

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

Aflibercept (Eylea®)

Bayer Vital GmbH

Modul 4 A

*Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige
Makuladegeneration (AMD)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis	17
Glossar	20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik	50
4.2.1 Fragestellung	50
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	57
4.2.3 Informationsbeschaffung	60
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	61
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	61
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	63
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	64
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	65
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	67
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	67
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	68
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	72
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	75
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	76
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	79
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	81
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	82
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	87
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	90
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	92
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	105
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	106
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	110
4.3.1.3.1.1 Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 52 Wochen (primärer Endpunkt)	111
4.3.1.3.1.2 Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 52 Wochen (sekundärer Endpunkt 1)	114
4.3.1.3.1.3 Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel nach 52 Wochen (sekundärer Endpunkt 2)	120

4.3.1.3.1.4	Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 52 Wochen (sekundärer Endpunkt 3).....	125
4.3.1.3.1.5	Veränderung der CNV-Fläche nach 52 Wochen (sekundärer Endpunkt 4)	129
4.3.1.3.1.6	Explorativ erhobene Endpunkte	134
4.3.1.3.1.7	Zusätzlich explorativ erhobene Endpunkte	153
4.3.1.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse	190
4.3.1.3.1.9	Meta-Analyse - Integrierte Analyse der Studien VIEW 1 und 2...	224
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	253
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	259
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	278
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	278
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	278
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	279
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	279
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	279
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	282
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	284
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	284
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	284
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	285
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	285
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	286
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	287
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	287
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	287
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	300
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	300
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	301
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	301
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	302
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	316
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	317
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	318
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	318
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	318
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	320
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	321
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	322

4.7 Referenzliste.....	322
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	328
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	347
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	349
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	363
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	364
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	365
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	449
Studie: VEGF Trap-Eye Zulassungsstudie VIEW 1 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2009 (Protocol VGFT-OD-0605).....	451
Studie: VEGF Trap-Eye Zulassungsstudie VIEW 2, Bayer HealthCare, 2010 (Final Consolidated Clinical Protocol No. 311523).	543
Anhang 4-H : Auflistung der Unterschiede inkl. Begründung für die Unterschiede in der Durchführung der beiden VIEW-Studien 1 und 2	641

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienselektion	25
Tabelle 4-2: Integrierte Analyse - Anteil Patienten mit Visuserhalt nach 52 Wochen (LOCF, FAS).....	29
Tabelle 4-3: Integrierte Analyse - Änderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel (LOCF, FAS)	31
Tabelle 4-4: Vergleich des Nutzens von 700 Injektionen bei 100 Patienten.....	49
Tabelle 4-5: Übersicht der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienselektion	59
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-12: Charakterisierung der VIEW 1-Studienpopulation (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) – demographische und Baseline-Charakteristika (FAS).....	99
Tabelle 4-13: Charakterisierung der VIEW 1-Studienpopulation (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) – Baseline-Charakteristika der Erkrankung im Studienaue (FAS)	100
Tabelle 4-14: Charakterisierung der VIEW 2-Studienpopulation (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) – demographische und baseline Charakteristika (FAS).....	101
Tabelle 4-15: Charakterisierung der VIEW 2-Studienpopulation (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) – Baseline-Charakteristika der Erkrankung im Studienaue (FAS)	102
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 52 Wochen (primärer EP).....	111

Tabelle 4-19:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 52 Wochen (primärer EP) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-20:	Ergebnisse für Anteil Patienten mit Visuserhalt in Woche 52 (primärer Endpunkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-21:	Operationalisierung von Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 52 Wochen (sek. EP 1).....	114
Tabelle 4-22:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 52 Wochen (sek. EP 1) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-23:	Ergebnisse für Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel in Woche 52 (sek. EP 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-24:	Operationalisierung von Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel nach 52 Wochen (sek. EP 2)	121
Tabelle 4-25:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel in Woche 52 (sek. EP 2) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-26:	Ergebnisse für Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel in Woche 52 (sek. EP 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	123
Tabelle 4-27:	Operationalisierung von Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 52 Wochen (sek. EP 3)	125
Tabelle 4-28:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen (sek. EP 3) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-29:	Ergebnisse für Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen in Woche 52 (sek. EP 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-30:	Operationalisierung von Veränderung der CNV-Fläche nach 52 Wochen (sek. EP 4)	129
Tabelle 4-31:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CNV-Fläche (sek. EP 4) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-32:	Ergebnisse für Veränderung der CNV-Fläche (mm ²) in Woche 52 (sek. EP 4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-33:	Operationalisierung von Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 96 Wochen.....	134
Tabelle 4-34:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 96 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-35:	Ergebnisse für Anteil Patienten mit Visuserhalt in Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-36:	Operationalisierung von Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 96 Wochen	137

Tabelle 4-37:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 96 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-38:	Ergebnisse für Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel in Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-39:	Operationalisierung von Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel nach 96 Wochen.....	141
Tabelle 4-40:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel in Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-41:	Ergebnisse für Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel in Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-42:	Operationalisierung von Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 96 Wochen.....	145
Tabelle 4-43:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 96 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-44:	Ergebnisse für Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen in Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-45:	Operationalisierung von Veränderung der CNV-Fläche nach 96 Wochen.....	149
Tabelle 4-46:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CNV-Fläche nach 96 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-47:	Ergebnisse für die Veränderung der CNV-Fläche (mm ²) in Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-48:	Operationalisierung Sehkraft-bezogener Endpunkte.....	154
Tabelle 4-49:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Sehkraft-erhobenen Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-50:	Operationalisierung morphologischer Endpunkte	159
Tabelle 4-51:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für morphologischen Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-52:	Operationalisierung von Lebensqualität (QoL)-bezogenen Endpunkten	165
Tabelle 4-53:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lebensqualität (QoL)-bezogenen Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	167
Tabelle 4-54:	VIEW 1 – Zusammenfassung der Ergebnisse zusätzlicher explorativer Endpunkte bis Woche 52 (LOCF, FAS).....	169
Tabelle 4-55:	VIEW 2 – Zusammenfassung der Ergebnisse zusätzlicher explorativer Endpunkte bis Woche 52 (LOCF, FAS).....	175
Tabelle 4-56:	VIEW 1 – Zusammenfassung der Ergebnisse zusätzlicher explorativer Endpunkte bis Woche 96 (LOCF, FAS).....	185

Tabelle 4-57:	VIEW 2 – Zusammenfassung der Ergebnisse zusätzlicher explorativer Endpunkte bis Woche 96 (LOCF, FAS).....	188
Tabelle 4-58:	Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	191
Tabelle 4-59:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-60:	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UEs) in Woche 52 aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-61:	VIEW 1 - Behandlungsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 5% der Patienten nach 52 Wochen (SAF, PT)	200
Tabelle 4-62:	VIEW 2 - Behandlungsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 5% der Patienten nach 52 Wochen (SAF, PT)	201
Tabelle 4-63:	VIEW 1 - Injektionsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge nach 52 Wochen (SAF, PT).....	202
Tabelle 4-64:	VIEW 2 - Injektionsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 2% der Patienten pro Behandlungsgruppe nach 52 Wochen (SAF, PT)	205
Tabelle 4-65:	VIEW 1 - Behandlungsbedingte okulare SUEs im Studienauge nach 52 Wochen (SAF, PT)	207
Tabelle 4-66:	VIEW 2 - Behandlungsbedingte okulare SUEs im Studienauge nach 52 Wochen (SAF, PT)	208
Tabelle 4-67:	VIEW 1 - Injektionsbedingte okulare SUEs im Studienauge nach 52 Wochen (SAF, PT)	209
Tabelle 4-68:	VIEW 2 - Injektionsbedingte okulare SUEs im Studienauge nach 52 Wochen (SAF, SOC/PT)	210
Tabelle 4-69:	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UEs) in Woche 96 aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-70:	VIEW 1 - Behandlungsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 5% der Patienten in allen Behandlungsgruppen von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)	212
Tabelle 4-71:	VIEW 2 - Behandlungsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 5% der Patienten in allen Behandlungsgruppen von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)	212
Tabelle 4-72:	VIEW 1 - Injektionsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 2 Patienten in allen Behandlungsgruppen von Studienbeginn bis Woche 96 (SAF, PT)	214
Tabelle 4-73:	VIEW 2 - Injektionsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 2 Patienten in allen Behandlungsgruppen von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)	214
Tabelle 4-74:	VIEW 1 - behandlungsbedingte okulare SUEs im Studienauge von Studienbeginn bis Woche 96 (SAF, PT)	215
Tabelle 4-75:	VIEW 2 - behandlungsbedingte okulare SUEs im Studienauge von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)	215

