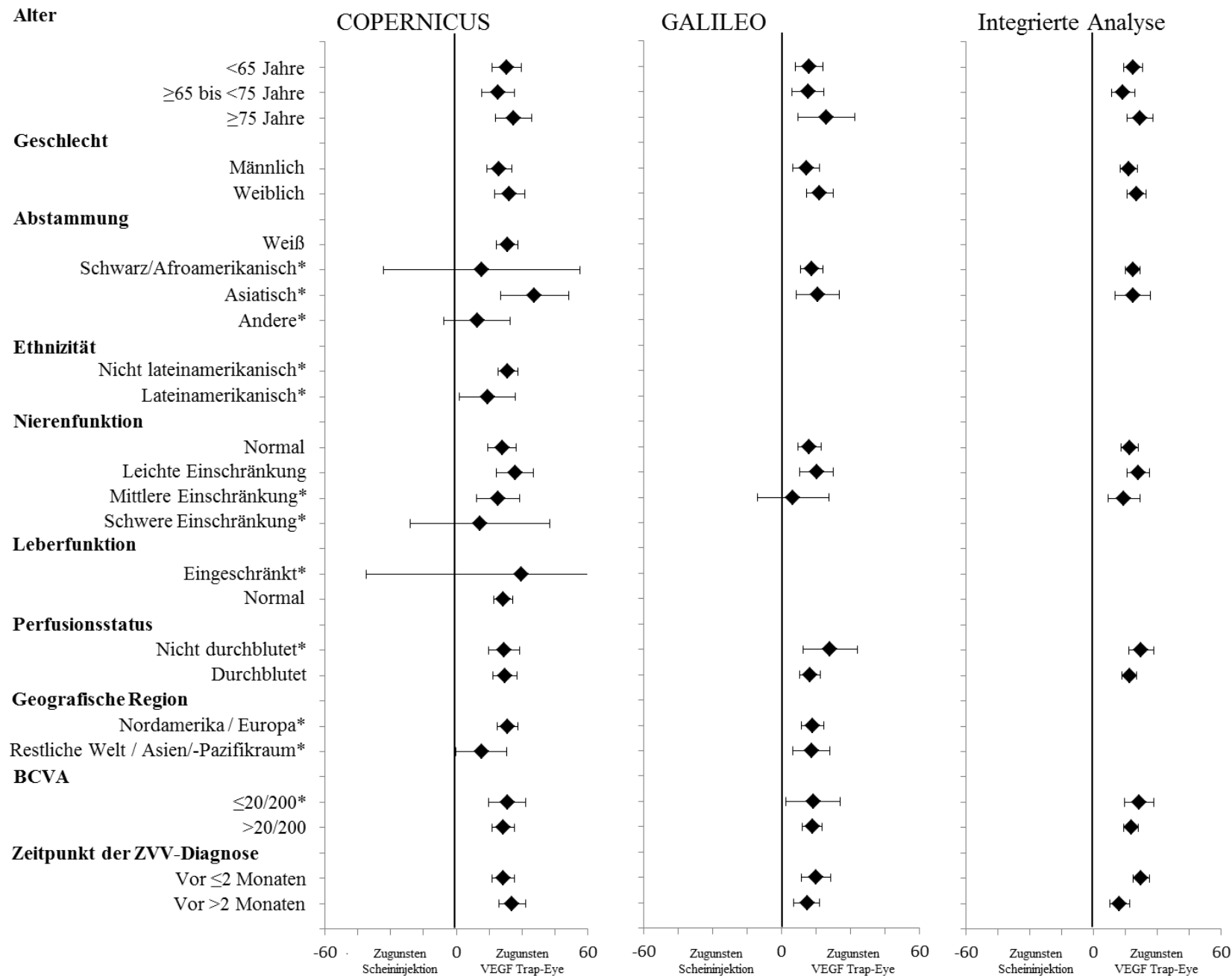


Abbildung 18: Forest-Plots zu den Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“. Die Spanne der Abszisse wurde auf -60 bis +60 Einheiten beschränkt, um die Lesbarkeit der Daten zu gewährleisten. Die mit * markierten Subgruppenanalysen verfügten nur über wenige Patienten und sind mit Vorsicht zu interpretieren.

	VEGF Trap-Eye 2Q4				Scheininjektion				Unterschied
	N ^a	Studienbeginn (MW [SD])	Woche 24		N ^a	Studienbeginn (MW [SD])	Woche 24		VEGF Trap Eye vs. Scheininjektion
			MW [SD]	MWD [SD]			MW [SD]	MWD [SD]	Punktschätzer [95% KI], p-Wert
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter									
<65 Jahre	98	79,4 (13,9)	87,6 (10,2)	7,8 (12,1)	53	77,4 (16,5)	81,4 (15,2)	3,7 (9,9)	4,91 [1,80; 8,02], p=0,0021
≥65 bis <75 Jahre	68	77,9 (16,3)	85,0 (14,2)	7,3 (9,6)	36	79,4 (15,2)	80,5 (16,4)	1,8 (11,7)	5,22 [1,42; 9,01], p=0,0073
≥75 Jahre	34	78,2 (13,6)	83,3 (12,8)	6,0 (10,1)	36	78,6 (13,2)	79,5 (13,2)	0,4 (7,4)	5,31 [0,93; 9,69], p=0,0177
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht									
Männlich	118	79,3 (14,4)	86,7 (11,3)	6,86 (11,8)	65	81,0 (13,0)	84,3 (10,8)	4,0 (10,5)	2,95 [0,16; 5,74], p=0,0384
Weiblich	82	77,9 (15,0)	85,0 (13,4)	8,0 (9,6)	60	75,3 (17,0)	76,6 (17,7)	0,22 (8,7)	7,92 [4,84; 11,0], p<0,0001
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung									
Weiß	147	80,3 (14,2)	86,9 (12,6)	6,6 (10,2)	94	79,4 (14,8)	82,2 (13,7)	2,7 (10,0)	4,36 [1,98; 6,74], p=0,0004
Asiatisch	31	74,3 (13,9)	82,5 (10,8)	7,4 (12,9)	17	74,9 (13,5)	76,7 (16,5)	1,76 (8,2)	5,80 [0,38; 11,22], p=0,0362
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Einschränkung der Nierenfunktion zu Studienbeginn									
Normal	109	79,0 (14,7)	87,6 (10,8)	8,4 (11,8)	61	78,0 (16,4)	81,9 (15,0)	4,4 (11,4)	4,70 [1,78; 7,61], p=0,0017
Leicht	70	77,9 (15,2)	83,7 (13,3)	6,0 (10,1)	36	78,5 (14,3)	80,1 (14,1)	0,44 (7,2)	4,93 [1,20; 8,66], p=0,0097
Mittel bis schwer	19	78,5 (13,1)	84,7 (14,8)	6,2 (9,4)	25	77,8 (14,2)	77,1 (16,4)	-0,4 (8,1)	7,32 [1,73; 12,91], p=0,0105
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Perfusionsstatus zu Studienbeginn									
Nicht durchblutet ^b	46	73,9 (16,9)	82,6 (12,5)	8,2 (13,8)	33	74,3 (15,1)	77,8 (14,2)	2,6 (9,5)	5,75 [1,57; 9,93], p=0,0072
Durchblutet	154	80,2 (13,6)	87,0 (12,0)	7,1 (10,0)	92	79,8 (15,0)	81,6 (15,1)	2,1 (10,0)	5,17 [2,75; 7,58], p<0,0001
Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach BCVA zu Studienbeginn									
BCVA ≤20/200	35	75,2 (17,9)	81,7 (12,8)	7,3 (15,5)	21	76,6 (15,7)	79,0 (14,8)	-1,5 (7,8)	6,87 [1,82; 11,92], p=0,0078
BCVA >20/200	165	79,4 (13,9)	86,9 (11,9)	7,3 (9,8)	104	78,7 (15,1)	80,9 (15,0)	3,0 (10,1)	4,99 [2,70; 7,28], p<0,0001

Veränderung der Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Zeitpunkt der ZVV-Diagnosestellung									
Vor <2 Monaten	113	78,0 (15,4)	87,1 (11,0)	8,7 (11,1)	76	78,5 (15,2)	80,2 (16,7)	1,5 (10,0)	7,28 [4,58; 9,98], p<0,0001
Vor ≥2 Monaten	86	79,2 (13,8)	84,6 (13,6)	5,5 (10,5)	49	78,1 (15,3)	81,1 (11,9)	3,35 (9,5)	2,66 [-0,60; 5,91], p=0,1097
a: Patienten in der Analysepopulation nach 24 Wochen									
b: Ein unbestimmbarer Perfusionsstatus wurden als „nicht durchblutet“ betrachtet									
LS-MD= <i>Least Squares</i> -Mittelwertdifferenz; MD=Mittelwertdifferenz									

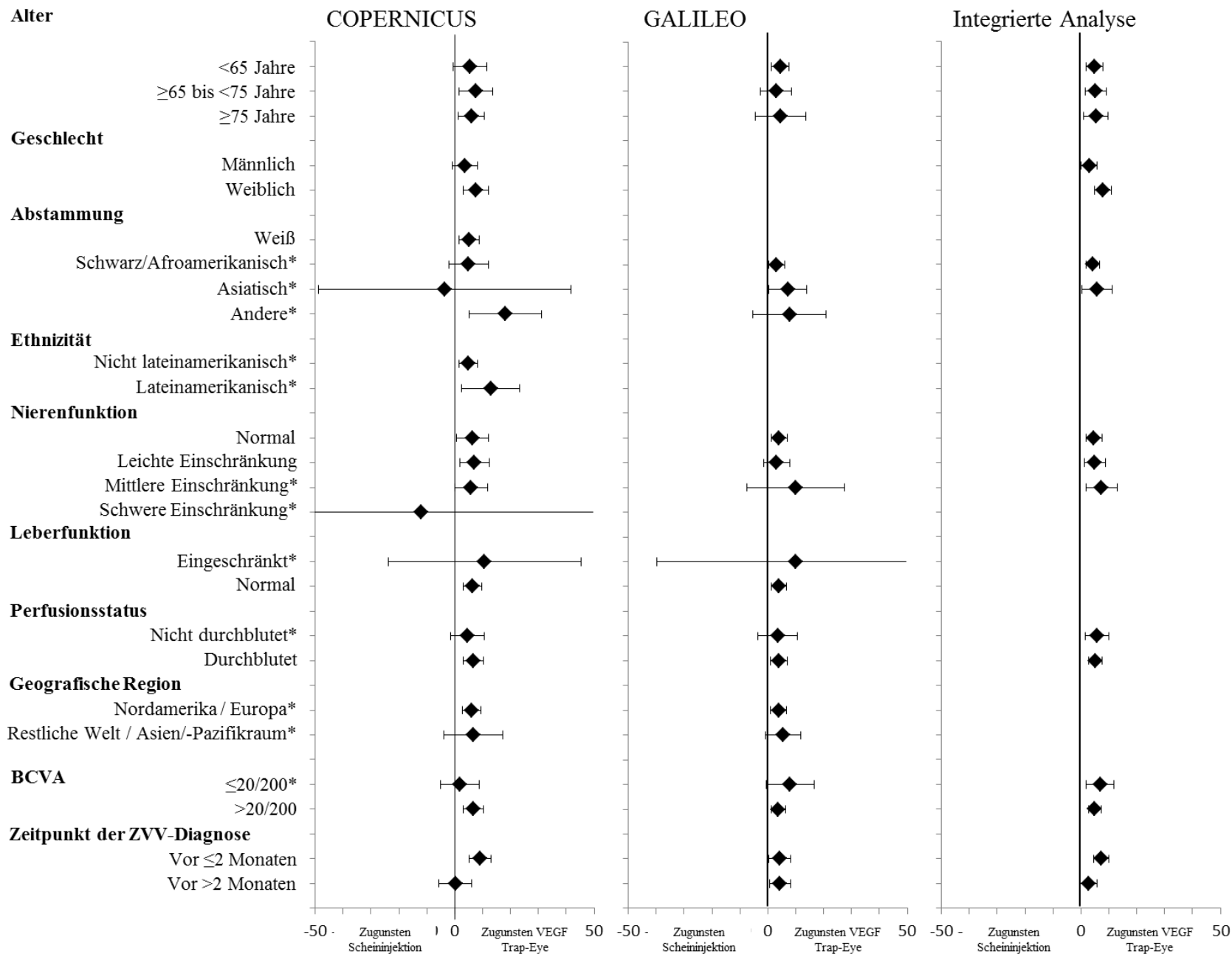


Abbildung 19: Forest-Plots zu den Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“. Die Spanne der Abszisse wurde auf -50 bis +50 Punkte beschränkt, um die Lesbarkeit der Daten zu gewährleisten. Die mit * markierten Subgruppenanalysen verfügten nur über wenige Patienten und sind mit Vorsicht zu interpretieren.

Tabelle 4-54: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Geschlecht

	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion	Gesamt
Patientenzahl mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)
Männliche Patienten	N=128	N=76	N=204
Jegliches TEAE	96 (75,0)	59 (77,6)	155 (76,0)
Medikamentenbedingt	8 (6,3)	4 (5,3)	12 (5,9)
Injektionsbedingt	43 (33,6)	17 (22,4)	60 (29,4)
Prozedurbedingt	13 (10,2)	3 (3,9)	16 (7,8)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	3 (2,3)	9 (11,8)	12 (5,9)
Jegliches nicht-okulare TEAE	57 (44,5)	36 (37,4)	93 (45,6)
Medikamentenbedingt	0	1 (1,3)	1 (0,5)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	4 (3,1)	0	4 (2,0)
Jegliches okulare TEAE^a	79 (61,7)	46 (60,5)	125 (61,3)
Medikamentenbedingt ^a	8 (6,3)	3 (3,9)	11 (5,4)
Injektionsbedingt ^a	43 (33,6)	17 (22,4)	60 (29,4)
Prozedurbedingt ^a	11 (8,6)	3 (3,9)	14 (6,9)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	41 (32,0)	25 (32,9)	66 (32,4)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	2 (1,6)	9 (11,8)	11 (5,4)
Jeglicher Todesfall^b	0	0	0
Jegliches SUE	12 (9,4)	16 (21,1)	28 (13,7)
Medikamentenbedingt	3 (2,3)	1 (1,3)	4 (2,0)
Injektionsbedingt	1 (0,8)	1 (1,3)	2 (1,0)
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	3 (2,3)	3 (3,9)	6 (2,9)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	3 (2,3)	6 (7,9)	9 (4,4)
Weibliche Patienten	N=90	N=66	N=156
Jegliches TEAE	68 (75,6)	56 (84,8)	124 (79,5)
Medikamentenbedingt	4 (4,4)	5 (7,6)	9 (5,8)
Injektionsbedingt	26 (28,9)	15 (22,7)	41 (26,3)
Prozedurbedingt	9 (10,0)	10 (15,2)	19 (12,2)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	1 (1,1)	2 (3,0)	3 (1,9)
Jegliches nicht-okulare TEAE	48 (53,3)	37 (56,1)	85 (54,5)
Medikamentenbedingt	1 (1,1)	1 (1,5)	2 (1,3)

Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	3 (3,3)	2 (3,0)	5 (3,2)
Jegliches okulare TEAE^a	50 (55,6)	47 (71,2)	97 (62,2)
Medikamentenbedingt ^a	3 (3,3)	4 (6,1)	7 (4,5)
Injektionsbedingt ^a	26 (28,9)	15 (22,7)	41 (26,3)
Prozedurbedingt ^a	5 (5,6)	9 (13,6)	14 (9,0)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	23 (25,6)	24 (36,4)	47 (30,1)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	1 (1,1)	2 (3,0)	3 (1,9)
Jeglicher Todesfall^b	0	1 (1,5)	1 (0,6)
Jegliches SUE	7 (7,8)	10 (15,2)	17 (10,9)
Medikamentenbedingt	0	1 (1,5)	1 (0,6)
Injektionsbedingt	1 (1,1)	0	1 (0,6)
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	0	2 (3,0)	2 (1,3)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	1 (1,1)	1 (1,1)	2 (1,3)
a: Ereignis betraf das Studienauge			
b: Das Ereignis wurde nur einmal gezählt, wenn ein SUE zum Tod führte oder bei tödlichen Folgen eines UEs			
SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE=behandlungsbedingtes UE (engl. <i>treatment-emergent adverse event</i>); UE=unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-55: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Alter

	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion	Gesamt
Patientenzahl mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)
<65 Jahre alt	N=106	N=60	N=166
Jegliches TEAE	73 (68,9)	46 (76,7)	119 (71,7)
Medikamentenbedingt	6 (5,7)	4 (6,7)	10 (6,0)
Injektionsbedingt	34 (32,1)	13 (21,7)	47 (28,3)
Prozedurbedingt	9 (8,5)	5 (8,3)	14 (8,4)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	0	3 (5,0)	3 (1,8)
Jegliches nicht-okulare TEAE	46 (43,4)	26 (43,3)	72 (43,4)
Medikamentenbedingt	1 (0,9)	1 (1,7)	2 (1,2)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	2 (1,9)	1 (1,7)	3 (1,8)
Jegliches okulare TEAE^a	58 (54,7)	38 (63,3)	96 (57,8)

Medikamentenbedingt ^a	5 (4,7)	3 (5,0)	8 (4,8)
Injektionsbedingt ^a	34 (32,1)	13 (21,7)	47 (28,3)
Prozedurbedingt ^a	7 (6,6)	4 (6,7)	11 (6,6)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	31 (29,2)	21 (35,0)	52 (31,3)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	0	3 (5,0)	3 (1,8)
Jeglicher Todesfall^b	0	1 (1,7)	1 (0,6)
Jegliches SUE	8 (7,5)	10 (16,7)	18 (10,8)
Medikamentenbedingt	1 (0,9)	1 (1,7)	2 (1,2)
Injektionsbedingt	2 (1,9)	1 (1,7)	3 (1,8)
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	2 (1,9)	2 (3,3)	4 (2,4)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	0	2 (3,3)	2 (1,2)
≥65 bis <75 Jahre alt	N=74	N=41	N=115
Jegliches TEAE	57 (77,0)	36 (87,0)	93 (80,9)
Medikamentenbedingt	6 (8,1)	4 (9,8)	10 (8,7)
Injektionsbedingt	24 (32,4)	13 (31,7)	37 (32,2)
Prozedurbedingt	10 (13,5)	4 (9,8)	14 (12,2)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	3 (4,1)	4 (9,8)	7 (6,1)
Jegliches nicht-okulare TEAE	35 (47,3)	27 (65,9)	62 (53,9)
Medikamentenbedingt	0	1 (2,4)	1 (0,9)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	5 (6,8)	0	5 (4,3)
Jegliches okulare TEAE^a	44 (59,5)	27 (65,9)	71 (61,7)
Medikamentenbedingt ^a	6 (8,1)	3 (7,3)	9 (7,8)
Injektionsbedingt ^a	24 (32,4)	13 (31,7)	37 (32,2)
Prozedurbedingt ^a	7 (9,5)	4 (9,8)	11 (9,6)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	22 (29,7)	14 (34,1)	36 (31,3)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	3 (4,1)	4 (9,8)	7 (6,1)
Jeglicher Todesfall^b	0	0	0
Jegliches SUE	6 (8,1)	7 (17,1)	13 (11,3)
Medikamentenbedingt	2 (2,7)	1 (2,4)	3 (2,6)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	1 (1,4)	2 (4,9)	3 (2,6)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	3 (4,1)	2 (4,9)	5 (4,3)
≥75 Jahre alt	N=38	N=41	N=79

Jegliches TEAE	34 (89,5)	33 (80,5)	67 (84,8)
Medikamentenbedingt	0	1 (2,4)	1 (1,3)
Injektionsbedingt	11 (28,9)	6 (14,6)	17 (21,5)
Prozedurbedingt	3 (7,9)	4 (9,8)	7 (8,9)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	1 (2,6)	4 (9,8)	5 (6,3)
Jegliches nicht-okulare TEAE	24 (63,2)	20 (48,8)	44 (55,7)
Medikamentenbedingt	0	0	0
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingt	0	1 (2,4)	1 (1,3)
Jegliches okulare TEAE^a	27 (71,1)	28 (68,3)	55 (69,6)
Medikamentenbedingt ^a	0	1 (2,4)	1 (1,3)
Injektionsbedingt ^a	11 (28,9)	6 (14,6)	17 (21,5)
Prozedurbedingt ^a	2 (5,3)	4 (9,8)	6 (7,6)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	11 (28,9)	14 (34,1)	25 (31,6)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	0	4 (9,8)	4 (5,1)
Jeglicher Todesfall^b	0	0	0
Jegliches SUE	5 (13,2)	9 (22,0)	14 (17,7)
Medikamentenbedingt	0	0	0
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	0	1 (2,4)	1 (1,3)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	1 (2,6)	3 (7,3)	4 (5,1)
a: Ereignis betraf das Studienauge			
b: Das Ereignis wurde nur einmal gezählt, wenn ein SUE zum Tod führte oder bei tödlichen Folgen eines UEs			
SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE=behandlungsbedingtes UE (engl. <i>treatment-emergent adverse event</i>); UE=unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-56: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Abstammung

	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion	Gesamt
Patientenzahl mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)
Weißer Patienten	N=163	N=109	N=272
Jegliches TEAE	132 (81,0)	88 (80,7)	220 (80,9)
Medikamentenbedingt	9 (5,5)	6 (5,5)	15 (5,5)
Injektionsbedingt	59 (36,2)	30 (27,5)	89 (32,7)
Prozedurbedingt	20 (12,3)	12 (11,0)	32 (11,8)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	3 (1,8)	7 (6,4)	10 (3,7)
Jegliches nicht-okulare TEAE	84 (51,5)	57 (52,3)	141 (51,8)
Medikamentenbedingt	0	1 (0,9)	1 (0,4)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	5 (3,1)	2 (1,8)	7 (2,6)
Jegliches okulare TEAE^a	105 (64,4)	72 (66,1)	177 (65,1)
Medikamentenbedingt ^a	9 (5,5)	5 (4,6)	14 (5,1)
Injektionsbedingt ^a	59 (36,2)	30 (27,5)	89 (32,7)
Prozedurbedingt ^a	16 (9,8)	11 (10,1)	27 (9,9)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	53 (32,5)	41 (37,6)	94 (34,6)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	2 (1,2)	7 (6,4)	9 (3,3)
Jeglicher Todesfall^b	0	0	0
Jegliches SUE	15 (9,2)	22 (20,2)	37 (13,6)
Medikamentenbedingt	2 (1,2)	1 (0,9)	3 (1,1)
Injektionsbedingt	2 (1,2)	1 (0,9)	3 (1,1)
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	3 (1,8)	4 (3,7)	7 (2,6)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	3 (1,8)	7 (6,4)	10 (3,7)
Asiatische Patienten	N=33	N=17	N=50
Jegliches TEAE	15 (4,5)	13 (76,5)	28 (56,0)
Medikamentenbedingt	2 (6,1)	1 (5,9)	3 (6,0)
Injektionsbedingt	5 (15,2)	0	5 (10,0)
Prozedurbedingt	2 (6,1)	1 (5,9)	3 (6,0)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	1 (3,0)	4 (23,5)	5 (10,0)
Jegliches nicht-okulare TEAE	9 (27,3)	8 (47,1)	17 (34,0)
Medikamentenbedingt	1 (3,0)	0	1 (2,0)

Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingt	2 (6,1)	0	2 (4,0)
Jegliches okulare TEAE^a	10 (30,3)	10 (58,8)	20 (40,0)
Medikamentenbedingt ^a	1 (3,0)	1 (5,9)	2 (4,0)
Injektionsbedingt ^a	5 (15,2)	0	5 (10,0)
Prozedurbedingt ^a	0	1 (5,9)	1 (2,0)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	5 (15,2)	4 (23,5)	9 (18,0)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	1 (3,0)	4 (23,5)	5 (10,0)
Jeglicher Todesfall^b	0	0	0
Jegliches SUE	3 (9,1)	1 (5,9)	4 (8,0)
Medikamentenbedingt	1 (3,0)	0	1 (2,0)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	0	0	0
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	1 (3,0)	0	1 (2,0)
<p>a: Ereignis betraf das Studienauge</p> <p>b: Das Ereignis wurde nur einmal gezählt, wenn ein SUE zum Tod führte oder bei tödlichen Folgen eines UEs</p> <p>SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE=behandlungsbedingtes UE (engl. <i>treatment-emergent adverse event</i>); UE=unerwünschtes Ereignis</p>			

Tabelle 4-57: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Einschränkung der Nierenfunktion

	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion	Gesamt
Patientenzahl mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)
Normale Nierenfunktion	N=118	N=69	N=187
Jegliches TEAE	88 (74,6)	54 (78,3)	142 (75,9)
Medikamentenbedingt	5 (4,2)	4 (5,8)	9 (4,8)
Injektionsbedingt	40 (33,9)	16 (23,2)	56 (29,9)
Prozedurbedingt	10 (8,5)	6 (8,7)	16 (8,6)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	0	4 (5,8)	4 (2,1)
Jegliches nicht-okulare TEAE	54 (45,8)	36 (52,2)	90 (48,1)
Medikamentenbedingt	1 (0,8)	0	1 (0,5)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	3 (2,5)	1 (1,4)	4 (2,1)
Jegliches okulare TEAE^a	70 (59,3)	45 (65,2)	115 (61,5)
Medikamentenbedingt ^a	4 (3,4)	4 (5,8)	8 (4,3)
Injektionsbedingt ^a	40 (33,9)	16 (23,2)	56 (29,9)
Prozedurbedingt ^a	7 (5,9)	5 (7,2)	12 (6,4)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	36 (30,5)	24 (34,8)	60 (32,1)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	0	4 (5,8)	4 (2,1)
Jeglicher Todesfall^b	0	0	0
Jegliches SUE	9 (7,6)	11 (15,9)	20 (10,7)
Medikamentenbedingt	1 (0,8)	0	1 (0,5)
Injektionsbedingt	2 (1,7)	1 (1,4)	3 (1,6)
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	2 (1,7)	1 (1,4)	3 (1,6)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	0	3 (4,3)	3 (1,6)
Moderate Einschränkung der Nierenfunktion	N=75	N=42	N=117
Jegliches TEAE	53 (70,7)	38 (90,5)	91 (77,8)
Medikamentenbedingt	7 (9,3)	4 (9,5)	11 (9,4)
Injektionsbedingt	24 (32,0)	10 (23,8)	34 (29,1)
Prozedurbedingt	8 (10,7)	4 (9,5)	12 (10,3)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	3 (4,0)	4 (9,5)	7 (6,0)
Jegliches nicht-okulare TEAE	35 (46,7)	23 (54,8)	58 (49,6)

Medikamentenbedingt	0	2 (4,8)	2 (1,7)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	3 (4,0)	0	3 (2,6)
Jegliches okulare TEAE^a	45 (60,0)	30 (71,4)	75 (64,1)
Medikamentenbedingt ^a	7 (9,3)	2 (4,8)	9 (7,7)
Injektionsbedingt ^a	24 (32,0)	10 (23,8)	34 (29,1)
Prozedurbedingt ^a	7 (9,3)	4 (9,5)	11 (9,4)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	23 (30,7)	16 (38,1)	39 (33,3)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	2 (2,7)	4 (9,5)	6 (5,1)
Jeglicher Todesfall^b	0	1 (2,4)	1 (0,9)
Jegliches SUE	5 (6,7)	11 (26,2)	16 (13,7)
Medikamentenbedingt	2 (2,7)	2 (4,8)	4 (3,4)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	1 (1,3)	3 (7,1)	4 (3,4)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	3 (4,0)	3 (7,1)	6 (5,1)
Leichte Einschränkung der Nierenfunktion	N=75	N=42	N=117
Jegliches TEAE	53 (70,7)	38 (90,5)	91 (77,8)
Medikamentenbedingt	7 (9,3)	4 (9,5)	11 (9,4)
Injektionsbedingt	24 (32,0)	10 (23,8)	34 (29,1)
Prozedurbedingt	8 (10,7)	4 (9,5)	12 (10,3)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	3 (4,0)	4 (9,5)	7 (6,0)
Jegliches nicht-okulare TEAE	35 (46,7)	23 (54,8)	58 (49,6)
Medikamentenbedingt	0	2 (4,8)	2 (1,7)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	3 (4,0)	0	3 (2,6)
Jegliches okulare TEAE^a	45 (60,0)	30 (71,4)	75 (64,1)
Medikamentenbedingt ^a	7 (9,3)	2 (4,8)	9 (7,7)
Injektionsbedingt ^a	24 (32,0)	10 (23,8)	34 (29,1)
Prozedurbedingt ^a	7 (9,3)	4 (9,5)	11 (9,4)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	23 (30,7)	16 (38,1)	39 (33,3)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	2 (2,7)	4 (9,5)	6 (5,1)
Jeglicher Todesfall^b	0	1 (2,4)	1 (0,9)
Jegliches SUE	5 (6,7)	11 (26,2)	16 (13,7)
Medikamentenbedingt	2 (2,7)	2 (4,8)	4 (3,4)
Injektionsbedingt	0	0	0

Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	1 (1,3)	3 (7,1)	4 (3,4)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	3 (4,0)	3 (7,1)	6 (5,1)
Moderate bis schwere Einschränkung der Nierenfunktion	N=23	N=28	N=51
Jegliches TEAE	21 (91,3)	21 (75,0)	42 (82,4)
Medikamentenbedingt	0	1 (3,6)	1 (2,0)
Injektionsbedingt	5 (21,7)	6 (21,4)	11 (21,6)
Prozedurbedingt	4 (17,4)	3 (10,7)	7 (13,7)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	1 (4,3)	3 (10,7)	4 (7,8)
Jegliches nicht-okulare TEAE	15 (65,2)	14 (50,0)	29 (56,9)
Medikamentenbedingt	0	0	0
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingt	1 (4,3)	1 (3,6)	2 (3,9)
Jegliches okulare TEAE^a	12 (52,2)	16 (57,1)	28 (54,9)
Medikamentenbedingt ^a	0	1 (3,6)	1 (2,0)
Injektionsbedingt ^a	5 (21,7)	6 (21,4)	11 (21,6)
Prozedurbedingt ^a	2 (8,7)	3 (10,7)	5 (9,8)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	5 (21,7)	9 (32,1)	14 (27,5)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	1 (4,3)	3 (10,7)	4 (7,8)
Jeglicher Todesfall^b	0	0	0
Jegliches SUE	5 (21,7)	4 (14,3)	9 (17,6)
Medikamentenbedingt	0	0	0
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	0	1 (3,6)	1 (2,0)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	1 (4,3)	1 (3,6)	2 (3,9)
a: Ereignis betraf das Studienauge			
b: Das Ereignis wurde nur einmal gezählt, wenn ein SUE zum Tod führte oder bei tödlichen Folgen eines UEs			
SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE=behandlungsbedingtes UE (engl. <i>treatment-emergent adverse event</i>); UE=unerwünschtes Ereignis			

Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Diabetes in der Anamnese

Tabelle 4-58: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Vorliegen eines Diabetes in der Anamnese

	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion	Gesamt
Patientenzahl mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten ohne Diabetes in der Anamnese	N=171	N=120	N=291
Jegliches TEAE	129 (75,4)	94 (78,3)	223 (76,6)
Medikamentenbedingt	9 (5,3)	8 (6,7)	17 (5,8)
Injektionsbedingt	57 (33,3)	27 (22,5)	84 (28,9)
Prozedurbedingt	19 (11,1)	12 (10,0)	31 (10,7)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	4 (2,3)	9 (7,5)	13 (4,5)
Jegliches nicht-okulare TEAE	82 (48,0)	60 (50,0)	142 (48,8)
Medikamentenbedingt	1 (0,6)	2 (1,7)	3 (1,0)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingt	7 (4,1)	2 (1,7)	9 (3,1)
Jegliches okulare TEAE^a	100 (58,5)	77 (64,2)	177 (60,8)
Medikamentenbedingt ^a	8 (4,7)	6 (5,0)	14 (4,8)
Injektionsbedingt ^a	57 (33,3)	27 (22,5)	84 (28,9)
Prozedurbedingt ^a	13 (7,6)	11 (9,2)	24 (8,2)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	51 (29,8)	42 (35,0)	93 (32,0)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	3 (1,8)	9 (7,5)	12 (4,1)
Jeglicher Todesfall^b	0	1 (0,8)	1 (0,3)
Jegliches SUE	14 (8,2)	22 (18,3)	36 (12,4)
Medikamentenbedingt	2 (1,2)	2 (1,7)	4 (1,4)
Injektionsbedingt	1 (0,6)	1 (0,8)	2 (0,7)
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	1 (0,6)	4 (3,3)	5 (1,7)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	4 (2,3)	6 (5,0)	10 (3,4)
Patienten mit Diabetes in der Anamnese	N=47	N=22	N=69
Jegliches TEAE	35 (74,5)	21 (95,5)	56 (81,2)
Medikamentenbedingt	3 (6,4)	1 (4,5)	4 (5,8)
Injektionsbedingt	12 (25,5)	5 (22,7)	17 (24,6)
Prozedurbedingt	3 (6,4)	1 (4,5)	4 (5,8)

Zur Unterbrechung der Behandlung führend	0	2 (9,1)	2 (2,9)
Jegliches nicht-okulare TEAE	23 (48,9)	13 (59,1)	36 (52,2)
Medikamentenbedingt	0	0	0
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	0	0	0
Jegliches okulare TEAE^a	29 (61,7)	16 (72,7)	45 (65,2)
Medikamentenbedingt ^a	3 (6,4)	1 (4,5)	4 (5,8)
Injektionsbedingt ^a	12 (25,5)	5 (22,7)	17 (24,6)
Prozedurbedingt ^a	3 (6,4)	1 (4,5)	4 (5,8)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	13 (27,7)	7 (31,8)	20 (29,0)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	0	2 (9,1)	2 (2,9)
Jeglicher Todesfall^b	0	0	0
Jegliches SUE	5 (10,6)	4 (18,2)	9 (13,0)
Medikamentenbedingt	1 (2,1)	0	1 (1,4)
Injektionsbedingt	1 (2,1)	0	1 (1,4)
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	2 (4,3)	1 (4,5)	3 (4,3)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	0	1 (4,5)	1 (1,4)
a: Ereignis betraf das Studienauge			
b: Das Ereignis wurde nur einmal gezählt, wenn ein SUE zum Tod führte oder bei tödlichen Folgen eines UEs			
SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE=behandlungsbedingtes UE (engl. <i>treatment-emergent adverse event</i>); UE=unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-59: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Vorliegen eines Katarakts in der Anamnese

	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion	Gesamt
Patientenzahl mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten ohne Katarakt in der Anamnese	N=97	N=59	N=156
Jegliches TEAE	66 (68,0)	48 (81,4)	114 (73,1)
Medikamentenbedingt	4 (4,1)	4 (6,8)	8 (5,1)
Injektionsbedingt	23 (23,7)	12 (20,3)	35 (22,4)
Prozedurbedingt	5 (5,2)	5 (8,5)	10 (6,4)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	1 (1,0)	1 (1,7)	2 (1,3)
Jegliches nicht-okulare TEAE	39 (40,2)	29 (49,2)	68 (43,6)

Medikamentenbedingt	0	2 (3,4)	2 (1,3)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	1 (1,0)	0	1 (0,6)
Jegliches okulare TEAE^a	52 (53,6)	38 (64,4)	90 (57,7)
Medikamentenbedingt ^a	4 (4,1)	2 (3,4)	6 (3,8)
Injektionsbedingt ^a	23 (23,7)	12 (20,3)	35 (22,4)
Prozedurbedingt ^a	4 (4,1)	5 (8,5)	9 (5,8)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	19 (19,6)	21 (35,6)	40 (25,6)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	1 (1,0)	1 (1,7)	2 (1,3)
Jeglicher Todesfall^b	0	1 (1,7)	1 (0,6)
Jegliches SUE	7 (7,2)	9 (15,3)	16 (10,3)
Medikamentenbedingt	1 (1,0)	2 (3,4)	3 (1,9)
Injektionsbedingt	0	1 (1,7)	1 (0,6)
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	1 (1,0)	4 (6,8)	5 (3,2)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	1 (1,0)	1 (1,7)	2 (1,3)
Patienten mit Katarakt in der Anamnese	N=121	N=83	N=204
Jegliches TEAE	98 (81,0)	67 (80,7)	165 (80,9)
Medikamentenbedingt	8 (6,6)	5 (6,0)	13 (6,4)
Injektionsbedingt	46 (38,0)	20 (24,1)	66 (32,4)
Prozedurbedingt	17 (14,0)	8 (9,6)	25 (12,3)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	3 (2,5)	10 (12,0)	13 (6,4)
Jegliches nicht-okulare TEAE	66 (54,5)	44 (53,0)	110 (53,9)
Medikamentenbedingt	1 (0,8)	0	1 (0,5)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	6 (5,0)	2 (2,4)	8 (3,9)
Jegliches okulare TEAE^a	77 (63,6)	55 (66,3)	132 (64,7)
Medikamentenbedingt ^a	7 (5,8)	5 (6,0)	12 (5,9)
Injektionsbedingt ^a	46 (38,0)	20 (24,1)	66 (32,4)
Prozedurbedingt ^a	12 (9,9)	7 (8,4)	19 (9,3)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	45 (37,2)	28 (33,7)	73 (35,8)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	2 (1,7)	10 (12,0)	12 (5,9)
Jeglicher Todesfall^b	0	0	0
Jegliches SUE	12 (9,9)	17 (20,5)	29 (14,2)
Medikamentenbedingt	2 (1,7)	0	2 (1,0)
Injektionsbedingt	2 (1,7)	9	2 (1,0)

Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	2 (1,7)	1 (1,2)	3 (1,5)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	3 (2,5)	6 (7,2)	9 (4,4)
<p>a: Ereignis betraf das Studienauge</p> <p>b: Das Ereignis wurde nur einmal gezählt, wenn ein SUE zum Tod führte oder bei tödlichen Folgen eines UEs</p> <p>SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE=behandlungsbedingtes UE (engl. <i>treatment-emergent adverse event</i>); UE=unerwünschtes Ereignis</p>			

Tabelle 4-60: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Vorliegen einer Hypertonie in der Anamnese

	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion	Gesamt
Patientenzahl mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten ohne Hypertonie in der Anamnese	N=98	N=60	N=158
Jegliches TEAE	75 (76,5)	49 (81,7)	124 (78,5)
Medikamentenbedingt	6 (6,1)	3 (5,0)	9 (5,7)
Injektionsbedingt	34 (34,7)	15 (25,0)	49 (31,0)
Prozedurbedingt	14 (14,3)	6 (10,0)	20 (12,7)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	2 (2,0)	3 (5,0)	5 (3,2)
Jegliches nicht-okulare TEAE	48 (49,0)	35 (58,3)	83 (52,5)
Medikamentenbedingt	1 (1,0)	0	1 (0,6)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	6 (6,1)	1 (1,7)	7 (4,4)
Jegliches okulare TEAE^a	62 (63,3)	42 (70,0)	104 (65,8)
Medikamentenbedingt ^a	5 (5,1)	3 (5,0)	8 (5,1)
Injektionsbedingt ^a	34 (34,7)	15 (25,0)	49 (31,0)
Prozedurbedingt ^a	9 (9,2)	6 (10,0)	15 (9,5)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	33 (33,7)	25 (41,7)	58 (36,7)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	2 (2,0)	3 (5,0)	5 (3,2)
Jeglicher Todesfall^b	0	0	0
Jegliches SUE	9 (9,2)	9 (15,0)	18 (11,4)
Medikamentenbedingt	1 (1,0)	0	1 (0,6)
Injektionsbedingt	1 (1,0)	1 (1,7)	2 (1,3)
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	0	3 (5,0)	3 (1,9)

Zur Unterbrechung der Behandlung führend	2 (2,0)	2 (3,3)	4 (2,5)
Patienten mit Hypertonie in der Anamnese	N=120	N=82	N=202
Jegliches TEAE	89 (74,2)	66 (80,5)	155 (76,7)
Medikamentenbedingt	6 (5,0)	6 (7,3)	12 (5,9)
Injektionsbedingt	35 (29,2)	17 (20,7)	52 (25,7)
Prozedurbedingt	8 (6,7)	7 (8,5)	15 (7,4)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	2 (1,7)	8 (9,8)	10 (5,0)
Jegliches nicht-okulare TEAE	57 (47,5)	38 (46,3)	95 (47,0)
Medikamentenbedingt	0	2 (2,4)	2 (1,0)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	1 (0,8)	1 (1,2)	2 (1,0)
Jegliches okulare TEAE^a	67 (55,8)	51 (62,2)	118 (58,4)
Medikamentenbedingt ^a	6 (5,0)	4 (4,9)	10 (5,0)
Injektionsbedingt ^a	35 (29,2)	17 (20,7)	52 (25,7)
Prozedurbedingt ^a	7 (5,8)	6 (7,3)	13 (6,4)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	31 (25,8)	24 (29,3)	55 (27,2)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	1 (0,8)	8 (9,8)	9 (4,5)
Jeglicher Todesfall^b	0	1 (1,2)	1 (0,5)
Jegliches SUE	10 (8,3)	17 (20,7)	27 (13,4)
Medikamentenbedingt	2 (1,7)	2 (2,4)	4 (2,0)
Injektionsbedingt	1 (0,8)	0	1 (0,5)
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	3 (2,5)	2 (2,4)	5 (2,5)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	2 (1,7)	5 (6,1)	7 (3,5)
a: Ereignis betraf das Studienauge			
b: Das Ereignis wurde nur einmal gezählt, wenn ein SUE zum Tod führte oder bei tödlichen Folgen eines UEs			
SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE=behandlungsbedingtes UE (engl. <i>treatment-emergent adverse event</i>); UE=unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-61: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Vorliegen eines zerebrovaskulären Unfalls oder Schlaganfalls in der Anamnese

	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion	Gesamt
Patientenzahl mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten ohne zerebrovaskulären Unfall/Schlaganfall in der Anamnese	N=206	N=135	N=341
Jegliches TEAE	155 (75,2)	108 (80,0)	263 (77,1)
Medikamentenbedingt	10 (4,9)	9 (6,7)	19 (5,6)
Injektionsbedingt	63 (31,1)	31 (23,0)	95 (27,9)
Prozedurbedingt	20 (9,7)	13 (9,6)	33 (9,7)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	4 (1,9)	9 (6,7)	13 (3,8)
Jegliches nicht-okulare TEAE	98 (47,6)	68 (50,4)	166 (48,7)
Medikamentenbedingt	1 (0,5)	2 (1,5)	3 (0,9)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	6 (2,9)	2 (1,5)	8 (2,3)
Jegliches okulare TEAE^a	123 (59,7)	88 (65,2)	211 (61,9)
Medikamentenbedingt ^a	9 (4,4)	7 (5,2)	16 (4,7)
Injektionsbedingt ^a	64 (31,1)	31 (23,0)	95 (27,9)
Prozedurbedingt ^a	14 (6,8)	12 (8,9)	26 (7,6)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	59 (28,6)	47 (34,8)	106 (31,1)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	3 (1,5)	9 (6,7)	12 (3,5)
Jeglicher Todesfall^b	0	1 (0,7)	1 (0,3)
Jegliches SUE	18 (8,7)	24 (17,8)	42 (12,39)
Medikamentenbedingt	3 (1,5)	2 (1,5)	5 (1,5)
Injektionsbedingt	2 (1,0)	1 (0,7)	3 (0,9)
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	2 (1,0)	4 (3,0)	6 (1,8)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	4 (1,9)	6 (4,4)	10 (2,9)
Patienten mit zerebrovaskulärem Unfall/Schlaganfall in der Anamnese	N=12	N=7	N=19
Jegliches TEAE	9 (75,0)	7 (100,0)	16 (84,2)
Medikamentenbedingt	2 (16,7)	0	2 (10,5)
Injektionsbedingt	5 (41,7)	1 (14,3)	6 (31,6)
Prozedurbedingt	2 (16,7)	0	2 (10,5)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	0	2 (28,6)	2 (10,5)

Jegliches nicht-okulare TEAE	7 (58,3)	5 (71,4)	12 (63,2)
Medikamentenbedingt	0	0	0
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingt	1 (8,3)	0	1 (5,3)
Jegliches okulare TEAE^a	6 (50,0)	5 (71,4)	11 (57,9)
Medikamentenbedingt ^a	2 (16,7)	0	2 (10,5)
Injektionsbedingt ^a	5 (41,7)	1 (14,3)	6 (31,6)
Prozedurbedingt ^a	2 (16,7)	0	2 (10,5)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	5 (41,7)	2 (28,6)	7 (36,8)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	0	2 (28,6)	2 (10,5)
Jeglicher Todesfall^b	0	0	0
Jegliches SUE	1 (8,3)	2 (28,6)	3 (15,8)
Medikamentenbedingt	0	0	0
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	1 (8,3)	1 (14,3)	2 (10,5)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	0	1 (14,3)	1 (5,3)
a: Ereignis betraf das Studienauge			
b: Das Ereignis wurde nur einmal gezählt, wenn ein SUE zum Tod führte oder bei tödlichen Folgen eines UEs			
SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE=behandlungsbedingtes UE (engl. <i>treatment-emergent adverse event</i>); UE=unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-62: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Vorliegen eines Myokardinfarkts in der Anamnese

	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion	Gesamt
Patientenzahl mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten ohne Myokardinfarkt in der Anamnese	N=198	N=126	N=324
Jegliches TEAE	150 (75,8)	100 (79,4)	250 (77,2)
Medikamentenbedingt	11 (5,6)	6 (4,8)	17 (5,2)
Injektionsbedingt	62 (31,3)	27 (21,4)	89 (27,5)
Prozedurbedingt	19 (9,6)	11 (8,7)	30 (9,3)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	3 (1,5)	8 (6,3)	11 (3,4)
Jegliches nicht-okulare TEAE	97 (49,0)	67 (53,2)	164 (50,6)

Medikamentenbedingt	1 (0,5)	2 (1,6)	3 (0,9)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	7 (3,5)	1 (0,8)	8 (2,5)
Jegliches okulare TEAE^a	119 (60,1)	79 (62,7)	198 (61,1)
Medikamentenbedingt ^a	10 (5,1)	4 (3,2)	14 (4,3)
Injektionsbedingt ^a	62 (31,3)	27 (21,4)	89 (27,5)
Prozedurbedingt ^a	13 (6,6)	10 (7,9)	23 (7,1)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	59 (29,8)	42 (33,3)	101 (31,2)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	3 (1,5)	8 (6,3)	11 (3,4)
Jeglicher Todesfall^b	0	1 (0,8)	1 (0,3)
Jegliches SUE	16 (8,1)	22 (17,5)	38 (11,7)
Medikamentenbedingt	3 (1,5)	2 (1,6)	5 (1,5)
Injektionsbedingt	2 (1,0)	1 (0,8)	3 (0,9)
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	2 (1,0)	4 (3,2)	6 (1,9)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	3 (1,5)	4 (3,2)	7 (2,2)
Patienten mit Myokardinfarkt in der Anamnese	N=20	N=16	N=36
Jegliches TEAE	14 (70,0)	15 (93,8)	29 (80,6)
Medikamentenbedingt	1 (5,0)	3 (18,8)	4 (11,1)
Injektionsbedingt	7 (35,0)	4 (31,3)	12 (33,3)
Prozedurbedingt	3 (15,0)	2 (12,5)	5 (13,9)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	1 (5,0)	3 (18,8)	4 (11,1)
Jegliches nicht-okulare TEAE	8 (40,0)	6 (37,5)	14 (38,9)
Medikamentenbedingt	0	0	0
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	0	1 (6,3)	1 (2,8)
Jegliches okulare TEAE^a	10 (50,0)	14 (87,5)	24 (66,7)
Medikamentenbedingt ^a	1 (5,0)	3 (18,8)	4 (11,1)
Injektionsbedingt ^a	7 (35,0)	5 (31,3)	12 (33,3)
Prozedurbedingt ^a	3 (15,0)	2 (12,5)	5 (13,9)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	5 (25,0)	7 (43,8)	12 (33,3)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	0	3 (18,8)	3 (8,3)
Jeglicher Todesfall^b	0	0	0
Jegliches SUE	3 (15,0)	4 (25,0)	7 (19,4)
Medikamentenbedingt	0	0	0

Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	1 (5,0)	1 (6,3)	2 (5,6)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	1 (5,0)	3 (18,8)	4 (11,1)
a: Ereignis betraf das Studienauge			
b: Das Ereignis wurde nur einmal gezählt, wenn ein SUE zum Tod führte oder bei tödlichen Folgen eines UEs			
SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE=behandlungsbedingtes UE (engl. <i>treatment-emergent adverse event</i>); UE=unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-63: Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen aus der integrierten Analyse (GALILEO- und COPERNICUS-Studie), stratifiziert nach Antikörperbefund zu Studienbeginn

	VEGF Trap-Eye 2Q4	Scheininjektion	Gesamt
Patientenzahl mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit negativem Antikörperbefund	N=212	N=132	N=344
Jegliches TEAE	159 (75,0)	108 (81,8)	267 (77,6)
Medikamentenbedingt	12 (5,7)	8 (6,1)	20 (5,8)
Injektionsbedingt	67 (31,6)	31 (23,5)	98 (28,5)
Prozedurbedingt	21 (9,9)	12 (9,1)	33 (9,6)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	3 (1,4)	11 (8,3)	14 (4,1)
Jegliches nicht-okulare TEAE	101 (47,6)	69 (52,3)	170 (49,4)
Medikamentenbedingt	1 (0,5)	2 (1,5)	3 (0,9)
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	7 (3,3)	2 (1,5)	9 (2,6)
Jegliches okulare TEAE^a	125 (59,0)	86 (65,2)	211 (61,3)
Medikamentenbedingt ^a	11 (5,2)	6 (4,5)	17 (4,9)
Injektionsbedingt ^a	67 (31,6)	31 (23,5)	98 (28,5)
Prozedurbedingt ^a	15 (7,1)	11 (8,3)	26 (7,6)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	62 (29,2)	47 (35,6)	109 (31,7)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	3 (1,4)	11 (8,3)	14 (4,1)
Jeglicher Todesfall^b	0	1 (0,8)	1 (0,3)
Jegliches SUE	18 (8,5)	25 (18,9)	43 (12,5)
Medikamentenbedingt	3 (1,4)	2 (1,5)	5 (1,5)
Injektionsbedingt	2 (0,9)	1 (0,8)	3 (0,9)
Prozedurbedingt	0	0	0

Jegliches bedeutsames SUE	3 (1,4)	5 (3,8)	8 (2,3)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	3 (1,4)	7 (5,3)	10 (2,9)
Patienten mit positivem Antikörperbefund	N=5	N=7	N=12
Jegliches TEAE	4 (80,0)	6 (85,7)	10 (8,3)
Medikamentenbedingt	0	1 (14,3)	1 (8,3)
Injektionsbedingt	2 (40,0)	1 (14,3)	3 (25,0)
Prozedurbedingt	1 (20,0)	1 (14,3)	2 (28,6)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	0	0	0
Jegliches nicht-okulare TEAE	3 (60,0)	4 (57,1)	7 (58,3)
Medikamentenbedingt	0	0	0
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingte	0	0	0
Jegliches okulare TEAE^a	4 (80,0)	6 (85,7)	10 (83,3)
Medikamentenbedingt ^a	0	1 (14,3)	1 (8,3)
Injektionsbedingt ^a	2 (40,0)	1 (14,3)	3 (25,0)
Prozedurbedingt ^a	1 (20,0)	1 (14,3)	2 (16,7)
Jegliches bedeutsames TEAE ^a	2 (40,0)	2 (28,6)	4 (33,3)
Zur Unterbrechung der Behandlung führend ^a	0	0	0
Jeglicher Todesfall^b	0	0	0
Jegliches SUE	0	1 (14,3)	1 (8,3)
Medikamentenbedingt	0	0	0
Injektionsbedingt	0	0	0
Prozedurbedingt	0	0	0
Jegliches bedeutsames SUE	0	0	0
Zur Unterbrechung der Behandlung führend	0	0	0
a: Ereignis betraf das Studienauge			
b: Das Ereignis wurde nur einmal gezählt, wenn ein SUE zum Tod führte oder bei tödlichen Folgen eines UEs			
SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE=behandlungsbedingtes UE (engl. <i>treatment-emergent adverse event</i>); UE=unerwünschtes Ereignis			

4.3.1.3.1.7 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurde die Wirksamkeit der monatlichen Verabreichung von 2,0mg VEGF Trap-Eye gegenüber Scheininjektionen anhand patientenrelevanter Wirksamkeitsparameter untersucht. Dazu gehörten die Patientenanteile mit einer Verbesserung der Sehschärfe, einer Veränderung der Sehschärfe im Studienverlauf sowie einer Veränderung der visusbezogenen Lebensqualität. Weiterhin wurde die Inzidenz unerwünschter Ereignisse als Sicherheitsparameter erhoben.

Die nachfolgenden Schlussfolgerungen basieren auf den Ergebnissen der Auswertung aus den Daten der COPERNICUS- und GALILEO-Studie, ermittelt sowohl aus den Analysen der Einzelstudien als auch der integrierten Analysen der gepoolten Daten. Diese wurden den Daten der CRUISE-Studie gegenübergestellt, in der die Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab behandelt worden waren.

4.3.1.3.1.7.1 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Analysen anhand der Gesamtpopulation

Es folgt eine Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse von VEGF Trap-Eye aus der integrierten Analyse und Ranibizumab aus der CRUISE-Studie auf die untersuchten Wirksamkeitsparameter.

- **Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen:** Der adjustierte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (VEGF Trap-Eye vs. Scheininjektion) in der COPERNICUS-Studie betrug 47,3% (95% KI: [35,7%; 58,8%], $p < 0,0001$) und in der GALILEO-Studie 41,1% (95% KI: [27,4%; 54,9%], $p < 0,0001$; siehe Tabelle 4-17). Auch für die gepoolten Daten aus beiden Studien bestand mit einem adjustierten Unterschied von 43,6% (95% KI: [34,6%; 52,6%], $p < 0,0001$, siehe Tabelle 4-39) ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von VEGF Trap-Eye.

In der CRUISE-Studie bestand zwischen den mit 0,5mg Ranibizumab behandelten Patienten eine absolute Differenz von 30,8% gegenüber Scheininjektion (siehe Tabelle 4-19). Die Behandlungseffekte der Gruppen mit aktiver Behandlung gegenüber Scheininjektion war jeweils statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Die grafische Gegenüberstellung dieser Ergebnisse (siehe Abbildung 20) deutet auf eine numerische Überlegenheit von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab für diesen

Wirksamkeitsparameter hin, welche im indirekten Vergleich bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1).

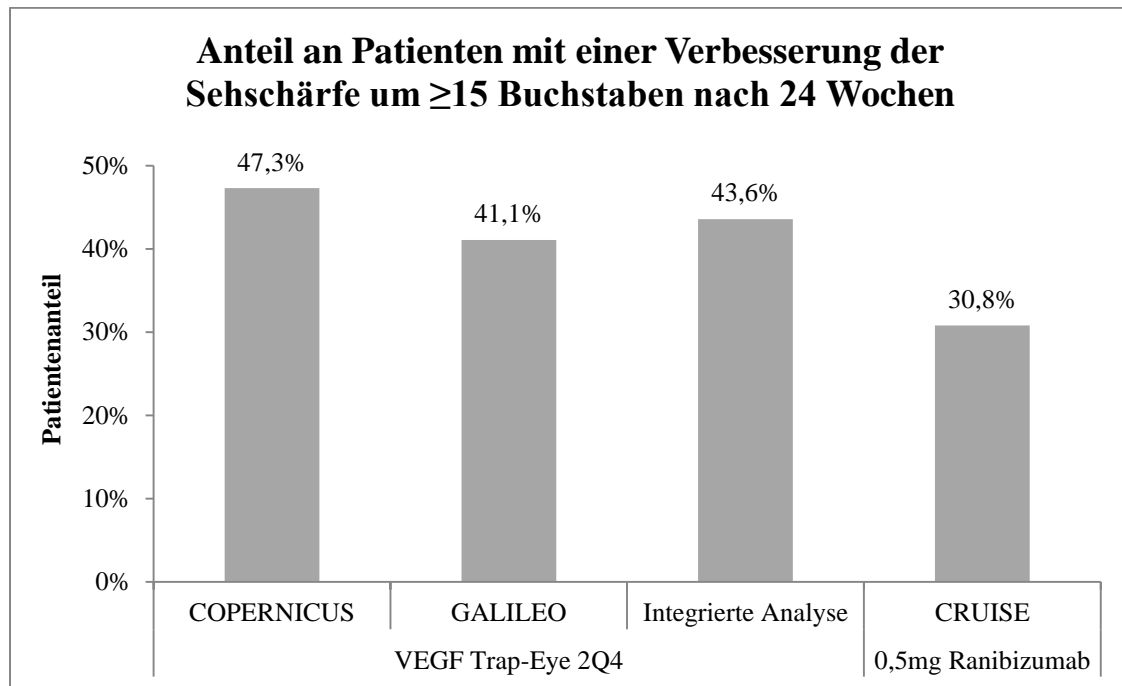


Abbildung 20: Adjustierter Unterschied bezüglich „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ zwischen den Studienarmen der Studien COPERNICUS, GALILEO, der integrierten Analyse (gepoolte Daten aus COPERNICUS und GALILEO) sowie der CRUISE-Studie, jeweils gegenüber Scheininjektion

- **Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen:** Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (VEGF Trap-Eye vs. Scheininjektion) in der COPERNICUS-Studie betrug 21,8 Buchstaben (95% KI: [17,58; 26,11], $p < 0,0001$) und in der GALILEO-Studie 14,7 Buchstaben (95% KI: [10,76; 18,65], $p < 0,0001$; siehe Tabelle 4-23). Auch für die gepoolten Daten aus beiden Studien bestand mit einem Unterschied von 18,3 Buchstaben (95% KI: [15,30; 21,23], $p < 0,0001$, siehe Tabelle 4-40) ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von VEGF Trap-Eye.

In der CRUISE-Studie bestand zwischen den mit 0,5mg Ranibizumab und Scheininjektionen behandelten Patienten eine mittlere Veränderung von 14,1 Buchstaben (95% KI: [10,5; 17,7], $p < 0,0001$; siehe Tabelle 4-24).

Auch hier ist deutet die grafische Gegenüberstellung der Ergebnisse (siehe Abbildung 21) auf eine numerische Überlegenheit von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab für diesen Wirksamkeitsparameter hin, welche im indirekten Vergleich bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.2).

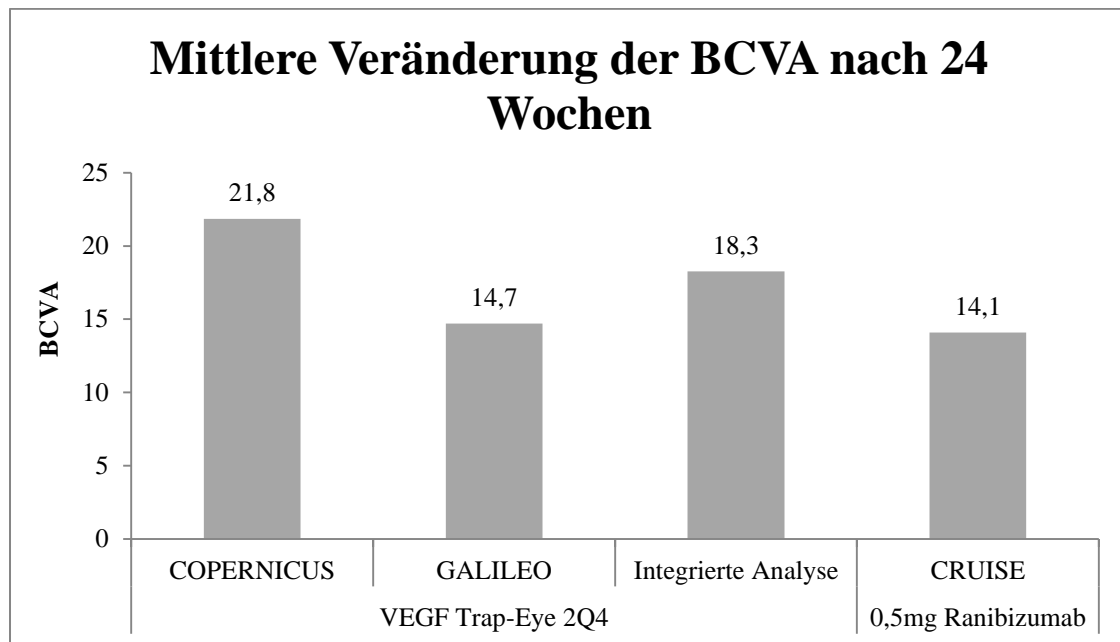


Abbildung 21: Unterschied bezüglich „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ für die Studien COPERNICUS, GALILEO, die integrierte Analyse (der gepoolten Daten aus COPERNICUS und GALILEO) sowie der CRUISE-Studie, jeweils gegenüber Scheininjektion

- Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen:** Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (VEGF Trap-Eye vs. Scheininjektion) in der COPERNICUS-Studie betrug 6,3 Punkte (95% KI: [3,02; 9,51], $p=0,0002$) und in der GALILEO-Studie 4,2 Punkte (95% KI: [1,67; 6,79], $p=0,0013$; siehe Tabelle 4-28). Auch für die gepoolten Daten aus beiden Studien bestand mit einem Unterschied von 5,3 Punkten (95% KI: [3,23; 7,40], $p<0,0001$, siehe Tabelle 4-41) ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von VEGF Trap-Eye.

In der CRUISE-Studie wurde zwischen Studienbeginn und Woche 24 bei den mit 0,5mg Ranibizumab behandelten Patienten von 6,2 Punkten (95% KI: [4,3; 8,0], $p<0,0001$) und bei den mit Scheininjektionen behandelten Patienten lediglich von 2,8 Punkten (95% KI: [0,8; 4,7], $p<0,0001$, siehe Tabelle 4-29). Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der aktiven Therapie mit Scheininjektion.

Auch hier deutet die grafische Gegenüberstellung der Ergebnisse (siehe Abbildung 22) auf eine numerische Überlegenheit von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab für diesen Wirksamkeitsparameter hin, welche im indirekten Vergleich bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.2).

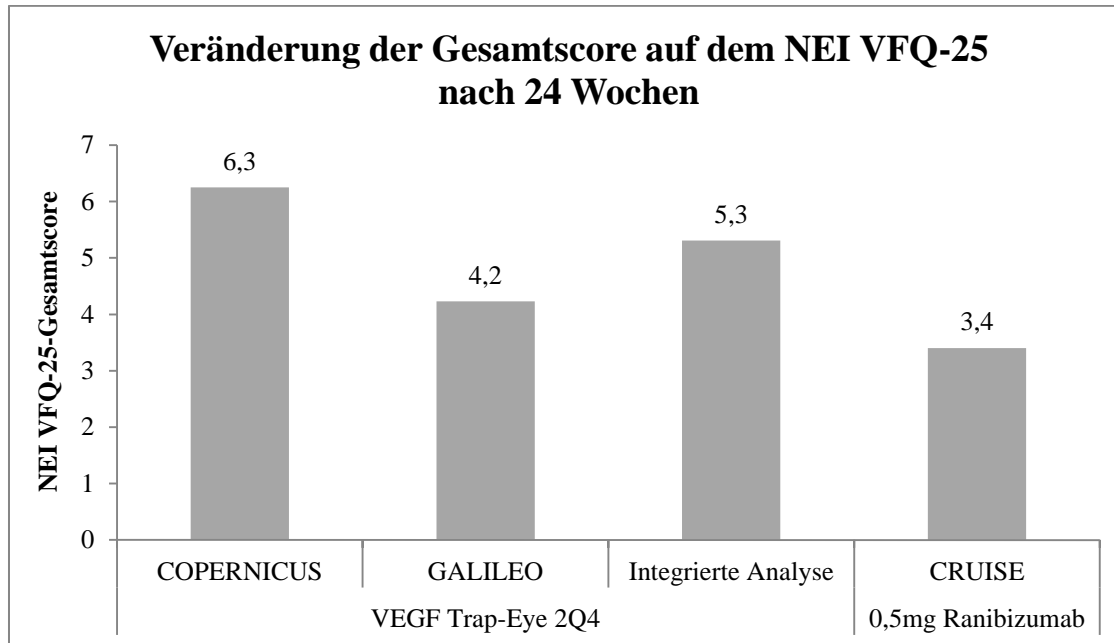


Abbildung 22: Unterschied bezüglich „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ für die Studien COPERNICUS, GALILEO, die integrierte Analyse (gepoolte Daten aus COPERNICUS und GALILEO) sowie der CRUISE-Studie, jeweils gegenüber Scheini

- **Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Studienverlauf:** Bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit von VEGF Trap-Eye lassen die Ergebnisse aus der COPERNICUS- und GALILEO-Studie folgende Schlussfolgerungen zu:
 - Die Behandlung mit VEGF Trap-Eye (bzw. VEGF Trap-Eye/PRN) ist gut verträglich und verfügt über ein gutes Sicherheitsprofil ohne bemerkenswerte Unterschiede zur Behandlung mit Scheininjektion (bzw. Scheininjektion/PRN) bezüglich okularer und nicht-okularer TEAEs. Das Gesamtsicherheitsprofil war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.
 - Innerhalb der 76/100-wöchigen Behandlungsphase war die Inzidenz okularer TEAEs im Studienaue zwischen den Behandlungsarmen (VEGF Trap-Eye bzw. VEGF Trap-Eye/PRN vs. Scheininjektion bzw. Scheininjektion/PRN) vergleichbar. Die häufigsten okularen TEAEs in der COPERNICUS-Studie waren Verschlechterung der Sehschärfe, Blutung der Konjunktiva, Blutung der Netzhaut und Erhöhung des Augeninnendruckes. In der GALILEO-Studie war das häufigste TEAE das Makulaödem. Der Schweregrad der meisten TEAEs wurde als leicht bis mittel eingestuft. Zwischen Woche 24 und Woche 100 ereigneten sich die TEAEs Verschlechterung der Sehschärfe, Makulaödem und zystoides Makulaödem geringfügig häufiger in der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe als in der Scheininjektion/PRN-Gruppe. Diese Veränderungen könnten in dem Übergang vom fixen auf das PRN-Dosisregime nach 24 Wochen begründet sein.

- Zwischen Studienbeginn und Woche 76/100 ereigneten sich TEAEs mit vergleichbarer Häufigkeit zwischen den Behandlungsarmen und bei einer geringen Patientenzahl. Die häufigsten TEAEs waren Hypertonie, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, Influenza, Proteinurie und ein erhöhtes Urinprotein-Kreatinin-Verhältnis. Die meisten nicht-okularen TEAEs in beiden Behandlungsarmen hatten einen leichten bis mittleren Schweregrad.
- Die Gesamtinzidenz nicht-okularer SUEs war innerhalb der gesamten Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.
- Innerhalb der 76/100-wöchigen Behandlungsphase waren die Gesamtinzidenzen okularer und nicht-okularer TEAEs und SUEs von Interesse zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Insgesamt war die Inzidenz des nicht-okularen TEAEs Hypertonie zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar, daher besteht kein Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen diesem UE und der Behandlung.
- Es wurde kein Zusammenhang zwischen *Anti-Platelet Trialists' Collaboration* (APTC)-Ereignissen und der Behandlung ermittelt.
- In keinem der Behandlungsarme wurden klinisch relevante Veränderungen der Laborparameter oder Vitalparameter nachgewiesen.
- Im gesamten Studienverlauf wurde lediglich eine geringe Immunogenität dokumentiert, diese hatte keine offensichtlichen Auswirkungen auf die Wirksamkeit oder Sicherheit.

Der Vergleich der Sicherheitsdaten mit den publizierten Ergebnissen der CRUISE- und HORZION-Studie zu Ranibizumab zeigte keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen. Die Verabreichung von VEGF Trap-Eye führte zu einem vergleichbaren Sicherheitsprofil bezüglich okularer und nicht-okularer UEs und SUEs wie unter der Behandlung mit Ranibizumab.

4.3.1.3.1.7.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Analysen anhand der vordefinierten Subgruppen

COPERNICUS-Studie

- **Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen:** Insgesamt stimmten die im FAS durchgeführten Subgruppenanalysen qualitativ mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation überein, auch wenn Patienten der VEGF Trap-Eye-Gruppe, welche innerhalb von ≤ 2 Monaten diagnostiziert wurden, quantitativ bessere Ansprechraten gegenüber der Gruppe mit Scheininjektion zeigten.

- **Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen:** Im Allgemeinen stimmten die Ergebnisse der Subgruppenanalysen qualitativ mit denjenigen der Gesamtpopulation überein, auch wenn bei Patienten mit einer ZVV-Diagnosezeit von ≤ 2 Monaten quantitativ ein größerer Unterschied zwischen den mit VEGF Trap-Eye und Scheininjektion behandelten Patienten zu sehen war. In dieser Subgruppe zeigte sich bei den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten eine mittlere Verbesserung von 20,2 Buchstaben im Vergleich zu -5,5 Buchstaben in der Gruppe mit Scheininjektion.
- **Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen:** Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen des FAS und des PPS stimmten qualitativ generell mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation überein.

GALILEO-Studie

- **Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen:** Sämtliche Analysen nach vordefinierten Subgruppen (basierend auf demografischen Daten, der Krankengeschichte und den Krankheitscharakteristika), einschließlich der Region (Europa vs. Asien-/Pazifikraum) und der BCVA zu Studienbeginn ($>20/200$ vs. $\leq 20/200$) zeigten die Überlegenheit von VEGF Trap-Eye gegenüber Scheininjektion.
- **Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen:** Die BCVA verbesserte sich in allen vordefinierten Subgruppen, einschließlich der Region und dem BCVA-Ausgangswert, substantiell stärker in der VEGF Trap-Eye-Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit Scheininjektion.
- **Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen:** Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen stimmten mit denjenigen der Gesamtpopulation überein, wobei die VEGF Trap-Eye-Gruppe eine klinisch relevante Verbesserung der mittleren NEI VFQ-25-Gesamtscore im Vergleich zur Gruppe mit Scheininjektion erfuhr.

CRUISE-Studie

Anhand der publizierten Ergebnisse der CRUISE-Studie lassen sich lediglich folgende Aussage zu den Subgruppenanalysen treffen:

- **Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen:** In den veröffentlichten Publikationen zur CRUISE-Studie werden keine Aussagen zu den Ergebnissen der Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt getroffen.
- **Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen:** Die in der Hauptanalyse ermittelten Verbesserungen der BCVA zwischen Ranibizumab und Scheininjektion waren generell auch für die Subgruppen ersichtlich.

- **Mittlere Veränderung der Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen:** In den veröffentlichten Publikationen zur CRUISE-Studie werden keine Aussagen zu den Ergebnissen der Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt getroffen.

4.3.1.3.1.7.3 Fazit zur Wirksamkeit

In beiden Phase III-Studien COPERNICUS und GALILEO wurde der definierte primäre Endpunkt vollständig erreicht, und die integrierte Analyse der gepoolten Daten aus beiden Studien bestätigt die Ergebnisse bezüglich des primären Endpunktes. Die Ergebnisse waren robust und wurden in den Einzelstudien separat verifiziert. Die Anteile an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben betragen in den VEGF Trap-Eye-Gruppen 57,89% in der COPERNICUS-Studie und 60,19% in der GALILEO-Studie. Die Ergebnisse für die Gruppen mit Scheininjektion fielen deutlich geringer aus (jeweils 12,33% und 22,06% aus den Hauptanalysen der jeweiligen Studien). Im qualitativen Vergleich zwischen VEGF Trap-Eye und Scheininjektion betrug der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in der COPERNICUS-Studie 47,3%, in der GALILEO-Studie 41,1% und in der integrierten Analyse beider Studien 43,6% gegenüber 30,8% unter 0,5mg Ranibzumab in der CRUISE-Studie. Daher besteht ein numerischer Vorteil der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab bezüglich des Patientenanteils mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Sehschärfe. Die Überlegenheit der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Scheininjektion bezüglich dieses Endpunktes wurde in sämtlichen Sensitivitätsanalysen und in den Subgruppenanalysen bestätigt.

Innerhalb der ersten 24 Wochen führte die Behandlung mit VEGF Trap-Eye zu einer raschen Verbesserung der BCVA, welche bereits nach der ersten Untersuchung in Woche 4 gezeigt werden konnte. Die mittlere Veränderung der BCVA-Werte verbesserte sich unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye kontinuierlich und pendelte sich zum Ende der 24-wöchigen Behandlungsphase auf eine Verbesserung von 18 Buchstaben gegenüber dem Wert zu Studienbeginn ein. In dieser Phase der Studien waren die Patienten unter einem festgelegten, termingebundenen Dosierungsregime, und die Verbesserung der Sehschärfe deckte sich mit konsistenten, robusten und raschen morphologischen Veränderungen (zentrale Netzhautdicke im OCT), welche ebenfalls bis Woche 24 aufrecht erhalten wurden. Ergebnisse zu morphologischen Parametern sind den jeweiligen Studienberichten zu entnehmen (6, 9). Die mittlere Veränderung der BCVA gegenüber Scheininjektion betrug in der COPERNICUS-Studie 21,8 Buchstaben, in der GALILEO-Studie 14,7 Buchstaben und in der integrierten Analyse 18,3 Buchstaben gegenüber lediglich 14,1 Buchstaben in der CRUISE-Studie. Daher besteht eine numerisch größere Verbesserung der Sehschärfe unter VEGF Trap-Eye als unter Ranibizumab. Die Überlegenheit der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Scheininjektion bezüglich dieses Endpunktes wurde in sämtlichen Sensitivitätsanalysen und in den Subgruppenanalysen bestätigt.

Zudem wurden klinisch relevante Verbesserungen der Lebensqualität unter den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten anhand der Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nachgewiesen: Der adjustierte Unterschied zwischen den mit VEGF Trap-Eye behandelten Gruppen betrug in der COPERNICUS-Studie 6,26 Punkte, in der GALILEO-Studie 4,2 Punkte und in der integrierten Analyse der gepoolten Daten 5,31 Punkte. Dagegen konnte

unter Ranibizumab in der CRUISE-Studie lediglich eine Verbesserung von 3,4 Punkten nachgewiesen werden.

Insgesamt waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus der COPERNICUS- und GALILEO-Studie mit denjenigen der Gesamtpopulation konsistent: Die Patienten in den VEGF Trap-Eye-Gruppen schnitten im Rahmen aller auswertbaren Vergleiche besser ab als die Patienten in den Gruppen mit Scheininjektion. Für die CRUISE-Studie stehen Ergebnisse zu Subgruppen bezüglich der Sehschärfe vor. Diese zeigten mit den Hauptanalysen vergleichbare Verbesserungen unter Ranibizumab gegenüber Scheininjektion.

4.3.1.3.1.7.4 Fazit zur Sicherheit und Verträglichkeit

VEGF Trap-Eye wurde von den Patienten generell gut vertragen und war mit keinerlei unerwarteten, die Sicherheit betreffenden Ereignissen assoziiert. Zwischen den mit VEGF Trap-Eye und Scheininjektion behandelten Patienten bestanden keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Gesamtinzidenz okularer und nicht-okularer TEAEs zwischen Woche 0 und Woche 24. Die okularen TEAEs im Studienauge entsprachen generell dem Krankheitsverlauf oder waren als unerwünschte Konsequenzen der Injektionsprozedur zu erwarten. Der Schweregrad der meisten TEAEs wurde als leicht oder mittel eingestuft.

In der VEGF Trap-Eye/PRN-Gruppe traten einige mit der Grunderkrankung assoziierte Ereignisse nach Woche 24 häufiger auf als zuvor zwischen Woche 0 und Woche 24. Es besteht die Vermutung, dass es sich dabei um in der PRN-Phase aufgetretene Rezidive der Krankheitszeichen und -symptome handelte. Diese konnten unter dem festgelegten, konsistenten 2Q4-Dosisregime gut behandelt werden.

Im Vergleich zu den im Rahmen der Erstzulassung veröffentlichten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) aus den AMD-Studien wurden in den ZVV-Studien keine neuen UAWs dokumentiert.

Generell verringerte sich die Inzidenz schwerwiegender, mit dem Krankheitsverlauf assoziierter TEAEs bei Patienten mit ZVV durch die Behandlung mit VEGF Trap-Eye im Vergleich zur Gabe von Scheininjektionen.

Es wurden keine Veränderungen der klinischen Chemie, Hämatologie, der Parameter der Urinanalyse, des Blutdrucks, der Temperatur oder der Herzfrequenz ermittelt, die als Behandlungseffekt interpretiert werden könnten.

Die anhand der COPERNICUS-, GALILEO-, CRUISE- und HORIZON-Studien dargestellten Sicherheitsprofile unterscheiden sich nicht merklich, d. h. die Behandlung mit VEGF Trap-Eye unterliegt einer mit Ranibizumab vergleichbaren Sicherheit und Verträglichkeit.

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.

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurde ein auf den patientenrelevanten Endpunkten aus den Zulassungsstudien basierender indirekter Vergleich zwischen dem zu untersuchenden Arzneimittel VEGF Trap-Eye (COPERNICUS- und GALILEO-Studie) und der ZVT Ranibizumab (CRUISE-Studie) zwischen Studienbeginn und Woche 24 durchgeführt.

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 analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Methodik für die Informationsbeschaffung wurde entwickelt, um randomisierte kontrollierte Studien zu identifizieren, die sich für einen direkten oder indirekten Vergleich eignen. Daher ist das Ergebnis der Informationsbeschaffung aus Abschnitt 4.3.1.1 direkt und ohne Modifizierung auf das in diesem Abschnitt zu beschreibende „Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche“ anzuwenden und dem Abschnitt 4.3.1.1 zu entnehmen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Dem vorliegenden indirekten Vergleich liegen Ergebnisse der Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunktes nach 24 Wochen zugrunde. Die Charakteristika dieser Studien sind in Abschnitt 4.3.1.2 ausführlich beschrieben und diesem zu entnehmen.

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 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben	Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen
COPERNICUS	ja	ja	ja
GALILEO	ja	ja	ja
CRUISE	ja	ja	ja

Die Analysen beschränken sich auf die Zeitspanne zwischen Woche 0 und Woche 24 der Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE, da nach Woche 24 kein gemeinsamer Komparator mehr zwischen den zu vergleichenden Interventionen existiert. Nach Woche 24 erhielten alle Patienten der CRUISE-Studie monatliche IVT-Injektionen mit Ranibizumab gemäß den vorgegebenen Wiederbehandlungskriterien. Im Gegensatz dazu erhielten sämtliche Patienten der COPERNICUS-Studie ab Woche 24 bei Erfüllen der Wiederbehandlungskriterien VEGF Trap-Eye (PRN) und andernfalls Scheininjektionen. Die Patienten der GALILEO-Studie, die bis Woche 24 Scheininjektionen erhalten hatten, wurden nach Woche 24 weiterhin mit Scheininjektionen behandelt, während die Patienten der VEGF Trap-Eye-Gruppe nach PRN-Schema therapiert wurden.

Der indirekte Vergleich wurde daher lediglich anhand der Daten durchgeführt, die bis zur Analyse des primären Endpunktes („Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“) ermittelt worden waren.

4.3.2.1.3.1 Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen – 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 3 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 4.3.1.3.1.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	VEGF Trap-Eye	Ranibizumab	Scheininjektion
2	COPERNICUS GALILEO	• •		• •
1	CRUISE		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

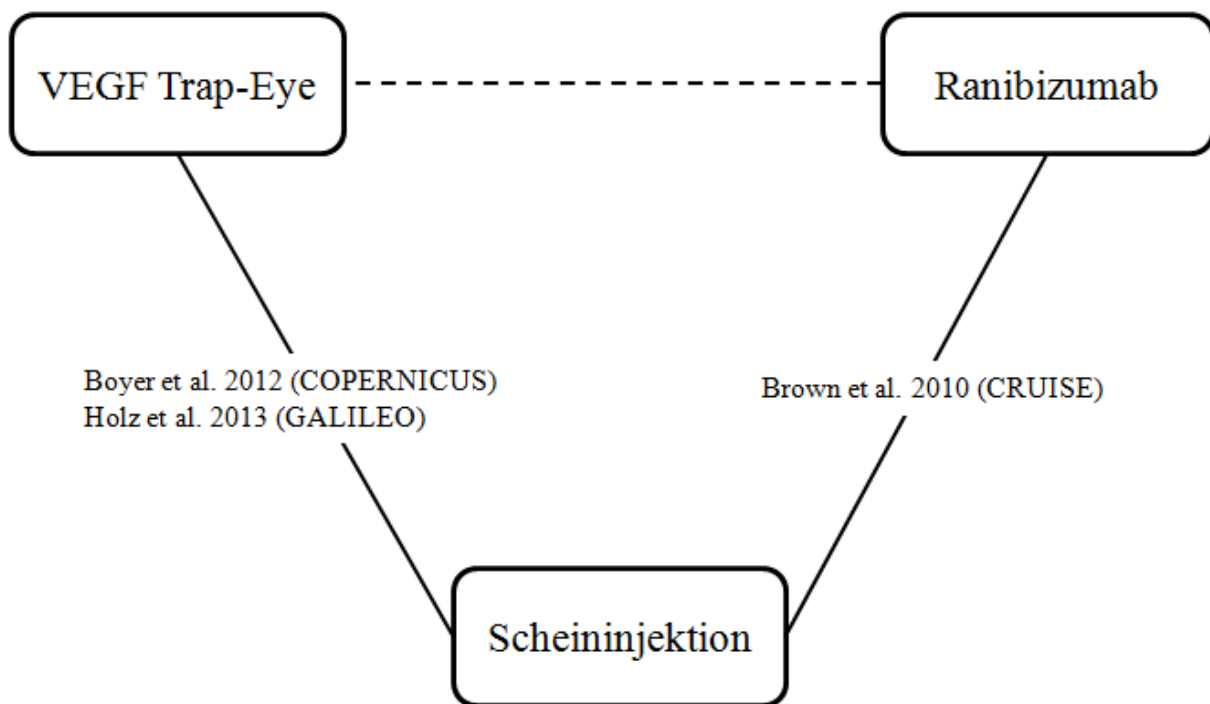


Abbildung 23: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen VEGF Trap-Eye und Ranibizumab für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
COPERNICUS	Die BCVA im Studienauge und im Nicht-Studienauge wurde mittels des ETDRS-Protokolls im Abstand von 4 Metern untersucht. Zur Sicherstellung konsistenter ETDRS-Messungen wurde die Messung der Sehschärfe nur von zertifizierten Untersuchern vorgenommen. Diese waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.
GALILEO	Die BCVA wurde mittels ETDRS-Tafeln untersucht. Diese Messungen fanden im Abstand von 4 Metern statt. Falls der Patient lediglich 19 oder weniger Buchstaben im Abstand von 4 Metern lesen konnte, so wurde die Messung im Abstand von 1 Meter wiederholt. Die für die Messung der Sehschärfe zuständigen Untersucher wurden in einem Expertencenter zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten. Sämtliche Untersucher waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.
CRUISE	Die Messung der BCVA erfolgte gemäß den Angaben auf den ETDRS-Tafeln. Es wurde lediglich ein Auge pro Patient als Studienauge eingeschlossen. Falls beide Augen für die Aufnahme in die Studie geeignet waren, wurde das Auge mit der schlechteren BCVA gewählt. Die Patienten, die zertifizierten BCVA-Erheber und die mit der Auswertung betrauten Ärzte waren gegenüber der Behandlung und der Dosierung verblindet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COPERNICUS	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
GALILEO	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
CRUISE	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COPERNICUS-Studie

Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Die Analysepopulation schloss Studienabbrecher vor Woche 24 und Patienten mit weniger als 5 Injektionen mit der Studienmedikation oder Scheininjektionen ein. Diese wurden als Non-Responder geführt, anderenfalls erfolgte die Imputation der Daten mittels der LOCF-Methode.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels eines *Cochran-Mantel-Haenszel*-Gewichtungsschemas nach Region adjustiert und mittels eines 2-seitigen *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests auf statistische Signifikanz hin untersucht.

Weiterhin liegen für die COPERNICUS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

GALILEO-Studie

Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Die Analysepopulation schloss Studienabbrecher vor Woche 24 und Patienten mit weniger als 5 Injektionen mit der Studienmedikation oder Scheininjektionen ein. Diese wurden als Non-Responder geführt, anderenfalls erfolgte die Imputation der Daten mittels der LOCF-Methode.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels eines *Cochran-Mantel-Haenszel*-

Gewichtungsschemas nach Region adjustiert und mittels eines 2-seitigen *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests auf statistische Signifikanz hin untersucht.

Weiterhin liegen für die GALILEO-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

CRUISE-Studie

Die Analyse der Gruppenunterschiede für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ erfolgte mittels *Cochran-Mantel-Haenszel- χ^2* -Test unter Stratifikation nach der BCVA zu Studienbeginn. Fehlende Daten wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt.

Weiterhin liegen für die CRUISE-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Tabelle 4-68: Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Odds Ratio [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenitätsmaß
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen			
COPERNICUS	9,10 [4,13; 20,05]	20,47	
GALILEO	5,34 [2,66; 10,72]	30,59	
CRUISE	4,48 [2,52; 7,94]	48,94	
Heterogenität χ^2			2,06 p=0,356
I ² (Schwankung des Odds Ratio aufgrund von Heterogenität)			3,1%
KI=Konfidenzintervall; MH=Mantel Haenszel			

Mit I²=3,1% (p=0,356) besteht zwischen den Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE bezüglich des Endpunkts „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ eine geringe Heterogenität.

Tabelle 4-69: Ergebnisse zu den Effekten im indirekten Vergleich der gepoolten Daten zwischen VEGF Trap-Eye (COPERNICUS- und GALILEO-Studie) und Ranibizumab (CRUISE-Studie) für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“

Interventionen	Odds Ratio [95% KI]
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen	
VEGF Trap Eye 2Q4 vs. 0,5mg Ranibizumab	1,53 [0,71; 3,32]
KI=Konfidenzintervall	

Aufgrund der geringen Heterogenität (siehe Tabelle 4-68) erfolgte der in Tabelle 4-69 dargestellte indirekte Vergleich auf Basis des in der Dokumentation des indirekten Vergleichs beschriebenen *Fixed Effects*-Modells (38).

Die Wahrscheinlichkeit, eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben zu erzielen, ist unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye größer als unter der Behandlung mit Ranibizumab (OR=1,53). Aufgrund der Tatsache, dass die untere Grenze des 95%-igen

Konfidenzintervalls unterhalb der 1 liegt, ist dieses Ergebnis jedoch statistisch nicht signifikant (siehe auch visuelle Darstellung des Ergebnisses in Abbildung 5).

Daher besteht lediglich eine numerische Überlegenheit der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab bezüglich des Wirksamkeitsparameters „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“.

Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalyse anhand eines Bayes'schen Ansatzes

Tabelle 4-70: Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs bezüglich „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ anhand eines Bayes'schen Ansatzes

Modell	Mittlerer Unterschied [95% KI]
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen - VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. 0,5mg Ranibizumab	
<i>Fixed Effects</i> -Modell	1,55 [0,71; 3,34]
<i>Random Effects</i> -Modell	1,53 [0,11; 22,80]
<i>Bucher</i> -Methode (zum Vergleich)	1,53 [0,71; 3,32]
KI=Konfidenzintervall	

Sowohl das *Fixed Effects*- als auch das *Random Effects*-Modell konvergieren gut und der Gesamtfit der Datenpunkte erscheint ähnlich. Die Ergebnisse des *Fixed Effects*-Modells nach Bucher in Tabelle 4-70 stimmen mit den Ergebnissen unter Verwendung des Basisszenarios (vergleiche Tabelle 4-69) überein, ohne einen Einfluss auf die Schlussfolgerungen auszuüben. Es besteht weiterhin eine numerische, aber statistisch nicht signifikante Überlegenheit der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab bezüglich des Wirksamkeitsendpunkts „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“.

Für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ wurde keine Sensitivitätsanalyse unter Einbeziehung der ROCC-Studie vorgenommen, da diese keine Daten für diesen Endpunkt lieferte.

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 Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen – 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 3 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 4.3.1.3.1.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	VEGF Trap-Eye	Ranibizumab	Scheininjektion
2	COPERNICUS GALILEO	• •		• •
1	CRUISE		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

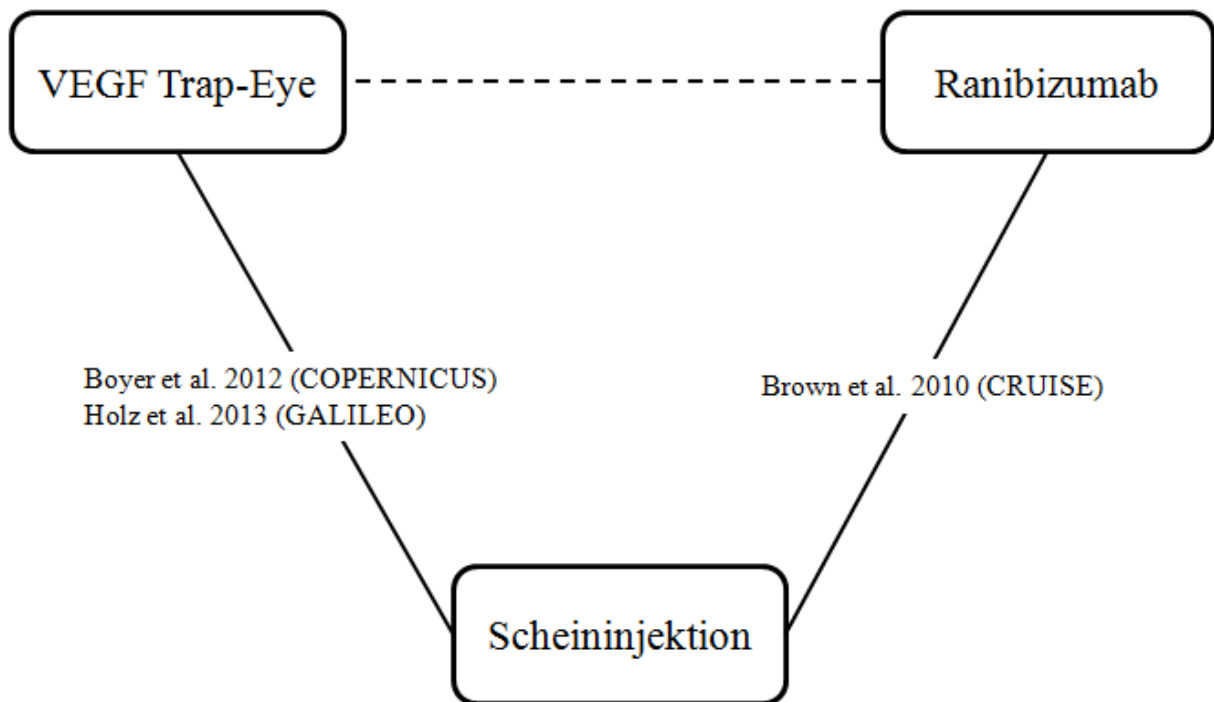


Abbildung 24: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen VEGF Trap-Eye und Ranibizumab für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“

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 „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
COPERNICUS	<p>Die BCVA im Studienaue und im Nicht-Studienaue wurde mittels des ETDRS-Protokolls im Abstand von 4 Metern untersucht. Zur Sicherstellung konsistenter ETDRS-Messungen wurde die Messung der Sehschärfe nur von zertifizierten Untersuchern vorgenommen. Diese waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.</p> <p>Zur Darstellung der Veränderung der BCVA im Studienverlauf wurden die Sehschärfen zu Studienbeginn sowie in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 ermittelt.</p>
GALILEO	<p>Die BCVA wurde mittels ETDRS-Tafeln untersucht. Diese Messungen fanden im Abstand von 4 Metern statt. Falls der Patient lediglich 19 oder weniger Buchstaben im Abstand von 4 Metern lesen konnte, so wurde die Messung im Abstand von 1 Meter wiederholt. Die für die Messung der Sehschärfe zuständigen Untersucher wurden in einem Expertencenter zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten. Sämtliche Untersucher waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.</p> <p>Zur Darstellung der Veränderung der BCVA im Studienverlauf wurden die Sehschärfen im Studienaue und im Nicht-Studienbeginn im Rahmen der Screeningvisite und in Woche 24 ermittelt. Bei allen anderen Visiten (Tag 1 sowie in den Wochen 4, 8, 12, 16 und 20) wurde die BCVA lediglich für das Studienaue erhoben.</p>
CRUISE	<p>Die Messung der BCVA erfolgte gemäß den Angaben auf den ETDRS-Tafeln. Es wurde lediglich ein Auge pro Patient als Studienaue eingeschlossen. Falls beide Augen für die Aufnahme in die Studie geeignet gewesen wären, wurde das Auge mit der schlechteren BCVA gewählt. Die Patienten, die zertifizierten BCVA-Erheber und die mit der Auswertung betrauten Ärzte waren gegenüber der Behandlung und der Dosierung verblindet.</p> <p>Zur Darstellung der Veränderung der BCVA im Studienverlauf wurden die Sehschärfen zu Studienbeginn sowie an Tag 7 und in den Monaten 1 bis 6 ermittelt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COPERNICUS	niedrig	ja	ja	nein	Nein	niedrig
GALILEO	niedrig	ja	ja	nein	Nein	niedrig
CRUISE	niedrig	ja	ja	nein	Nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COPERNICUS-Studie

Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Die Analysepopulation bestand aus dem FAS, und die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Die Punktschätzer und das 95%-ige KI für die Unterschiede zwischen Studienbeginn und Woche 24 basierten auf den mittels eines ANCOVA-Modells berechneten *Least-Squares*-Mittelwertdifferenzen, adjustiert nach geografischer Region und der BCVA zu Studienbeginn. Diese Differenzen wurden zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe eines ANCOVA-Modells auf statistische Signifikanz hin untersucht, in welchem die Behandlungsgruppe, die geografische Region und die BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren dienten.

Weiterhin liegen für die COPERNICUS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

GALILEO-Studie

Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Die Analysepopulation bestand aus dem FAS, und die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Die Punktschätzer und das 95%-ige KI für die Unterschiede zwischen Studienbeginn und Woche 24 basierten auf den mittels eines ANCOVA-Modells berechneten *Least-Squares*-Mittelwertdifferenzen,

adjustiert nach geografischer Region und der BCVA zu Studienbeginn. Diese Differenzen wurden zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe eines ANCOVA-Modells auf statistische Signifikanz hin untersucht, in welchem die Behandlungsgruppe, die geografische Region und die BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren dienten.

Weiterhin liegen für die GALILEO-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

CRUISE-Studie

Die Analyse der Gruppenunterschiede für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ erfolgte mittels eines nach BCVA zu Studienbeginn stratifizierten ANOVA-Modells ohne zusätzliche Adjustierungen mit Kovariablen. Die multiple Vergleichsprozedur nach *Hochberg-Bonferroni* wurde verwendet, um die Gesamtrate für den Typ I-Fehler auf ein Niveau von $\alpha=0,05$ zu beschränken. Fehlende Daten wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt.

Weiterhin liegen für die CRUISE-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Tabelle 4-74: Heterogenitätsanalyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adjustierter Unterschied [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenitätsmaß
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen			
COPERNICUS	21,3 [16,55; 26,05]	24,43	
GALILEO	14,7 [10,60; 18,80]	32,85	
CRUISE	14,1 [10,51; 17,69]	42,72	
Heterogenität χ^2			6,24 p=0,044
I ² (Schwankung der Mittelwertdifferenz aufgrund von Heterogenität)			67,9%
BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; KI=Konfidenzintervall			

Mit I²=67,9% (p=0,044) besteht zwischen den Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE bezüglich des Endpunkts „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ eine substantielle Heterogenität.

Aufgrund der substantiellen Heterogenität zwischen den Studien (siehe Tabelle 4-74) erfolgte der in der nachfolgenden Tabelle 4-75 dargestellte indirekte Vergleich neben dem *Fixed Effects*-Modell ebenfalls auf Basis des *Random Effects*-Modells. Beide Vorgehensweisen sind in der Dokumentation des indirekten Vergleichs beschrieben (38).

Tabelle 4-75: Ergebnisse zu den Effekten im indirekten Vergleich der gepoolten Daten zwischen VEGF Trap-Eye (COPERNICUS- und GALILEO-Studie) und Ranibizumab (CRUISE-Studie) für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“

Modell	Mittlerer Unterschied [95% KI]
Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen <i>VEGF Trap Eye 2Q4 vs. 0,5mg Ranibizumab</i>	
<i>Fixed Effects</i> -Modell	3,41 [-1,33; 8,16]
<i>Random Effects</i> -Modell	3,79 [-3,61; 11,18]
BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; KI=Konfidenzintervall	

Die mittlere Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen war bei den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten größer als bei den mit Ranibizumab behandelten Patienten. Aufgrund der Tatsache, dass die untere Grenze des 95%-igen KIs im negativen Bereich war und damit

den Nullwert einschließt, ist dieses Ergebnis jedoch statistisch nicht signifikant (siehe auch visuelle Darstellung des Ergebnisses in Abbildung 5).

Daher besteht lediglich eine numerische, aber statistisch nicht signifikante Überlegenheit der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab bezüglich des Wirksamkeitsparameters „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“.

Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalyse anhand der Daten aus der ROCC-Studie

In der ROCC-Studie wurde die mittlere Veränderung der BCVA bzw. die Veränderung der korrekt gelesenen Anzahl Buchstaben zwischen Studienbeginn und 24 Wochen berichtet (42). Diese Daten wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs zusätzlich mit einbezogen.

Die Ergebnisse der ROCC-Studie wurden aufgrund der geringen Patientenzahl von insgesamt lediglich 32 Patienten ausschließlich in die Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs aufgenommen. Für die Beweisführung des Zusatznutzens von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab im Rahmen der Hauptanalysen sind diese Studienergebnisse daher nicht berücksichtigt worden.

Tabelle 4-76: Heterogenitätsanalyse des indirekten Vergleichs bezüglich „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ unter Einbeziehung der Daten aus der ROCC-Studie

Studie	Adjustierter Unterschied [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenitätsmaß
COPERNICUS	21,3 [16,55; 26,05]	42,65	
GALILEO	14,7 [10,60; 18,80]	57,35	
Gepoolte inverse Varianz	17,5 [14,41; 20,62]	100,0	
Heterogenität χ^2			4,25% p=0,039
I ² (Schwankung der Mittelwertdifferenz aufgrund von Heterogenität)			76,5 %
KI=Konfidenzintervall			
CRUISE	14,1 [10,51; 17,70]	93,37	
ROCC	13,0 [-0,48; 26,48]	6,63	
Gepoolte inverse Varianz	14,0 [10,56; 17,50]	100,0	
Heterogenität χ^2			0,02 p=0,877
I ² (Schwankung der Mittelwertdifferenz aufgrund von Heterogenität)			0,0 %
KI=Konfidenzintervall			

Tabelle 4-77: Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs bezüglich „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ unter Einbeziehung der Daten aus der ROCC-Studie

Modell	Mittlerer Unterschied [95% KI]
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen	
VEGF Trap Eye 2Q4 vs. 0,5mg Ranibizumab	
<i>Fixed Effects</i> -Modell	3,49 [-1,17; 8,14]
<i>Random Effects</i> -Modell	3,86 [-3,48; 11,20]
BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; KI=Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs veränderte sich unter Einbeziehung der Daten aus der ROCC-Studie (siehe Tabelle 4-77) nur geringfügig (vergleiche Tabelle 4-75), ohne einen Einfluss auf die Schlussfolgerungen auszuüben. Es besteht weiterhin eine numerische, aber statistisch nicht signifikante Überlegenheit der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab bezüglich des Wirksamkeitsendpunkts „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“.

Sensitivitätsanalyse anhand eines Bayes'schen Ansatzes

Tabelle 4-78: Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs bezüglich „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen" anhand eines Bayes'schen Ansatzes

Interventionen	Mittlerer Unterschied [95% KI]
Veränderung der BCVA nach 24 Wochen	<i>VEGF Trap Eye 2Q4 vs. 0,5mg Ranibizumab</i>
<i>Fixed Effects-Modell</i>	3,38 [-1,34; 8,11]
<i>Random Effects-Modell</i>	3,65 [-5,63; 13,20]
<i>Bucher-Methode (zum Vergleich)</i>	3,41 [-1,33; 8,16]
BCVA=bestkorrigierte Sehschärfe; KI=Konfidenzintervall	

Aufgrund der hohen Heterogenität der Daten führt die Verwendung des *Random Effects-Modells* zu einem besseren Fit der Datenpunkte. Das Ergebnis des indirekten Vergleichs veränderte sich unter Verwendung des Bayes'schen Ansatzes (siehe Tabelle 4-78) nur geringfügig (vergleiche Tabelle 4-75), ohne einen Einfluss auf die Schlussfolgerungen auszuüben. Es besteht weiterhin eine numerische, aber statistisch nicht signifikante Überlegenheit der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab bezüglich des Wirksamkeitsendpunkts „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“.

4.3.2.1.3.3 Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen – 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 3 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 4.3.1.3.1.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	VEGF Trap-Eye	Ranibizumab	Scheininjektion
2	COPERNICUS GALILEO	• •		• •
1	CRUISE		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

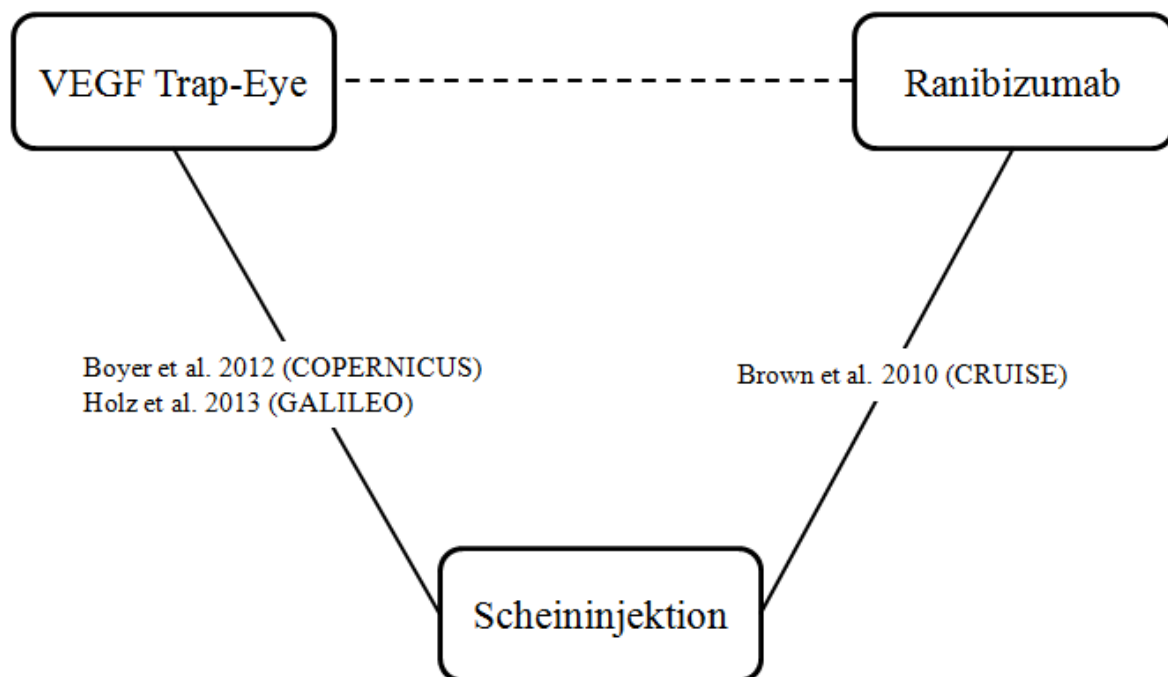


Abbildung 25: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen VEGF Trap-Eye und Ranibizumab für „Anteil Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“

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 „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen – RCT“

Studie	Operationalisierung
COPERNICUS	Die visusbezogene Lebensqualität wurde mittels des NEI VFQ-25-Fragebogens erhoben. Der Fragebogen wurde von einem verblindeten, zertifizierten Interviewer vor der IVT-Injektion ausgefüllt und lag im Format „ <i>interviewer-administered</i> “ vor. Der NEI VFQ-25-Fragebogen wurde zum Zeitpunkt der Screeningvisite (Visite 1, kombinierte Visite 1 oder 2) und nach 24 Wochen (Visite 8) oder zur Visite beim vorzeitigen Studienabbruch ausgefüllt.
GALILEO	Die visusbezogene Lebensqualität wurde mittels des NEI VFQ-25-Fragebogens erhoben. Der Fragebogen wurde von einem verblindeten Interviewer vor der IVT-Injektion ausgefüllt und lag in der Landessprache und im Format „ <i>interviewer-administered</i> “ vor. Die Ergebnisse wurden zunächst auf einem Papierfragebogen festgehalten und nachfolgend in den elektronischen Patientenerhebungsbogen (eCRF) eingegeben. Der Fragebogen wurde an Tag 1 und nach 24 Wochen (oder zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs) möglichst vor Beginn jeglicher weiterer im Rahmen der Visite geplanten Prozeduren ausgefüllt.
CRUISE	Die von den Patienten berichteten Sehleistungen wurde mittels des NEI VFQ-25-Fragebogens an Tag 0 und in den Wochen 4 (Monat 1), 12 (Monat 3) und 24 (Monat 6) erhoben. Zur Berechnung der Gesamtscore wurden gemäß den publizierten Richtlinien die Mittelwerte der NEI VFQ-25-Scores eingesetzt (12).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COPERNICUS	niedrig	ja	ja	nein	Nein	niedrig
GALILEO	niedrig	ja	ja	nein	Nein	niedrig
CRUISE	niedrig	ja	ja	nein	Nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COPERNICUS-Studie

Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Die Analysepopulation bestand aus dem FAS, und die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Die Punktschätzer und das 95%-ige KI für die Unterschiede zwischen Studienbeginn und Woche 24 basierten auf den mittels eines ANCOVA-Modells berechneten *Least Squares*-Mittelwertdifferenzen, adjustiert nach geografischer Region und der BCVA zu Studienbeginn. Diese Differenzen wurden zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe eines ANCOVA-Modells auf statistische Signifikanz hin untersucht, in welchem die Behandlungsgruppe, die geografische Region und die BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren dienten.

Weiterhin liegen für die COPERNICUS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

GALILEO-Studie

Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Die Analysepopulation bestand aus dem FAS, und die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Die Punktschätzer und das 95%-ige KI für die Unterschiede zwischen Studienbeginn und Woche 24 basierten auf

den mittels eines ANCOVA-Modells berechneten *Least Squares*-Mittelwertdifferenzen, adjustiert nach geografischer Region und der BCVA zu Studienbeginn. Diese Differenzen wurden zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe eines ANCOVA-Modells auf statistische Signifikanz hin untersucht, in welchem die Behandlungsgruppe, die geografische Region und die BCVA zu Studienbeginn als fixe Faktoren dienten.

Weiterhin liegen für die GALILEO-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

CRUISE-Studie

Die Analyse der Gruppenunterschiede für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ erfolgte mittels *Cochran-Mantel-Haenszel- χ^2* -Test unter Stratifikation nach der BCVA zu Studienbeginn. Fehlende Daten wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt.

Weiterhin liegen für die CRUISE-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Um den indirekten Vergleich durchführen zu können, müssen zunächst die Ergebnisse der beiden Studien COPERNICUS und GALILEO kombiniert werden. Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse sowie die zugehörige Heterogenität sind in Tabelle 4-82 zu finden.

Tabelle 4-82: Heterogenitätsanalyse für die „Mittlere Veränderung des Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ aus RCTs mit Aflibercept für indirekte Vergleiche

Studie	N ^a	Mittelwertdifferenz [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenitätsmaß
Mittlere Veränderung des Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen				
COPERNICUS	104	6,40 [2,99; 9,81]	48,19	
GALILEO	96	3,95 [0,66; 7,24]	51,81	
Mit inverser Varianz gewichtete Mittelwertdifferenz		5,13 [2,76; 7,50]		
I ² (Schwankung der Mittelwertdifferenz aufgrund von Heterogenität)				2,4% p=0,311
a: Patienten in der Analysepopulation KI=Konfidenzintervall				

Mit I²=2,4% (p=0,311) besteht zwischen den Studien COPERNICUS und GALILEO bezüglich des Endpunkts „Mittlere Veränderung des Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“ nur eine geringe Heterogenität.

Tabelle 4-83: Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit der Bucher-Methode zwischen VEGF Trap-Eye (gepoolte Daten aus COPERNICUS- und GALILEO-Studie) und Ranibizumab (CRUISE-Studie) für die „Mittlere Veränderung des Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“

Interventionen	Mittlerer Unterschied [95% KI]
VEGF Trap Eye 2Q4 vs. 0,5mg Ranibizumab	1,73 [-1,83; 5,29]
KI=Konfidenzintervall	

Aufgrund der geringen Heterogenität (siehe Tabelle 4-82) erfolgte der in Tabelle 4-83 dargestellte indirekte Vergleich auf Basis des *Fixed Effects*-Modells (Bucher-Methode).

Die mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen war bei den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten größer als bei den mit Ranibizumab behandelten Patienten. Aufgrund der Tatsache, dass die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls im negativen Bereich war und das Konfidenzintervall damit den Nullwert einschließt, ist dieses Ergebnis jedoch statistisch nicht signifikant (siehe auch visuelle Darstellung des Ergebnisses in Abbildung 5).

Daher besteht lediglich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab bezüglich des Wirksamkeitsparameters „Mittlere Veränderung des Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“.

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-84: Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs für die „Mittlere Veränderung des Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“

Modell	Mittlerer Unterschied [95% KI]
VEGF Trap-Eye 2Q4 vs. 0,5mg Ranibizumab	
<i>Bucher-Methode (Fixed Effects-Modell)</i>	1,73 [-1,83; 5,29]
<i>Random Effects-Modell</i>	1,73 [-1,84; 5,31]
KI=Konfidenzintervall	

Das *Fixed Effects*- und das *Random Effects*-Modell zeigen sehr ähnliche Ergebnisse (siehe Tabelle 4-84). Es besteht auch im *Random Effects*-Modell ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit VEGF Trap-Eye und Ranibizumab bezüglich des Wirksamkeitsendpunkts „Mittlere Veränderung des Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen“.