Tabelle 4-76:	VIEW 1 - Injektionsbedingte okuläre SUEs (TESAEs) im von Studienbeginn bis Woche 96 (SAF, SOC/PT)	217
Tabelle 4-77:	VIEW 2 – Injektionsbedingte okuläre SUEs (TESAEs) im Studienauge von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, SOC)	217
Tabelle 4-78:	Operationalisierung von Endpunkt Anzahl an Injektionen pro Patient in Woche 52/96.....	218
Tabelle 4-79:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt zur Wiederbehandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-80:	VIEW 1 - Anzahl Injektionen zwischen Studienbeginn und Woche 52 (primäre Studienphase), ausgenommen Scheininjektionen (SAF).....	220
Tabelle 4-81:	VIEW 1 - Anzahl Injektionen zwischen Studienbeginn und Woche 96, ausgenommen Scheininjektionen (SAF)	221
Tabelle 4-82:	VIEW 2 - Anzahl Injektionen zwischen Studienbeginn und Woche 52 (primäre Studienphase), ausgenommen Scheininjektionen (SAF).....	222
Tabelle 4-83:	VIEW 2 - Anzahl Injektionen zwischen Studienbeginn und Woche 96/100, ausgenommen Scheininjektionen (SAF)	223
Tabelle 4-84:	Integrierte Analyse - Anteil Patienten mit Visuserhalt nach 52 Wochen (LOCF, FAS)	225
Tabelle 4-85:	Integrierte Analyse - Änderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel (LOCF, FAS)	226
Tabelle 4-86:	Integrierte Analyse - Anteil an Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel im Studienauge nach 52 Wochen (LOCF; FAS).....	229
Tabelle 4-87:	Integrierte Analyse – Absolute mittlere Änderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen zwischen Anfangswert und Woche 52 (LOCF; FAS).....	230
Tabelle 4-88:	Integrierte Analyse – Veränderung der CNV-Fläche (mm ²) in Woche 52 gegenüber dem Anfangswert (LOCF; FAS).....	231
Tabelle 4-89:	Integrierte Analyse – Anteil an Patienten mit Visuserhalt in Woche 96/100 aus den Studien VIEW 1 und 2 (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)	232
Tabelle 4-90:	Integrierte Analyse – Anteil an Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel im Studienauge nach 96 Wochen (LOCF; FAS).....	234
Tabelle 4-91:	Integrierte Analyse – Änderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen bis Woche 96 (LOCF; FAS).....	235
Tabelle 4-92:	Integrierte Analyse – Veränderung der CNV-Fläche von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 96 (LOCF; FAS)	235
Tabelle 4-93:	Integrierte Analyse: Gesamtprofil der unerwünschten Ereignisse nach 52 Wochen.....	236

Tabelle 4-94:	Integrierte Analyse - Behandlungsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 5% der Patienten pro Behandlungsgruppe nach 52 Wochen (SAF, SOC/PT).....	238
Tabelle 4-95:	Integrierte Analyse - Injektionsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 2% der Patienten pro Behandlungsgruppe nach 52 Wochen (SAF, SOC/PT).....	239
Tabelle 4-96:	Integrierte Analyse - Behandlungsbedingte okulare SUEs im Studienauge nach 52 Wochen (SAF, SOC/PT).....	241
Tabelle 4-97:	Integrierte Analyse - Injektionsbedingte okulare behandlungsbedingte SUEs (TESAEs) im Studienauge nach 52 Wochen (SAF, SOC/PT).....	242
Tabelle 4-98:	Integrierte Analyse - Gesamtprofil der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (UEs) aus der gesamten Studienperiode von Beginn (Baseline) bis Woche 96 / 100 aus den Studien VIEW 1 und 2 (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	243
Tabelle 4-99:	Integrierte Analyse - Behandlungsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 5% der Patienten in allen Behandlungsgruppen im Verlauf der gesamten Studienphase von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)	244
Tabelle 4-100:	Integrierte Analyse - Injektionsbedingte okulare behandlungsbedingte UEs (TEAEs) im Studienauge bei $\geq 1,0\%$ der Patienten in allen Behandlungsgruppen im Verlauf der gesamten Studienphase von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)	245
Tabelle 4-101:	Integrierte Analyse - Behandlungsbedingte okulare SUEs im Studienauge im Verlauf der gesamten Studienphase von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)	245
Tabelle 4-102:	Integrierte Analyse - injektionsbedingte okulare SUEs (TESAEs) im Studienauge im Verlauf der gesamten Studienphase von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, SOC)	246
Tabelle 4-103:	Integrierte Analyse - Anzahl Injektionen zwischen Studienbeginn und Woche 52, ausgenommen Scheininjektionen (SAF).....	247
Tabelle 4-104:	Integrierte Analyse - Anzahl Injektionen zwischen Studienbeginn und Woche 96, ausgenommen Scheininjektionen (SAF).....	248
Tabelle 4-105:	Integrierte Analyse – Anzahl an Patienten mit behandlungsbedingten okularen UEs (TEAEs) im Studienauge gruppiert nach Endophthalmitis (SAF, PT).....	249
Tabelle 4-106:	Integrierte Analyse – Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn oder Visusverlust in Woche 96 / 100 aus den Studien VIEW 1 und 2 (RCT; LOCF, FAS)	250
Tabelle 4-107:	Integrierte Analyse – Änderung der zentralen Retinadicke von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 96/100 aus den Studien VIEW 1 und 2 (RCT; LOCF, FAS)	250

Tabelle 4-108:	Integrierte Analyse – Anteil an Patienten mit trockenem retinalem Flüssigkeitsstatus im OCT in Woche 52 und Woche 96/100 – beobachtete Werte (FAS)	251
Tabelle 4-109:	Integrierte Analyse – Anteil an Patienten mit erster (Wiederbehandlungs-) Injektion in Woche 52 oder Woche 56 (LOCF; Patienten mit Studieneintritt in die explorative Studienphase)	251
Tabelle 4-110:	Relevante Subgruppen für die Wirksamkeitsanalysen (FAS) zu VIEW 1, VIEW 2 und der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Pivotalstudien	253
Tabelle 4-111:	VIEW 2 - „Geographische“ Regionen.....	254
Tabelle 4-112:	Integrierte Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien – Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen	258
Tabelle 4-113:	Integrierte Analyse – Anzahl (%) an Patienten mit trockenem retinalem Flüssigkeitsstatus in der OCT in den Wochen 52 und 96 (beobachtete Werte/FAS)	268
Tabelle 4-114:	Anzahl der in der explorativen Studienphase verabreichten Injektionen – Subgruppe der Patienten mit einem Buchstabenverlust von ≥ 5 zwischen den Wochen 52 und 96 und Gesamtstudienpopulation in der explorativen Studienphase (Woche 52-96).....	270
Tabelle 4-115:	Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	279
Tabelle 4-116:	Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	280
Tabelle 4-117:	Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	280
Tabelle 4-118:	Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	281
Tabelle 4-119:	Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	281
Tabelle 4-120:	Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	284
Tabelle 4-121:	Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	284
Tabelle 4-122:	Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	285
Tabelle 4-123:	Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	287
Tabelle 4-124:	Übersicht zu Patienten mit Erreichen einer Stabilität der Sehkraft (VA; Studien ANCHOR, MARINA und DENALI).....	289
Tabelle 4-125:	Statistische Zusammenfassung der Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) nach 1 Monat infolge einer Injektion zum Zeitpunkt der ersten Visite mit Visusstabilität (Studien ANCHOR, MARINA, DENALI).....	289
Tabelle 4-126:	Statistische Zusammenfassung und kategorisierte Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) von Monat 3 an bis zur erstmaligen Visusstabilität (Studien ANCHOR, MARINA, DENALI)..	290

Tabelle 4-127:	Sehkraft (VA) nach Unterbrechung der Behandlung infolge Visusstabilität (Studien SUSTAIN, MONT BLANC, EXCITE)	291
Tabelle 4-128:	Statistische Zusammenfassung der Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) nach 1 Monat infolge einer Re-Injektion mit Ranibizumab (Studien SUSTAIN, EXCITE, MONT BLANC)	292
Tabelle 4-129:	Übersicht zu Endophthalmitis-Inzidenzraten	299
Tabelle 4-130:	Vergleich der berechneten Anzahl Endophtalmitiden im ersten Jahr unter Ranibizumab und Aflibercept aus den VIEW-Studien	305
Tabelle 4-131:	Vergleich der Anzahl Endophtalmitiden im ersten Jahr mit Ranibizumab und Aflibercept gemäß Zulassung (Anwendungsschema)	306
Tabelle 4-132:	Vergleich des Nutzens von 700 Injektionen bei 100 Patienten	315
Tabelle 4-133:	Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	317
Tabelle 4-134:	Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	318
Tabelle 4-135:	Übersicht zu abgeschlossenen AMD-Studien und den in den Auswertungen berücksichtigten Behandlungsgruppen	319
Tabelle 4-136:	Bibliographische Literaturrecherche Aflibercept in COCHRANE	329
Tabelle 4-137:	Bibliographische Literaturrecherche Aflibercept in EMBASE	332
Tabelle 4-138:	Bibliographische Literaturrecherche Aflibercept in MEDLINE	335
Tabelle 4-139:	Bibliographische Literaturrecherche Ranibizumab in COCHRANE	338
Tabelle 4-140:	Bibliographische Literaturrecherche Ranibizumab in EMBASE	341
Tabelle 4-141:	Bibliographische Literaturrecherche Ranibizumab in Medline	344
Tabelle 4-142:	Aus der Bewertung ausgeschlossenen Studien aus der bibliographischen Recherche mit Ausschlussgrund bei der Aflibercept-Suchstrategie*	349
Tabelle 4-143:	Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der bibliographischen Recherche mit Ausschlussgrund bei der Ranibizumab-Suchstrategie RCT	351
Tabelle 4-144:	Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der bibliographischen Recherche mit Ausschlussgrund bei der Ranibizumab-Suchstrategie non-RCT	355
Tabelle 4-145 (Anhang):	Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	363
Tabelle 4-146 (Anhang):	Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel	364
Tabelle 4-147 (Anhang):	Studiendesign und -methodik für die VEGF Trap-Eye Zulassungsstudie VIEW 1 <Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2009 (Protocol VGFT-OD-0605)>	366

Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die VEGF Trap-Eye Zulassungsstudie VIEW 2 <Bayer HealthCare, 2010 (Final Consolidated Clinical Protocol No. 311523)>.....	401
Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <VEGF Trap-Eye Zulassungsstudie VIEW 1 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2009 (Protocol VGFT-OD-0605)>	450
Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <VEGF Trap-Eye Zulassungsstudie VIEW 2, Bayer HealthCare, 2010 (Final Consolidated Clinical Protocol No. 311523)>.	542

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Behandlungsschema (Injektionen und Scheininjektionen) im Verlauf der VIEW-Studien zwischen Behandlungsbeginn und Woche 96	27
Abbildung 4-2: Integrierte Analyse - Mittlere Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 52 (LOCF; FAS)	31
Abbildung 4-3: Zusammenhang zwischen Anzahl der Injektionen und Schadensrisiko auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde	42
Abbildung 4-4: Zusammenhang des Nutzen-Schaden-Verhältnisses ^a des stabilitätsbasierten Ranibizumab im Vergleich zum bedarfsorientierten Schema auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde.....	43
Abbildung 4-5: Zusammenhang des Nutzen-Schaden-Verhältnisses ^a des stabilitätsbasierten Ranibizumab im Vergleich zum bedarfsorientierten und zum monatlichen Schema auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde	45
Abbildung 4-6: Vergleichende grafische Darstellung des Nutzens, Schadens und Nutzen-Schaden-Verhältnisses von Aflibercept und Ranibizumab auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde	47
Abbildung 4-7: Anteil von Patienten, die bei monatlicher Dosierung von Ranibizumab im jeweiligen Monat das Stabilitätskriterium erstmals erreicht haben.....	48
Abbildung 4-8: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept	88
Abbildung 4-9: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ranibizumab nach Label)	89
Abbildung 4-10: Übersicht zu Dosierungsschemata und Studienphasen in den VIEW-Studien	96
Abbildung 4-11: Behandlungsschema (Injektionen und Scheininjektionen) im Verlauf der VIEW-Studien zwischen Behandlungsbeginn und Woche 96	97
Abbildung 4-12: VIEW 1 - Mittlere Änderung des ETDRS-Buchstabenwertes von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 52 (LOCF, FAS).....	119
Abbildung 4-13: VIEW 2 - Mittlere Änderung des ETDRS-Buchstabenwertes von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 52 (LOCF, FAS).....	120

Abbildung 4-14:	Integrierte Analyse - Mittlere Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 52 (LOCF; FAS)	228
Abbildung 4-15:	Mittlere Änderung des ETDRS-Buchstabenwertes von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 96 (LOCF; FAS).....	233
Abbildung 4-16:	VIEW 2 – Verteilung des Auftretens von Zunahmen >50µm in der OCT	263
Abbildung 4-17:	VIEW 2: Veränderung der bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) in Woche 52 (Zahlen oberhalb der Punktdarstellungen) vs. Anzahl an OCT-Zunahmen von >50µm (Zahlen unterhalb der Y-Achse stellen die Anzahl der CRT-Zunahmen von >50µm dar).....	264
Abbildung 4-18:	Integrierte Analyse: Durchschnittliche Veränderung des ETDRS-Buchstabenscores vom Ausgangswert (Baseline) zu Woche 96 (LOCF/FAS)	267
Abbildung 4-19:	VIEW-Studien – integrierte Analyse – Veränderung des BCVA-Buchstabenscores bei Patienten, welche in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) drei Injektionen erhielten (d. h. Patienten, welche entsprechend dem proaktiven Q12-Dosisregime [quartalsweise Behandlung] behandelt wurden).....	269
Abbildung 4-20:	VIEW-Studien – integrierte Analyse – Veränderung des BCVA-Buchstabenscores bei Patienten mit einem Buchstabenverlust von ≥ 5 in der explorativen Studienphase (Woche 52-96)	270
Abbildung 4-21:	VIEW-Studien – integrierte Analyse – Veränderung des BCVA-Buchstabenscores bei Patienten mit einem Verlust von ≥ 5 Buchstaben zwischen den Wochen 24 und 96 gegenüber ihrer persönlichen, besten BCVA (Patienten, welche die Behandlung in der explorativen Studienphase [Woche 52-96] abschlossen)	271
Abbildung 4-22:	VIEW-Studien – integrierte Analyse: Sehschärfeverlauf von Patienten mit einem Verlust von ≥ 5 Buchstaben zwischen 2 aufeinanderfolgenden Visiten im ersten Viertel der explorativen Studienphase und die nachfolgend eine reaktive (PRN) Behandlung erhielten	272
Abbildung 4-23:	Veränderung des BCVA-Buchstabenscores in der CATT-Studie vor und nach dem Wechsel zu einer PRN-Dosierung von einem definierten, monatlichen Ranibizumab Dosisregime.....	273
Abbildung 4-24:	Verschlechterung des BCVA-Buchstabenscores in der HORIZON-Studie	274
Abbildung 4-25:	Dosierungsempfehlung zur Therapie mit Eylea® gemäß Fachinformation.....	276
Abbildung 4-26:	Eylea®-Dosierung ab dem 2. Behandlungsjahr.....	277
Abbildung 4-27:	Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten,	

	vergleichenden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ranibizumab)	283
Abbildung 4-28:	Zeit-abhängige intravitreale Aktivität von 2mg Aflibercept im Vergleich zu 0,5mg Ranibizumab (modifiziert nach ((79))	303
Abbildung 4-29:	Zusammenhang zwischen Anzahl der Injektionen und Schadensrisiko auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde ..	308
Abbildung 4-30:	Zusammenhang des Nutzen-Schaden-Verhältnisses ^a des stabilitätsbasierten Ranibizumab im Vergleich zum bedarfsorientierten Schema auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde.....	309
Abbildung 4-31:	Zusammenhang des Nutzen-Schaden-Verhältnisses ^a des stabilitätsbasierten Ranibizumab im Vergleich zum bedarfsorientierten und zum monatlichen Schema auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde	311
Abbildung 4-32:	Vergleichende grafische Darstellung des Nutzens, Schadens und Nutzen-Schaden-Verhältnisses von Aflibercept und Ranibizumab auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde	313
Abbildung 4-33:	Anteil von Patienten, die bei monatlicher Dosierung von Ranibizumab im jeweiligen Monat das Stabilitätskriterium erstmals erreicht haben.....	314

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
BCVA	Best Corrected Visual Acuity, bestkorrigierte Sehschärfe
β-HCG	Beta-Human Chorionic Gonadotropin, β-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins
BMI	Body Mass Index
BVA	Berufsverbandes der Augenärzte
CNV	Chorioidale Neovaskularisation
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
cPRN	capped Pro Re Nata, begrenzt bei Bedarf
CRO	Clinical Research Organization, klinische Forschungsorganisation
CRT	Central Retinal Thickness, zentrale Netzhautdicke
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DOG	Deutsche Ophthalmologischen Gesellschaft
eCRF	electronic Case Report Form, elektronischer Dokumentationsbogen
EG	Europäische Gemeinschaft
EBM	Evidenzbasierte Medizin
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur
EP	Endpunkt
EQ-5D	EuroQol 5-Dimensions (Questionnaire)
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FA	Fluoreszein-Angiographie
FAS	Full Analysis Set
FP	Fundus-Photographie
FPFV	First Patient First Visit
GMP	Good Manufacturing Practice, gute Herstellungspraxis
HNO	Hals-Nasen-Ohren (engl. <i>ENR: Ear, nose, throat</i>)
IC	Informed consent, Einverständniserklärung
IDMC	Independent Data Monitoring Committee, unabhängiges Datenmonitoring-Komitee
INR	International Normalized Ratio

IOP	Intraocular pressure, Augeninnendruck
IRC	Independent Reading Center
ITF	Investigator Trial File
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IVT	intravitreal
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward (-Methode)
LPFV	Last Patient First Visit
LPLV	Last Patient Last Visit
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen
MTC	Mixed Treatment Comparison
nAMD	neovaskuläre AMD
NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire
NIS	Nicht-interventionelle Studie
NYHA	New York Heart Association
OC	Observed Cases, beobachtete Fälle
OCT	Optische Kohärenztomographie
PID	Patient Identification, Patientenidentifizierungsnummer
P1GF	Placental growth factor, Plazenta-Wachstumsfaktor
PK	Pharmakokinetik
PPD(I)	Pharmaceutical Product Development (Inc.)
PPS	Per Protocol Set
PRN	Pro Re Nata, bei Bedarf
Q4	monatliche Verabreichung
Q8	Verabreichung alle 2 Monate
QoL	Quality of Live, Lebensqualität
RCT	Randomized Controlled Trial, randomisierte klinische Studie
RG	Retinologische Gesellschaft
RPE	Retinales Pigmentepithel
RQ4	Ranibizumab monatliche Verabreichung
SAF	Safety Analysis Set
SD	Standard deviation, Standardabweichung

SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TEAE	Treatment-emergent adverse event, behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis
TEAV	Treatment-emergent abnormal value, behandlungsbedingter anomaler Laborwert
TESAE	Treatment-emergent serious adverse event, behandlungsbedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTT (ttt)	Treat to target
USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
VA	Visual acuity, Sehkraft
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGF Trap-Eye 0,5Q4	Verabreichung von 0,5mg VEGF Trap-Eye monatlich
VEGF Trap-Eye 2Q4	Verabreichung von 2mg VEGF Trap-Eye monatlich
VEGF Trap-Eye 2Q8	Verabreichung von 2mg VEGF Trap-Eye alle 2 Monate
VIEW	VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD
WHO	World Health Organization
WidO	Wissenschaftliches Institut der AOK
WOCF	Worst observation carried forward
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Glossar