4.3.2.1.3.4 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 4.3.1.3.1.6.

Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht relevant.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Nicht relevant.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht relevant.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht relevant.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.6.

Nicht relevant.

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.

Nicht relevant.

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 analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht relevant.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht relevant.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Nicht relevant.

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.

Nicht relevant.

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 4.3.1.3.1.6.

Nicht relevant.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurde ein indirekter Vergleich zwischen dem zu untersuchenden Arzneimittel VEGF Trap-Eye und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab durchgeführt.

Dieser indirekte Vergleich basierte auf den Ergebnissen der in Abschnitt 4.2.5.2 definierten patientenrelevanten Endpunkte aus den Zulassungsstudien für VEGF Trap-Eye in der Indikation ZVV (COPERNICUS/GALILEO), sowie aus der Zulassungsstudie für Ranibizumab in derselben Indikation (CRUISE).

In diesen 3 Studien wurde zwischen Woche 0 und Woche 24 die jeweilige aktive Therapie (2,0mg VEGF Trap-Eye sowie 0,3mg und 0,5mg Ranibizumab) monatlich verabreicht und

deren Wirksamkeit mit Placebo (Scheininjektionen) verglichen. Ab Woche 24 unterschieden sich die Kontrollarme der 3 Studien derart voneinander, dass kein gemeinsamer Komparator mehr vorhanden war und daher ein indirekter Vergleich auf das Intervall zwischen Woche 0 und Woche 24 beschränkt werden musste.

Für den indirekten Vergleich wurde die Behandlung mit 0,3mg Ranibizumab nicht herangezogen, da diese Dosierung dem aktuellen EMA-Label von Ranibizumab in der Indikation ZVV nicht entspricht.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind in Abschnitt 4.3.2.1 dargestellt. Zusammenfassend wurden aus dem indirekten Vergleich folgende Schlussfolgerungen gezogen:

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen:

- Zwischen den drei Studien besteht für diesen Wirksamkeitsparameter keine bedeutsame Heterogenität ($I^2=3,1\%$, $p=0,356$).
- Das OR für eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben lag mit $OR=1,53$ (95% KI: [0,71; 3,32]) numerisch zugunsten von VEGF Trap-Eye (siehe Abbildung 26). Der Unterschied gegenüber Ranibizumab war jedoch statistisch nicht signifikant.
- Es besteht ein qualitativer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab bezüglich des Anteils an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen.
- Das bedeutet, es besteht ein Hinweis darauf, dass mehr mit VEGF Trap-Eye behandelte Patienten von einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben profitieren als unter der Behandlung mit Ranibizumab.

Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen:

- Zwischen den drei Studien besteht für diesen Wirksamkeitsparameter eine bedeutsame Heterogenität ($I^2=67,9\%$, $p=0,044$).
- Der mithilfe des *Random Effects*-Modells berechnete mittlere Unterschied der mittleren Veränderung der BCVA nach 24 Wochen zwischen VEGF Trap-Eye und Ranibizumab lag mit 3,79 Buchstaben (95% KI: [-3,61; 11,18]) zugunsten von VEGF Trap-Eye (siehe Abbildung 26). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.
- Es besteht ein qualitativer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab bezüglich der mittleren Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen.
- Das bedeutet, es besteht ein Hinweis darauf, dass sich die Sehschärfe von mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten stärker verbesserte als unter der Behandlung mit Ranibizumab.

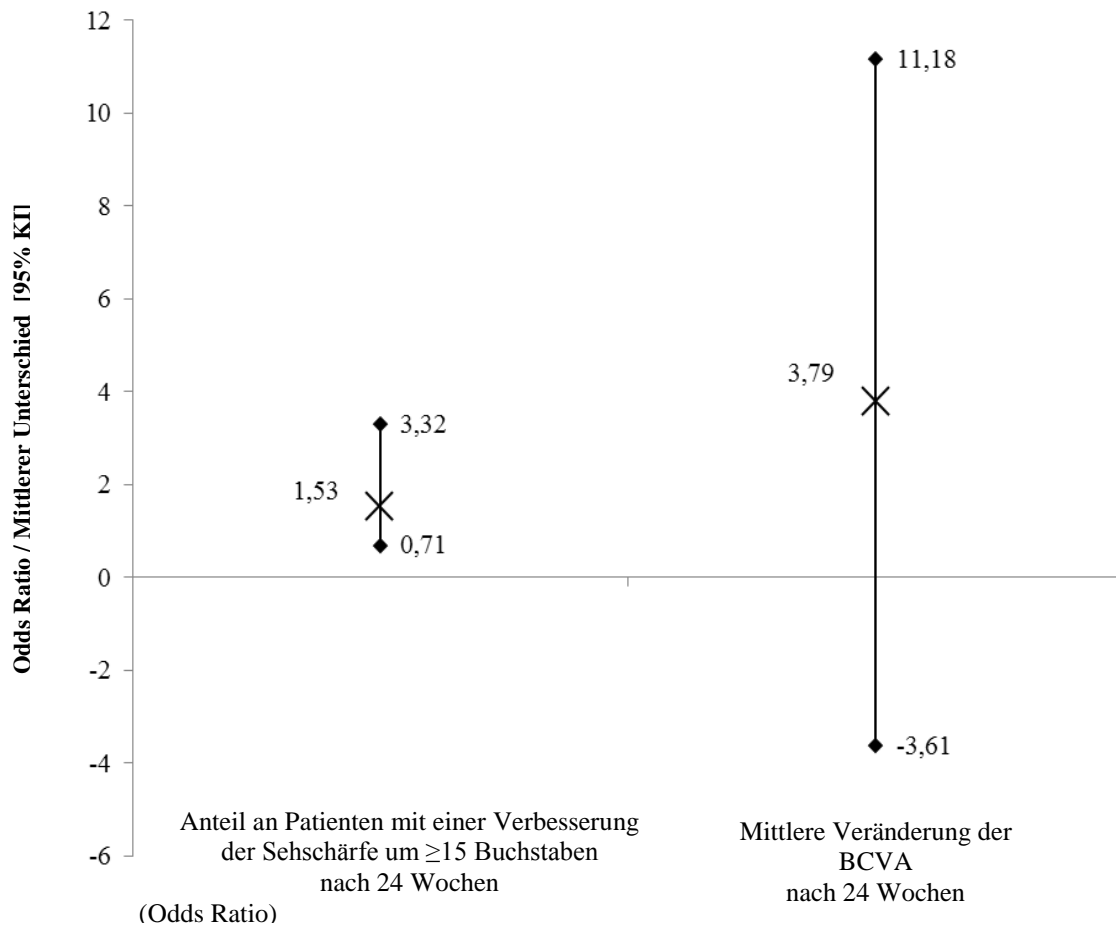


Abbildung 26: Übersicht über die Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Fazit aus dem indirekten Vergleich zwischen VEGF Trap-Eye und Ranibizumab:

Es besteht ein rein qualitativer (numerischer) Vorteil der Behandlung mit VEGF Trap-Eye bezüglich aller untersuchten patientenrelevanten Endpunkte.

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.

Bei den in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zu VEGF Trap-Eye in der Indikation ZVV handelt es sich um die beiden randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudien COPERNICUS und GALILEO. In beiden Studien wurde den Patienten der aktiven Behandlungsarme 2,0mg VEGF Trap-Eye verabreicht, während die Patienten der Kontrollarme Scheininjektionen erhielten. Die Zuteilung der Patienten in die Behandlungsarme erfolgte randomisiert im Verhältnis 3:2, und sämtliche Patienten waren bis zur Analyse des primären Endpunktes („Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“) sowie darüber hinaus bis Woche 52 der Behandlung gegenüber verblindet. Mit Ausnahme des behandelnden Arztes, der entweder eine intravitreale Injektion oder eine nicht-invasive Scheininjektion durchführen musste, waren sämtliche an den Studienprozeduren beteiligten Personen gegenüber der Behandlung und der randomisierten Zuteilung verblindet.

In der GALILEO-Studie wurde die Verabreichung von Scheininjektionen über Woche 24 hinaus fortgeführt, während die Patienten des Scheininjektionsarmes in der COPERNICUS-Studie ab Woche 24 bei Bedarf 2,0mg VEGF Trap-Eye erhalten konnten, wenn diese die vordefinierten Wiederbehandlungskriterien erfüllten (siehe Seite 92). Diese Prozedere wurde ab Woche 52 auch in der GALILEO-Studie angewendet.

In Anbetracht der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung (siehe Modul 3) ist die Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit N=358 als ausreichend zu betrachten. Die anhand der CONSORT-Kriterien zu beurteilende Qualität beider Studien ist hoch, denn sämtliche geforderte Informationen sind in den vorliegenden Studienunterlagen ohne Einschränkung ersichtlich. Zudem wird sowohl das endpunktübergreifende als auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Daher ist die Ergebnissicherheit der COPERNICUS- und GALILEO-Studie als hoch zu betrachten.

Als Endpunkte wurden patientenrelevante Parameter in die Nutzenbewertung eingeschlossen, deren Validität als hoch einzustufen ist. Zu diesen Parametern gehören an erster Stelle die Verbesserung und Veränderung der Sehschärfe, welche das für die Patienten direkteste Maß für den Krankheitsverlauf und dessen Verbesserung darstellt. Weiterhin wurde die patientenberichtete visusbezogene Lebensqualität anhand des validierten NEI VFQ-25-Fragebogens erhoben. Somit erfolgte eine Quantifizierung der subjektiven Beurteilung des Behandlungserfolges. Die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit VEGF Trap-Eye wurde anhand der Inzidenz im Studienverlauf aufgetretener unerwünschter Ereignisse beurteilt.

Die Evidenzstufe für die aus der COPERNICUS- und GALILEO-Studie abgeleiteten Aussagen ist insgesamt mit dem Evidenzgrad Ib zu bewerten.

Die Ergebnisse zur Behandlung mit der ZVT, Ranibizumab, basieren auf der Zulassungsstudie CRUISE. Auch diese stellt eine randomisierte, kontrollierte Studie im Indikationsgebiet dar, sie verfügte über 2 aktive Behandlungsarme, in denen die Patienten jeweils 0,3mg und 0,5mg Ranibizumab im 4-wöchigen Abstand erhielten. Die Patienten im Kontrollarm wurden mit Scheininjektionen als Placebo behandelt. Die Zuteilung der Patienten in die Studienarme erfolgte randomisiert im Verhältnis 1:1:1, und sämtliche Patienten waren bis zur Analyse des primären Endpunktes („Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“) der Behandlung gegenüber verblindet. Auch die an den Studienprozeduren beteiligten Personen waren gegenüber der Behandlung und der randomisierten Zuteilung verblindet, mit Ausnahme des behandelnden Arztes, der entweder eine intravitreale Injektion oder eine nicht-invasive Scheininjektion durchführen musste. Dieser war jedoch der Dosis gegenüber verblindet.

In Anbetracht der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung (siehe Modul 3) ist die Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit N=392 als ausreichend zu betrachten. Die anhand der CONSORT-Kriterien zu beurteilende Qualität der CRUISE-Studie ist hoch, denn sämtliche geforderte Informationen sind in den vorliegenden Studienunterlagen ohne Einschränkung ersichtlich. Zudem wird sowohl das endpunktübergreifende als auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Daher ist die Ergebnissicherheit der CRUISE-Studie als hoch zu betrachten.

Die Endpunkte der CRUISE-Studie entsprechen denjenigen der COPERNICUS- und GALILEO-Studie und repräsentieren ebenfalls patientenrelevante Parameter, deren Validität als hoch einzustufen ist. Im Gegensatz zur COPERNICUS- und CRUISE-Studie stellte der Wirksamkeitsendpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen“ in CRUISE einen sekundären Endpunkt dar, während der Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen“ den primären Endpunkt darstellte. In der COPERNICUS- und CRUISE-Studie bestand eine umgekehrte Einteilung dieser Endpunkte in primär und sekundär.

Die Evidenzstufe für die aus der CRUISE-Studie abgeleiteten Aussagen ist insgesamt demnach ebenfalls mit dem Evidenzgrad Ib zu bewerten.

Der indirekte Vergleich zwischen VEGF Trap-Eye und Ranibizumab erfolgte auf Basis der oben genannten Studien mit dem Evidenzgrad Ib, und wurde in Form einer adjustierten Analyse durchgeführt. Diese Verfahrensweise entspricht den Anforderungen des IQWiG, sie stellt aber laut diesen eine Evidenz mit geringerer Ergebnissicherheit als die zugrundeliegenden Studien dar (36).

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. 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.

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Wirksamkeit von VEGF Trap-Eye sowie der ZVT Ranibizumab im Vergleich mit Scheininjektion auf Ebene der einzelnen, in den Abschnitten 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.5 beschriebenen Endpunkte auf Basis der Gesamtpopulation zusammengeführt. In diesen Abschnitten erfolgte die Extraktion der Daten aus den Einzelstudien, d. h. aus der COPERNICUS- und GALILEO-Studie für die Behandlung mit 2,0mg VEGF Trap-Eye sowie aus der CRUISE-Studie für die Behandlung mit 0,3mg bzw. 0,5mg Ranibizumab, jeweils gegenüber Scheininjektion. Aufgrund der Tatsache, dass die Dosierung von Ranibizumab in dieser Indikation laut Fachinformation 0,5mg beträgt, werden in diesem Abschnitt die Ergebnisse der geringeren Dosierung von 0,3mg Ranibizumab nicht berücksichtigt.

Die Formulierung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT erfolgt aus dem indirekten Vergleich der gepoolten Daten der VEGF Trap-Eye-Studien (COPERNICUS und GALILEO) gegenüber der CRUISE-Studie.

4.4.2.1 Beschreibung des Zusatznutzens von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen:

- Das OR für eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben lag mit OR=1,53 (95% KI: [0,71; 3,32]) numerisch zugunsten von VEGF Trap-Eye (siehe Tabelle 4-69). Der Unterschied gegenüber Ranibizumab war jedoch statistisch nicht signifikant.
- Es besteht ein qualitativer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab bezüglich des Anteils an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen.

Mittlere Veränderung der BCVA im Studienverlauf nach 24 Wochen:

- Der mithilfe des *Random Effects*-Modells berechnete mittlere Unterschied der mittleren Veränderung der BCVA nach 24 Wochen zwischen VEGF Trap-Eye und Ranibizumab lag mit 3,79 Buchstaben (95% KI: [-3,61; 11,18]) zugunsten von VEGF Trap-Eye (siehe Tabelle 4-75). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.
- Es besteht ein qualitativer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab bezüglich der mittleren Verbesserung der Sehschärfe nach 24 Wochen.

Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen:

- Der mithilfe des *Fixed Effects*-Modells berechnete mittlere Unterschied der mittleren Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen zwischen VEGF Trap-Eye und Ranibizumab lag bei 1,73 Punkten (95% KI: [-1,83; 5,29]) zugunsten von VEGF Trap-Eye (siehe Tabelle 4-83). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.
- Es besteht ein qualitativer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil der Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab bezüglich der mittleren Verbesserung der visusbasierten Lebensqualität nach 24 Wochen.

Fazit zum Zusatznutzen von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab

- Das vorliegende Nutzendossier basiert auf den Ergebnissen der Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE. Diese verfügen über die Evidenzstufe Ib, so dass die Ergebnissicherheit dieser Studien und die Aussagekraft der aus diesen Studien formulierten Schlussfolgerungen als hoch zu betrachten sind.
- Es besteht ein Hinweis darauf, dass mehr mit VEGF Trap-Eye behandelte Patienten eine deutliche Verbesserung der Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 15 Buchstaben) erreichen als unter der Behandlung mit Ranibizumab.

- Es besteht ein Hinweis darauf, dass sich die Sehschärfe von mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten stärker verbessert als unter der Behandlung mit Ranibizumab.
- Es besteht ein Hinweis darauf, dass sich die visusbezogene Lebensqualität gemäß NEI VFQ-25 von mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten stärker verbessert als unter der Behandlung mit Ranibizumab.

Demnach liegt insgesamt ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Zusatznutzen unter der Therapie mit VEGF Trap-Eye gegenüber der ZVT Ranibizumab bei der Behandlung erwachsener Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV vor, der allerdings über alle patientrelevante Endpunkte einheitlich vorhanden ist. Obwohl der indirekte Vergleich keine Signifikanz zeigen konnte, hat VEGF Trap-Eye durchgehend bei allen patientenrelevanten Endpunkten einen Vorteil gegenüber Ranibizumab gezeigt. Dieser Zusatznutzen besteht in Folgendem:

1. Größerer Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 15 Buchstaben, ermittelt gemäß ETDRS-Protokoll.
2. Größere mittlere Verbesserung der Sehschärfe, gemessen als BCVA gemäß ETDRS-Protokoll nach 24 Wochen.
3. Größere mittlere Verbesserung der visusbezogenen Lebensqualität gemäß NEI VFQ-25 nach 24 Wochen.

Die Entwicklung der Sehschärfe ist direkt patientenrelevant und bildet die Morbidität im Sinne der Grunderkrankung ab. Daher führt die Behandlung mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab zu einer qualitativ größeren Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß § 3, Absatz 1 und 2 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung – Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V.

Nach Meinung von BAYER besteht somit ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** der Therapie mit VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab bezüglich der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV bei erwachsenen Patienten.

Auf Basis des indirekten Vergleichs der Zulassungsstudien ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Allerdings ist die formale Anforderung ein Vergleich der beiden Medikamente nach aktuellem EMA-Label. Ohne das Vorliegen einer vergleichenden *Head-to-Head*-Studie der beiden Arzneimittel, in der beide Medikamente nach aktuellem EMA-Label verabreicht werden, kann der Zusatznutzen von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab belegt oder quantifiziert werden. Wie in Abschnitt 4.2 beschrieben unterscheiden sich die EMA-Label der beiden Arzneimittel wesentlich voneinander. Bei Ranibizumab ist im Gegensatz zu VEGF Trap-Eye eine erneute Behandlung erst möglich, wenn der Patient einen Visusverlust erlitten hat. Basierend auf dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse (16) ist eine Wiederbehandlungsstrategie, die sowohl auf deutlich sensitiveren morphologischen als auch funktionellen Wiederbehandlungskriterien nach dem Prinzip „Morphologie vor Funktion“ basiert (17), einer Wiederbehandlungsstrategie, die

ausschließlich an einen Visusverlust geknüpft ist (5) eindeutig überlegen (16). Die deutschen ophthalmologischen Fachgesellschaften DOG, RG und BVA geben eine eindeutige Empfehlung in ihrer aktuellen Stellungnahme zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss, Zitate:

- Auf Seite 1 der aktuellen Stellungnahme: „Bei der Wiederbehandlungsstrategie sind **morphologische Kriterien gegenüber funktionellen Kriterien sensitiver** („Morphologie vor Funktion“), die Einschätzung einer Wiederbehandlung beinhaltet aber sowohl morphologische als auch funktionelle Parameter.“
- Auf Seite 10 der aktuellen Stellungnahme: „Sowohl aus den Zulassungsstudien, als auch aus prospektiven Fallserien ist **klar ersichtlich**, dass Veränderungen in der OCT denen im Visus vorausgehen. Das gilt sowohl für die Wirkung des Medikamentes direkt nach der Injektion [...], als auch für die erneute Verschlechterung.“
- Auf Seite 10 der aktuellen Stellungnahme: „In Studien fand sich eine ausgeprägte Korrelation zwischen der Sehschärfe und dem Zustand der Grenze des inneren und äußeren Segments der Photorezeptoren [...], aber auch zwischen der Sehschärfe und dem Zustand der im OCT darstellbaren Membrana limitans externa.“
- Auf Seite 10 der aktuellen Stellungnahme: „In mehreren prospektiven Fallserien wurde nachgewiesen, dass die OCT-Veränderungen mit anderen funktionellen Parametern korrelieren. Dazu gehört z.B. die Mikroperimetrie und das multifokale Elektretinogramm.“

Basierend auf dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse ist BAYER daher der Überzeugung, dass eine Studie mit direktem Vergleich der beiden gemäß ihres jeweiligen EMA Labels angewendeten Arzneimittel eine Überlegenheit und einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab zeigen würde.

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 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines ZVV	<i>nicht quantifizierbarer</i> Zusatznutzen

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht relevant.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-90: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

Nicht relevant.

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.

Anhand der im Abschnitt 4.3.1.1.2 beschriebenen bibliografischen Literaturrecherche konnten keine RCTs mit einem direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel VEGF Trap-Eye und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab identifiziert werden.

Stattdessen wurden als Quellen der höchsten verfügbaren Evidenzstufe (I, RCT) die im vorliegenden Nutzendossier beschriebenen Zulassungsstudien COPERNICUS und GALILEO zu VEGF Trap-Eye in der Indikation ZVV identifiziert, in welchen die Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels anhand geeigneter patientenrelevanter Wirksamkeitsparameter (siehe Abschnitt 4.2.5) untersucht wurde. In beiden Studien wurde die Intervention anhand der Dosis von 2,0mg VEGF Trap-Eye vorgenommen, wie sie im Label dieses Wirkstoffs in der Indikation ZVV festgelegt wurde.

In der CRUISE-Studie, welche als Zulassungsstudie für Ranibizumab in der Indikation ZVV die höchste verfügbare Evidenzstufe (I, RCT) aufweist, wurde in einem der beiden aktiven Behandlungsarme die Dosis 0,5mg verwendet, wie sie später im EMA-Label von Ranibizumab in der Indikation ZVV festgelegt wurde.

Alle drei Studien weichen ab dem 3. Monat (Woche 12) von den in den jeweiligen Zulassungen definierten Behandlungsschemata ab, jedoch lediglich bezüglich der Kriterien für eine Wiederbehandlung. In allen drei Studien wird das jeweilige Dosisregime dennoch konsequent bis zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunkts nach Woche 24 fortgeführt. Zudem kamen in jeder Studie Scheininjektionen als Placebo im Kontrollarm zum Einsatz, daher besteht ein für alle drei Studien gemeinsamer Komparator. Diese Studiendesigns wurden als geeignete Basis für einen indirekten Vergleich betrachtet.

Zudem wurden keine bemerkenswerten Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika zu Studienbeginn festgestellt (siehe Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12).

Fazit:

Da durch die im Abschnitt 4.3.1.1.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche keine RCTs mit einem direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel VEGF Trap-Eye und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab identifiziert werden konnten, wurde ein indirekter Vergleich basierend auf den Zulassungsstudien der beiden Arzneimittel angestrebt. Aufgrund des vergleichbaren Studiendesigns und der ähnlichen Patientencharakteristika zu Studienbeginn sowie des gemeinsamen Komparators (Scheininjektion) ist ein indirekter Vergleich der Studien COPERNICUS, GALILEO und CRUISE bezüglich der patientenrelevanten Wirksamkeitsparameter möglich und angebracht.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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 relevant.

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.

Auf Basis des indirekten Vergleichs der Zulassungsstudien ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab, wie in Abschnitt 4.4.2 beschrieben. Allerdings ist die formale Anforderung ein Vergleich der beiden Medikamente nach aktuellem EMA-Label. Ohne das Vorliegen einer vergleichenden *Head-to-Head*-Studie der beiden Arzneimittel, in der beide Medikamente nach aktuellem EMA-Label verabreicht werden, kann der Zusatznutzen von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab nicht belegt oder quantifiziert werden. Wie in Abschnitt 4.2 beschrieben unterscheiden sich die EMA-Label der beiden Arzneimittel wesentlich voneinander. Bei Ranibizumab ist im Gegensatz zu VEGF Trap-Eye eine erneute Behandlung erst möglich, wenn der Patient einen Visusverlust erlitten hat. Basierend auf dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse (16) ist eine Wiederbehandlungsstrategie, die sowohl auf deutlich sensitiveren morphologischen als auch funktionellen Wiederbehandlungskriterien nach dem Prinzip „Morphologie vor Funktion“ basiert (17), einer Wiederbehandlungsstrategie, die ausschließlich an einen Visusverlust geknüpft ist (5) eindeutig überlegen (16). Die deutschen

ophthalmologischen Fachgesellschaften DOG, RG und BVA geben eine eindeutige Empfehlung in ihrer aktuellen Stellungnahme zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss, Zitate:

- Auf Seite 1 der aktuellen Stellungnahme: „Bei der Wiederbehandlungsstrategie sind **morphologische Kriterien gegenüber funktionellen Kriterien sensitiver** („Morphologie vor Funktion“), die Einschätzung einer Wiederbehandlung beinhaltet aber sowohl morphologische als auch funktionelle Parameter.“
- Auf Seite 10 der aktuellen Stellungnahme: „Sowohl aus den Zulassungsstudien, als auch aus prospektiven Fallserien ist **klar ersichtlich**, dass Veränderungen in der OCT denen im Visus vorausgehen. Das gilt sowohl für die Wirkung des Medikamentes direkt nach der Injektion [...], als auch für die erneute Verschlechterung.“
- Auf Seite 10 der aktuellen Stellungnahme: „In Studien fand sich eine ausgeprägte Korrelation zwischen der Sehschärfe und dem Zustand der Grenze des inneren und äußeren Segments der Photorezeptoren [...], aber auch zwischen der Sehschärfe und dem Zustand der im OCT darstellbaren Membrana limitans externa.“
- Auf Seite 10 der aktuellen Stellungnahme: „In mehreren prospektiven Fallserien wurde nachgewiesen, dass die OCT-Veränderungen mit anderen funktionellen Parametern korrelieren. Dazu gehört z.B. die Mikroperimetrie und das multifokale Elektretinogramm.“

Basierend auf dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse ist BAYER daher der Überzeugung, dass eine Studie mit direktem Vergleich der beiden gemäß ihres jeweiligen EMA Labels angewendeten Arzneimittel eine Überlegenheit und einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab zeigen würde.

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 2005¹⁶, Molenberghs 2010¹⁷). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende

¹⁶ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁷ 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.

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 2006¹⁸) 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 2006¹⁹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht relevant.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

¹⁸ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Studienbezeichnung	Quelle
COPERNICUS	<p><i>Boyer D et al.</i> Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion – Six-Month Results of the Phase 3 COPERNICUS Study. <i>Ophthalmology</i> 2012;119:1024-32 (2)</p> <p><i>Brown DM et al.</i> Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study. <i>Am J Ophthalmol</i> 2013;155:429-37 (3)</p>
GALILEO	<p><i>Holz FG et al.</i> VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. <i>Br J Ophthalmol</i> 2013;97:278-84 (14)</p>
CRUISE	<p><i>Brown DM et al.</i> Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion Six-Month Primary End Point Results of a Phase III. <i>Ophthalmology</i> 2010;117:114-33 (12)</p> <p><i>Campochiaro PA et al.</i> Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Outcomes of a Phase III Study. <i>Ophthalmology</i> 2011;118:2041-9 (13)</p> <p><i>Varma et al.</i> Improved vision-related function after ranibizumab for macular edema after retinal vein occlusion: results from the BRAVO and CRUISE trials. <i>Ophthalmology</i> 2012;119(10):2108-18 (47)</p>
HORIZON	<p><i>Heier et al.</i> Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. <i>Ophthalmology</i> 2012;119(4):802-9 (15)</p>

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Ohne Autor. Aflibercept: AVE 0005, AVE 005, AVE0005, VEGF Trap - Regeneron, VEGF Trap (R1R2), VEGF Trap-Eye. *Drugs in R&D*. 2008;9(4):261-9.
2. 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*. 2012 May;119(5):1024-32.
3. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vitti R, Berliner AJ, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results from the Phase 3 COPERNICUS Study. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(3):429-37.
4. Bayer Pharma AG. Fachinformation: EYLEA® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information: 08/2013. 2013; Available from: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/viewPDF?praep&1265123005>.
5. Novartis. Fachinformation: LUCENTIS® 10 mg/ml Injektionslösung, Stand der Information: 07/2013. 2013; Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
6. Bayer HealthCare AG. GALILEO Clinical Study Report 24 Weeks - A Randomized, Double-masked, Sham-controlled Phase 3 Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Repeated Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Subjects With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)2011.
7. Bayer HealthCare AG. GALILEO Clinical Study Report 52 Weeks - A Randomized, Double-masked, Sham-controlled Phase 3 Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Repeated Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Subjects With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)2012.
8. Bayer HealthCare AG. GALILEO Clinical Study Report 76 Weeks - A Randomized, Double-masked, Sham-controlled Phase 3 Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Repeated Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Subjects With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)2012.
9. Regeneron Pharmaceuticals Inc. COPERNICUS Clinical Study Report Week 24 - A Randomized, Double Masked, Controlled Phase 3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Intravitreal Administration of Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye in Subjects With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion2012.
10. Regeneron Pharmaceuticals Inc. COPERNICUS Clinical Study Report Week 52 - A Randomized, Double Masked, Controlled Phase 3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Intravitreal Administration of Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye in Subjects With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion2012.

11. Regeneron Pharmaceuticals Inc. COPERNICUS Clinical Study Report Week 100 - A Randomized, Double Masked, Controlled Phase 3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Intravitreal Administration of Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye in Subjects With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion 2012.
12. 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*. 2010;117(6):1124-33.
13. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2041-9.
14. Holz FG, Roeder 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. *The British journal of ophthalmology*. 2013;97:278-84.
15. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, et al. Ranibizumab for Macular Edema due to Retinal Vein Occlusions: Long-term Follow-up in the HORIZON Trial. *Ophthalmology*. 2012;119(4):802-9.
16. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft [RG], Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. [BVA]. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss: Therapeutische Strategien, Stand: 07.06.2012. *Ophthalmologie*. 2012;109(8):818-31.
17. European Medicines Agency [EMA]. CHMP extension of indication variation assessment report - Eylea. Procedure no. EMEA/H/C/002392/II/0001. London: Committee for Medicinal Products for Human Use 2013.
18. Holz FG, Roeder J, Ogura Y, 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* Published Online First: [please include Day Month year]. 2012.
19. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) zu Aflibercept (Eylea®), aktualisiert am 04.09.2013 04.09.2012.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]. Evidenzbasierte Medizin (EbM). 2009 [2013-06-07]; Available from: https://www.iqwig.de/de/methoden/grundsatz/evidenzbasierte_medizin.3014.html.
21. European Medicines Agency [EMA]. CHMP variation assessment report - Type II variation EMEA/H/C/000715/II/0023, EMA/CHMP/548064/20112011.
22. Bayer HealthCare AG. Suchstrategie für Aflibercept in der Cochrane Library (Screenshot). 2013.
23. Bayer HealthCare AG. Suchstrategie für Aflibercept in PUBMED (Screenshot). 2013.
24. Bayer HealthCare AG. Suchstrategie für Aflibercept in EMBASE. 2013.
25. Bayer HealthCare AG. Suchstrategie für Ranibizumab in PUBMED (Screenshot). 2013.

26. Bayer HealthCare AG. Suchstrategie für Ranibizumab in der Cochrane Library (Screenshot). 2013.
27. Bayer HealthCare AG. Suchstrategie für Ranibizumab in EMBASE. 2013.
28. Bayer HealthCare AG. Ergebnisse der Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach VEGF Trap-Eye (Aflibercept). 2013.
29. Bayer HealthCare AG. Ergebnisse der Suche im Studienregister der International Clinical Trials Registry nach VEGF Trap-Eye (Aflibercept). 2013.
30. Bayer HealthCare AG. Ergebnisse der Suche im Studienregister der International Clinical Trials Registry nach Ranibizumab. 2013.
31. Bayer HealthCare AG. Ergebnisse der Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach Ranibizumab. 2013.
32. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Pharmacol Pharmacother.* 2010 Jul;1(2):100-7.
33. Csaky KG, Richman EA, Ferris FL, 3rd. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2008 Feb;49(2):479-89.
34. European Medicines Agency [EMA]. EMA 2012, EU Regulatory Workshop – Ophthalmology – Summary and Report2012.
35. Moseley J. EMA Scientific Advice: Visual Function Endpoints - The Regulatory Perspective. 2011.
36. IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 4.0. 2011.
37. 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 Jun;50(6):683-91.
38. IMS Health. Indirect Comparison of aflibercept and ranibizumab in the management of Macular Oedema secondary to Central Retinal Vein Occlusion2013.
39. Lunn D, Thomas A, Best N, Spiegelhalter D. WinBUGS - A Bayesian modelling framework: Concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing.* 2000;10:325-37.
40. Welton NJ, Caldwell DM, Adamopoulos E, Vedhara K. Mixed treatment comparison meta-analysis of complex interventions: psychological interventions in coronary heart disease. *Am J Epidemiol.* 2009 May 1;169(9):1158-65.
41. Burnham KP, Anderson DR. Model Selection and Multi-Model Inference: A Practical Information-Theoretic Approach. 2nd edition ed. New-York: Springer Science+Business Media, Inc.; 2002.
42. Kinge B, Stordahl PB, Forsaa V, Fossen K, Haugstad M, Helgesen OH, et al. Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results from the sham-controlled ROCC study. *Am J Ophthalmol.* 2010 Sep;150(3):310-4.
43. Clinicaltrials.gov. NCT00943072 (COPERNICUS-Studie). 2013 [10.06.2013]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00943072?term=NCT00943072&rank=1>.

44. Clinicaltrials.gov. NCT01012973 (GALILEO-Studie). 2013 [10.06.2013]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01012973?term=NCT01012973&rank=1>.
45. Clinicaltrials.gov. NCT00485836 (CRUISE-Studie). 2011 [10.06.2013]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00485836?term=NCT00485836&rank=1>.
46. Clinicaltrials.gov. NCT00379795 (HORIZON-Studie). 2013 [cited 2013 30.07.2013]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00379795>.
47. Varma R, Bressler NM, Suner 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*. 2012;119(10):2108-18.
48. Bayer HealthCare AG. VEGF Trap-Eye in CRVO - clinical overview (section 2.5 of the CTD for EMA). 2012.
49. Bayer HealthCare AG. VEGF Trap-Eye in CRVO - summary of clinical safety (section 2.7.4 of the CTD for EMA). 2012.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²⁰ 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.

--	--	--

Suche nach VEGF Trap-Eye:

Tabelle 4-91: Bibliografische Literaturrecherche VEGF Trap-Eye in COCHRANE

Datenbankname	Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/	
Datum der Suche	21.05.2013	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	in title abstract keywords	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	aflibercept* OR eylea* OR vegf-trap* OR vegf trap* OR vascular endothelial growth factor trap* OR vasculotropin trap*	2

Tabelle 4-92: Bibliografische Literaturrecherche VEGF Trap-Eye in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	http://www.embase.com	
Datum der Suche	21.05.2013	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	CRVO OR CVO)/(TI;AB)	619
#2	CENTRAL? ?, (VEIN# OR VENOUS)	19.696
#3	VEIN# ?, (OCCLU? OR OBSTRUCT? OR CLOSED OR CLOSING# OR CLOSURE# OR STRICTUR? OR STENOSI? OR STENOTI? OR BLOCK OR BLOCKS OR BLOCKING# OR BLOCKADE# OR EMBOLI?)	20.566
#4	VENOUS?, (OCCLU? OR OBSTRUCT? OR CLOSED OR CLOSING# OR CLOSURE# OR STRICTUR? OR STENOSI? OR STENOTI? OR BLOCK OR BLOCKS OR BLOCKING# OR BLOCKADE# OR EMBOLI?)	2.834
#5	ZENTRALVENENVERSCHLU? OR ZENTRALVENENVERSCHLU? OR ZENTRAL VENENVERSCHLU?	9
#6	CENTRAL RVO	40

#7	#2 AND (#3 OR #4)	2.561
#8	CT D CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION	1.108
#9	#1 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	2.680
#10	AFLIBERCEPT? OR EYLEA OR VEGF TRAP? OR VEGFTRAP? OR VASCULAR ENDOTHEL? GROWTH FACTOR TRAP? OR VASCULOTROPIN TRAP? OR VASCULOTROPINTRAP?	1.149
#11	#9 AND #10	24
#12	CT D CLINICAL TRIAL?	801.598
#13	CT=AFLIBERCEPT/QF=CLINICAL TRIAL	538
#14	#12 OR #13	801.762
#15	#11 AND #14	18
#16	check duplicates: unique in s=29;state=update	13

Tabelle 4-93: Bibliografische Literaturrecherche VEGF Trap-Eye in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	http://www.pubmed.com	
Datum der Suche	21.05.2013	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	aflibercept*	190
#2	vegf trap*	199
#3	vegftrap*	1
#4	vegf-trap*	199
#5	eylea*	8
#6	vascular endothelial growth factor trap*	42
#7	vascular endothelium growth factor trap*	3
#8	vasculotropin trap	174

#9	vasculotropin trap-eye*	12
#10	vasculotropin trapeye*	30.885
#11	vasculotropintrap*	0
#12	vasculotropintrap* Schema: all	0
#13	862111-32-8	183.015
#14	(((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #11	377
#15	crvo	620
#16	(central retina*) AND vein occlu*	1.566
#17	(central retina*) AND venous occlu*	57
#18	(central retina*) AND vein thrombosis	1.346
#19	(central retina*) AND venous thrombosis	1.237
#20	central retina*	5.222
#21	(vein obstruct*) OR venous obstruct*	2.305
#22	(vein clos*) OR venous clos*	25
#23	(vein stricture*) OR venous stricture*	20
#24	vein stenosi* OR venous stenosi*	1.282
#25	vein block* OR venous block*	49
#26	(vein emboli*) OR venous emboli*	870
#27	(((((#21) OR #22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26	4.465
#28	(#20) AND #27	64
#29	((((#15) OR #16) OR #17) OR #18) AND #19	1.237
#30	(#28) OR #29	1.263
#31	cvo	165
#32	central rvo	144
#33	((#30) OR #31) OR #32	1.515
#34	central	655.455

#35	retina*	172.799
#36	((vein) OR veins) OR venous	393.054
#37	(((((occlu*) OR obstruct*) OR clusur*) OR closing*) OR closed) OR stricture*) OR stenosi*) OR stenoti*) OR block*) OR emboli*	1.392.188
#38	blockade* OR blocking* OR blocked	306.031
#39	(#37) OR #38	1.392.188
#40	((#34) AND #35) AND #36) AND #39	2.165
#41	(#33) OR #40	2.364
#43	"Retinal Vein Occlusion"[Mesh]	2.649
#44	(#34) AND #43	1.402
#45	(#41) OR #44	2.364
#46	(#14) AND #45 Sort by: Author	8
#47	Select 4 document(s)	4

Suche nach Ranibizumab:

Tabelle 4-94: Bibliografische Literaturrecherche Ranibizumab in COCHRANE

Datenbankname	Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/	
Datum der Suche	21.05.2013	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	in title abstract keywords	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Ranibizumab* OR lucentis* OR rhufab v2* OR rhu fabv2* OR rhu fab v2 OR rhufabv2*	4

Tabelle 4-95: Bibliografische Literaturrecherche Ranibizumab in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	http://www.embase.com	
Datum der Suche	21.05.2013	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	CRVO OR CVO)/(TI;AB)	619
#2	CENTRAL? ?, (VEIN# OR VENOUS)	19.696
#3	VEIN# ?, (OCCLU? OR OBSTRUCT? OR CLOSED OR CLOSING# OR CLOSURE# OR STRICTUR? OR STENOSI? OR STENOTI? OR BLOCK OR BLOCKS OR BLOCKING# OR BLOCKADE# OR EMBOLI?)	20.566
#4	VENOUS ?, (OCCLU? OR OBSTRUCT? OR CLOSED OR CLOSING# OR CLOSURE# OR STRICTUR? OR STENOSI? OR STENOTI? OR BLOCK OR BLOCKS OR BLOCKING# OR BLOCKADE# OR EMBOLI?)	2.834
#5	ZENTRALVENENVERSCHLU? OR ZENTRALVENEN VERSCHLU? OR ZENTRAL VENENVERSCHLU?	9
#6	CENTRAL RVO	40
#7	#2 AND (#3 OR #4)	2.561
#8	CT D CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION	1.108
#9	#1 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	2.680
#10	RANIBIZUMAB?	2.924

#11	LUCENTIS OR LUCENTISR OR LUCENTISM	1.361
#12	RHUFAB V2 OR RHU FABV2 OR RHU FAB V2 OR RHUFABV2	11
#13	#10 OR #11 OR #12	
#14	#9 AND #13	
#15	CT D CLINICAL TRIAL?	801.598
#16	CT=RANIBIZUMAB/QF=CLINICAL TRIAL	745
#17	#15 OR #16	801.731
#18	#14 AND #17	18
#19	check duplicates: unique in s=29;state=update	63

Tabelle 4-96: Bibliografische Literaturrecherche Ranibizumab in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	http://www.pubmed.com	
Datum der Suche	21.05.2013	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#15	crvo	620
#16	(central retina*) AND vein occlu*	1566
#17	(central retina*) AND venous occlu*	57
#18	(central retina*) AND vein thrombosis	1346
#19	(central retina*) AND venous thrombosis	1237
#20	central retina*	5222
#21	(vein obstruct*) OR venous obstruct*	2305
#22	(vein clos*) OR venous clos*	25
#23	(vein stricture*) OR venous stricture*	20
#24	vein stenosi* OR venous stenosi*	1282
#25	vein block* OR venous block*	49
#26	(vein emboli*) OR venous emboli*	870
#27	(((((#21) OR #22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26	4465
#28	(#20) AND #27	64

#29	(((#15) OR #16) OR #17) OR #18) AND #19	1237
#30	(#28) OR #29	1263
#31	cvo	165
#32	central rvo	144
#33	((#30) OR #31) OR #32	1515
#34	central	655455
#35	retina*	172799
#36	((vein) OR veins) OR venous	393054
#37	(((((((occlu*) OR obstruct*) OR closur*) OR closing*) OR closed) OR stricture*) OR stenosi*) OR stenoti*) OR block*) OR emboli*	1392188
#38	blockade* OR blocking* OR blocked	306.031
#39	(#37) OR #38	1.392.188
#40	(((#34) AND #35) AND #36) AND #39	2.165
#41	(#33) OR #40	2.364
#43	"Retinal Vein Occlusion"[Mesh]	2.649
#44	(#34) AND #43	1.402
#45	(#41) OR #44	2.364
#48	ranibizumab*	1.458
#49	lucentis*	205
#50	rhufab v2	1.458
#53	((#48) OR #49) OR #50	1.469
#54	(#45) AND #53	57
#55	(#45) AND #53 Filters: Clinical Trial	17
#56	(#45) AND #53 Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II	17
#57	(#45) AND #53 Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III	17
#58	(#45) AND #53 Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Multicenter Study	17
#59	(#45) AND #53 Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial	17
#60	(#45) AND #53 Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Clinical Trial, Phase IV	17

#61	(#45) AND #53 Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial	17
#62	(#45) AND #53 Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial; Evaluation Studies	17
#63	(#45) AND #53 Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial; Evaluation Studies; Twin Study	17
#64	(#45) AND #53 Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial; Evaluation Studies; Twin Study; Validation Studies	17
#65	(#45) AND #53 Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial; Evaluation Studies; Twin Study; Validation Studies; Comparative Study Sort by: Author	19

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Die im Folgenden dokumentierte Literaturrecherche in Studienregistern erfolgte für den Abschnitt 4.3.1.1.3 „Studien aus der Suche in Studienregistern“ getrennt nach Studien zum zu bewertenden Arzneimittel und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Suche nach VEGF Trap-Eye:

Tabelle 4-97: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach VEGF Trap-Eye

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	29.08.2013
Suchstrategie	CRVO AND (Eylea OR aflibercept OR ave-0005 OR ave0005 OR vascular-endothelial-growth-factor-trap* OR vascular endothelial growth factor trap* OR VEGF-Trap* OR VEGF Trap* OR 862111-32-8 OR 845771-78-0 OR BAY 862554 OR BAY 86-5321 OR ZK 06058120)
Treffer	5

Tabelle 4-98: Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform nach VEGF Trap-Eye

Studienregister	International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/tiralsearch/
Datum der Suche	21.05.2013
Suchstrategie	CRVO AND (Eylea OR aflibercept OR ave-0005 OR ave0005 OR vascular-endothelial-growth-factor-trap* OR vascular endothelial growth factor trap* OR VEGF-Trap* OR VEGF Trap* OR 862111-32-8 OR 845771-78-0 OR BAY 862554 OR BAY 86-5321 OR ZK 06058120)
Treffer	119

Suche nach Ranibizumab:

Tabelle 4-99: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach Ranibizumab

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	21.05.2013
Suchstrategie	CRVO AND (Lucentis OR Ranibizumab OR rhuFab-V2 OR 347396-82-1 OR rhuFab V2 OR rhuFabV2 OR rhu Fab V2 OR rhu FabV2 OR RFB002 OR RFB 002 OR RFB-002 OR RG-3645 OR RG3645 OR RG 3645)
Treffer	20

Tabelle 4-100: Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform nach Ranibizumab

Studienregister	International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/tiralsearch/
Datum der Suche	21.05.2013
Suchstrategie	CRVO AND (Lucentis OR Ranibizumab OR rhuFab-V2 OR 347396-82-1 OR rhuFab V2 OR rhuFabV2 OR rhu Fab V2 OR rhu FabV2 OR RFB002 OR RFB 002 OR RFB-002 OR RG-3645 OR RG3645 OR RG 3645)
Treffer	416

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Aflibercept:

Tabelle 4-101: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgrund bei der VEGF Trap-Eye-Suchstrategie

Nummer	Titel	Ausschlussgrund
1.	Stewart MW. 1-year results of intravitreal aflibercept treatment for macular edema due to central retinal vein occlusion. Expert Rev. Ophthalmol. 8(3), 241–244 (2013)	A6

Ausschlussgründe bei der Aflibercept-Suchrecherche

A1	Unpassende Fragestellung
A2	Unpassende Studienpopulation
A3	Unpassendes Studiendesign
A4	Kein adäquater Komparator
A5	Unpassende Indikation
A6	Unpassender Publikationstyp

Ranibizumab:

Tabelle 4-102: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgrund bei der Ranibizumab-Suchstrategie

Nummer	Titel	Ausschlussgrund
1.	Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, Adamis AP, Rubio RG, Murahashi WY. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology. 2011 Aug;118(8):1594-602.	A5
2.	Kinge B, Stordahl PB, Forsaa V, Fossen K, Haugstad M, Helgesen OH, Seland J, Stene-Johansen I. Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results from the sham-controlled ROCC study. Am J Ophthalmol. 2010 Sep;150(3):310-4.	A1, A3

3.	Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. <i>Ophthalmology</i> 2013;120:795–802	A1, A3
4.	Singer MA, Cohen SR, Groth SL, Porbandarwalla S. Comparing bevacizumab and ranibizumab for initial reduction of central macular thickness in patients with retinal vein occlusions. <i>Clinical Ophthalmology</i> 2013;7:1377–1383	A1, A7
5.	Niederhauser N, Valmaggia C. Bevacizumab und Ranibizumab bei Makulaödem bei retinalen Venenverschlüssen [Becavizumab and Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions]. <i>Klin Monbl Augenheilkd.</i> 2013 Apr;230(4):405-8.	A6
6.	PSS2 Edwards SJ, Barton S, Trevor N, Lois N, Nherera L1, Hamilton V. Comparisons of the clinical effectiveness of treatments for macular oedema (MO) caused by retinal vein occlusion (RVO). <i>Value in Health</i> 15 (2012) A277-A575	A3

Ausschlussgründe bei der Ranibizumab-Suchrecherche

A1	Unpassende Fragestellung
A2	Unpassende Studienpopulation
A3	Unpassendes Studiendesign
A4	Kein adäquater Komparator
A5	Unpassende Indikation
A6	Unpassender Publikationstyp
A7	Geringe Patientenzahl

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-103 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung (Stand: 20.08.2013) wurden keine abgebrochenen Studien mit VEGF Trap-Eye in der Indikation ZVV identifiziert.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-104 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung (Stand: 20.08.2013) wurden keine laufenden Studien mit VEGF Trap-Eye in der Indikation ZVV identifiziert.

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-107 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 4-105 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <COPERNICUS>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>VEGF Trap-Eye (Injektion mit Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY) ist ein gegen den <i>vascular endothelial growth factor</i> (VEGF) gerichtetes Rezeptorfusionsprotein mit einem Molekulargewicht von 115 Kilodalton (kD). Dieses besteht aus der 2. Domäne des humanen VEGF-Rezeptors 1 sowie aus der dritten Domäne des VEGF-Rezeptors 2, fusioniert mit der Fc-Domäne der humanen Immunglobulins G1 (IgG1). Seine Bindungsaffinität zu VEGF ist wesentlich höher als diejenige von Bevacizumab oder Ranibizumab.</p> <p>In der hier beschriebenen COPERNICUS-Studie werden die Ergebnisse einer randomisierten, prospektiven klinischen Studie mit monatlichen intravitrealen (IVT) VEGF Trap-Eye-Injektionen zur Behandlung des Makulaödems infolge eines ZVV dargestellt.</p> <p>Primäre Studienziele</p> <p>Beurteilung der Wirksamkeit von IVT-Injektionen mit VEGF Trap-Eye im Vergleich zur Standardtherapie (d. h. Beobachtung [Scheininjektionen]) im Hinblick auf die Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA, engl. <i>best corrected visual acuity</i>) gemäß ETDRS-Tafel bei Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV.</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit intravitrealer VEGF Trap-Eye-Injektionen im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV ▪ Beurteilung der Wirksamkeit intravitrealer VEGF Trap-Eye-Injektionen auf die zentrale Netzhautdicke (CRT, engl. <i>central retinal thickness</i>) im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV <p>Statistische Hypothese: Die Studie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>untersuchte folgende Hypothese für die Überlegenheitstestung des primären Wirksamkeitsparameters hinsichtlich der biologischen Wirkung von IVT-Injektionen mit VEGF Trap-Eye im Vergleich zur Standardtherapie (d. h. Beobachtung [Scheininjektionen]) auf die BCVA gemäß ETDRS-Tafel:</p> <p>$H_0: p_t = p_c$ versus $H_1: p_t \neq p_c$</p> <p>Mit p_t ist der Anteil an Patienten mit einer Visusverbesserung von ≥ 15 Buchstaben in Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn in der VEGF Trap-Eye-Gruppe bezeichnet; p_c bezeichnet den Anteil an Patienten mit einer Visusverbesserung um ≥ 15 Buchstaben in Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn in der Gruppe mit Scheininjektionen.</p>
,-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase III-Studie</p> <p>Die COPERNICUS-Studie ist eine 2-jährige, prospektive, randomisierte und doppelblinde klinische Phase III-Studie.</p> <p>Randomisierung 3:2</p> <p>Die in 2 Gruppen randomisierten Patienten erhielten IVT-Injektionen in ein „Studienauge“ gemäß den im Folgenden genannten Dosisregimes:</p> <p>Primäre Studienphase (Tag 1 bis Woche 24)</p> <p>Nach der Randomisierung erhielten die Patienten bis Woche 20 IVT-Injektionen mit VEGF Trap-Eye oder Scheininjektionen im monatlichen Intervall. Die Auswertung dieser Studienphase erfolgte in Woche 24.</p> <p><u>1. Studienarm:</u> 2,0mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) monatlich verabreicht (2Q4)</p> <p><u>2. Studienarm:</u> monatliche Scheininjektionen</p> <p>Studienphase mit PRN-Regime (Woche 24 bis 52 [PRN = Pro Re Nata, bei Bedarf])</p> <p><u>1. Studienarm:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>monatliche Scheininjektionen ODER 2,0mg VEGF Trap-Eye (PRN)</p> <p><u>2. Studienarm:</u> monatliche Scheininjektionen ODER 2,0mg VEGF Trap-Eye (PRN)</p> <p>Im Zeitraum zwischen Woche 24 und 48 konnten die Patienten beider Studienarme im Rahmen der monatlichen Visiten in Abhängigkeit der unter Punkt 5 genannten Wiederbehandlungskriterien 2,0mg VEGF Trap-Eye oder eine Scheininjektion erhalten.</p> <p>Die Auswertung dieser Studienphase erfolgte in Woche 52.</p> <p>Unverblindete Studienphase mit PRN-Regime (Woche 52 bis 100)</p> <p><u>Konsolidierter einzelner Studienarm:</u> monatliche Scheininjektionen ODER 2,0mg VEGF Trap-Eye (PRN)</p> <p>Ab Woche 52 konnten alle Studienteilnehmer an einer einjährigen PRN-Extensionsstudie teilnehmen. Innerhalb dieser Phase wurden die Patienten in vierteljährlichen Abständen untersucht und erhielten bei Erfüllen der Wiederbehandlungskriterien 2,0mg VEGF Trap-Eye. Sofern ein Patient nach Meinung des Prüfarztes häufiger Injektionen benötigte, war dies maximal alle 4 Wochen möglich. Die letzte Gelegenheit zur Verabreichung einer PRN-Injektion war eigentlich für die Visite in Woche 88 geplant, da die Prüfarzte die Patienten jedoch im monatlichen Turnus zu Visiten einbestellen konnten, war der letztmögliche Termin für eine PRN-Injektion in Woche 96.</p> <p>Diese PRN-Extensionsstudie war unverblindet, daher wurden keine Scheininjektionen verabreicht.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen</p> <p>Es wurde lediglich eine Änderung des ursprünglichen Studienprotokolls vom 18. Mai 2009 vorgenommen.</p> <p>Protokolländerung Nr. 1 vom 22. Januar 2010</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausschlusskriterium Nr. 2 wurde dahingehend geändert, dass Patienten mit einem ZVV in einem der beiden Augen (ausgenommen Patienten mit beidseitigem ZVV) in der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krankengeschichte in die Studie eingeschlossen werden konnten.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausschlusskriterium Nr. 10 wurde in 2 Kriterien unterteilt, um die Zeitfenster rund um eine vorhergehende Steroidbehandlung eindeutig zu definieren. ▪ Ausschlusskriterium Nr. 14 wurde in 2 Kriterien unterteilt, um klarzustellen, dass sich „unter Einschluss der Makula“ lediglich auf die präretinale Fibrose bezieht. ▪ Ausschlusskriterium Nr. 32 wurde ergänzt, um Patienten mit vorhergehender systemischer antiangiogener Behandlung auszuschließen. ▪ Änderung dahingehend, dass das Nicht-Studienauge mit altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) im Verlauf der Studie mit Ranibizumab behandelt werden durfte. ▪ Der Schwellenwert für den Augeninnendruck (IOP, engl. <i>intraocular pressure</i>) für das Monitoring nach der Injektion wurde von 25mmHg auf 30mmHg angehoben. ▪ Ergänzung um eine Empfehlung, dass verblindete und unverblindete Aufgaben bis zum Eintritt aller Patienten in die PRN-Extensionsstudie im 2. Studienjahr aufrechterhalten werden sollten. ▪ Das Fortschreiten der Erkrankung bis hin zu den die Neovaskularisation spezifizierenden sekundären und tertiären Endpunkten wurde überarbeitet, um die Forderung nach einer panretinalen Photokoagulation (PRP) aufzuheben. Der Wortlaut der sekundären und tertiären Wirksamkeitsanalyse wurde entsprechend an die Endpunkte angepasst. ▪ Klarstellung, dass der verblindete Prüfarzt die Kausalität unerwünschter Ereignisse (UE) beurteilen muss
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Teilnehmereignung</p> <p>Geeignete Studienteilnehmer mussten ein das Zentrum betreffendes Makulaödem infolge eines ZVV mit einer BCVA von 20/40 bis 20/320 Snellen-Äquivalenten (73 bis 24</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Buchstaben) im Studienauge aufweisen.</p> <p>Die Eignung des Patienten wurde vom jeweiligen Studienzentrum vor der Randomisierung anhand der Krankengeschichte, ophthalmologischen und körperlichen Untersuchungen, Laborergebnissen und bildgebenden Verfahren bestätigt.</p> <p>Es wurde lediglich ein Auge pro Patient in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Für die Teilnahme an der Studie geeignete Patienten mussten sämtliche Einschlusskriterien erfüllen, und es durfte keines der Ausschlusskriterien vorliegen.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen eines das Zentrum betreffenden Makulaödems infolge eines ZVV mit einer durchschnittlichen Netzhautdicke $\geq 250\mu\text{m}$ im zentralen Subfeld, gemessen mit der optischen Kohärenztomographie (OCT, engl. <i>optical coherence tomography</i>) 2. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre 3. Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) gemäß ETDRS-Tafel von 20/40 bis 20/320 Snellen-Äquivalenten (73 bis 24 Buchstaben) im Studienauge 4. Zeugungsfähige Männer und gebärfähige Frauen mussten sich bereit erklären, für die gesamte Dauer der Studie eine adäquate Verhütungsmethode zu verwenden und nicht schwanger zu werden (oder die Partnerin zu schwängern). Unter adäquaten Verhütungsmethoden waren zu verstehen: orale Kontrazeptiva (regelmäßige Einnahme für ≥ 2 Zyklen vor der Screeningvisite) sowie weitere verschreibungspflichtige pharmakologische Kontrazeptiva, Intrauterinpressare, bilaterale Tubenligatur, Vasektomie, Kondome oder Diaphragma, zusammen mit kontrazeptivem Schwamm, Schaum oder Gel. 5. Bereitwillig, engagiert und fähig, zu allen klinischen Visiten zu erscheinen und alle die Studie betreffenden Prozeduren abzuschließen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Unterschriebene Einverständniserklärung</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vitreoretinale Eingriffe am Studienauge in der Krankengeschichte des Patienten oder zu erwartende chirurgische Eingriffe innerhalb von 12 Monaten nach Tag 1 2. Aktuelle bilaterale Manifestation eines RVV 3. Radiale optische Neurotomie oder Sheatotomie in der Krankengeschichte des Patienten 4. Vorhergehende PRP oder Laserphotokoagulation der Makula im Studienauge 5. Dauer des ZVV >9 Monate seit Diagnosestellung 6. Verschlechterung der Sehschärfe aufgrund anderer Ursachen als einem ZVV 7. Patienten mit nur einem funktionsfähigen Auge, auch wenn dieses Auge ansonsten für die Studie geeignet gewesen wäre 8. Patienten mit okularen Erkrankungen im anderen Auge mit schlechterer Diagnose als im Studienauge. 9. Vorliegen oder vorhergehende AMD (trockene oder feuchte Form), welche der Prüfarzt als signifikante Beeinträchtigung der zentralen Sehschärfe des Patienten einschätzte; diabetisches Makulaödem (DMÖ) oder diabetische Retinopathie, definiert als >1 Mikroaneurysma außerhalb des Bereichs des Venenverschlusses bei Patienten mit Diabetes entweder im Studien- oder Nicht-Studienauge 10. (a) Vorhergehende Anwendung intraokularer Kortikosteroide oder Anti-VEGF Medikamente im Studienauge; (b) vorhergehende Anwendung periokularer Kortikosteroide im Studienauge innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1 11. Vorhergehende Anwendung intraokularer oder periokularer Kortikosteroide im Nicht-Studienauge innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1 12. Vorhergehende Behandlung mit antiangiogenen Medikamenten im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienauge (Pegaptanib, Anecortav-Acetet, Bevacizumab, Ranibizumab, etc.)</p> <p>13. Vorhergehende Behandlung mit antiangiogenen Medikamenten im Nicht-Studienauge (Pegaptanib, Anecortav-Acetet, Bevacizumab, Ranibizumab, usw.) innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1</p> <p>14. (a) Neovaskularisation der Iris, Glaskörperblutung, Netzhautablösung mit Traktion im Studien- oder Nicht-Studienauge; (b) die Makula des Studien- oder Nicht-Studienauges betreffende präretinale Fibrose</p> <p>15. Biomikroskopisch oder im OCT erkennbare vitreomakuläre Traktion oder epiretinale Membran entweder im Studien- oder Nicht-Studienauge, welche der Prüfarzt als signifikante Beeinträchtigung der zentralen Sehschärfe des Patienten einschätzte</p> <p>16. Okulare Entzündung (einschließlich Spur oder mehr) oder externe okulare Entzündung im Studienauge</p> <p>17. Idiopathische oder autoimmunologische Uveitis des Studien- oder Nicht-Studienauges in der Krankengeschichte des Patienten</p> <p>18. Strukturelle Schäden des Makulazentrums im Studien- oder Nicht-Studienauge, welche die Aussicht auf eine Verbesserung der Sehschärfe nach Auflösung des Makulaödems verschlechtern</p> <p>19. Die Sehschärfe beeinträchtigende oder im Studienverlauf medizinische oder chirurgische Intervention bedürftige begleitende Erkrankung des Studienauges</p> <p>20. Kataraktoperation im Studienauge innerhalb von 3 Monaten, Yttrium-Aluminium-Granatlasers-Kapsulotomie innerhalb von 2 Monaten oder jeglicher anderer intraokularer Eingriff innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1</p> <p>21. Aphakie oder Fehlen der hinteren Kapsel im Studienauge</p> <p>22. Bei optimaler medizinischer Behandlung nicht kontrolliertes Glaukom, definiert als Augeninnendruck ≥ 25mmHg, oder vorhergehende Filtrationschirurgie entweder im Studien- oder Nicht-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienauge</p> <p>23. Sphärisches Äquivalent eines Refraktionsfehlers im Studienauge von mehr als -8 Dioptrien Myopie (bei Patienten mit Refraktions- oder Kataraktchirurgie im Studienauge: präoperatives sphärisches Äquivalent eines Refraktionsfehlers im Studienauge von mehr als -8 Dioptrien Myopie)</p> <p>24. Hinweise auf infektiöse Blepharitis, Keratitis, Skleritis oder Konjunktivitis in einem der beiden Augen bei der Untersuchung oder begleitende Behandlung gegen eine schwere systemische Infektion</p> <p>25. Jegliche Augenerkrankung im Studienauge, welche die Interpretation der Studienergebnisse nach Meinung des Prüfarztes verzerren könnte</p> <p>26. Unkontrollierte Hypertonie, definiert als Einzelmessung des systolischen Blutdrucks >180mmHg, 2 aufeinanderfolgende Messungen des systolischen Blutdrucks >160mmHg oder diastolischer Blutdruck >100mmHg unter optimaler medizinischer Behandlung</p> <p>27. Unkontrollierter <i>Diabetes mellitus</i></p> <p>28. Vorgeschichte eines Schlaganfalls oder Myokardinfarktes innerhalb von 6 Monaten vor Tag 1</p> <p>29. Dialysepflichtiges Nierenversagen oder Nierentransplantat</p> <p>30. Teilnahme an einer Forschungsstudie mit jeglicher Prüfsubstanz (außer Vitamine und Mineralien) oder einem medizinischen Gerät innerhalb von 30 Tagen vor der anfänglichen Screeningvisite</p> <p>31. Jegliche andere Erkrankung, metabolische Dysfunktion, körperliches Untersuchungsergebnis oder klinischer Laborparameter in der Krankengeschichte, die den begründeten Verdacht auf eine Erkrankung oder Störung zulässt, die eine Kontraindikation für eine Prüfsubstanz darstellt, die Interpretation der Studienergebnisse stören könnte oder den Patienten einem hohen Risiko für behandlungsbedingte Komplikationen aussetzt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>32. Vorherige Gabe systemischer antiangiogener Substanzen</p> <p>33. Schwangerschaft oder Laktation</p> <p>34. Allergie gegen das im Rahmen der Fluorescein-Angiographie (FA) verwendeten Fluorescein</p> <p>35. Allergie gegenüber Povidon-Iod in der Krankengeschichte</p> <p>36. Unvermögen Fundus-Photographien (FPs) oder FAs von ausreichender Qualität zur Analyse durch das Studienzentrum zu erstellen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie</p> <p>Anzahl teilnehmender Studienzentren: 70 Studienzentren in Argentinien, Kanada, Kolumbien, Indien, Israel und den USA</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Die in 2 Gruppen im Verhältnis 3:2 randomisierten Patienten erhielten intravitreale Injektionen oder Scheininjektionen in ein Auge („Studienauge“).