Fachausdruck	Erklärung
Explorative Studienphase	Behandlungsphase in den Wochen 52-96 in den VIEW-Studien; Dauer der explorativen Studienphase (Woche 52-96) in den VIEW-Studien entspricht einem $\frac{3}{4}$ Jahr und nicht einem ganzen Jahr.
Label	Der Begriff <i>Label</i> entspricht der Anwendung nach Fach- und Gebrauchsinformation und wird entsprechend im Text synonym zu „zugelassenes Anwendungsschema“ benutzt.
proaktiv	Intravitreale Injektionen erfolgen vor dem Neuauftreten der Krankheitsaktivität
reaktiv	Intravitreale Injektionen erfolgen erst nach dem funktionell und/oder morphologisch sichtbaren Neuauftreten der Krankheitsaktivität

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, 2). Für die Anforderung einer intravitrealen Gabe wird Aflibercept mit kompatibelem Trägerstoff und als iso-osmotische Lösung formuliert sowie entsprechend den Vorgaben für die intravitreale Gabe aufgereinigt. Nach Formulierung von Aflibercept für die intravitreale Anwendung und Erfüllung der für die intravitreale Gabe strengen Reinheitsvorgaben wird das Produkt auch als „VEGF Trap-Eye“ bezeichnet. Diese Bezeichnung wird im Folgenden 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 Aflibercept in der Anwendung nach Fachinformation, d. h. 2mg verabreicht alle zwei Monate (nach initial drei Injektionen im monatlichen Abstand)¹ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Ranibizumab, in der Anwendung nach Fachinformation, d. h. monatliches TTT-Schema in der derzeitigen Posologie der europäischen Zulassung (3), einen Zusatznutzen hat. Da es für Ranibizumab keine Studien gibt, die eine Quantifizierung des Nutzens nach dem aktuellen Label erlauben und somit auch keinen weder direkten noch indirekten Vergleich auf Basis von Studien mit Ranibizumab nach aktuellem EMA-Label durchführen kann, kann BAYER auf der Basis der vorhandenen Evidenz lediglich einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beantragen.

Hierzu soll das zur Zulassung von Aflibercept führende Studienprogramm und die einzig verfügbare (unveröffentlichte) Evidenz zu Ranibizumab nach aktuellem Label (s. Abschnitt 4.3.2.3) zusammen herangezogen werden.

Mit dem zur Zulassung von Aflibercept führenden Studienprogramm soll der Nachweis geführt werden, dass intravitreal verabreichtes Aflibercept in den drei verschiedenen Dosisregimes

1. VEGF Trap-Eye 2mg verabreicht alle zwei Monate nach initial 3 monatlichen Dosen (2Q8),
2. VEGF Trap-Eye 2mg verabreicht monatlich (2Q4),
3. VEGF Trap-Eye 0,5mg verabreicht monatlich (0,5Q4)

¹ Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Eylea® kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. In diesem Fall sollte das Kontrollintervall durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein, als das Injektionsintervall.

gegenüber der Vergleichstherapie Ranibizumab 0,5mg monatlich verabreicht (RQ4)

- hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte, einschließlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie den unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit allen angiographischen Subtypen einer AMD, nicht unterlegen und klinisch äquivalent ist und
- durch eine – im Anschluss an die 3-monatige Initialdosierung – mögliche Reduzierung der Injektionsfrequenz zu einem patientenrelevanten Zusatznutzen führt.

Der in den VIEW-Studien untersuchte Kontrollarm entsprach dem der Ranibizumab-Zulassungsstudien und dem in verschiedenen nicht-europäischen Ländern zugelassenen Anwendungsschema. Das Studiendesign mit festen Injektionsintervallen in der primären Studienphase (Woche 0-52) erlaubt den Wirksamkeitsvergleich gegen das wirksamste, monatliche Ranibizumab-Anwendungsschema (s. Abschnitt 3.2 und (4)) und wurde deshalb so mit der EMA abgestimmt (4).

Gemäß den formalen Anforderungen des G-BA ist das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept nach aktuellem Anwendungsschema mit der zweckmäßigen Therapie, Ranibizumab, nach aktuellem Anwendungsschema zu vergleichen. Das Aflibercept (VEGF Trap-Eye)-Zulassungsstudienprogramm (zwei Phase III-Studien) ist für diesen Nachweis formal nicht geeignet, obwohl hier ein direkter Vergleich beider Substanzen mit höchster Evidenz (Meta-Analyse) vorliegt und dieser Vergleich gegen das in den Ranibizumab-Zulassungsstudien (5-7) angewendete und noch heute als wirksamster Standard angesehene Dosierschema (s. Abschnitt 3.2) durchgeführt wurde.

Datenquellen

Im vorliegenden Dossier wurden, um zumindest einen indirekten Vergleich durchführen zu können, Recherchen für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept, sowie getrennt davon, für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab durchgeführt.

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 umfasst Erwachsene mit diagnostizierter neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD).

Endpunkte (E2)

Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens:

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studiendauer (E3)

Keine Einschränkungen.

Sprachen (E4)

Keine Einschränkungen.

Die folgenden Einschlusskriterien unterscheiden sich in den Recherchen für Aflibercept und Ranibizumab.

Intervention (E5)

Recherche für Aflibercept: Die Intervention ist eine Therapie mit Aflibercept in der zugelassenen Dosierung und gemäß Anwendungsschema, wie in der Fachinformation angegeben (8).

Recherche für Ranibizumab: Die Intervention ist eine Therapie mit Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung und gemäß Anwendungsschema, wie in der Fachinformation angegeben (9).

Vergleichstherapie (E6)

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

Studientypen (E7)

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

Bei der Recherche zu Ranibizumab erfolgte hingegen keine Einschränkung bezüglich des Studientyps. Hiermit sollte gewährleistet werden, dass neben randomisierten kontrollierten Studien (RCT) auch nicht randomisierte vergleichende Studien gefunden werden konnten. Begründet wird dieses Vorgehen damit, dass die Studienlage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsschema entsprechend der deutschen Fachinformation bekanntermaßen limitiert ist (s. (10) und gegebenenfalls auf Studien niedriger Evidenz (nicht randomisierte vergleichende Studien) zurückgegriffen werden müsste.

Doppelpublikationen ohne zusätzliche Informationen und zusammenfassende Publikationen wurden nicht berücksichtigt.

Da auch zum relevanten Zeitpunkt (d. h. maximal 3 Monate vor Abgabe des Dossiers) weder eine Studie mit direktem Vergleich dieser Substanzen in ihren jeweiligen Anwendungsschemata, noch überhaupt für Ranibizumab irgendeine Studie in seinem zugelassenen Anwendungsschema zu finden war (s. Abschnitte 4.2.3 und 4.3.1.1), ist weder ein direkter noch indirekter Vergleich möglich.

Wenngleich in der Aflibercept-Zulassungsstudie ein Vergleichsarm nach zum damaligen Zeitpunkt gültigem EMA Ranibizumab-Label getestet worden wäre, so hätte dieser Vergleich auch nicht die formalen Anforderungen dieser Nutzenbewertung erfüllt, da das Ranibizumab-Label im September 2011 geändert wurde. Im selben Monat, September 2011, wurden auch die VIEW-Studien abgeschlossen.

Gemäß § 5.3 der G-BA Verfahrensordnung können mit besonderer Begründung des pharmazeutischen Unternehmers Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufen eingereicht werden, insofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien mit höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Dieser Fall ist hier gegeben.

Da gemäß § 7 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung die Bewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf, hat BAYER die entsprechenden (unveröffentlichten) Daten zu Ranibizumab bei der Zulassungsbehörde angefordert (11). Diese werden in Abschnitt 4.3.2.3 zusammenfassend dargestellt, und BAYER beantragt hiermit die Anerkennung dieser behördlich geprüften und zulassungsrelevanten Daten als die best verfügbare Evidenz (s. Abschnitt 4.5.2).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Übersicht der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienselektion

Kategorie	Prädefinierte Kriterien (Einschlusskriterien sofern nicht anders vermerkt)	Prädefinierte Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene mit einer Diagnose einer feuchten altersbedingten Makuladegeneration	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer anderen Diagnose als einer feuchten altersbedingten Makuladegeneration • Patienten, die aufgrund ihrer altersbedingten Makuladegeneration bereits behandelt wurden. • Schwangere • Kinder

Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit 	Keine spezifischen Ausschlusskriterien
Intervention(en)	Aflibercept in der zugelassenen Dosierung	Aflibercept in einer anderen als der zugelassenen Dosierung
	Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung	Ranibizumab in einer anderen als der zugelassenen Dosierung
Vergleichsintervention	Alle in klinischen Studien eingesetzten Vergleichsinterventionen	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisfindungsstudien • Vergleichstherapien im Off-Label-Gebrauch
Studientyp	Aflibercept: RCT	<ul style="list-style-type: none"> • Tierexperimentelle Studien • Studien ohne Vergleichstherapie
	Ranibizumab: RCT und nicht randomisierte vergleichende Studien	

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

Wie in Abschnitt 4.2.3 gezeigt, wurden vom Hersteller der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher keine randomisierten kontrollierten Studien im zugelassenen Therapieschema durchgeführt. BAYER konnte dies aufgrund der Kurzfristigkeit der Änderung des Anwendungsschemas in seinem zur Zulassung führenden Studienprogramm auch nicht berücksichtigen. Wengleich in der Studie ein Vergleichsarm nach EMA Ranibizumab-Label getestet worden wäre, so hätte dieser Vergleich auch nicht die formalen Anforderungen dieser Nutzenbewertung erfüllt, da das EMA Ranibizumab-Label im September 2011 geändert wurde. Im selben Monat, September 2011, wurden auch die VIEW-Studien abgeschlossen.