</p> <p>Im Rahmen der Studie wurde lediglich ein Auge pro Patient untersucht.</p> <p>Intervention pro Studienarm:</p> <p><u>1. Studienarm: N=115 Pat.</u> 2,0mg VEGF Trap-Eye monatlich (2Q4)</p> <p><u>2. Studienarm: N=74 Pat.</u> monatliche Scheininjektionen</p> <p>VEGF Trap-Eye</p> <p>Bei VEGF Trap-Eye handelt es sich um ein rekombinantes Fusionsprotein aus Anteilen der humanen extrazellulären VEGF-Rezeptordomäne, fusioniert mit der Fc-Domäne des humanen IgG1.</p> <p>VEGF Trap-Eye wurde von der Firma Regeneron zur Verfügung gestellt und mittels IVT-Injektion gemäß der ophthalmologischen Standardtechnik administriert. Das Medikament wurde in versiegelten, sterilen 3ml Einwegampullen mit einem entnehmbaren Volumen von etwa 0,5ml geliefert.</p> <p>Scheininjektionen</p> <p>Das Kit mit den Scheininjektionen beinhaltet weder Medikamente noch Kanülen und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde nicht für echte Injektionen verwendet. Das Scheininjektions-Kit wurde derart präpariert, dass es den Behandlungs-Kits in allen Bereichen gleich, inklusive der Beschriftungen und Lagerungshinweise.</p> <p>Bei der Scheininjektion wurde zur Vortäuschung einer echten Injektion mit dem Spritzenkolben ohne Kanüle Druck auf das Auge ausgeübt. Es erfolgte keine intraokulare Penetration oder Injektion irgendeiner Substanz.</p> <p><u>Behandlungsablauf</u></p> <p>Primäre Studienphase (Tag 1 bis Woche 24)</p> <p>In den ersten 20 Wochen der Studie erhielten die Patienten entweder 2,0mg VEGF Trap-Eye oder Scheininjektionen im 4-wöchigen Intervall, d. h. insgesamt 6 VEGF Trap-Eye-Dosen oder Scheininjektionen.</p> <p>Studienphase mit PRN-Regime (Woche 24 bis Woche 52)</p> <p>Von Woche 24 bis 48 wurden die Patienten beider Gruppen monatlich untersucht und erhielten eine erneute VEGF Trap-Eye-Injektion, falls sie die im Protokoll definierten Wiederbehandlungskriterien erfüllten, anderenfalls erhielten sie eine Scheininjektion. Die Auswertung dieser Studienphase erfolgte in Woche 52.</p> <p>Unverblindete Studienphase mit PRN-Regime (Woche 52 bis 100)</p> <p>Nach dem 1. Studienjahr mit blinder Dosiszuteilung konnten die Patienten an einer einjährigen Extensionsphase mit vierteljährlichen Visiten teilnehmen, bei denen eine bedarfsorientierte (PRN) Verabreichung von VEGF Trap-Eye erfolgen konnte. Falls der Patient laut Meinung des Prüfarztes eine häufigere Dosierung benötigte, so konnte monatlich eine Behandlung erfolgen. Die letzte Studienvisite mit einer PRN-Injektion sollte zwar planmäßig in Woche 88 durchgeführt werden, der Prüfarzt konnte jedoch bei Bedarf monatliche PRN-Injektionen bis Woche 96 verabreichen.</p> <p>Die Extensionsphase der Studie (2. Studienjahr) wurde unverblindet</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durchgeführt, daher wurden in dieser Phase der Studie keine Scheininjektionen vorgenommen.</p> <p>Die Auswertung dieser Studienphase erfolgte in Woche 100.</p> <p>Wiederbehandlungskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zunahme der CRT um >50µm im OCT verglichen mit der niedrigsten vorhergehenden Messung ▪ Neue oder persistierende zystische retinale Veränderungen im OCT ▪ Subretinale Flüssigkeit im OCT ▪ Persistierende diffuse Ödeme (≥250µm) im zentralen Subfeld im OCT ▪ Verringerung der Sehschärfe zwischen der aktuellen und der letzten Visite um ≥5 Buchstaben, kombiniert mit jeglicher Zunahme der CRT im OCT ▪ Verbesserung der Sehschärfe zwischen der aktuellen und der letzten Visite um ≥5 Buchstaben <p>Studiensvisiten</p> <p>Im Verlauf der verblindeten Behandlungsphase (Tag 1 bis Woche 52) nahmen die Studienteilnehmer an monatlichen Visiten teil. Ab Woche 52 erfolgten die Visiten im vierteljährlichen Intervall, bei denen die Patienten eine intravitreale Injektion mit 2,0mg VEGF Trap-Eye erhielten, sofern sie die Kriterien für eine Wiederbehandlung erfüllten.</p>
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	<p>Primärer Studienendpunkt (Wirksamkeit) für Woche 24:</p> <p>Anteil an Patienten mit einer Visusverbesserung von ≥15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert (kurz: Anteil an Patienten mit einer Visusverbesserung um ≥15 Buchstaben nach 24 Wochen).</p> <p>Sekundäre Studienendpunkte (Wirksamkeit) für Woche 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung des BCVA-Buchstabenscores gemessen auf der ETDRS-Tafel in Woche 24 im Vergleich zum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausgangswert (kurz: Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung der zentralen Netzhautdicke (CRT) im OCT in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert ▪ Anteil der Patienten mit Progression bis zur Neovaskularisation des vorderen Segments, des Sehnervkopfes oder einer anderen Lokalisation im Fundus nach 24 Wochen ▪ Änderung der visusbezogenen Lebensqualität auf dem <i>National Eye Instiute 25-item Visual Function Questionnaire</i> (NEI VFQ-25) in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert (kurz: Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen) <p>Tertiäre Studienendpunkte (Wirksamkeit) für Woche 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung der Subskalenwerte zu Nahaktivitäten, Fernaktivitäten und Visusabhängigkeit des NEI VFQ-25 in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert <p>Innerhalb der ersten 6 Monate wurden regelmäßige Visiten mit klinischen Untersuchungen an Tag 1, Woche 4 und daraufhin im monatlichen Abstand bis Woche 24 durchgeführt.</p> <p>Im Rahmen jeder Visite wurde eine vollständige Augenuntersuchung durchgeführt, inklusive der Messung der Sehschärfe durch Prüfärzte, die dem Studienarm gegenüber verblindet waren. Teil dieser Untersuchung waren die Schlitzlampen-Biomikroskopie, die indirekte Ophthalmoskopie, die Messung des Augennendruckes (sowohl vor der Injektion als auch 30 Minuten nach der Injektion) und die optische Kohärenztomographie (OCT).</p> <p>Zu Studienbeginn und in den Wochen 12 und 24 wurden FPs und FAs erstellt.</p> <p>Der Fragebogen NEI VFQ-25 sollte zu Studienbeginn sowie in Woche 24 beantwortet werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bei jeder Visite wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) und die Begleitmedikation dokumentiert. Laboruntersuchungen einschließlich der Bestimmung von Anti-VEGF Trap-Eye Antikörpern wurden zu Studienbeginn sowie in Woche 12 und 24 bestimmt.</p> <p>Die BCVA wurde von zertifizierten verblindeten Prüfarzten mittels des ETDRS-Protokolls im Abstand von 4m gemessen.</p> <p>Die Retina betreffenden Charakteristika wurden durch OCT-Scans bestimmt, die an einem unabhängigen zentralen Reading Center (<i>Duke Reading Center, Durham, NC</i>) verblindet ausgewertet wurden.</p> <p>Die CRT war definiert als die Dicke des zentralen Subfeldes (Fläche der Retina im Abstand von 1mm um das Zentrum der Makula herum).</p> <p>Die anatomischen Merkmale der retinalen Gefäße wurden mittels FPs und FAs untersucht. Die FAs wurden von zertifizierten Fotografen erstellt und an ein unabhängiges Reading Center (<i>Digital Florescein-Angiographic Reading Center, New York, NY</i>) zur Beurteilung durch verblindetes Personal übermittelt.</p> <p>Die visusbezogene Lebensqualität wurde durch einen verblindeten Interviewer mittels des Fragebogens NEI VFQ-25 vor Gabe der intravitrealen Injektion erhoben.</p> <p>Bei den monatlichen Visiten ab Woche 24 wurden die Augen auf die Wiederbehandlungskriterien (siehe Punkt 5) hin untersucht. Falls eines der Kriterien erfüllt wurde, erhielten die Studienteilnehmer eine IVT-Injektion mit VEGF Trap-Eye. Traf keines dieser Kriterien zu, erhielt der Patient eine Scheininjektion.</p> <p><i>Tertiäre Studienendpunkte für Woche 52 (Wirksamkeit):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der Patienten mit einem Visusgewinn ≥ 15 Buchstaben in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert ▪ Änderung des BCVA-Buchstabenscores in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert ▪ Änderung der CRT gemessen mittels OCT in Woche 52 im Vergleich zum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausgangswert</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der Patienten mit Progression der Erkrankung hin zu einer Neovaskularisation des vorderen Segments, der Sehnervenpapille oder einer anderen Lokalisation im Fundus bis Woche 52 ▪ Änderung des NEI VFQ-25 Gesamtscores in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert ▪ Änderung der Werte von NEI VFQ-25-Subskalen für Aktivitäten in der Nähe oder Ferne und Visusabhängigkeit in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert <p><i>Tertiäre Studienendpunkte für Woche 100 (Wirksamkeit):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben in Woche 100 im Vergleich zum Ausgangswert ▪ Änderung des BCVA- Buchstabenscores in Woche 100 im Vergleich zum Ausgangswert ▪ Änderung der CRT gemessen mittels OCT in Woche 100 im Vergleich zum Ausgangswert ▪ Anteil der Patienten mit trockenem Flüssigkeitsstatus in der Retina gemessen mittels OCT in Woche 100 ▪ Anteil der Patienten mit Progression der Erkrankung hin zu einer Neovaskularisation des vorderen Segments, der Sehnervenpapille oder einer anderen Lokalisation im Fundus bis Woche 100 ▪ Änderung des NEI VFQ-25 Gesamtscores in Woche 100 im Vergleich zum Ausgangswert ▪ Änderung der Werte von NEI VFQ-25-Subskalen für Aktivitäten in der Nähe oder Ferne und Visusabhängigkeit in Woche 100 im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) ▪ Kapillarer Perfusionsstatus bis Woche 100 <p><i>Sicherheits- und Verträglichkeitsanalyse:</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die fortlaufenden Sicherheitsbewertungen umfassten klinische Parameter, die Messung sicherheitsrelevanter Laborwerte und die Erhebung von UEs. Konkret waren dies:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ okulare UEs im Studienauge und im Nicht-Studienauge ▪ nicht-okulare UEs ▪ okulare und nicht-okulare schwerwiegende UEs (SUEs) ▪ spezielle UEs ▪ Laborparameter ▪ Vitalparameter ▪ Messung von Antikörpern gegen VEGF Trap-Eye
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Eine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn erfolgte nicht.</p> <p>Zu relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn siehe Punkt 3b zu Protokolländerungen.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Fallzahlen basierte auf der Annahme, dass sich der Unterschied des Anteils Patienten mit einer Visusverbesserung von ≥ 15 Buchstaben in Woche 24 auf 25% belief (15% in der Gruppe mit Scheininjektionen und 40% in der VEGF Trap-Eye-Gruppe) und dass sich eine Abbruchrate von 9% einstellte. Unter diesen Voraussetzungen war eine Fallzahl von 165 Studienaugen (99 in der VEGF Trap-Eye-Gruppe sowie 66 in der Gruppe mit Scheininjektionen) notwendig, um den o. g. Unterschied in der Analyse des primären Endpunktes mit einer 90%-igen Teststärke auf einem 5%-igen Signifikanzniveau mittels 2-seitigem exaktem Test nach <i>Fisher</i> ermitteln zu können.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse</p> <p>In der vorliegenden Studie war keine Interimsanalyse geplant.</p> <p>Beendigung der Studienteilnahme</p> <p>Jeder Patient hatte das Recht, die Teilnahme an der Studie zu jedem Zeitpunkt, ohne Angabe von Gründen und ohne Konsequenzen zu beenden.</p> <p>Der Prüfarzt und der Sponsor hatten das Recht, im Falle einer auftretenden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erkrankung, unerwünschten Ereignissen (UEs), dem Behandlungsversagen, Protokollverletzungen, Heilung oder aus administrativen und anderen Gründen Patienten von der Studie auszuschließen.</p> <p>Wenn sich ein Patient (oder dessen gesetzlicher Vormund oder Vertreter) für die Beendigung der Studienteilnahme entschied, mussten von Seiten des Personals des Studienzentrums alle Bemühungen unternommen werden, die im Protokoll festgelegten Untersuchungen so weit wie möglich durchzuführen und entsprechende Berichte zu verfassen.</p> <p>Definition von Non-Respondern</p> <p>Patienten, welche die Studie vor Woche 24 abbrachen und weniger als 5 Injektionen der Studienmedikation oder Scheininjektionen erhalten hatten, wurden als Non-Responder geführt.</p> <p>Ersetzen von Studienteilnehmern</p> <p>Studienteilnehmer, welche nach der Randomisierung aus der Studie ausschieden oder diese vorzeitig beendeten, wurden nicht ersetzt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierung erfolgte durch das zentralisierte interaktive Randomisierungssystem (<i>Interactive voice randomization system</i>), stratifiziert nach geografischer Region und Anfangswert der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA, >20/200 [35 bis 73 Buchstaben] und ≤20/200 [34 bis 24 Buchstaben] Snellen-Äquivalente).</p> <p>Es wurde pro Patient nur ein Auge für die Randomisierung herangezogen.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Blockrandomisierungsplan, erzeugt mit den zuvor zugeteilten Daten aller Starta mit Blockgröße 5.</p> <p>Zentrale Randomisierung im Verhältnis 3:2, stratifiziert nach geografischer Region (Nordamerika vs. Rest der Welt) und Anfangswert der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA, >20/200 vs. ≤20/200 Snellen-Äquivalente).</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte	Nachdem die Eignung des Patienten für den Eintritt in die Behandlungsphase der Studie festgestellt worden war, erfolgte die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Studiengruppen durch das Interaktive Randomisierungssystem (<i>Interactive voice randomization system</i>). Die Zuteilung eines nummerierten Behandlungs-Kits wurde von der ClinPhone-Datenbank vorgenommen, und die Information über die Behandlung wurde in dieser Datenbank gespeichert. Dem verblindeten Studienpersonal wurde lediglich die Kit-Nummer mitgeteilt, so dass die Verblindung der Behandlung gegenüber während der gesamten Studie gesichert war.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nachdem die Eignung des Patienten für den Eintritt in die Behandlungsphase der Studie festgestellt worden war, erfolgte die Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Studiengruppen durch das Interaktive Randomisierungssystem (<i>Interactive voice randomization system</i>). Die Zuteilung eines nummerierten Behandlungs-Kits wurde von den ClinPhone-Datenbank vorgenommen, und die Information über die Behandlung wurde in dieser Datenbank gespeichert. Dem verblindeten Studienpersonal wurde lediglich die Kit-Nummer mitgeteilt, so dass die Verblindung der Behandlung gegenüber während der gesamten Studie gesichert war.
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?	Verblindung a) Die Patienten waren bis zur 52. Woche der Behandlung gegenüber verblindet. Im 2. Studienjahr erfolgte die Entblindung der Patienten. b) Die Injektionen mit der Studienmedikation oder die Scheininjektionen wurden von einem unverblindeten Arzt verabreicht. Diese Person war gegenüber der Behandlungszuteilung nicht verblindet und führte im Rahmen der Studie keinerlei Aufgaben durch, außer der anfänglichen Randomisierung, dem Empfang, der Nachverfolgung, Vorbereitung, Verabreichung und Entsorgung der Studienmedikation sowie der Sicherheitsbeurteilungen ca. 30 Minuten nach der IVT- oder Scheininjektion. c) Ein weiterer verblindeter Arzt wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingesetzt, um 1) UEs zu bewerten, 2) die verblindete Bewertung der Wirksamkeit zu beaufsichtigen und 3) innerhalb der PRN-Phase (d. h. ab Woche 24) über die Notwendigkeit einer Wiederbehandlung zu entscheiden. Verblindete und nicht verblindete Rollen wurden vor Studienbeginn im Rahmen einer eidesstattlichen Erklärung dokumentiert.</p> <p>Ein Wechsel zwischen verblindeten und nicht-verblindeten Rollen war im Studienverlauf nicht gestattet. Um eine unverzerrte Bewertung der Sehschärfe, der Sicherheitsparameter und der ergänzenden Messungen im Rahmen der Studie zu ermöglichen, wurden alle Anstrengungen dahingehend unternommen, dass verblindetes Studienpersonal der Zuteilung der Studienmedikation gegenüber verblindet blieb. Die Sehschärfe beurteilendes Personal war der Zuteilung der Studienmedikation gegenüber ständig verblindet. Weiterführende Informationen bezüglich der Studienrollen sind dem Referenzhandbuch der Studie und Abschnitt 7.3 des Studienprotokolls (Appendix 1.1) zu entnehmen.</p> <p>Die Studienmedikation wurde am Studienzentrum von einer nicht verblindeten Person vorbereitet, welche für die Vorbereitung von Medikamenten zur IVT-Injektion qualifiziert war. Um die Maskierung der Studienmedikation zu gewährleisten waren sämtliche VEGF Trap-Eye- und Scheinbehandlungen in identischen Kits mit identischen Beschriftungen verpackt und mithilfe einer eindeutigen, maskierten Kit-Nummer identifizierbar.</p> <p>Der zugewiesene Apotheker am Studienzentrum war zwar nicht verblindet, die Zuteilung der Behandlungen wurde dem Personal des Studienzentrums (einschließlich des Prüfarztes) jedoch zu keinem Zeitpunkt während der Studie mitgeteilt, außer im Falle eines echten, eiligen Notfalls.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die VEGF Trap-Eye Studienmedikation sowie die Scheininjektionen waren identisch verpackt und mit identischen Beschriftungen versehen, ausgenommen der Kitnummer.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären	Datensets für die Analyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und sekundären Zielkriterien	<p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse erfolgte anhand des <i>Full Analysis Sets</i> (FAS). Dieses bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, über einen Ausgangsmesswert und über mindestens eine Messung nach Studienbeginn verfügten.</p> <p>Das <i>Safety Analysis Set</i> (SAF) bestand aus allen Patienten, die jegliche Studienbehandlung erhalten hatten.</p> <p>Statistische Methoden</p> <p>Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes</p> <p>Im Rahmen der Analyse des primären Endpunkts wurden Studienabbrecher (vor Woche 24) und Patienten mit weniger als 5 Injektionen VEGF Trap-Eye oder Scheininjektionen als Non-Responder bezeichnet. Anderenfalls wurden fehlende Werte mittels der <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF)-Methode ersetzt.</p> <p>Eine Analyse rein anhand LOCF wurde als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Anteile der Patienten mit einer Visusverbesserung von ≥ 15 Buchstaben wurden mithilfe eines 2-seitigen <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Tests, stratifiziert nach Region und BCVA-Anfangswert, miteinander verglichen.</p> <p>Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Die Analysen der sekundären Endpunkte wurden gemäß der Reihenfolge, in der die Parameter definiert worden waren, sequenziell durchgeführt, um ein α-Niveau von 0,05 zu gewährleisten. Die jeweilige Hypothese wurde nur geprüft, falls alle vorhergehenden Nullhypothesen in der Sequenz verworfen werden konnten. Die Reihenfolge der Analyse war wie folgt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Änderung der BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 24 Wochen 2. Änderung der zentralen Netzhautdicke (CRT) nach 24 Wochen 3. Anteil Patienten mit Progression hin zur Neovaskularisation des vorderen Segments, des Sehnervkopfes oder einer anderen Lokalisation im Fundus nach 24 Wochen 4. Änderung der visusbezogenen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lebensqualität anhand des NEI-VFQ-25 nach 24 Wochen</p> <p>Die Patientenanteile wurden mittels <i>Cochran-Mantel-Haenszel-Test</i> analysiert, während kontinuierliche Variablen mithilfe einer Kovarianzanalyse untersucht wurden. Dabei kam ein Haupteffektmodell mit dem Behandlungsarm, der Region und dem Anfangswert der BCVA als fixe Faktoren und dem Anfangswert als Kovariable (unter Verwendung der LOCF-Methode) zum Einsatz.</p> <p>Sicherheitsanalyse</p> <p>Die Sicherheitsanalysen wurden anhand aller randomisierten Patienten durchgeführt, die jegliche Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Unerwünschte Ereignisse wurden mittels des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> festgehalten und nach <i>Preferred Terms</i> innerhalb der jeweiligen Systemorganklasse kodiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden zusätzliche Analysen durchgeführt, um die Sensitivität der Ergebnisse auf die verwendeten statistischen Methoden zu bewerten. Dazu gehörte die Untersuchung anhand des <i>Per Protocol Sets</i> (PPS) und der beobachteten Fälle.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	s. Flow-Chart Patientenfluss 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	<p>a) Randomisierte Patienten: N=189 (100%):</p> <p>1. Studienarm (2,0mg VEGF Trap-Eye): N=115 Pat., 60,8%</p> <p>2. Studienarm (Scheininjektionen): N=74 Pat., 39,2%</p> <p>b) Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N=188 (99,5%):</p> <p>1. Studienarm (2,0mg VEGF Trap-Eye): N=114 Pat., 99,1%</p> <p>2. Studienarm (Scheininjektionen): N=74 Pat., 100%</p> <p>c) Patienten, die für die primäre Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt wurden (<i>Full Analysis Set</i>): N=187 (98,9%):</p> <p>1. Studienarm (2,0mg VEGF Trap-Eye):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>N=114 Pat., 99,1%</p> <p>2. Studienarm (Scheininjektionen): N=73 Pat., 98,6%</p> <p>d) Abschluss der primären Studienphase (bis Woche 24) unter der Behandlung mit der Studienmedikation: N=170 (89,9%):</p> <p>1. Studienarm (2,0mg VEGF Trap-Eye): N=110 Pat., 95,7%</p> <p>2. Studienarm (Scheininjektionen): N=60 Pat., 81,1%</p> <p>e) Abschluss der verblindeten Studienphase mit PRN-Regime (bis Woche 52) unter der Behandlung mit der Studienmedikation: N=164 (86,8%):</p> <p>1. Studienarm (2,0mg VEGF Trap-Eye+PRN): N=107 Pat., 93,0%</p> <p>2. Studienarm (Scheininjektionen+PRN): N=57 Pat., 77,0%</p> <p>f) Abschluss der unverblindeten Studienphase mit PRN-Regime (bis Woche 100) unter der Behandlung mit der Studienmedikation: N=152 (80,4%):</p> <p>1. Studienarm (2,0mg VEGF Trap-Eye): N=102 Pat., 88,7%</p> <p>2. Studienarm (Scheininjektionen): N=50 Pat., 67,6%</p> <p>g) Patienten in der Sicherheitsanalyse (SAF): N=188 (99,5%):</p> <p>1. VEGF Trap-Eye-Gruppe: N=114 Pat., 99,1%</p> <p>2. Gruppe mit Scheininjektionen: N=74 Pat., 100,0%</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Primäre Studienphase (Tag 1 bis Woche 24)</p> <p>VEGF Trap-Eye-Gruppe: Woche 24 abgeschlossen Ja: 110 (95,7%); Nein: N=5 (4,3%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3x (2,6%) Rückzug der Einwilligung, - 0x (0%) Protokollverletzung,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - 0x (0%) unerwünschtes Ereignis, - 0x (0%) Tod, - 1x (0,9%) Lost to follow-up, - 0x (0%) Therapieversagen, - 1x (0,9%) anderer Grund. <p>Gruppe mit Scheininjektionen: Woche 24 abgeschlossen Ja: N=60 (81,1%); Nein: N=14 (18,9%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1x (1,4%) Rückzug der Einwilligung, - 1x (1,4%) Protokollverletzung, - 3x (4,1%) unerwünschtes Ereignis, - 2x (2,7%) Tod, - 2x (2,7%) Lost to follow-up, - 4x (5,4%) Therapieversagen, - 1x (1,4%) anderer Grund. <p>Studienphase mit PRN-Regime (Tag 1 bis Woche 52) VEGF Trap-Eye-Gruppe: Woche 52 abgeschlossen Ja: N=107 (93,0%); Nein: N=8 (7,0%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5x (4,3%) Rückzug der Einwilligung, - 0x (0%) Protokollverletzung, - 0x (0%) unerwünschtes Ereignis, - 0x (0%) Tod, - 2x (1,7%) Lost to follow-up, - 0x (0%) Therapieversagen, - 1x (0,9%) anderer Grund. <p>Gruppe mit Scheininjektionen: Woche 52 abgeschlossen Ja: N=54 (77,0%); Nein: N=17 (23,0%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1x (1,4%) Rückzug der Einwilligung, - 2x (2,7%) Protokollverletzung, - 4x (5,4%) unerwünschtes Ereignis, - 2x (2,7%) Tod, - 2x (2,7%) Lost to follow-up, - 4x (5,4%) Therapieversagen, - 2x (2,7%) anderer Grund.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unverblindete Studienphase mit PRN-Regime (Tag 1 bis Woche 100)</p> <p>VEGF Trap-Eye-Gruppe: Woche 100 abgeschlossen Ja: N=102 (88,7%); Nein: N=13 (11,3%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5x (4,3%) Rückzug der Einwilligung, - 1x (0,9%) Protokollverletzung, - 4x (3,5%) unerwünschtes Ereignis, - 0x (0%) Tod, - 2x (1,7%) Lost to follow-up, - 0 (0%) Therapieversagen, - 1x (0,9%) anderer Grund. <p>Gruppe mit Scheininjektionen: Woche 100 abgeschlossen Ja: N=50 (67,6%); Nein: N=24 (32,4%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3x (4,1%) Rückzug der Einwilligung, - 2x (2,7%) Protokollverletzung, - 4x (5,4%) unerwünschtes Ereignis, - 4x (5,4%) Tod, - 5x (6,8%) Lost to follow-up, - 4x (5,4%) Therapieversagen, - 2x (2,7%) anderer Grund.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Tatsächliche Studienzeiträume</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Datum der ersten Visite des ersten Patienten: 08. Juli 2009 ▪ Datum der letzten Visite des letzten Patienten: 04. April 2012 ▪ Datum des Studienendes: 04. April 2012 <p>Die Studie setzte sich aus folgenden Phasen zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Screeningphase (Tag -21 bis Tag 1) ▪ primäre Studienphase (Tag 1 bis Woche 24) ▪ Auswertung der primären Studienphase (Woche 24) ▪ verblindete Studienphase mit PRN-Regime (Woche 25 bis Woche 52)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Auswertung der verblindeten Studienphase mit PRN-Regime (Woche 52) ▪ unverblindete Studienphase mit PRN-Regime (Woche 52 bis Woche 100) ▪ Auswertung der unverblindeten Studienphase mit PRN-Regime (Woche 100) ▪ Studienende (Woche 100)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig am 04. April 2012.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