Auf Basis der Darstellung der Daten von BAYER aus den beiden Zulassungsstudien VIEW 1 und 2 wird BAYER deshalb im ersten Schritt zeigen, dass Aflibercept gegenüber Ranibizumab in seiner wirksamsten Dosierung, nämlich der regelmäßig monatlichen Anwendung, in allen patientenrelevanten Endpunkten nicht unterlegen und klinisch äquivalent ist – bei gleichzeitig verringerter Anzahl von Injektionen und kumulativen injektionsbedingten Nebenwirkungen.

Im Weiteren stellt BAYER unter „Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen“ die vorhandene best verfügbare Evidenz zur Sicherheit und Wirksamkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in ihrem zugelassenen Anwendungsschema dar und vergleichen darauf basierend den Nutzen (und Schaden) von

Aflibercept mit Ranibizumab in monatlicher Anwendung versus Ranibizumab in der zugelassenen Anwendung.

Es sei bereits an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass für Ranibizumab zwischen Studienergebnissen und Ergebnissen in der Realität relevante Unterschiede hinsichtlich Patienten-relevanter Endpunkte bestehen. Entsprechend den Anforderungen der Verfahrensordnung wird hierauf in Modul 4 nur an einzelnen Stellen hingewiesen bzw. eingegangen. Eine ausführliche Darstellung dieses Sachverhaltes und die Beschreibung, dass und wie der sich aus diesen Unterschieden ergebende therapeutische Bedarf in der Versorgungswirklichkeit durch Aflibercept nach Einschätzung von BAYER besser gedeckt werden kann, erfolgt in Abschnitt 3.2.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das VIEW-Studienprogramm besteht aus zwei identisch angelegten randomisierten, doppelblind durchgeführten klinischen Studien der Phase III und wurde an 1.217 Patienten in den USA und Kanada sowie 1.240 Patienten in Europa, dem asiatisch-pazifischen Raum, Japan und Lateinamerika durchgeführt. In beiden Studien wurde VEGF Trap-Eye 0,5mg und 2mg monatlich sowie VEGF Trap-Eye 2mg alle zwei Monate (nach initial drei monatlichen Injektionen) gegenüber monatlich verabreichtem Ranibizumab 0,5mg verglichen (s. Abbildung 4-1).

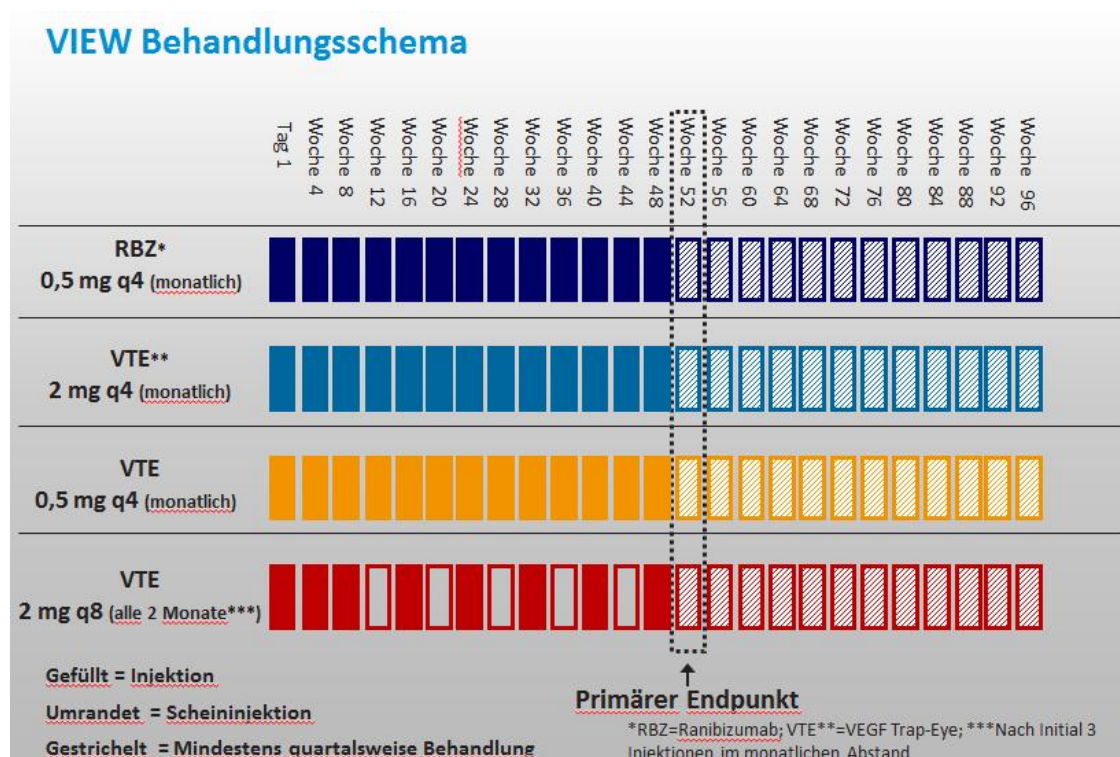


Abbildung 4-1: Behandlungsschema (Injektionen und Scheininjektionen) im Verlauf der VIEW-Studien zwischen Behandlungsbeginn und Woche 96

In der primären Studienphase wurden die Patienten mit drei unterschiedlichen Dosierungsschemata von VEGF Trap-Eye behandelt: 0,5mg monatlich, 2mg monatlich sowie 2mg alle zwei Monate nach einer initialen Phase von drei monatlichen Injektionen. Das Vergleichspräparat war Ranibizumab in einer Dosierung von 0,5mg monatlich.

Im Verlauf der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurden die Patienten monatlich untersucht und erhielten IVT-Injektionen mit der Studienmedikation oder dem Komparator in einem Intervall, das sich aufgrund spezifischer Kriterien für die erneute Verabreichung ergab und in derselben Dosis erfolgte, wie zuvor bestimmt. In dieser Phase konnten die Injektionen in einem Intervall von nicht häufiger als monatlich verabreicht werden, jedoch nicht seltener als alle 3 Monate (modifiziertes Quartalsdosisregime), gemäß der folgenden Kriterien für die erneute Verabreichung, die vom Prüfarzt ermittelt wurden:

- Zunahme der zentralen Netzhautdicke von $\geq 100\mu\text{m}$ im Vergleich zum geringsten zuletzt erhobenen Wert, gemessen mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) oder
- Verlust von ≥ 5 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zum besten vorangegangenen Buchstabenwert in Kombination mit im OCT ermittelter rezidivierender Flüssigkeitsansammlung oder
- im OCT ermittelte neue oder persistierende Flüssigkeitsansammlung oder
- neu aufgetretene klassische Neovaskularisation oder
- neue oder persistierende Leckage in der Fluoreszenzangiographie (FA) oder
- neue Makulablutung oder
- Zeitintervall von 3 Monaten (12 Wochen) seit der letzten Injektion.

Während der gesamten Dauer verblieben die Patienten in dem zuvor ursprünglich zugeteilten Randomisierungsschema. Die Patienten und das Studienpersonal blieben doppelt verblindet bezüglich des Dosierungsniveaus. Scheininjektionen wurden verabreicht, um längere Dosisintervalle (Aflibercept 2Q8-Behandlungsarm) in der primären Studienphase (Woche 0-52) zu maskieren, jedoch nicht mehr in der explorativen Studienphase (Woche 52-96).

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte nach einer Behandlungszeit von 52 Wochen, wobei der primäre Endpunkt der beiden Nicht-Unterlegenheits-Studien der Anteil an mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten war, im Vergleich zu mit Ranibizumab behandelten Patienten, bei denen am Ende der primären Studienphase (Woche 0-52) die Sehkraft erhalten blieb. Die Sehschärfe wurde an der Gesamtzahl korrekt erkannter Buchstaben auf der ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy)-Tafel gemessen. „Erhalt der Sehkraft“ war in diesem Test definiert als ein Verlust von weniger als 15 Buchstaben. Im zweiten Behandlungsjahr (explorative Studienphase Woche 52-96) wurde in erster Linie versucht, das Behandlungsintervall im Fall einer proaktiven Behandlung auf 3 Monate auszudehnen und ferner wurde der potentielle Nutzen einer Kriterien-basierten Dosierung zum langfristigen Erhalt des Visus untersucht. In der explorativen Studienphase wurde außerdem getestet, ob die erzielten Ergebnisse aus der primären Studienphase durch eine proaktive, quartalsweise VEGF Trap-Eye-Therapie aufrechterhalten werden können, abgesichert durch ein reaktives, Kriterien-basiertes Therapieschema.

Die Rationale, 2mg VEGF Trap-Eye, verabreicht alle zwei Monate, in die Studie einzuschließen, basierte auf den Ergebnissen aus der Phase II-Studie, in der sich gezeigt hatte, dass die Verbesserungen der Sehschärfe in Woche 8 nach einer einzelnen 2mg-Dosis mit der durch eine monatliche Gabe von 2mg vergleichbar waren. Diese Beobachtung legte die Vermutung nahe, dass ein längeres und weniger belastendes Dosisintervall (d. h. alle 8 Wochen) ohne Einschränkungen hinsichtlich der Wirksamkeit möglich sein könnte. Dadurch könnten die mit einer Injektion verbundenen Risiken und auch der Bedarf eines monatlichen Monitorings der Patienten reduziert werden. Außerdem wurde in mathematischen Modellen die Dauer der biologischen Aktivität von Ranibizumab im direkten Vergleich mit Aflibercept und zwar basierend auf der Bindungsaffinität zu VEGF, intravitrealer Halbwertszeit (in Tiermodellen) und der Molekulargröße der beiden Substanzen berechnet. Dieses mathematische Modell ergab, dass die biologische Aktivität von Ranibizumab 0,5mg nach 30 Tagen vergleichbar ist mit der biologischen Aktivität von Aflibercept nach 83 Tagen

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus den VIEW-Studien ist sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Wirksamkeit

Primärer Endpunkt

Anteil Patienten mit Visuserhalt in Woche 52

Tabelle 4-2: Integrierte Analyse - Anteil Patienten mit Visuserhalt nach 52 Wochen (LOCF, FAS)

	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye	
	0,5Q4	2Q4	0,5Q4	2Q8
VIEW 1				
N	304	304	301	301
Patienten mit Erhalt der Sehkraft in Woche 52 (n [%])	285 (93,8)	289 (95,1)	286 (95,0)	284 (94,4)
Unterschied (95,1% KI)	-	-1,3 (-5,0; 2,4)	-1,3 (-4,9; 2,4)	-0,6 (-4,4; 3,2)
VIEW 2				
N	291	309	296	306
Patienten mit Erhalt der Sehkraft in Woche 52 (n [%])	276 (94,85)	292 (94,50)	282 (95,27)	292 (95,42)
Unterschied (95% KI) ^a		0,35 (-3,25; 3,94)	-0,42 (-3,93; 3,08)	-0,58 (-4,03; 2,88)
Integrierte Analyse				
N	595	613	597	607
Patienten mit Erhalt der Sehkraft in Woche 52 (n [%])	561 (94,29)	581 (94,78)	568 (95,14)	576 (94,89)
Unterschied (95% KI) ^a		-0,5 (-3,1; 2,1)	-0,9 (-3,4; 1,7)	-0,6 (-3,2; 2,0)

a: *Mantel-Haenszel*-Schätzer für den Unterschied von Ranibizumab minus VEGF Trap-Eye (negative Werte sind zugunsten von VEGF Trap-Eye); KI = nach Studie adjustiertes *Cochran-Mantel-Haenszel*-Konfidenzintervall

In den Phase III-Zulassungsstudien war der Anteil Patienten mit Visuserhalt nach 52 Wochen (d. h. mit einem Verlust von weniger als 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel im Vergleich zum Anfangswert) die primäre Wirksamkeitsvariable. Sowohl die Einzelergebnisse beider Zulassungsstudien (VIEW 1 und VIEW 2) als auch die Ergebnisse der gepoolten Studiendaten aus der vorgegebenen integrierten Analyse waren konsistent und zeigten, dass sämtliche untersuchten monatlich verabreichten VEGF Trap-Eye-Dosierungen gegenüber 0,5mg Ranibizumab bezüglich der Prävention eines moderaten Visusverlusts nicht unterlegen waren. In keiner der beiden Zulassungsstudien wurde die vorgegebene Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 10% überschritten. Ferner betrug in beiden Studien die Obergrenze des Konfidenzintervalls (KIs) für den Unterschied zwischen den Behandlungen in allen Vergleichen 3,1%.

Auch für die Nicht-Unterlegenheit im Rahmen der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien wurde eine Obergrenze für das 95%-ige Konfidenzintervall des Unterschieds zwischen den Behandlungen von weniger als 10% als Voraussetzung definiert. Die ermittelten Obergrenzen der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien betragen jeweils 1,7%, 0,9% und 1,7% für den Vergleich von RQ4 versus 2Q4, 0,5Q4 und 2Q8. Diese Daten untermauern nicht nur die Nicht-Unterlegenheit, sondern auch eine äquivalente Wirksamkeit von VEGF Trap-Eye und Ranibizumab. Sowohl in den Einzelstudien als auch in der integrierten Analyse erfüllten 94% der Patienten aus allen Behandlungsarmen die Definition des Visuserhalts in Woche 52. Am bedeutsamsten ist vor allem, dass die Verabreichung von VEGF Trap-Eye im 2-monatigen Intervall (nach anfänglicher 3-monatiger Gabe im Intervall von 1 Monat) bezüglich des primären Endpunkts genauso wirksam ist, wie Ranibizumab monatlich verabreicht. Dies traf sowohl für die Ergebnisse der Einzelstudien als auch für die Analyse der gepoolten Daten der integrierten Analyse zu.

Sekundäre Endpunkte

Änderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel (sek. EP 1) in Woche 52

Tabelle 4-3: Integrierte Analyse - Änderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel (LOCF, FAS)

	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye		
	0,5Q4 (N=595)	2Q4 (N=613)	0,5Q4 (N=597)	2Q8 (N=607)
Anfangswerte				
n	595	613	597	607
Mittelwert (SD)	53,9 (13,4)	54,0 (13,6)	53,6 (13,8)	53,6 (13,5)
Werte in Woche 52				
n	595	613	597	607
Mittelwert (SD)	62,6 (17,2)	63,2 (17,5)	61,9 (17,1)	62,0 (17,3)
Änderung Anfangswert vs. Woche 52				
n	595	613	597	607
Mittelwert (SD)	8,7 (14,4)	9,3 (13,3)	8,3 (13,8)	8,4 (14,7)
Punktschätzer für den Unterschied (95% KI) ^a		0,60 (-0,94; 2,14)	-0,43 (-1,99; 1,12)	-0,32 (-1,87; 1,23)
p-Wert vs. RQ4 ^b		0,45	0,59	0,69

a: Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab mittels *Least-Square*-Mittelwerte. Positive Werte bezeichnen Ergebnisse zugunsten von VEGF Trap-Eye. KI=Konfidenzintervall, berechnet mittels Normalapproximation

b: ANCOVA, Haupteffektmodell mittels *Least-Square*-Mittelwerte

Änderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel (sek. EP 1) in Woche 52

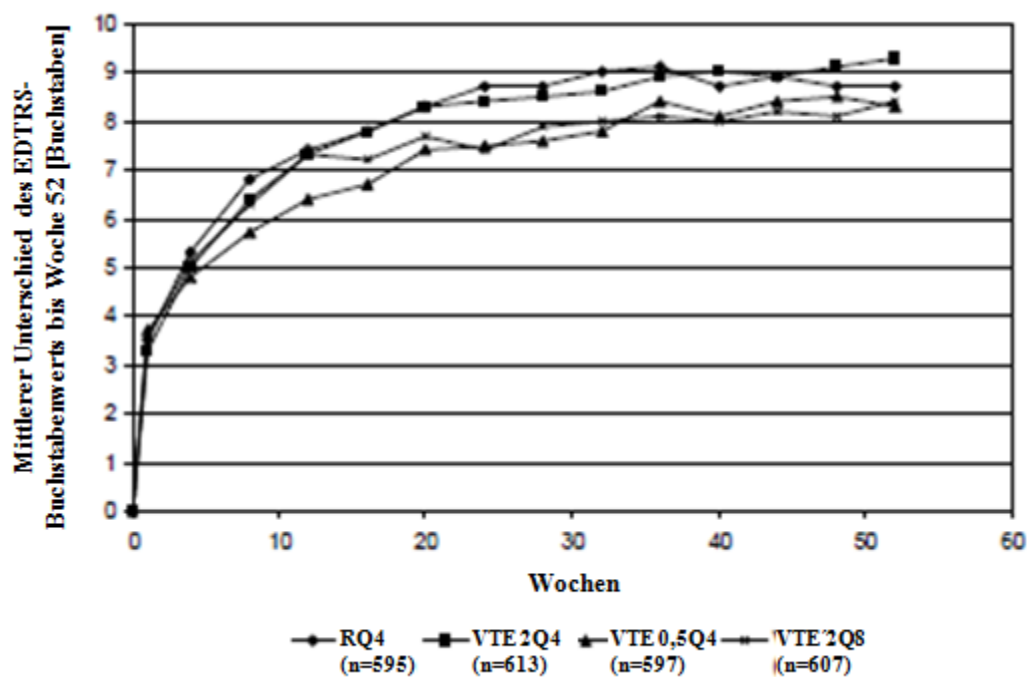


Abbildung 4-2: Integrierte Analyse - Mittlere Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 52 (LOCF; FAS)

In der VIEW 1-Studie stellte sich heraus, dass VEGF Trap-Eye 2Q4 Ranibizumab statistisch überlegen war, während sich die anderen VEGF Trap-Eye-Gruppen nicht von Ranibizumab unterschieden. In der VIEW 2-Studie entsprachen sämtliche VEGF Trap-Eye-Dosierungsgruppen der Gruppe mit monatlicher Gabe von 0,5mg Ranibizumab. Die Daten aus der zuvor festgelegten integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien waren diesbezüglich konsistent und zeigten ebenso keine relevanten Unterschiede zwischen den untersuchten VEGF Trap-Eye-Dosierungen und Ranibizumab mit monatlicher Gabe von 0,5mg (s. Abbildung 4-2).