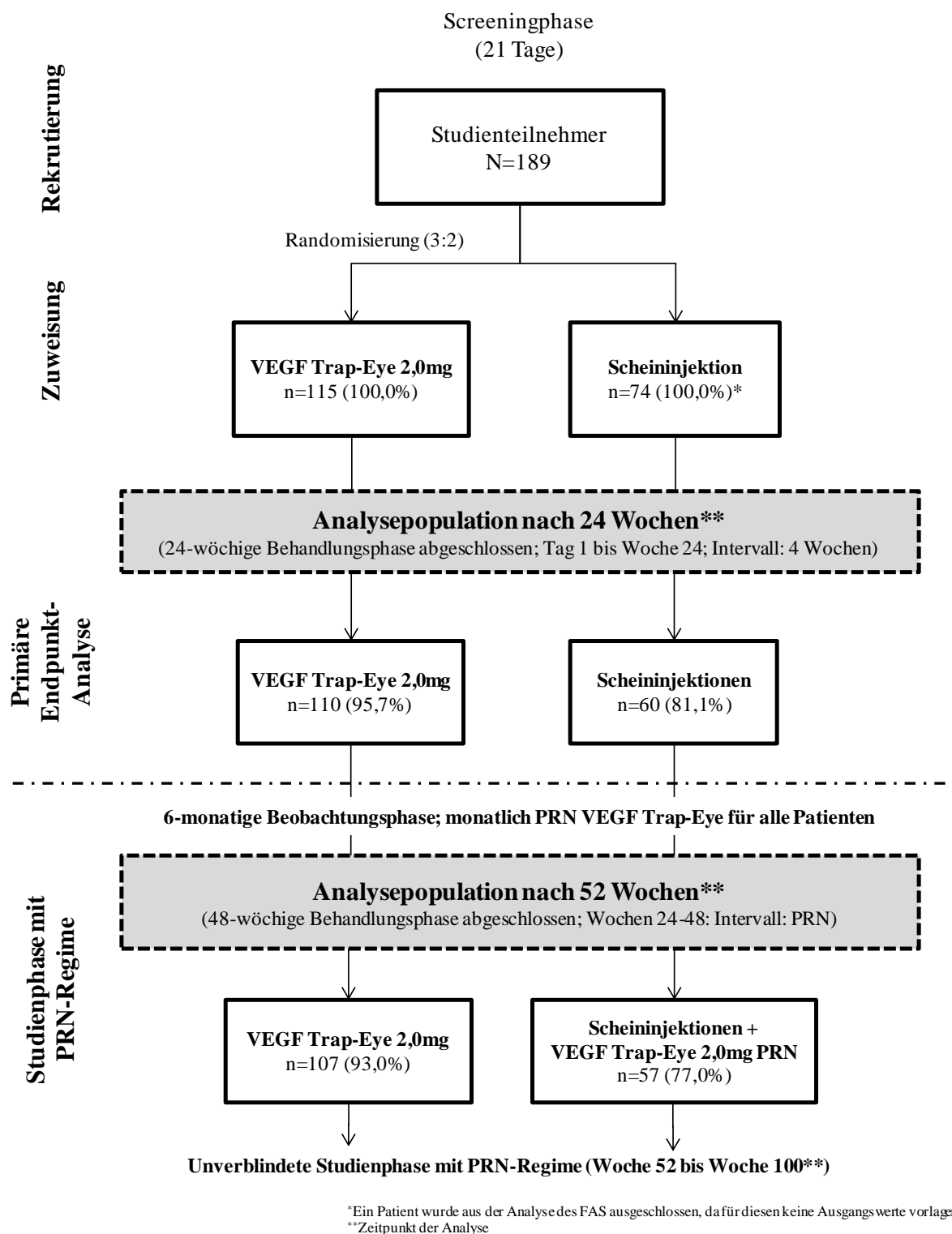


Abbildung 27: Flow-Chart Patientenfluss zur COPERNICUS-Studie

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <GALILEO>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>VEGF Trap-Eye (Injektion mit Aflibercept, Firma Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Tarrytown, New York, USA und Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Germany) ist ein Fusionsprotein, bestehend aus funktionellen Domänen der humanen VEGF-Rezeptoren 1 und 2 sowie humanem IgG-Fc. Dieses inhibiert sämtliche VEGF-A-Isoformen und den Plazenta-Wachstumsfaktor.</p> <p>Vorhergehende Studien mit VEGF Trap-Eye zeigten eine Verbesserung der Sehschärfe bei Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) und diabetischem Makulaödem (DMÖ).</p> <p>Die Ziele der vorliegenden Studie waren die Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit intravitrealer VEGF Trap-Eye-Injektionen bei Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV.</p> <p>Die GALILEO-Studie dauerte insgesamt 76 Wochen und wurde in 3 Phasen ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nach 24 Wochen (Behandlungsphase 1; primäre Analyse), ▪ nach 52 Wochen (Behandlungsphase 2) und ▪ nach 76 Wochen (Follow-up Phase). <p>Die GALILEO-Studie wird unter clinicaltrials.gov mit der Bezeichnung NCT01012973 geführt.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische klinische Phase III-Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallelgruppendesign: Die Patienten wurden im Verhältnis 3:2 der VEGF Trap-Eye-Gruppe (monatliche Gabe intravitrealer Injektionen mit 2,0mg VEGF Trap-Eye) oder der Gruppe mit Scheininjektionen zugeteilt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Lokale Protokolländerungen</p> <p>s. Galileo 76 week Report Body.pdf/S.51 f</p> <p>Protokolländerung Nr. 1 vom 11. September 2009 (Japan)</p> <p>Diese Protokolländerung trat lediglich in</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Japan in Kraft und besagte, dass etwa 10% der gesamten Studienpopulation (oder mindestens 16 Patienten) aus japanischen Bürgern bestehen sollte. Zum Zeitpunkt des Inkrafttretens dieser Änderung waren noch keine Patienten in die Studie aufgenommen worden.</p> <p>Protokolländerung Nr. 2 vom 02. Dezember 2009 (Frankreich)</p> <p>Diese Protokolländerung trat lediglich in Frankreich in Kraft und besagte folgendes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erweiterung der Ausschlusskriterien um Patienten mit einem vitreoretinalen chirurgischen Eingriff im Studienauge innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1 (d. h. Behandlungsbeginn), sodass Patienten in Frankreich mit <u>jeglicher</u> derartiger Behandlung in der Krankengeschichte ausgeschlossen wurden 2. Genehmigung der panretinalen Photokoagulation (PRP) als Rescue-Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes <p>Globale Protokolländerungen</p> <p>s. Galileo 76 week Report Body.pdf/S.52 ff</p> <p>Protokolländerung Nr. 3 vom 30. Juni 2010</p> <p>Das ursprüngliche Protokoll besagte, dass ab Woche 52 vierteljährliche Sicherheits-Verlaufskontrollvisiten bis einschließlich Woche 100 stattfinden sollten. Zudem sollten die Details der Behandlungen innerhalb des 2. Studienjahres vor der ersten Sicherheits-Verlaufskontrollvisite durch den Sponsor in Absprache mit dem unabhängigen Datenmonitoring-Komitee (IDMC, engl. <i>independent data monitoring committee</i>) definiert werden. Weiterhin sollte vor der ersten Sicherheits-Verlaufskontrollvisite eine Protokolländerung bezüglich einer medikamentösen Behandlung im 2. Studienjahr zur Bewilligung an die Gesundheitsbehörden und die Ethikkommission übermittelt werden.</p> <p>Die Protokolländerung vom 30. Juni 2010 wurde entworfen, um die Verlaufskontrollphase der Studie nach Woche 52 anzusprechen und betraf alle Studienzentren weltweit. Die beiden Änderungen des Protokolls vom 02.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dezember 2009 traten mit dieser Protokolländerung global in Kraft.</p> <p>Weitere wichtige Änderungen in Zusammenhang mit Protokolländerung Nr. 3 waren die folgenden:</p> <p><u>Streichen der vierteljährlichen Sicherheits-Verlaufskontrollvisiten und Aufnahme einer Behandlungsphase in der Verlaufskontrolle</u></p> <p>Das ursprüngliche Protokoll besagte, dass vierteljährlich Sicherheits-Verlaufskontrollvisiten von Woche 52 bis 100 durchgeführt werden sollten. Dies wurde durch eine Behandlungsphase in der Verlaufskontrolle dahingehend ersetzt, dass die Studie nach der Erhebung der tertiären Endpunkte in Woche 52 für zusätzliche 6 Monate weitergeführt werden sollte, in denen die Patienten alle 8 Wochen oder in den Wochen 60, 68 und 76 einer Sicherheitsbeurteilung unterzogen würden. In den Wochen 52, 60 und 68 sollten bei allen Patienten die Wiederbehandlungskriterien geprüft und bei Bedarf eine Behandlung mit VEGF Trap-Eye vorgenommen werden.</p> <p><u>Wiederbehandlung in Woche 52 und während der Verlaufskontrollphase</u></p> <p><i>Visite 15 (Woche 52):</i> Das Protokoll wurde dahingehend geändert, dass der verblindete Prüfarzt alle Studienteilnehmer bei Visite 15 bezüglich der Wiederbehandlungskriterien untersuchen sollte. Der unverblindete Prüfarzt sollte die Patienten wie folgt behandeln:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten in der VEGF Trap-Eye-Gruppe, für die jegliches Wiederbehandlungskriterium bei Verschlechterungen zutraf, sollten eine Behandlung mit 2,0mg VEGF Trap-Eye erhalten. ▪ Patienten in der VEGF Trap-Eye-Gruppe, für welche die Wiederbehandlungskriterien für Verbesserungen zutrafen, sollten dieselbe Behandlung (VEGF Trap-Eye oder Scheininjektion) erhalten wie vor der schnellen und substanziellen Verbesserung. Der unverblindete Prüfarzt musste darüber informiert werden, ob die Wiederbehandlung aufgrund einer Verschlechterung oder einer Verbesserung stattgefunden hatte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten in der VEGF Trap-Eye-Gruppe, für die keines der Wiederbehandlungskriterien zutraf, sollten eine Scheininjektion erhalten. ▪ Patienten in der Scheinbehandlungsgruppe sollten 2,0mg VEGF Trap-Eye erhalten. ▪ Für beide Gruppen galt, dass sofern der verblindete Prüfarzt entschied, dass die Studienbehandlung nicht im besten medizinischen Interesse des Patienten lag und VEGF Trap-Eye nicht verabreicht werden sollte, so sollte der Patient eine Scheininjektion erhalten. <p><i>Visite 16 (Woche 60) und Visite 17 (Woche 68):</i></p> <p>Das Protokoll wurde dahingehend geändert, dass der verblindete Prüfarzt alle Studienteilnehmer bei Visite 16 und 17 bezüglich der Wiederbehandlungskriterien untersuchen sollte. Der unverblindete Prüfarzt sollte die Patienten wie folgt behandeln:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten beider Gruppen, welche jegliches der Wiederbehandlungskriterien bei Verschlechterung erfüllten, sollten 2,0mg VEGF Trap-Eye erhalten. ▪ Patienten beider Gruppen, welche jegliches der Wiederbehandlungskriterien bei Verbesserung erfüllten, sollten dieselbe Behandlung (VEGF Trap-Eye oder Scheininjektion) erhalten wie vor der schnellen und substanziellen Verbesserung. Der unverblindete Prüfarzt musste darüber informiert werden, ob die Wiederbehandlung aufgrund einer Verschlechterung oder einer Verbesserung stattgefunden hatte. ▪ Patienten beider Gruppen, für die keines der Wiederbehandlungskriterien zutraf, sollten eine Scheininjektion erhalten. <p><u>Vorzeitiger Behandlungsabbruch</u></p> <p>Das Protokoll wurde derart geändert, dass Patienten, welche die Behandlung (VEGF Trap-Eye oder Scheininjektionen) aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UEs) vor Woche 68 vorzeitig abbrechen (einschließlich eine Rescue-Behandlung mit PRP bedürftige Patienten), eine Sicherheits-Verlaufskontrolle bis Woche 76 angeboten werden sollte. Falls</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Patient die Sicherheits-Verlaufskontrolle bis Woche 76 wahrnahm, sollten an den Visiten sämtliche Prozeduren und Messungen erfolgen, außer der Verabreichung der Studienmedikation und den Sicherheitserhebungen nach der Injektion.</p> <p>Patienten, welche die Behandlung mit der Studienmedikation aus anderen Gründen als einem UE abbrachen, sollten in das jeweilige Studienzentrum für 2 Visiten des vorzeitigen Abbruchs (<i>early termination visits</i>) zurückkehren. Diese fanden 30 und 60 Tage nach dem Behandlungsabbruch statt.</p> <p><u>Erweiterung der Pharmakokinetik-Unterstudie</u></p> <p>Das Protokoll wurde derart abgeändert, so dass die Aufnahme weiterer Patienten in eine abgekürzte Pharmakokinetik (PK)-Unterstudie zwischen Woche 20 und 24 erlaubt war, falls bis Visite 7 weniger als 24 Patienten ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Unterstudie gegeben hatten. Auch falls bis Visite 15 weniger als 24 Patienten ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Unterstudie gegeben hatten, wurden die Patienten zwischen Woche 52 und 56 um ihre Teilnahme an einer verkürzten PK-Studie gebeten. In beiden Fällen mussten die Patienten eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung zur Teilnahme an der PK-Unterstudie abgeben.</p> <p><u>Messung des Augeninnendrucks</u></p> <p>Das Protokoll wurde derart abgeändert, dass die Messung des Augeninnendrucks (IOP, engl. <i>intraocular pressure</i>) etwa 30 Minuten nach der Injektion anstatt innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion erfolgen sollte.</p> <p>Änderungen in den geplanten Analysen</p> <p>s. Galileo 76 week Report Body.pdf/S.54</p> <p>Die folgenden statistischen Dokumente wurden genehmigt, bevor die Datenbank als bereinigt deklariert und die Daten aus Woche 76 demaskiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ statistischer Analyseplan (SAP) für die Analyse in Woche 24 ▪ Spezifizierungen für die Analyse in Woche 24 in Tabellen- und in Listenform ▪ SAP für die Analyse in Woche 52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ SAP für die Analyse in Woche 76 <p>Es wurden keine Änderungen im final genehmigten SAP für die Analyse in Woche 76 vorgenommen. Analysen, welche nicht im Protokoll beschrieben, jedoch im SAP eingeschlossen wurden, waren die Folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Informationen über die Neovaskularisation wurden in den elektronischen Dokumentationsbögen (eCRFs, engl. <i>electronic case report forms</i>) gesammelt. Sofern der Prüfarzt im eCRF auf eine Neovaskularisation hinwies, wurde eine Anfrage generiert, um den Prüfarzt bestätigen zu lassen, dass es sich bei dem im eCRF dokumentierten Befund um eine echte Neovaskularisation handelte und nicht um einen anderen Befund (z. B. Shunt-Gefäße). Diese Vorgehensweise wurde im SAP definiert. Die Daten, welche im klinischen Studienbericht (CSR, engl. <i>clinical study report</i>) erfasst wurden, repräsentieren die Antworten auf diese direkte Anfrage und liefern keine Interpretation der Ergebnisse von im Protokoll spezifizierten Untersuchungen (z. B. Fundus-Photographie [FP]/Fluorescein-Angiographie [FA], Biomikroskopie mit einer Spaltlampe, indirekte Funduskopieergebnisse) ▪ Die Dauer bis zur Entwicklung einer Neovaskularisation des vorderen Segments, der Sehnervenpapille oder einer anderen Lokalisation im Fundus, welche eine PRP in Woche 24 erforderte, wurde an sämtliche Neovaskularisationen angepasst (d. h. unabhängig davon, ob eine PRP erforderlich war). Dies folgte dem Ansatz, Neovaskularisationen gemäß CSR A52377 (geändert am 15. August 2012) zu beurteilen. Darüber hinaus wurde bei Patienten mit multiplen Neovaskularisationen die „Dauer bis zur ersten Neovaskularisation“ analysiert. <p>Weitere dokumentierte Änderungen s. Galileo 76 week Report Body.pdf/S.54 f</p> <p>Zur weiteren Beurteilung der Sicherheitsdaten der Studie wurde eine verblindete Beurteilung atherothrombotischer Ereignisse anhand von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den durch die APTC (<i>Anti-platelet Trialists Collaboration</i>) definierten Endpunkten vorgenommen. Diese Vorgehensweise wurde definiert, und die Charta des Beurteilungskomitees wurde fertiggestellt, bevor die klinische Datenbank geschlossen wurde.</p> <p>Das zentrale Readingcenter sah den nicht durchbluteten Bereich (<i>non-perfused</i>) als kategorische Variable an (d. h. ≥ 10 Papillenflächen [<i>disc areas</i>] an kapillarer Durchblutungsstörung, < 10 Papillenflächen an kapillarer Durchblutungsstörung oder nicht bestimmbar), da gemäß CSR A52377 (geändert am 15. August 2012) eine genaue Bestimmung des unzureichend durchbluteten Bereichs nicht in allen Fällen möglich war.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Hauptkriterien der Patienteneignung</p> <p>Für die Teilnahme an der Studie geeignete Patienten mussten sämtliche Einschlusskriterien erfüllen, und keines der Ausschlusskriterien durfte zutreffen. Es wurde lediglich ein Auge pro Patient in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <p>s. Galileo 76 week Report Body.pdf/S.16</p> <p>Patienten mit den folgenden Einschlusskriterien eigneten sich für die Teilnahme an der Studie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterschriebene Einverständniserklärung 2. Männer und Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren 3. Patienten mit einem das Zentrum betreffenden Makulaödem als Folge eines ZVV, nicht länger als 9 Monate zurückliegend und mit einer mittleren Dicke des zentralen Subfeldes von $\geq 250\mu\text{m}$ in der optischen Kohärenztomographie (OCT). 4. ETDRS bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA, engl. <i>best-corrected visual acuity</i>) von: 20/40 bis 20/320 Snellen-Äquivalenten (73-24 Buchstaben) im Studienauge. 5. Zeugungsfähige Männer und gebärfähige Frauen mussten sich bereit erklären, für die gesamte Dauer der Studie eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>adäquate Verhütungsmethode zu verwenden und nicht schwanger zu werden (oder die Partnerin zu schwängern). Unter adäquaten Verhütungsmethoden waren zu verstehen: orale Kontrazeptiva (regelmäßige Einnahme für ≥ 2 Zyklen vor der Screeningvisite) sowie weitere verschreibungspflichtige pharmakologische Kontrazeptiva, Intrauterinpressare, bilaterale Tubenligatur, Vasektomie, Kondome oder Diaphragma, zusammen mit kontrazeptivem Schwamm, Schaum oder Gel.</p> <p>6. Bereitwillig, engagiert und fähig, um zu allen klinischen Visiten zu erscheinen und alle die Studie betreffenden Prozeduren abzuschließen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>s. Galileo 76 week Report Body.pdf/S.16ff</p> <p>Patienten, die jegliches der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit nur einem funktionsfähigen Auge, auch wenn dieses Auge ansonsten für die Studie geeignet gewesen wäre. Zudem durften Patienten mit nur einem geeigneten Auge im anderen Auge keine anderen okularen Erkrankungen mit schlechterer Diagnose aufweisen. 2. Jegliche vorhergehende oder begleitende Behandlung des Studienauges oder chirurgische Eingriffe gegen Makulaödem infolge eines ZVV oder Verwendung systemischer Anti-VEGF-Produkte 3. Jegliche vorhergehende oder begleitende Behandlung mit einer anderen Prüfsubstanz gegen Makulaödem infolge eines ZVV im Studienauge 4. Jegliche vorhergehende Behandlung mit einem Anti-VEGF-Wirkstoff im Studienauge oder vorherige Gabe systemischer Anti-Angiogenese Substanzen 5. Jegliche vorhergehende Verwendung intraokularer Kortikosteroide im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienauge in der Vergangenheit oder Verwendung periokularer Kortikosteroide im Studienauge innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1 (Visite 2/Randomisierung und Behandlungsbeginn)</p> <p>6. Verwendung intraokularer oder periokularer Kortikosteroide im Nicht-Studienauge innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1 (Visite 2/Randomisierung und Behandlungsbeginn)</p> <p>7. Vitreoretinale Eingriffe am Studienauge in der Krankengeschichte des Patienten oder zu erwartende chirurgische Eingriffe innerhalb von 12 Monaten nach Tag 1 (Visite 2/Randomisierung und Behandlungsbeginn)</p> <p>8. Bilaterale Manifestation eines -RVV</p> <p>9. Radiale optische Neurotomie oder Sheatomie in der Krankengeschichte des Patienten</p> <p>10. Vorhergehende PRP oder Laserphotokoagulation der Makula im Studienauge</p> <p>11. Verschlechterung der BCVA aufgrund anderer Ursachen als eines ZVV</p> <p>12. Vorliegen oder vorhergehende AMD (trockene oder feuchte Form), welche der Prüfarzt als signifikante Beeinträchtigung der zentralen Sehschärfe des Patienten einschätzte; DMÖ oder diabetische Retinopathie, definiert als >1 Mikroaneurysmen außerhalb des Bereichs des Venenverschlusses bei Patienten mit Diabetes entweder im Studien- oder Nicht-Studienauge</p> <p>13. Neovaskularisation der Iris, Glaskörperblutung, Netzhautablösung mit Traktion oder die Makula des Studien- oder Nicht-Studienauges betreffende präretinale Fibrose</p> <p>14. Biomikroskopisch oder im OCT erkennbare vitreomakuläre Traktion oder epiretinale Membran entweder im Studien- oder Nicht-Studienauge, welche der Prüfarzt als signifikante Beeinträchtigung der zentralen Sehschärfe des Patienten einschätzte</p> <p>15. Okulare Entzündung (einschließlich Spur oder mehr) oder eine das Studienauge umgebende Entzündung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>16. Idiopathische oder autoimmunologische Uveitis des Studien- oder Nicht-Studienauges in der Krankengeschichte des Patienten</p> <p>17. Strukturelle Schäden des Makulazentrums im Studien- oder Nicht-Studienauge, welche vermutlich eine Verbesserung der Sehschärfe nach Auflösung des Makulaödems verhinderten</p> <p>18. Die Sehschärfe beeinträchtigende oder im Studienverlauf medizinische oder chirurgische Intervention bedürftige begleitende Erkrankung des Studienauges</p> <p>19. Kataraktoperation im Studienauge innerhalb von 3 Monaten, Yttrium-Aluminium-Granatlasers-Kapsulotomie innerhalb von 2 Monaten oder jeglicher anderer intraokularer Eingriff innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1 (Visite 2/Randomisierung und Behandlungsbeginn)</p> <p>20. Aphakie oder Fehlen der hinteren Kapsel im Studienauge</p> <p>21. Bei optimaler medizinischer Behandlung nicht kontrolliertes Glaukom, definiert als IOP ≥ 25 mmHg, oder vorhergehende Filtrationschirurgie entweder im Studien- oder Nicht-Studienauge</p> <p>22. Sphärisches Äquivalent eines Refraktionsfehlers im Studienauge von mehr als -8 Dioptrien Myopie (bei Patienten mit Refraktions- oder Kataraktchirurgie im Studienauge: präoperatives sphärisches Äquivalent eines Refraktionsfehlers im Studienauge von mehr als -8 Dioptrien Myopie)</p> <p>23. Hinweise auf infektiöse Blepharitis, Keratitis, Skleritis oder Konjunktivitis in einem der beiden Augen bei der Untersuchung oder begleitende Behandlung einer schweren systemischen Infektion</p> <p>24. Jegliche Augenerkrankung im Studienauge, welche die Auswertung der Studienergebnisse nach Meinung des Prüfarztes verzerren könnte</p> <p>25. Unkontrollierte Hypertonie, definiert als Einzelmessung des systolischen Blutdrucks > 180 mmHg, 2 aufeinanderfolgende Messungen des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>systolischen Blutdrucks >160mmHg oder diastolischer Blutdruck >100mmHg unter optimaler medizinischer Behandlung</p> <p>26. Unkontrollierter Diabetes mellitus</p> <p>27. Zerebrovaskuläre Erkrankung oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Tag 1 (Visite 2/Randomisierung und Behandlungsbeginn)</p> <p>28. Dialysepflichtiges Nierenversagen oder Nierentransplantat</p> <p>29. Teilnahme an einer Forschungsstudie mit jeglicher Prüfsubstanz (außer Vitamine und Mineralien) oder einem Gerät innerhalb von 30 Tagen vor der anfänglichen Screeningvisite</p> <p>30. Jegliche andere Erkrankung, metabolische Dysfunktion, körperliches Untersuchungsergebnis oder klinischer Laborparameter in der Krankengeschichte des Patienten mit Hinweisen auf eine Erkrankung oder einen Zustand, der mit der Einnahme einer Prüfsubstanz nicht vereinbar ist, die Interpretation der Studienergebnisse verzerren könnte oder den Patienten einem hohen Risiko für behandlungsbedingte Komplikationen aussetzt</p> <p>31. Schwangerschaft oder Laktation</p> <p>32. Allergie gegenüber dem bei der FA verwendeten Fluorescein</p> <p>33. Unvermögen, FPs oder FAs von ausreichender Qualität zur Analyse durch das Studienzentrum zu erstellen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie</p> <p>Studienzentren:</p> <p>s. GALILEO – 6 Monate – Eylea in CRVO.pdf/S. 1</p> <p>Die GALILEO-Studie wurde an 63 Studienzentren durchgeführt, spezifisch in Europa (21 in Deutschland, 5 in Frankreich, 7 in Italien, 2 in Lettland, 3 in Österreich sowie 5 in Ungarn) sowie in Asien und im pazifischen Raum (6 in Australien, 6 in Japan, 2 in Singapur sowie 6 in Südkorea).</p> <p>Die entsprechenden institutionellen Prüfungsgremien bzw. Ethikkommissionen stimmten dem Studienprotokoll zu.</p> <p>Sämtliche Studienteilnehmer gaben</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		schriftliche Einverständniserklärungen ab.
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Von den im Verhältnis 3:2 randomisierten 177 Patienten, wurden 172 behandelt (intravitreale Injektionen/Scheininjektionen in ein Auge („Studienauge“)).</p> <p>Intervention pro Studienarm:</p> <p>s. Galileo 76 week Report Body/S. 56</p> <p><u>1. Studienarm: N=104 Pat.</u> 2,0mg VEGF Trap-Eye monatlich (2Q4)</p> <p><u>2. Studienarm: N=68 Pat.</u> Monatlich Scheininjektionen</p> <p>s. 14130 original CSR from Regeneron published 24-week report.pdf, S.41</p> <p>Scheininjektionen</p> <p>Das Kit mit den Scheininjektionen beinhaltet keine Medikamente und keine Kanülen und wurde nicht für echte Injektionen verwendet. Das Scheininjektions-Kit wurde derart präpariert, dass es den Behandlungs-Kits in allen Bereichen gleich, inklusive der Beschriftungen und Lagerungshinweise. Das Kit beinhaltete eine 1ml Luer-Lock-Spritze.</p> <p>Bei der Scheininjektion wurde zur Vortäuschung einer echten Injektion mit dem Spritzenkolben Druck auf das Auge ausgeübt. Es erfolgte keine intraokulare Penetration oder Injektion jeglicher Substanzen.</p> <p>Behandlungsablauf</p> <p>s. Galileo 76 week Report Body.pdf/S. 13f</p> <p>Die Screeningphase der Studie umfasste den Zeitraum zwischen Tag -21 und Tag 1.</p> <p>Die Studie gliederte sich in 2 Behandlungsphasen (Tag 1 bis Woche 20 und Woche 24 bis 48) und eine 6-monatige Verlaufskontrollphase (Woche 52 bis 76).</p> <p>Innerhalb der ersten Behandlungsphase (primäre Studienphase, Tag 1 bis Woche 20) erhielten die Teilnehmer monatlich IVT- oder Scheininjektionen in das Studienauge. Vor der Datenerfassung für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde in Woche 24 keine Behandlung verabreicht.</p> <p>In den Wochen 24 bis 68 erhielten die Teilnehmer eine IVT-Injektion entsprechend der folgenden Wiederbehandlungskriterien.</p> <p>Wiederbehandlungskriterien bei</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verschlechterung</p> <p>s. Galileo 76 week Report Body.pdf/S. 15</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zunahme der zentralen Netzhautdicke (CRT) um >50µm im Vergleich zur geringsten vorhergehenden Messung ▪ Neue oder persistierende zystische retinale Veränderungen oder subretinale Flüssigkeit in der OCT, oder persistierendes diffuses Ödem ≥250µm im zentralen Subfeld in der OCT. ▪ Verlust von ≥5 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel im Vergleich zum besten vorherigen Ergebnis in Kombination mit jeglicher Zunahme der CRT. <p>Wiederbehandlungskriterien bei Verbesserung</p> <p>s. Galileo 76 week Report Body.pdf/S. 15</p> <p>Im Falle einer schnellen und substanziellen Verbesserung des Sehvermögens, definiert als Gewinn von ≥5 Buchstaben seit der letzten Visite und ohne Retinaödem im zentralen Subfeld, musste eine Wiederbehandlung erfolgen. Die gleiche Behandlung wie diejenige, welche die schnelle und substanzielle Verbesserung hervorgerufen hatte (VEGF Trap-Eye oder Scheininjektion), musste im Rahmen der Wiederbehandlung vorgenommen werden.</p> <p>Studiensuiten</p> <p>s. Galileo 76 week Report Body.pdf/S. 14</p> <p>Bis Woche 52 wurden die Teilnehmer alle 4 Wochen untersucht. Nach Woche 52 erfolgten die Untersuchungen alle 8 Wochen. Sofern die Kriterien für die Wiederbehandlung nicht erfüllt wurden erhielt der Teilnehmer eine Scheininjektion, um die Maskierung aufrecht zu erhalten. Bei der Visite zum Studienende (Woche 76) wurde keine Behandlung durchgeführt.</p>
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	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</p> <p>Galileo – 6 Monate – Eylea in CRVO.pdf/S. 2</p> <p>Anteil an Patienten, bei denen eine Verbesserung der Sehschärfe von ≥15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel nach 24 Wochen im Vergleich zum Anfangswert</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erzielt wurde (kurz: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCVA um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen).</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: Galileo – 6 Monate – Eylea in CRVO.pdf/S. 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung der BCVA auf der ETDRS-Tafel nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert (kurz: Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen), ▪ Änderung der CRT nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert, ▪ Anteil der Patienten mit Progression bis zur Neovaskularisation des vorderen Segments, der Sehnervenpapille oder einer anderen Lokalisation im Fundus bis Woche 24, ▪ Änderung der visusbezogenen Lebensqualität auf dem <i>National Eye Institute 25-Item Visual Functioning Questionnaire</i> (NEI VFQ-25-Fragebogen) (kurz: Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen), ▪ Änderung der allgemeinen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf dem <i>European Quality of Life-5 Dimensions Health Questionnaire</i> (EQ-5D). <p>Die Sehschärfe wurde anhand von ETDRS-Tafeln ermittelt. Die Netzhaut betreffende Parameter wurden mittels OCT erfasst (Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec, Jena).</p> <p>Der Durchblutungsstatus der Netzhaut zu Studienbeginn wurde mittels FA bestimmt und unter Anwendung der Klassifizierung gemäß der <i>central vein occlusion study</i> (CVOS) eingeteilt. Die Patienten wurden als nicht durchblutet (<i>non-perfused</i>) bezeichnet, falls ≥ 10 Papillenflächen (disc areas) an kapillarer Nicht-Durchblutung bestanden.</p> <p>Tertiäre Wirksamkeitsendpunkte: s. Galileo 76 week synopsis.pdf/S. 5</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung der NEI VFQ-25-Ausgangswerte bezüglich Aktivitäten in der Ferne, in der Nähe und Ergebnissen auf der visusabhängigen Subskala in Woche 24,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (baseline), ▪ Änderung des BCVA-Buchstabenscores in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, ▪ Änderung der CRT in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, ▪ Anteil der Patienten mit Progression bis zur Neovaskularisation des vorderen Segments, der Sehnervenpapille oder einer anderen Lokalisation im Fundus bis Woche 52, ▪ Zeit bis zur ersten Neovaskularisation des vorderen Segments, der Sehnervenpapille oder einer anderen Lokalisation im Fundus bis Woche 52, ▪ Änderung des NEI VFQ-25-Gesamtscores und der Werte von NEI VFQ-25-Subskalen für Aktivitäten in der Nähe oder Ferne und Abhängigkeit in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, ▪ Änderung der Punktzahl auf dem EQ-5D in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. <p>Zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte s. Galileo 76 week synopsis.pdf/S. 5</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben in Woche 76 im Vergleich zum Ausgangswert, ▪ Änderung des BCVA-Buchstabenscores in Woche 76 im Vergleich zum Ausgangswert, ▪ Änderung der CRT in Woche 76 im Vergleich zum Ausgangswert, ▪ Anteil der Patienten mit Progression bis zur Neovaskularisation des vorderen Segments, der Sehnervenpapille oder einer anderen Lokalisation im Fundus bis Woche 76, ▪ Zeit bis zur ersten Neovaskularisation des vorderen Segments, der Sehnervenpapille oder einer anderen Lokalisation im Fundus bis Woche 76, ▪ Änderung des NEI VFQ-25-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesamtscores und der Werte von NEI VFQ-25-Subskalen für Aktivitäten in der Nähe oder Ferne und Abhängigkeit in Woche 76 im Vergleich zum Ausgangswert,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung der Punktzahl auf dem EQ-5D in Woche 76 im Vergleich zum Ausgangswert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Eine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn erfolgte nicht.</p> <p>Zu relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn siehe Punkt 3b zu Protokolländerungen.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>s. Galileo 76 week Report Body/S. 44</p> <p>Es wurde eine Zahl von 150 Patienten (90 Patienten in der VEGF Trap-Eye-Gruppe und 60 Patienten in der Gruppe mit Scheininjektionen) mittels 2-seitigem <i>exaktem Fisher Test</i> berechnet, um auf einem Signifikanzniveau von 5% einen Unterschied von 25% zwischen den Gruppen für den Anteil an Patienten mit einer Visusverbesserung um ≥ 15 Buchstaben (Scheininjektionsgruppe: 15%, VEGF Trap Eye Gruppe: 40%) bei einer Teststärke von 90% ermitteln zu können. Unter der Annahme einer Drop-Out Rate von ungefähr 10% war es geplant 165 Patienten (Scheininjektionsgruppe 66, VEGF Trap Eye Gruppe 99) zu randomisieren und zu behandeln. Diese Fallzahl bietet eine Teststärke von mindestens 90% für die primäre Analyse mittels eines <i>Cochran-Mantel-Haenszel-Tests</i>.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>In der vorliegenden Studie war keine Interimsanalyse geplant.</p> <p>Beendigung der Studienteilnahme</p> <p>s Galileo 76 week Report Body.pdf/S. 18f</p> <p>Basierend auf den Prinzipien der Deklaration von Helsinki hatte jeder Patient das Recht, die Teilnahme an der Studie zu jedem Zeitpunkt und ohne Angabe von Gründen und ohne Einfluss auf die zukünftige medizinische Versorgung durch den Prüfarzt oder im Prüfzentrum zu beenden.</p> <p>Der Prüfarzt und der Sponsor hatten das Recht im Falle einer auftretenden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erkrankung, eines UEs, dem Behandlungsversagen, Protokollverletzungen oder aus anderen Gründen Patienten von der Studie auszuschließen.</p> <p>Wenn sich ein Patient (oder dessen gesetzlicher Vertreter) für die Beendigung der Studienteilnahme entschied, mussten von Seiten des Personals des Studienzentrums alle Bemühungen unternommen werden, die im Protokoll festgelegten Untersuchungen so weit wie möglich durchzuführen und entsprechende Berichte in den dafür vorgesehenen eCRFs zu verfassen.</p> <p>Ein Teilnehmer konnte ebenfalls vom Prüfarzt oder Sponsor von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden, wenn eines oder mehrere der folgenden Ereignisse eintraten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nichteinhalten der im Studienprotokoll festgelegten Regeln durch den Patienten ▪ Auftreten eines UEs, welches in den Augen des Prüfarztes oder des Sponsors einen Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation erforderte. In diesem Fall war der Prüfarzt dazu angehalten, den Sponsor umgehend zu informieren. Bei Patienten, welche aufgrund eines UEs die Studienbehandlung abbrachen (einschließlich Zustände, die eine PRP als Notfallmaßnahme erforderten), wurden alle Anstrengungen unternommen, einen Studienabbruch des Teilnehmers zu verhindern, und ihn bis zu Woche 76 weiterhin an den Verlaufskontrollen zur Sicherheit teilnehmen zu lassen. In diesem Fall wurden alle Visiten und Bewertungen wie geplant durchgeführt, mit der Ausnahme, dass keine Studienmedikation mehr verabreicht wurde und keine Postinjektions-Verlaufskontrollen durchgeführt wurden. ▪ Entscheidung des Prüfarztes oder des Sponsors, dass der Abbruch im besten medizinischen Interesse des Teilnehmers war, oder eine administrative Entscheidung aus anderen Gründen anstatt eines UEs ▪ Wunsch des Patienten auf Abbruch aus anderen Gründen als einem nicht tolerierbaren UE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lost to follow-up, definiert als fehlende Rückmeldung nach mindestens 2 Telefonanrufen, gefolgt von einem Bestätigungsschreiben des Prüfarztes <p>Vorzeitiger Studienabbruch und Verlaufskontrollen zur Sicherheit</p> <p>s Galileo 76 week Report Body.pdf/S. 19</p> <p>Bei Patienten, welche aufgrund eines UEs die Studienbehandlung abbrechen (einschließlich Zustände, die eine PRP als Notfallmaßnahme erforderten), wurden alle Anstrengungen unternommen, einen Studienabbruch des Teilnehmers zu verhindern, und ihn bis zu Woche 76 weiterhin an den Verlaufskontrollen zur Sicherheit teilnehmen zu lassen. In diesem Fall wurden alle Visiten und Bewertungen wie geplant durchgeführt mit der Ausnahme, dass keine Studienmedikation mehr verabreicht wurde und keine Postinjektions-Verlaufskontrollen durchgeführt wurden.</p> <p>Patienten, die aus anderen Gründen als einem UE die Studienbehandlung abbrechen, wurden gebeten an das Studienzentrum zurückzukehren und an 2 Visiten für vorzeitige Studienabbrecher teilzunehmen: die erste 30 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung und die 2. nach 60 Tagen.</p> <p>Ersetzen von Studienteilnehmern</p> <p>s Galileo 76 week Report Body.pdf/S. 19</p> <p>Studienteilnehmer, welche nach der Randomisierung aus der Studie ausschieden oder diese vorzeitig beendeten, wurden nicht ersetzt.</p> <p>Sofern ein Studienteilnehmer für die Teilnahme an der PK-Unterstudie ausgewählt worden war und vor Woche 24 (Visite 8) aus der Studie ausschied, so wurde ein anderer Studienteilnehmer für die Teilnahme an der PK-Unterstudie ausgewählt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung im Verhältnis 3:2 durch ein interaktives Sprach- oder Webdialogsystem der Firma ClinPhone. Die Zuteilung wurde durch dieses System vorgenommen und in der Datenbank desselben gespeichert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Blockrandomisierungsplan, erzeugt mit den zuvor zugeteilten Daten aller Starta mit Blockgröße 5.</p> <p>Randomisierung im Verhältnis 3:2 zu entweder VEGF Trap Eye Behandlung oder Scheinbehandlung, stratifiziert nach Region (Europa vs. Asien/Pazifikraum) und Anfangswert der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA, $\leq 20/200$ vs. $>20/200$).</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Nachdem die Eignung des Patienten für den Eintritt in die Behandlungsphase der Studie festgestellt worden war, erfolgte die Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Studiengruppen durch das Interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, engl. <i>interactive voice response system</i>) oder das Interaktive Webdialogsystem (IWRS, engl. <i>interactive web response system</i>), welches seitens des unverblindeten Arztes oder seines unverblindeten Stellvertreters angerufen bzw. auf das seitens des unverblindeten Arztes oder seines unverblindeten Stellvertreters zugegriffen wurde.</p> <p>Nach der Randomisierung über das IVRS/IWRS bestätigte das IVRS/IWRS einen ausreichenden Bestand am jeweiligen Studienzentrum, um alle randomisierten Patienten mit der Studienmedikation behandeln zu können und beantragte Nachlieferungen falls erforderlich.</p> <p>Das Verfahren des IVRS/IWRS wurde detailliert in einer IVRS/IWRS-Bedienungsanleitung beschrieben, welche im <i>Trial Master File (TMF)</i> und im <i>Trial File</i> jedes Prüfarztes in jedem Studienzentrum abgelegt wurde.</p> <p>Die Zuteilung eines nummerierten Behandlungs-Kits wurde von den ClinPhone-Datenbank vorgenommen, und die Information über die Behandlung wurde in dieser Datenbank gespeichert. Dem verblindeten Studienpersonal wurde lediglich die Kit-Nummer mitgeteilt, so dass die Verblindung der Behandlung gegenüber während der gesamten Studie gesichert war.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Nach Feststellung der Eignung eines Patienten, in die Behandlungsphase der Studie einzugehen, musste der unverblindete Prüfarzt oder sein Stellvertreter das IVRS anrufen, bzw. auf das IWRS zugreifen, um</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den Patienten in die Behandlungsgruppen randomisieren zu lassen. Geeignete Patienten wurden nach geografischer Region (Europa vs. Asien/Pazifik) und BCVA-Ausgangswert (>20/200 vs. ≤20/200) stratifiziert in einen der 2 Studienarme randomisiert. Die Zuteilung auf die Studienarme erfolgte im Verhältnis 3:2.</p> <p>Die Randomisierungslisten beinhalteten den Randomisierungscode, die PID sowie die zugewiesene Behandlung. Diese befinden sich in Appendix 1.7 des Studienberichts.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>Verblindung</p> <p>s Galileo 76 week Report Body.pdf/S. 23ff</p> <p>a) Alle Patienten waren über den gesamten Verlauf der Studie verblindet.</p> <p>b) Die Injektionen mit der Studienmedikation oder die Scheininjektionen wurden von einem unverblindeten Arzt verabreicht. Diese Person war gegenüber der Behandlungszuteilung nicht verblindet und führte im Rahmen der Studie keinerlei Aufgaben außer der Verabreichung der Studienmedikation sowie der Sicherheitsbeurteilungen und der augenärztlichen Untersuchung nach der Injektion durch. Ein anderer, verblindeter Arzt übernahm sämtliche Beurteilungen. Sämtliches weiteres Personal am Studienzentrum verblieb gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet, um eine unverzerrte Bewertung der Sehkraft, Sicherheit und der ergänzenden Messungen im Rahmen der Studie zu ermöglichen. Alle diese Personen blieben bzgl. der Behandlungszuteilung verblindet, bis der endgültige Schluss die Datenbank nach 76 Wochen erfolgt war und die Autorisierung zur Datenfreigabe durch die verantwortlichen Mitarbeiter des Sponsors gemäß der Standardarbeitsanweisungen (SOP, engl. <i>standard operating procedures</i>) erfolgt war.</p> <p>Das Studienprotokoll spezifiziert folgende Verteilung der Aufgaben von verblindetem und unverblindetem Personal:</p> <p>Verblindeter Hauptprüfarzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Überwachung der gesamten Studienabläufe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verantwortlich für alle Aspekte der Studienabläufe <p>Verblindete Prüfarzte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erhebung der Patientenanamnese ▪ Beurteilung der Vitalparameter, Durchführung körperlicher Untersuchungen ▪ Durchführung ophthalmologischer Untersuchungen bei allen Studienvisiten (außer Untersuchungen direkt nach der Injektion), inklusive Messung des IOP vor der IVT-Injektion ▪ Beurteilung sämtlicher Sicherheitsfragen, inklusive des Reviews von Bildmaterial bzgl. Sicherheitsaspekten am Studienzentrum (außer direkt nach der IVT-Injektion) ▪ Kontaktaufnahme mit dem Sponsor bezüglich jeglicher medizinischer Daten, die nicht an den Studienkoordinator delegiert wurden <p>Verblindeter Prüfer der Sehkraft:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BCVA-Tests <p>Verblindete Fotografen, Fluorescein-Angiographietechniker/OCT-Techniker:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erstellung der OCT-Bilder, der Fundus-Photographien und/oder der Angiogramme ▪ Sicherstellung des Transfers der Bilder zum zentralen Readingcenter ▪ Sicherstellung der angemessenen Archivierung des Bildmaterials <p>Verblindeter Studienkoordinator:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ administrative und logistische Aspekte der Studiendurchführung ▪ Hauptkontaktperson für den Sponsor oder dessen Vertreter für alle nicht-medizinischen Belange ▪ Koordinierung der Durchführung der Studienbesuche zwischen verblindeten und unverblindeten Prüfarzten <p>Unverblindete Prüfarzte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kontaktaufnahme mit dem IVRS/TWRS zur Randomisierung (wurde lediglich von einem unverblindeten Prüfarzt oder verblindeten oder unverblindeten Stellvertreter vorgenommen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorbereitung und Verabreichung der VEGF Trap-Eye-/Scheininjektionen ▪ Beurteilung der Sicherheit 30-60 Minuten nach der IVT-Injektion ▪ Prüfung des IOP nach Verabreichung der Dosis ▪ Prüfung der indirekten Ophthalmoskopie nach der IVT-Injektion <p>Unverblindeter Medikamentenbeauftragter:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Entgegennehmen, Nachverfolgung und Vernichtung der Studienmedikamente ▪ Vorbereitung der VEGF Trap-Eye-/Scheininjektion ▪ Verantwortlich für die Studienmedikation ▪ Kontaktaufnahme mit dem IVRS/TWRS zur Randomisierung und Zuweisung der Studien-Kits <p>Unverblindeter Sponsor/stellvertretendes Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bereitstellung der Studienmedikation, Datenmanagement und unverblindetes medizinisches Monitoring (nicht anderweitig in die Studiendurchführung involvierte Personen)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	s Galileo 76 week Report Body.pdf/S. 21 Die VEGF Trap-Eye Studienmedikation sowie die Scheininjektionen waren identisch verpackt und mit identischen Beschriftungen versehen, ausgenommen der Kitnummer.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Datensets für die Analyse:</p> <p>s Galileo 76 week Report Body.pdf/S. 44 Das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) bestand aus allen randomisierten Patienten, die jegliche Studienbehandlung erhalten hatten, einen Ausgangs-ETDRS Score hatten sowie mindestens einen ETDRS Score nach Studienbeginn. Das FAS ist der Hauptdatensatz für die Wirksamkeitsanalysen und wurde entsprechend der Randomisierung analysiert.</p> <p>Das <i>Per Protocol Set</i> (PPS) umfasst alle Patienten des FAS, die wenigstens fünf Studienbehandlungen (VEGF Trap Eye</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Injektion oder Scheininjektion) während der ersten 24 Wochen der Studie erhalten haben (d. h. wenigstens 5 der 6 geplanten Behandlungen) und die keine schwerwiegenden Protokollverstöße begangen hatten (d. h. Protokollverstöße, welche die Interpretation der Studienergebnisse beeinflusst hätten). Das PPS wurde entsprechend der Behandlung analysiert.</p> <p>Das <i>Safety Analysis Set</i> (SAF) bestand aus allen Patienten, die jegliche Studienbehandlung (VEGF Trap Eye oder Scheinbehandlung) erhalten hatten. Das SAF wurde für alle Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit eingesetzt und wurde entsprechend der Behandlung analysiert.</p> <p>Statistische Methoden:</p> <p>s Galileo – 6 Monate – Eylea in CRVO.pdf, S.2 (“Statistics”)</p> <p>Im Rahmen der Analyse des primären Endpunktes wurde der Unterschied zwischen den Gruppen mittels <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Test ermittelt. Dieser wurde auf einem Testniveau von 5% durchgeführt und war nach geografischer Region und Anfangswert der Sehschärfe stratifiziert. Bei dieser Analyse wurden Patienten, welche die Studie vor Woche 24 abbrachen, als Non-Responder geführt.</p> <p>Die Analysen der sekundären Endpunkte wurden gemäß der Reihenfolge, in der die Parameter definiert worden waren, sequenziell durchgeführt, um ein α-Niveau von 0,05 zu gewährleisten. Verhältnisse wurden mittels <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Tests analysiert. Die BCVA als kontinuierliche Variable wurde mit Hilfe einer Varianzanalyse untersucht. Dabei kam ein Hautpeffektmodell mit dem Behandlungsarm, der Region und dem Anfangswert der BCVA als fixe Faktoren zum Einsatz.</p> <p>Eine deskriptive, <i>Post-hoc</i>-Analyse wurde mittels 2-seitigem <i>exaktem Fisher</i> Test durchgeführt, um Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile mit einem Visusverlust zwischen ≥ 1 und ≥ 10 Buchstaben zu beurteilen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen	s. Galileo 76 week Report Body/S. 73f

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dazu gehörte die Imputation fehlender Werte mittels der Last Observation Carried Forward (LOCF)-Methode, die Verwendung lediglich gemessener Werte sowie der Ausschluss von Patienten, welche die Studie vor Woche 24 abbrachen und weniger als 5 Injektionen erhalten hatten.</p> <p>Folgende Subgruppen wurden definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Geschlecht ▪ Alter (<65 Jahre vs. ≥65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre) ▪ Abstammung (Weiß vs. Asiatisch vs. nicht berichtet) ▪ Ethnizität (nicht lateinamerikanisch vs. lateinamerikanisch vs. nicht berichtet) ▪ Geografische Region (Europa vs. Asien/Pazifikraum) ▪ Einschränkung der Nierenfunktion (normal: Kreatinin-Clearance [CRCL] >80ml/min vs. leicht: CRCL >50-80ml/min vs. mittel: CRCL >30-50ml/min vs. schwer/dialysepflichtig: CRCL ≤30ml/min vs. fehlend) ▪ Einschränkung der Leberfunktion (nein vs. ja) ▪ Perfusionsstatus der Retina zu Studienbeginn (nicht durchblutet vs. durchblutet vs. unbestimmt) ▪ Sehschärfe zu Studienbeginn (>20/200 [≥35 Buchstaben] vs. ≤20/200 [≤34 Buchstaben]) ▪ Zeitpunkt der ZVV-Diagnose (vor <2 Monaten vs. vor ≥2 Monaten) <p>Alle weiteren Analysen sekundärer und tertiärer Endpunkte waren rein explorativer Natur.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	s. Flow-Chart Patientenfluss 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,	s Galileo 76 week Report Body.pdf/S. 56 Insgesamt wurden 240 Patienten gescreent, 177 davon randomisiert und 172 Patienten in die Analyse der Sicherheitsparameter eingeschlossen (d. h. erhielten wenigstens eine Dosis VEGF Trap Eye oder eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Scheininjektion).</p> <p>a) Randomisierte Patienten: N=177 (100%):</p> <p>1. Studienarm (2,0mg VEGF Trap-Eye): N=106 Pat., 100%</p> <p>2. Studienarm (Scheininjektionen): N=71 Pat., 100%</p> <p>b) Behandelte Patienten (Safety Analysis Set): N=172 (97,2%):</p> <p>1. Studienarm (2,0mg VEGF Trap-Eye): N=104 Pat., 98,1%</p> <p>2. Studienarm (Scheininjektionen): N=68 Pat., 95,8%</p> <p>s Galileo 76 week Report Body.pdf/S. 59</p> <p>c)</p> <p><i>Full Analysis Set (Datensatz zur Analyse des primären Zielkriteriums):</i> N=171 Pat. (96,6%):</p> <p>1. Studienarm (2,0mg VEGF Trap-Eye): N=103 Pat., 97,2%</p> <p>2. Studienarm (Scheininjektionen): N=68 Pat., 95,8%</p> <p><i>Per Protocol Set:</i> N=138 Pat. (78,0%):</p> <p>1. Studienarm (2,0mg VEGF Trap-Eye): N=87 Pat., 82,1%</p> <p>2. Studienarm (Scheininjektionen): N=51 Pat., 71,8%</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>s. Galileo – 6 Monate – Eylea in CRVO.pdf/S. 3</p> <p>Von den 240 gescreenten Patienten wurden 177 randomisiert. Davon wurden 172 Patienten behandelt (SAF); VEGF Trap Eye Gruppe: 104 Pat., 98,1%; Scheininjektionsgruppe: 68 Pat., 95,8%). Einer der Patienten verfügte über keinen BCVA-Wert nach dem Anfangswert und wurde für die Analyse ausgeschlossen FAS; VEGF Trap Eye Gruppe: 103 Pat., 97,2%; Scheininjektionsgruppe: 68 Pat., 95,8%).</p> <p>VEGF Trap-Eye-Gruppe:</p> <p>Studienabbrüche vor Woche 24</p> <p>s. Galileo – 6 Monate – Eylea in CRVO.pdf/S. 3</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ja: N=10 (9,4%); Nein: N=96 (90,6%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0x (0%) unerwünschtes Ereignis, - 5x (4,7%) Protokollverletzung, - 3x (2,8%) Rückzug der Einwilligung, - 0x (0%) Therapieversagen, - 1x (0,9%) Lost to follow-up, - 1x (0,9%) andere Gründe. <p>Studienabbrüche vor Woche 52</p> <p>Ja: N=15 (14,2%); Nein: N=91 (85,8%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4x (3,8%) unerwünschtes Ereignis, - 5x (4,7%) Protokollverletzung, - 4x (3,8%) Rückzug der Einwilligung, - 0x (0%) Therapieversagen, - 1x (0,9%) Lost to follow-up, - 1x (0,9%) andere Gründe. <p>Studienabbrüche vor Woche 76</p> <p>Ja: N=16 (15,1%); Nein: N=90 (84,9%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5x (4,7%) unerwünschtes Ereignis, - 5x (4,7%) Protokollverletzung, - 4x (3,8%) Rückzug der Einwilligung, - 0x (0%) Therapieversagen, - 1x (0,9%) Lost to follow-up, - 1x (0,9%) andere Gründe. <p>Gruppe mit Scheininjektionen:</p> <p>Studienabbrüche vor Woche 24</p> <p>Ja: N=15 (21,1%); Nein: N=56 (78,9%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4x (5,6%) unerwünschtes Ereignis, - 2x (2,8%) Protokollverletzung, - 3x (4,2%) Rückzug der Einwilligung, - 5x (7,0%) Therapieversagen, - 0x (0%) Lost to follow-up, - 1x (1,4%) andere Gründe. <p>Studienabbrüche vor Woche 52</p> <p>Ja: N=19 (26,8%); Nein: N=52 (73,2%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4x (5,6%) unerwünschtes Ereignis,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - 2x (2,8%) Protokollverletzung, - 6x (8,5%) Rückzug der Einwilligung, - 6x (8,5%) Therapieversagen, - 0x (0%) Lost to follow-up, - 1x (1,4%) andere Gründe. - <p>Studienabbrüche vor Woche 76 Ja: N=19 (26,8%); Nein: N=52 (73,2%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5x (7,0%) unerwünschtes Ereignis, - 2x (2,8%) Protokollverletzung, - 6x (8,5%) Rückzug der Einwilligung, - 5x (7,0%) Therapieversagen, - 0x (0%) Lost to follow-up, - 1x (1,4%) andere Gründe.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erster Patient, erste Visite: 28. Oktober 2009 ▪ Letzter Patient, letzte Visite (für die primäre Analyse nach 24 Wochen): Februar 2011 ▪ Letzter Patient, letzte Visite: 01. Februar 2012 <p>s. Galileo 76 week Report Body/S. 12/13f</p> <p>Der Studie ging eine 21-tägige Screeningperiode voraus, gefolgt von klinischen Visiten und Behandlungen wie unter Punkt 5 beschrieben.</p> <p>Die Studie setzte sich aus folgenden Phasen zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Screeningphase (Visite 1, Tag -21 bis 1) - Studienbeginn (baseline; Visite 2, Tag 1) - Behandlungsphase (Tag 1 bis Woche 20) - Nachbehandlungsphase (Woche 24 bis 48) - Nachbeobachtungsphase (Woche 52 bis 76)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die vorgegebenen Studienendpunkte wurden gemäß Studienprotokoll nach 24, 52 Wochen und 76 Wochen ausgewertet und die Studie entsprechend der geplanten und vorgegebenen Studiendauer beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

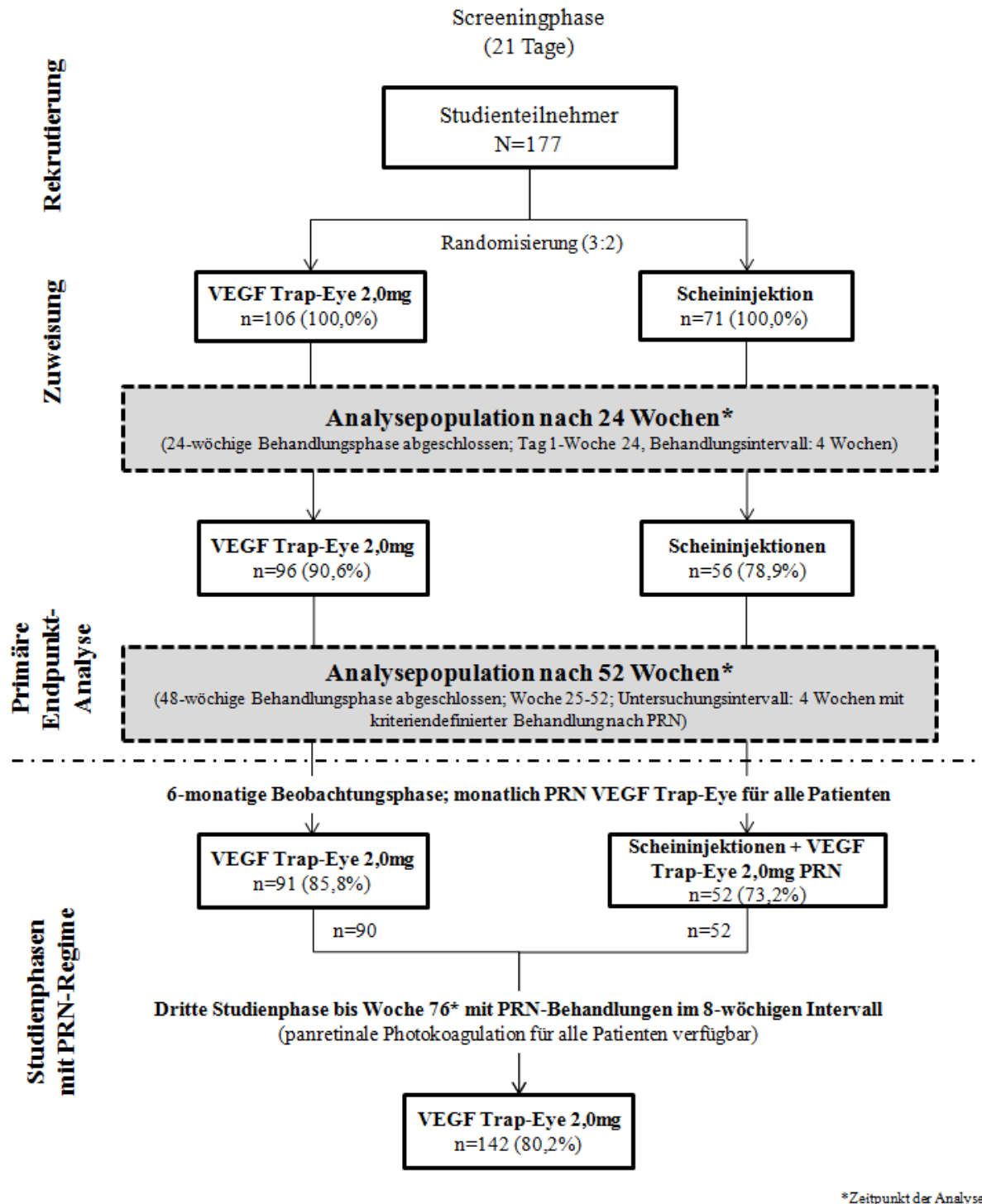


Abbildung 28: Flow-Chart Patientenfluss zur GALILEO-Studie

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <CRUISE>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der vorliegenden Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit intraokularer Injektionen mit Ranibizumab in den Dosisregimes 0,3mg sowie 0,5mg bei Patienten mit einem Makulaödem infolge eines ZVV.</p> <p>Die 12-monatige Studie bestand aus einer 6-monatigen Scheininjektion-kontrollierten Behandlungsphase gefolgt von einer ebenfalls 6-monatigen Beobachtungsphase.</p> <p>In der Behandlungsphase (Tag 0 bis Monat 5) erhielten die Studienteilnehmer entweder monatlich intraokulare Injektionen mit 0,3mg oder 0,5mg Ranibizumab oder Scheininjektionen.</p> <p>In der nachfolgenden Beobachtungsphase (Monate 6 bis 11) konnten alle Patienten mit einer bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA; engl. <i>best corrected visual acuity</i>) von $\leq 20/40$ oder einer zentralen Foveadicke (CFT; engl. <i>central foveal thickness</i>) von $\geq 250\mu\text{m}$ Ranibizumab erhalten.</p> <p>Diese Studie ist unter der folgenden Bezeichnung (Identifizierungsnummer) unter ClinicalTrials.gov eingetragen: NCT00485836.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase III-Studie</p> <p>CRUISE ist eine prospektive, randomisierte, Scheininjektion-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische klinische Phase III-Studie.</p> <p>Randomisierung 1:1:1 (Ranibizumab 0,3 mg: Ranibizumab 0,5 mg: Scheininjektion)</p> <p>Im Rahmen der Randomisierung wurde nach Studienzentren und dem BCVA-Ausgangswert (baseline) stratifiziert.</p> <p>Die BCVA-Buchstabenwerte wurden dabei wie folgt kategorisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 34 (entspricht ungefähr $< 20/200$ Snellen-Äquivalenten), ▪ 35-54 (entspricht ungefähr 20/200 bis $< 20/80$ Snellen-Äquivalenten), und ▪ ≥ 55 (entspricht ungefähr $\geq 20/80$ Snellen-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Äquivalenten).</p> <p>Die in 3 parallele Gruppen randomisierten Patienten erhielten intravitreale (IVT) Injektionen in ein Studienauge gemäß den folgenden Dosisregimes:</p> <p>Primäre Studienphase (Tag 0-Monat 5) Behandlungsphase (Tag 0-Monat 5):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm: 0,3mg Ranibizumab monatlich verabreicht 2. Studienarm: 0,5mg Ranibizumab monatlich verabreicht 3. Studienarm: Scheininjektion monatlich verabreicht <p>Sekundäre Studienphase (Monate 6-11) In der Beobachtungsphase (Monate 6-11) der Studie wurden die Teilnehmer monatlich untersucht. Patienten, welche die folgenden Kriterien erfüllten, erhielten dabei Ranibizumab-Injektionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BCVA \leq20/40, oder ▪ zentrale Foveadicke \geq250μm. <p>In der Beobachtungsphase der Studie (Monate 6-11) wurden keine Scheininjektionen verabreicht. Patienten in den Gruppen 0,3mg und 0,5mg Ranibizumab erhielten weiterhin ihre zugewiesene Dosis. Patienten, welche bis dahin Scheininjektionen erhalten hatten, erhielten bei Bedarf 0,5mg Ranibizumab, sofern die oben genannten Kriterien erfüllt wurden. Diese Gruppe wurde im Weiteren als Schein-/0,5mg-Gruppe bezeichnet.</p> <p>Patienten, welche die Studie vor der Visite in Monat 12 abbrachen wurden gebeten sich 30 Tage nach ihrer letzten Injektion und/oder Studienvisite einer Visite für vorzeitige Studienabbrecher zu unterziehen, um unerwünschte Ereignisse (UEs) und schwerwiegende UEs (SUEs), welche nach der letzten Studienvisite des Patienten aufgetreten waren, erfassen zu können und andere Untersuchungen abschließen zu können.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben in den Publikationen zur CRUISE-Studie
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Hauptkriterien der Patienteneignung</p> <p>Sämtliche Eignungskriterien betrafen lediglich das Studienauge, soweit nicht anders angegeben.</p> <p>s. Pub Brown et al. 2010 6 Monats-Daten/S. 1126</p> <p>Haupteinschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer und Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren mit einem das Zentrum der Fovea betreffenden Makulaödem in Folge eines ZVV, welcher innerhalb der vergangenen 12 Monate vor Beginn der Studie diagnostiziert wurde. 2. ETDRS bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) von: 20/40 bis 20/320 Snellen-Äquivalenten 3. In 2 OCTs mittels Stratus OCT3 (eines beim Screening der Patienten und eines an Tag 0 der Studie) gemessene durchschnittliche CFT von $\geq 250 \mu\text{m}$ <p>Hauptausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorhergehender retinaler Venenverschluss 2. Relatives afferentes Pupillendefizit (d. h. offensichtlich und eindeutig) 3. >10 Buchstaben Verbesserung der BCVA in der Zeit vom Screening bis Tag 0 der Studie 4. Radiale optische Neurotomie oder Sheatomie in der Krankengeschichte des Patienten 5. Verwendung intraokularer Kortikosteroide im Studienauge in den vergangenen 3 Monaten vor Tag 0 6. Krankengeschichte oder Vorliegen einer feuchten oder trockenen altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) 7. PRP oder Laserphotokoagulation in den vergangenen 3 Monaten vor Tag 0 oder voraussichtlich innerhalb von 4 Monaten nach Tag 0 8. Laserphotokoagulation bei Makulaödem in den vergangenen 4 Monaten vor Tag 0 (bei Patienten, die zuvor eine Grid-Laserphotokoagulation erhalten hatten, musste sich die Leakagefläche an Tag 0 bis in die Fovea ausgebreitet haben [d. h., die vorgehende Laserbehandlung war

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ohne Erfolg]), und keine Hinweise auf laserverursachte Schäden im Bereich der Fovea</p> <p>9. Hinweise auf jegliche diabetische Retinopathie bei der Untersuchung</p> <p>10. Schlaganfall oder Myokardinfarkt in den vergangenen 3 Monaten vor Tag 0</p> <p>11. Vorhergehende Anti-VEGF-Therapie im Studien- oder Nicht-Studienauge in den vergangenen 3 Monaten vor Tag 0 oder systemische Anti-VEGF- oder Pro-VEGF-Therapie in den vergangenen 6 Monaten vor Tag 0</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie</p> <p>Studiendurchführung in den USA</p> <p>Anzahl teilnehmender Studienzentren: 95</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Die in 3 Gruppen im Verhältnis 1:1:1 randomisierten Patienten erhielten intravitreale Injektionen in je ein Auge („Studienauge“).</p> <p>Es wurde nur ein Auge als das Studienauge definiert. Erfüllten beide Augen eines Patienten die Einschlusskriterien, so wurde das Auge mit der schlechteren BCVA zum Zeitpunkt des Screenings als Studienauge gewählt.</p> <p>Intervention pro Studienarm:</p> <p>Primäre Studienphase (Tag 0-Monat 5)</p> <p>1. Studienarm: N=132 Pat. 0,3mg Ranibizumab monatlich verabreicht</p> <p>2. Studienarm: N=130 Pat. 0,5mg Ranibizumab monatlich verabreicht</p> <p>3. Studienarm: N=130 Pat. Scheininjektion monatlich verabreicht</p> <p>Sekundäre Studienphase (Monate 6-11)</p> <p>In der Beobachtungsphase (Monate 6-11) der Studie wurden die Teilnehmer im monatlichen Intervall untersucht. In dieser Zeit konnten die Ranibizumab-Injektionen monatlich, entsprechend der folgenden Kriterien verabreicht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BCVA \leq20/40, oder ▪ CFT \geq250μm. <p>In der sekundären Studienphase wurden keine Scheininjektionen verabreicht. Patienten in den Gruppen 0,3mg und 0,5mg Ranibizumab erhielten weiterhin ihre</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zugewiesene Dosis. Patienten, welche bis dahin Scheininjektionen erhalten hatten, erhielten nun 0,5mg Ranibizumab, sofern die oben genannten Kriterien erfüllt wurden. Diese Gruppe wurde im Weiteren als Schein-/0,5mg-Gruppe bezeichnet.</p> <p>Ranibizumab Bei der Studienmedikation handelt es sich um das von der Fa. Genentech hergestellte Ranibizumab (Lucentis[®], Genentech, Inc., South San Francisco, CA). Ranibizumab ist ein humanisiertes Anti-VEGF-Antikörperfragment, das die Aktivität von VEGF durch kompetitive Bindung hemmt. Ranibizumab ist ein Derivat von Avastin[®] (Bevacizumab), einem humanisierten monoklonalen Antikörper gegen VEGF. Weitere Details sind den lokalen oder von der EU-Kommission freigegebenen Zulassungsdokumenten zu Ranibizumab (Lucentis[®]) zu entnehmen.</p> <p>Dosierung, Formulierung und Art der Anwendung Ranibizumab in den Dosierungen 0,3mg und 0,5mg oder die Scheininjektion (keine echte Injektion) wurde in der primären Studienphase (Tag 0-Monat 5) monatlich mittels IVT-Injektion in das Studienauge verabreicht. In der Beobachtungsphase der Studie (Monate 6-11) wurde Ranibizumab in den Dosierungen 0,3mg und 0,5mg intravitreal in das Studienauge verabreicht, in Intervallen, die mittels spezifischer Dosiskriterien festgelegt wurden. Die Injektionen wurden maximal monatlich verabreicht. In der Beobachtungsphase der Studie (Monate 6-11) wurden keine Scheininjektionen verabreicht.</p> <p>Behandlungsablauf s. Pub Brown et al. 2010 6 Monats-Daten/S. 1126 Innerhalb der primären Studienphase (Behandlungsphase Tag 0-Monat 5) erhielten die Teilnehmer ihre zugewiesene Studienmedikation an Tag 0 und nachfolgend monatlich in den Monaten 1-5 in Form einer IVT- oder Scheininjektion in das Studienauge, wobei maximal 6 Injektionen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erfolgen konnten.</p> <p>Für die Durchführung der intravitrealen Injektion wurde zunächst ein Oberflächenanästhetikum in das Studienaue getropft. Nach Einsetzen einer Lidsperre, der subkonjunktivalen Injektion von 2%-igem Lidocain und der Reinigung der Injektionsstelle mittels 5%-igem Povidon-Iod wurde eine 30-Gauge Kanüle durch die <i>Pars plana</i> eingeführt und 0,3 bzw. 0,5mg Ranibizumab injiziert. Patienten in der Gruppe mit Scheininjektion wurden auf ähnliche Weise behandelt, wobei hier eine nadellose Spritze auf die Injektionsstelle aufgesetzt wurde und mit dem Kolben der Spritze Druck ausgeübt wurde, um eine Injektion vorzutauschen.</p> <p>Die Fähigkeit, mit dem Studienaue Finger zu zählen, wurde 15 Minuten nach der Injektion geprüft. Der intraokulare Druck (IOP; engl. <i>intraocular pressure</i>) wurde innerhalb von 50-70 Minuten nach der Injektion gemessen.</p> <p>Während der 6-monatigen Behandlungsphase wurden Visiten an den Tagen 0 und 7 sowie nachfolgend monatlich durchgeführt. Bei jeder Visite erfolgte eine vollständige Augenuntersuchung einschließlich Beurteilung der CFT mittels optischer Kohärenztomographie (OCT; engl. <i>optical coherence tomography</i>). Darüber hinaus wurde die Krankengeschichte der Patienten erfasst, Vitalparameter gemessen (mit Ausnahme von Tag 7), Begleitmedikationen geprüft und die Sicherheit bewertet. Jedes Anzeichen oder Symptom, jede Erkrankung oder Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung wurde als unerwünschtes Ereignis (UE) erfasst. Ein UE wurde als schwerwiegendes UE (SUE) eingestuft, sofern das UE den Tod des Patienten zur Folge hatte oder unmittelbar lebensbedrohlich war, den Aufenthalt im Krankenhaus verlängerte, eine bleibende oder schwerwiegende Invalidität nach sich zog, kongenitale Anomalien oder Geburtsfehler zur Folge hatte oder sofern es vom Prüfarzt als signifikantes medizinisches Ereignis angesehen wurde.</p> <p>Patienten, welche die Studie vor der Visite in Monat 12 abbrachen, konnten sich 30 Tage</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach ihrer letzten Injektion und/oder Studiervisite einer Visite für vorzeitige Studienabbrecher unterziehen, um UEs und SUEs, welche nach der letzten Studiervisite des Patienten aufgetreten waren, erfassen zu können und andere Untersuchungen abschließen zu können.</p> <p>An Tag 0 sowie in den Monaten 1, 3 und 6 wurde das Sehvermögen nach Einschätzung des Patienten mit Hilfe des <i>National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire</i> (NEI VFQ-25 Fragebogen) beurteilt.</p> <p>weiter s. Pub Campochiaro et al. 2011 12 Monats-Daten/S. 2042</p> <p>In der Beobachtungsphase der Studie (Monate 6-11) wurden ebenfalls monatliche Visiten durchgeführt. Sofern nachfolgend aufgeführte Kriterien bei den vorgenommenen Untersuchungen erfüllt wurde, konnte eine Injektion in das Studienauge erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BCVA \leq20/40, oder ▪ CFT \geq250 μm. <p>In der Beobachtungsphase der Studie (Monate 6-11) wurden keine Scheininjektionen verabreicht.</p> <p>Die im Rahmen der monatlichen Visiten in der Beobachtungsphase der Studie vorgenommenen Untersuchungen umfassten eine vollständige Augenuntersuchung einschließlich Beurteilung der CFT mittels OCT, die Messung der Vitalparameter, die Einsichtnahme in die Krankengeschichte, einschließlich Begleitmedikationen und begleitende Eingriffe am Auge sowie die Beurteilung der Sicherheit.</p> <p>In den Monaten 6, 9 und 12 wurde zudem eine Fluorescein-Angiographie (FA) durchgeführt. Der NEI VFQ-25 musste in den Monaten 6 und 12 ausgefüllt werden.</p> <p>Die Beurteilung der OCT-Scans und der FAs wurde sowohl in der Behandlungs- als auch in der Beobachtungsphase der Studie von verblindeten Bewertern im <i>Fundus Photograph Reading Center</i> der Universität von Wisconsin (UWFPRC) vorgenommen.</p> <p>Die CFT wurde mit Hilfe der Stratus 3-Software (Carl Zeiss Meditec, Inc.) erfasst,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		außer es lag ein Computerfehler bei der Erkennung der äußeren oder inneren Retinagrenzen oder des Zentralpunktes vor. Sofern letzteres Eintrat ermittelte der Bewerter die CFT mittels Caliper.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Mittlere Änderung der BCVA gemessen auf der ETDRS-Tafel in Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert (kurz: Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen).</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Änderung der BCVA gemessen auf der ETDRS-Tafel im Verlauf der Zeit von Studienbeginn bis Monat 6, - Anteil an Patienten, die mindestens 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel gewonnen haben in Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert (kurz: Anteil an Patienten mit einer Visusverbesserung um ≥ 15 Buchstaben), - Anteil an Patienten, die weniger als 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel verloren haben in Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert (baseline), - Anteil an Patienten mit einer Foveadicke $\leq 250\mu\text{m}$ in Monat 6, - Mittlere Änderung der CFT im Verlauf der Zeit von Studienbeginn bis Monat 6. <p>Alle sekundären Studienendpunkte wurden zusätzlich in Monat 12 analysiert.</p> <p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil an Patienten mit einer BCVA von 20/200 oder schlechter in Monat 6 und Monat 12, - Mittlere Änderung der <i>excess foveal thickness</i> (EFT) im Verlauf der Zeit von Studienbeginn bis Monat 6, - Mittlere Änderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen im Verlauf der Zeit bis Monat 6 und Monat 12, - Anteil an Patienten mit einer BCVA $\geq 20/40$ in Monat 6 und Monat 12, - Anteil Patienten mit >10 retinalen Blutungen im Verlauf der Zeit bis Monat 12, - Anteil Patienten ohne retinale Blutungen im Verlauf der Zeit bis Monat 12 <p>Sicherheitsanalyse: Die Analyse der Sicherheit umfasste folgende</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Parameter: <ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit okularer und nicht-okularer UEs - Schweregrad okularer und nicht-okularer, UEs, - Häufigkeit okularer und nicht-okularer SUEs - Schweregrad okularer und nicht-okularer SUEs.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Eine Änderung der Zielkriterien erfolgte nach den aus den Publikationen zur CRUISE-Studie zu entnehmenden Informationen nicht.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ohne Angaben in den Publikationen zur CRUISE-Studie
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Dynamische Randomisierungsmethode s. Pub Brown et al. 2010 6 Monats-Daten/S. 1126
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 und Stratifikation nach Studienzentren und BCVA-Ausgangswert (baseline). Die BCVA-Buchstabenwerte wurden wie folgt kategorisiert: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤34 (entspricht ungefähr <20/200 Snellen-Äquivalenten), ▪ 35-54 (entspricht ungefähr 20/200- bis <20/80 Snellen-Äquivalenten), und ▪ ≥55 (entspricht ungefähr ≥20/80 Snellen-Äquivalenten).
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	Ohne Angaben in den Publikationen zur CRUISE-Studie
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Ohne Angaben in den Publikationen zur CRUISE-Studie
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b)	s. Pub Brown et al. 2010 6 Monats-Daten/S.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>1126 Randomization:</p> <p>Patienten, zertifizierte BCVA-Erheber und die beurteilenden Prüfarzte waren gegenüber der zugewiesenen Behandlung und der Dosierung verblindet.</p> <p>Ärzte, welche die Injektionen ausführten, jedoch keine Untersuchungen und Ergebnisbewertungen vornahmen, waren gegenüber der Dosierung verblindet, nicht jedoch gegenüber der zugewiesenen Behandlung.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Statistische Methoden s. Pub 12 Monats-Daten/S. 2042 Statistical Analysis und Pub Brown et al. 2010 6 Monats-Daten/S. 1127</p> <p>Analyse der primären Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, wurde das <i>Intent to treat</i> (ITT)-Prinzip unter Einschluss aller randomisierten Patienten für die Analyse der Wirksamkeit verwendet. Die <i>Last-Observation-Carried-Forward</i> (LOCF)-Methode wurde zur Imputation fehlender Werte für die Wirksamkeitsergebnisse eingesetzt.</p> <p>Für jedes Wirksamkeitsergebnis wurden 2 paarweise Vergleiche angestellt: 0,3mg Ranibizumab versus Scheininjektion und 0,5mg Ranibizumab versus Scheininjektion.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, wurden die Analysen der Wirksamkeitsergebnisse nach dem Ausgangswert des BCVA-Buchstabenscores (≤ 34 vs. 35-54 vs. ≥ 55) stratifiziert.</p> <p>Für das primäre Zielkriterium wurde die mittlere Änderung des BCVA-Ausgangswertes (baseline) in Monat 6 zwischen jeder Ranibizumab-Gruppe und der Scheininjektions-Gruppe verglichen. Hierzu wurde ein nach dem BCVA-Ausgangswert stratifiziertes Model der Varianzanalyse verwendet, ohne weitere Anpassungen für Kovariablen und unter Verwendung der <i>Hochberg-Bonferroni</i>-Methode für multiples Testen, um eine Typ I-Gesamtfehlerrate von 0,05 aufrechterhalten zu können.</p> <p>Analyse der sekundären und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>exploratorischen Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Für die sekundären und exploratorischen Vergleiche binärer Endpunkte wurde der nach dem BCVA-Ausgangswert stratifizierte <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> χ^2-Test verwendet. Die Varianz- oder Kovarianzanalyse wurde zur Analyse der kontinuierlichen Outcomes herangezogen.</p> <p>Zur Handhabung des Typ I-Fehlers über alle sekundären Endpunkte wurde jeder Dosis eine Typ I-Fehlerrate von 0,05 zugeordnet und eine stufenweise, hierarchische Testprozedur verwendet, zusammen mit einer <i>Hochberg-Bonferroni</i>-Prozedur auf jeder Stufe.</p> <p>Um den frühesten Zeitpunkt zu bestimmen, an dem statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der mittleren Veränderung vom Ausgangswert der BCVA, CFT, EFT und der NEI VFQ-25-Gesamtpunktzahl bestanden, wurde zu jedem Zeitpunkt eine sequenzielle, hierarchische Testprozedur zur Ermittlung der Signifikanz durchgeführt. Diese startete bei Monat 6 und wurde rückwärts in der Zeit fortgeführt, bis zu dem Zeitpunkt, an dem der Test einen Unterschied zwischen den Gruppen von $p > 0,05$ auswies.</p> <p>Zur Ermittlung der Sensitivität der Ergebnisse auf die Art der verwendeten statistischen Methodik wurden zusätzliche Analysen durchgeführt.</p> <p>Die NEI VFQ-25-Punktzahlen wurden gemäß den publizierten Richtlinien berechnet. Zur Erhebung der Gesamtpunktzahl wurde der Mittelwert aller NEI VFQ-25-Unterskalen eingesetzt (http://www.rand.org/health/surveys_tools.html; letzter Aufruf am 15. Dezember 2009).</p> <p>Beobachtungsphase</p> <p>Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte innerhalb der Beobachtungsphase basierten auf der ITT-Population. Dabei wurden die Patienten gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation gruppiert. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt, soweit nicht anders angegeben.</p> <p>Die Studie verfügte nicht über eine ausreichende Teststärke, um Unterschiede</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bezüglich der Wirksamkeit zwischen den Behandlungsarmen innerhalb der 6-monatigen Beobachtungsphase (d. h. in den Monaten 7–12) nachzuweisen. Daher basierte die Wirksamkeitsanalyse in diesem Zeitraum auf deskriptiven Statistiken. Die dargestellten statistischen Vergleiche der Wirksamkeitsparameter zwischen der ursprünglichen Gruppe mit Scheininjektionen (0,5mg Ranibizumab in der Beobachtungsphase; Scheininjektions-/0,5mg-Gruppe) und den ursprünglich mit Ranibizumab behandelten Studienarmen (unverändert in der Beobachtungsphase) wurden <i>post hoc</i> durchgeführt.</p> <p>Bezüglich der Parameter Sehkraft und CFT basierten die <i>Post-hoc</i>-Subgruppenanalysen auf den Behandlungsstatus in Monat 6 und wurden mithilfe beobachteter Werte (d. h. ohne Imputation fehlender Werte) durchgeführt.</p> <p>Die Inzidenz der wichtigsten okularen UEs und SUEs im Studienauge, die möglicherweise mit der VEGF-Inhibition assoziiert waren sowie arterielle thromboembolische Ereignisse (ATEs) gemäß der <i>Antiplatelet Trialists' Collaboration</i> wurden nach Behandlungsarm zusammengefasst.</p> <p>Die Ergebnisse der Sicherheitsparameter für die 0,3mg- und 0,5mg-Gruppen wurden für die gesamte 12-monatige Studiendauer zusammengefasst. Die Ergebnisse der Sicherheitsparameter für die Scheininjektions-/0,5mg-Gruppe wurden separat für die Behandlungs- und Beobachtungsphasen zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	keine
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	s. Flow-Chart Patientenfluss 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	<p>Primäre Studienphase (Tag 0-Ende Monat 5)</p> <p>a) Studienteilnehmer randomisiert pro Behandlungsgruppe:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm: N=132 Pat., 100% 0,3mg Ranibizumab, 2. Studienarm: N=130 Pat., 100% 0,5mg Ranibizumab, 3. Studienarm: N=130 Pat., 100% Scheininjektionen <p>b) Bis auf 2 der 392 eingeschlossenen Patienten erhielten alle die Studienmedikation. Es wird nicht erwähnt, welchem Studienarm diese Patienten zugehören.</p> <p>c) Studienteilnehmer, die die primäre Studienphase beendeten pro Behandlungsgruppe:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm: N=129 Pat., 97,7% 0,3mg Ranibizumab, 2. Studienarm: N=119 Pat., 91,5% 0,5mg Ranibizumab, 3. Studienarm: N=115 Pat., 88,5% Scheininjektionen <p>Sekundäre Studienphase (bis Monat 12)</p> <p>Studienteilnehmer, die die primäre Studienphase und die Beobachtungsphase beendeten pro Behandlungsgruppe:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm: N=126 Pat., 95,5% 0,3mg Ranibizumab, 2. Studienarm: N=114 Pat., 87,7% 0,5mg Ranibizumab, 3. Studienarm: N=109 Pat., 83,8% Scheininjektionen/0,5mg Ranibizumab
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	29 der 392 Patienten beendeten die Studie vor Monat 6. Der häufigste Grund war eine Entscheidung des Arztes oder des Patienten dies zu tun. Eine detaillierte Auflistung der Gründe pro Studienarm ist im Manuskript nicht gegeben. Weitere 14 Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		beendeten die Studie vor Monat 12 in der Beobachtungsphase. Auch für diese Patienten ist eine Verteilung auf die Studienarme nicht im Manuskript gegeben.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><i>Tatsächliche Studienzeiträume</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Start der Studie: Juli 2007 ▪ Ende der Studie: Dezember 2009 <p>Der Zeitraum des Studieneinschlusses der Patienten umfasste die Zeit von Juli 2007 bis Dezember 2008.</p> <p>Der Studie ging eine 28-tägige Screeningperiode voraus.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Flow-Chart Patientenfluss zur CRUISE-Studie (13).

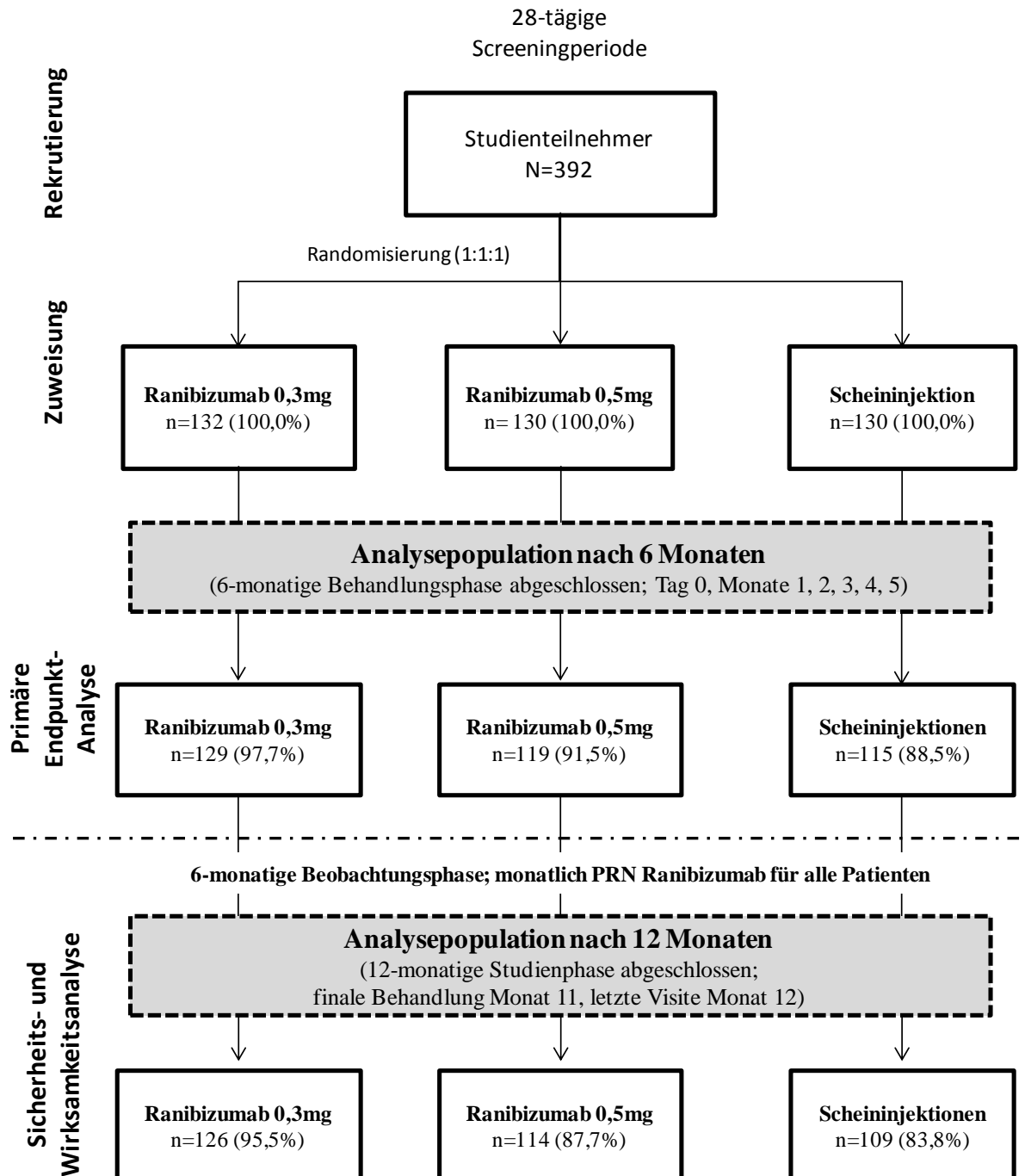


Abbildung 29: Flow-Chart Patientenfluss zur CRUISE-Studie

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COPERNICUS

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: COPERNICUS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll der COPERNICUS-Studie (Protocol VGFT-OD-0819) vom 18.05.2009	A
Studienbericht der COPERNICUS-Studie nach 24 Wochen vom 20.08.2012	B
Project Requirements Specification Biostatistical Addendum for VGFT-OD-0819 (PXL120; ClinPhone, 24.06.2009)	C

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Sämtliche Patienten der COPERNICUS-Studie waren verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliches an der Studie beteiligtes Personal war verblindet, bis auf den behandelnden Prüfarzt, der entweder eine intravitreale Injektion mit VEGF Trap-Eye oder eine nicht-invasive Scheininjektion verabreichte. Dieser Prüfarzt führt über die Verabreichung der Studienmedikation hinaus keine die Studien betreffenden Prozeduren aus.

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:

- *Ableich 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen**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

Sämtliches mit der Erhebung dieses Endpunktes betrautes Personal war der Behandlung gegenüber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu

definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen

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

Sämtliches mit der Erhebung dieses Endpunktes betrautes Personal war der Behandlung gegenüber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen**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

Sämtliches mit der Erhebung dieses Endpunktes betrautes Personal war der Behandlung gegenüber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Inzidenz unerwünschter Ereignisse

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

Sämtliches mit der Erhebung dieses Endpunktes betrautes Personal war der Behandlung gegenüber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GALILEO

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: GALILEO

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll der GALILEO-Studie (Protocol No. 14130) vom 30.06.2010	A
Studienbericht der GALILEO-Studie (Nr. CSR A52377, BAY 86-5321/14130) nach 24 Wochen vom 15.08.2012	B
Project Requirements Specification Biostatistical Addendum (ClinPhone, 10.09.2009)	C

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Sämtliche Patienten der GALILEO-Studie waren verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliches an der GALILEO-Studie beteiligtes Personal war verblindet, bis auf den behandelnden Prüfarzt, der entweder eine intravitreale Injektion mit VEGF Trap-Eye oder eine nicht-invasive Scheininjektion verabreichte. Dieser Prüfarzt führt über die Verabreichung der Studienmedikation hinaus keine die Studien betreffenden Prozeduren aus.

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:

- *Ableich 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen**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

Sämtliches mit der Erhebung dieses Endpunktes betrautes Personal war der Behandlung gegenüber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu

definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen

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

Sämtliches mit der Erhebung dieses Endpunktes betrautes Personal war der Behandlung gegenüber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen**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

Sämtliches mit der Erhebung dieses Endpunktes betrautes Personal war der Behandlung gegenüber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Inzidenz unerwünschter Ereignisse

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

Sämtliches mit der Erhebung dieses Endpunktes betrautes Personal war der Behandlung gegenüber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CRUISE

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: CRUISE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Brown DM et al. Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion – Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study. <i>Ophthalmology</i> 2010;117:1124-33	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Sämtliche Patienten der CRUISE-Studie waren verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliches an der CRUISE-Studie beteiligtes Personal war verblindet, bis auf den behandelnden Prüfarzt, der entweder eine intravitreale Injektion mit VEGF Trap-Eye oder eine nicht-invasive Scheininjektion verabreichte. Dieser Prüfarzt führt über die Verabreichung der Studienmedikation hinaus keine die Studien betreffenden Prozeduren aus.

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:

- *Ableich 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen**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

Sämtliches mit der Erhebung dieses Endpunktes betrautes Personal war der Behandlung gegenüber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu

definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- un plausible 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen

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

Sämtliches mit der Erhebung dieses Endpunktes betrautes Personal war der Behandlung gegenüber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen**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

Sämtliches mit der Erhebung dieses Endpunktes betrautes Personal war der Behandlung gegenüber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Inzidenz unerwünschter Ereignisse

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

Sämtliches mit der Erhebung dieses Endpunktes betrautes Personal war der Behandlung gegenüber verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für indirekte Vergleiche aus RCT

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
IMS HEALTH 2013. Indirect Comparison of aflibercept and ranibizumab in the management of Macular Oedema secondary to Central Retinal Vein Occlusion.	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**für COPERNICUS, GALILEO und CRUISE****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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern**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:

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben nach 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT**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

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass

diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT**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

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