Sowohl in den Zulassungsstudien (VIEW 1 und 2) als auch in der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien zeigte sich eine Verbesserung der BCVA in allen Behandlungsgruppen innerhalb der ersten Woche. Im Fall beider Zulassungsstudien wurde in Woche 52 im Mittel (\pm SD) eine Änderung der BCVA zwischen $6,9 \pm 13,4$ Buchstaben (0,5Q4) bis $10,9 \pm 13,8$ Buchstaben (2Q4) in VIEW 1 ermittelt, sowie zwischen $7,6 \pm 12,6$ Buchstaben und $9,7 \pm 14,1$ Buchstaben (0,5Q4) in VIEW 2. Bis Woche 12 erhielten die Patienten der 2Q4- und 2Q8-Gruppen in den Zulassungsstudien identische Behandlungen (d. h. 2mg VEGF Trap-Eye-Injektionen im Intervall von 3 Monaten). Zu diesem Zeitpunkt zeigten diese Behandlungsgruppen ähnliche Ergebnisse (d. h. eine Änderung von etwa 1 Buchstaben) bezüglich der mittleren Änderung (\pm Standardabweichung) der ETDRS-Buchstabenwerte sowohl in VIEW 1 (2Q4: $8,7 \pm 10,5$ Buchstaben, 2Q8: $7,5 \pm 11,8$ Buchstaben), als auch in VIEW 2 (2Q4: $5,9 \pm 9,2$ Buchstaben, 2Q8: $7,2 \pm 11,1$ Buchstaben).

Die Ergebnisse der zuvor festgelegten integrierten Analyse (gepoolte Daten aus VIEW 1 und 2) zeigten zudem, dass die Patienten aller Behandlungsgruppen innerhalb von Woche 1 eine im Behandlungsverlauf persistente Verbesserung der ETDRS-Buchstabenwerte verzeichneten. Im Rahmen der integrierten Analyse reichte der Unterschied des Mittelwerts (\pm SD) in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert (für das FAS) von $8,3 \pm 13,8$ in der VEGF Trap-Eye-Gruppe mit der geringsten Dosierung (0,5Q4) bis $9,3 \pm 13,3$ in der 2Q4-Gruppe. Insgesamt zeigten sich in der integrierten Analyse bezüglich der Änderung zwischen den Anfangswerten und Woche 52 keine erkennbaren Unterschiede zwischen der Ranibizumab-Gruppe und den VEGF Trap-Eye-Gruppen. Besonderes Interesse gilt der Beobachtung, dass die mittlere Veränderung (\pm SD) der ETDRS-Buchstabenwerte zwischen der RQ4- und der 2Q8-Gruppe praktisch identisch war (RQ4: $8,7 \pm 14,4$ Buchstaben, 2Q8: $8,4 \pm 14,7$ Buchstaben), obwohl die Patienten der 2Q8-Gruppe nach 52 Wochen weniger oft behandelt worden waren (mittlere Zahl Injektionen [\pm SD] von $7,6 \pm 1,1$) als diejenigen der R2Q4-Gruppe ($12,3 \pm 1,9$ Injektionen).

Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel (sek. EP 2) in Woche 52

Die Anteile der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel aus den Zulassungsstudien (VIEW 1 und 2) waren zwischen den Behandlungsgruppen und zwischen den Studien konsistent. In der VIEW 1-Studie reichten die Patientenanteile von 24,9% (0,5Q4) bis 37,5% (2Q4) im Vergleich zu 29,5% (2Q4) bis 34,8% (0,5Q4) in der VIEW 2-Studie. In allen Fällen schloss das KI des Unterschieds innerhalb der VEGF Trap-Eye-Gruppen und der Ranibizumab-Gruppe (95,1% in VIEW 1 und 95% in VIEW 2) Null mit ein, so dass in den Zulassungsstudien keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar waren.

Die integrierte Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien lieferte ähnliche Ergebnisse. In dieser wurde in Woche 52 bei etwa 30% der Patienten pro Behandlungsgruppe ein Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel verzeichnet. Auch in der integrierten Analyse wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt. Dies bedeutet, dass die reduzierte Dosierungshäufigkeit in der 2Q8-Gruppe dieselbe Wirksamkeit wie die aktuelle best wirksame Standardbehandlung (d. h. eine Dosierung von 0,5mg Ranibizumab auf monatlicher Basis) erreicht. In diesen beiden Behandlungsgruppen betragen die Patientenanteile mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel jeweils 30,97% und 32,44% (Differenz: 1,5%; 95%-iges KI: -6,8 bis 3,8).

Änderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen (sek. EP 3) in Woche 52

In den beiden Studien VIEW 1 und 2 wurde in Woche 52 in allen Behandlungsgruppen eine klinisch relevante Verbesserung der mittleren Gesamtsumme auf dem *National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25-Fragebogen) verzeichnet. Diese Verbesserung reichte abhängig von der Behandlungsgruppe im Mittel (\pm SD) von 4,5 ($\pm 11,87$) bis 6,7 ($\pm 13,50$) Punkten in VIEW 1 sowie von 4,5 ($\pm 15,0$) bis 6,3 ($\pm 14,8$) Punkten in VIEW 2. Demnach waren insgesamt in allen Behandlungsgruppen der beiden Zulassungsstudien (VIEW 1 und 2) klinisch bedeutsame Verbesserungen der mittels der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25 ermittelten, visusabhängigen Lebensqualität (QoL) beobachtbar.

Diese Ergebnisse spiegelten sich ebenso in der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den VIEW-Zulassungsstudien wieder. Bei sämtlichen Behandlungsgruppen zeigte sich bei jeder Auswertung (in den Wochen 12, 24, 36 und 52) eine Verbesserung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen. Die mittleren Gesamtsummen unterschieden sich in Woche 52 nicht zwischen den Behandlungsgruppen. Im Vergleich zu den übrigen Behandlungsgruppen (0,5Q4: +4,38 Punkte, 2Q8: +4,58 Punkte) wurde die numerisch größte Änderung für die RQ4- und 2Q4-Gruppen ermittelt (+5,19 im FAS).

Veränderung der CNV-Fläche (sek. EP 4) in Woche 52

Die mittels Fluoreszenzangiographie ermittelte Veränderung der CNV-Fläche war ein wesentlicher sekundärer Endpunkt in den Studien VIEW 1 und 2 sowie in der integrierten Analyse (gepoolte Daten aus den Zulassungsstudien). Die Gesamtergebnisse bezüglich der Veränderung der CNV-Fläche waren zwischen den beiden Zulassungsstudien (VIEW 1 und 2) konsistent: Die mittlere CNV-Fläche nahm bis zum Endpunkt in Woche 52 in allen Behandlungsgruppen ohne einen relevanten Unterschied zwischen den Gruppen ab. In VIEW 1 betrug der Mittelwert (SD) der Veränderung der CNV-Fläche zwischen -3,4 (6,02) mm² bis -4,6 (5,47) mm² sowie zwischen -4,160 (5,900) mm² und -5,950 (6,116) mm² in VIEW 2. Auch wenn die bedingte Abfolge von Hypothesentests für die sekundären Wirksamkeitsparameter gestoppt wurde, schloss das Konfidenzintervall des Unterschieds zwischen RQ4 (-4,2mm²) und 2Q8 (-3,4mm²) die Null nicht mit ein und lag zugunsten von Ranibizumab. In VIEW 2 wurden keine Unterschiede festgestellt.

Die Ergebnisse der integrierten Analyse waren mit denjenigen aus den beiden Einzelstudien (VIEW 1 und 2) konsistent. In allen Gruppen war im Mittel eine Abnahme der CNV-Fläche sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 ersichtlich. In Woche 52 war der Unterschied zwischen der Ranibizumab- und 2Q4-Gruppe nominal signifikant zugunsten der 2Q4-Gruppe. Anzumerken ist, dass zwischen der Gruppe mit monatlicher Gabe von Ranibizumab und der mit einer Dosierung von 2mg VEGF Trap-Eye alle zwei Monate kein Unterschied ermittelt wurde.

Zusammenfassung nach 52 Wochen (primäre Studienphase)

Die Ergebnisse aus der integrierten Analyse der gepoolten Daten zeigten, dass alle eingeschlossenen Dosisregimes von VEGF Trap-Eye, einschließlich der Dosierung von 2mg VEGF Trap-Eye alle zwei Monate, gegenüber der Standardtherapie mit Ranibizumab in monatlicher 0,5mg Dosis (RQ4) im primären Endpunkt nicht unterlegen waren und klinisch äquivalente Wirksamkeit zeigten sowie bezüglich aller sekundären und explorativ erhobenen Wirksamkeitsendpunkten vergleichbar waren.

Explorativ erhobene Endpunkte

Nach der primären Studienphase und der Erhebung der primären und sekundären Endpunkte nach 52 Wochen, erfolgte die explorative Studienphase (Woche 52-96) mit folgenden deskriptiven Analysen/Ergebnissen:

Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 96 Wochen

In beiden Studien konnte einem mittleren Visusverlust (um ≥ 15 Buchstaben) durch die Behandlung mit längeren Intervallen zwischen den Injektionen bei einem Großteil der Patienten in allen Behandlungsgruppen gleichermaßen vorgebeugt werden

Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 96 Wochen

In beiden Studien blieben die in der primären Studienphase (Woche 0-52) erzielten Verbesserungen des ETDRS-Buchstabenscores auch danach größtenteils erhalten. Verschlechterungen (um 1-2 Buchstaben) des durchschnittlichen ETDRS-Buchstabenscores traten in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) auf, wenn das Behandlungsparadigma verändert wurde. Das Ausmaß der Verbesserung in der primären Studienphase (Woche 0-52) und der Verschlechterung in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) war vergleichbar in allen Behandlungsgruppen.

Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel nach 96 Wochen

In beiden Studien konnte die anhaltende Wirksamkeit sämtlicher VEGF Trap-Eye-Dosen bezüglich der bestkorrigierten Sehschärfe ebenfalls im Anteil an den Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben gezeigt werden. Unabhängig von der Behandlung blieb der Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52 auch bis zum Ende der explorativen Studienphase konstant.

Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 96 Wochen

In beiden Studien verbesserte sich die Sehkraft-bezogene Lebensqualität der Patienten parallel zur Verbesserung des Sehvermögens in der primären Studienphase (Woche 0-52). Diese Verbesserung der Lebensqualität konnte auch in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) aufrechterhalten werden. Die Veränderungen waren in allen Behandlungsgruppen identisch.

Veränderung der CNV-Fläche nach 96 Wochen

In beiden Studien blieb die in der primären Studienphase (Woche 0-52) erzielte Verringerung der mittleren CNV-Fläche in allen Behandlungsgruppen auch in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) nahezu erhalten. Das Ausmaß der Veränderungen war in allen Behandlungsgruppen gleich.

Zusammenfassung nach 96 Wochen (explorative Studienphase)

Die Ergebnisse aus der integrierten Analyse der gepoolten Daten zeigten, dass alle eingeschlossenen Dosisregimes von VEGF Trap-Eye gegenüber der Standardtherapie mit Ranibizumab in monatlicher 0,5mg Dosis (RQ4) in allen explorativ erhobenen Wirksamkeitsendpunkten vergleichbar mit RQ4 waren.

Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen

Okulare TEAEs im Studienauge nach 52 Wochen

In den Studien VIEW 1 und 2 berichteten insgesamt 70,1% der Patienten von behandlungsbedingten okularen UEs im Studienauge. Die Inzidenz war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (72,8% [RQ4], 68,4% [2Q4], 67,9% [0,5Q4] sowie 71,5% [2Q8]).

Die häufigsten behandlungsbedingten okularen UEs im Studienauge waren:

- Blutungen der Konjunktiva (28,1% [RQ4], 21,7% [2Q4], 26,1% [0,5Q4], 26,4% [2Q8]),
- Augenschmerzen (8,9% [RQ4], 10,8% [2Q4], 8,2% [0,5Q4], 7,0% [2Q8]),
- Makuladegeneration (6,6% [RQ4], 7,0% [2Q4], 6,7% [0,5Q4], 6,6% [2Q8]),
- Blutung der Retina (8,1% [RQ4], 5,9% [2Q4], 7,8% [0,5Q4], 8,2% [2Q8]) sowie
- Verringerung der Sehkraft (6,7% [RQ4], 8,2% [2Q4], 9,5% [0,5Q4], 8,7% [2Q8]).

Sämtliche behandlungsbedingten okularen UEs wurden zwischen den Behandlungsgruppen mit ähnlicher Frequenz beobachtet und waren generell konsistent mit dem Krankheitsverlauf oder entsprachen den erwarteten Reaktionen nach der Injektionsprozedur.

Injektionsbedingte okulare TEAEs im Studienauge nach 52 Wochen

Insgesamt berichteten 1.019 Patienten (42,1%) von injektionsbedingten okularen UEs im Studienauge: 275 Patienten (46,2%) in der RQ4-Gruppe, 251 Patienten (40,9%) in der 2Q4-Gruppe, 241 Patienten (40,1%) in der 0,5Q4-Gruppe sowie 252 Patienten (41,3%) in der 2Q8-Gruppe.

Die am häufigsten aufgetretenen injektionsbedingten okularen (behandlungsbedingten) UEs im Studienauge (aus dem gesamten Patientenpool) waren Blutungen der Konjunktiva (n=599 [24,8%]), Augenschmerzen (n=179 [7,4%]), Erhöhung des Augeninnendrucks (n=86 [3,6%]), Glaskörperschlieren (n=83 [3,4%]), Schmerzen an der Injektionsstelle (n=74 [3,1%]), okulare Hyperämie (n=67 [2,8%]), Fremdkörpergefühl im Auge (n=63 [2,6%]) sowie Reizung des Auges (n=49 [2,0%]); die Auswertungen erfolgten pro Patient).

Sämtliche aufgetretenen injektionsbasierten okularen UEs traten zwischen den Behandlungsgruppen generell gleich häufig auf, mit Ausnahme der okularen Hyperämie und der Glaskörperschlieren, welche in geringfügig geringerem Anteil bei den Patienten der 2Q8-Gruppe (1,1% und 2,3%) und in geringfügig höherem Anteil bei den Patienten der RQ4-Gruppe (4,2% und 5,0%) auftraten. Alle anderen okularen, mit der Injektion zusammenhängenden UEs traten in jeder Behandlungsgruppe bei weniger als 2% der Patienten auf.

Die Gesamtereignisrate für Endophthalmitis betrug 0,02% pro Injektion. Das Auftreten von Infektionen ist generell so selten, dass Unterschiede in der Studienpopulation nicht erwartet werden können.

Okulare SUEs im Studienauge nach 52 Wochen

In den Studien VIEW 1 und 2 wurden 16 okulare SUEs im Studienauge berichtet, die in Zusammenhang mit der Injektionsprozedur stehend bewertet wurden. Acht davon ereigneten sich in der Ranibizumab-Gruppe, und 8 in den VEGF Trap-Eye-Gruppen. Innerhalb der Systemorganklassen (SOC) der Augenerkrankungen zählten zu den injektionsbedingten SUEs: Katarakt, kortikale Katarakt, Hyphaema, Keratitis, Makulaloch und Blutungen der Retina. Innerhalb der Systemorganklasse von „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wurde lediglich Endophthalmitis diagnostiziert. Zudem wurde bei 1 Patienten eine falsche Dosis der Studienmedikation verabreicht, und 2 Patienten litten unter einer Erhöhung des Augeninnendrucks (bei einem davon handelte es sich um den Patienten, welcher die falsche Dosis der Studienmedikation erhalten hatte). Die genannten injektionsbedingten SUEs traten bei weniger als 1 von 1.000 Patienten auf, dies entspricht einem Verhältnis von weniger als 1 von 1.000 intravitrealen Injektionen mit VEGF Trap-Eye oder Ranibizumab.

Gesamtprofil der UEs nach 52 Wochen

Insgesamt war die Inzidenz der behandlungsbedingten UEs und/oder okularer UEs sowohl im Studien- als auch im Nicht-Studienauge zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Dasselbe traf auf den Schweregrad der UEs, auf die mit der Studienmedikation assoziiert eingestuften UEs, Behandlungs- und Studienabbrüche aufgrund behandlungsbedingter UEs, SUEs und Todesfälle zu. Vergleichbare Patientenanteile verfügten über prätherapeutische UEs, behandlungsbedingte UEs sowie relevante SUEs. Der größte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand bei den mit der Behandlung assoziierten, injektionsbedingten UEs im Studienauge. Diese traten geringfügig häufiger in der RQ4-Gruppe (46,2%) als in den VEGF Trap-Eye-Gruppen (40,1% bis 41,3%) auf.

Unerwünschte Ereignisse nach 96 Wochen

Okulare TEAEs im Studienauge nach 96 Wochen

In beiden Studien VIEW 1 und 2 traten weder bezüglich der Häufigkeit noch der Art behandlungsbedingter okularer UEs im Studienauge signifikante Unterschiede zwischen den mit VEGF Trap-Eye und Ranibizumab behandelten Patienten auf.

Die Häufigkeit der behandlungsbedingten okularen UEs im Studienauge innerhalb der gepoolten Behandlungsgruppen variierte zwischen 77,5% (2Q4) und 81,7% (RQ4) und deutete somit nicht auf klinisch signifikante Unregelmäßigkeiten in den VEGF Trap-Eye-Dosierungsgruppen oder Ranibizumab vs. VEGF Trap-Eye in jeglicher Dosierung hin. Im Allgemeinen ergab die Analyse der integrierten Daten ein zu erwartendes Ereignismuster der behandlungsbedingten okularen UEs im Studienauge, welche überwiegend auf die Injektionsprozedur oder die zugrundeliegende Erkrankung zurückzuführen waren.

Die Analysen der behandlungsbedingten okularen UEs im Studienauge über 96 Wochen zeigten demnach in allen Behandlungsgruppen vergleichbare Ereignismuster und Häufigkeiten.

Injektionsbedingte okulare TEAEs im Studienauge nach 96 Wochen

Die integrierte Analyse ergab insgesamt 1.117 Patienten (46,2%) mit mindestens einem injektionsbedingten okularen UE im Studienauge. Die Häufigkeit in den Behandlungsgruppen lag zwischen 44,5% (2Q4) und 49,4% (RQ4).

Die integrierte Analyse der gepoolten Daten zeigte ebenfalls keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit oder der Ereignismuster der berichteten injektionsbedingten UEs im Studienauge.

Die gepoolte Gesamtrate injektionsbedingter okulärer UEs im Studienauge betrug für alle 2.235 an der explorativen Studienphase (Woche 52-96) teilnehmenden Patienten 17,3% und reichte in den Behandlungsgruppen von 15,9% (2Q4) bis 18,7% (RQ4).

Okulare SUEs im Studienauge nach 96 Wochen

Sowohl in der Studie VIEW 1, als auch in VIEW 2 waren die Häufigkeit und die Ereignismuster okulärer SUEs im Studienauge zwischen den mit VEGF Trap-Eye und Ranibizumab behandelten Patienten vergleichbar. Die meisten dieser Ereignisse waren mit der Studienprozedur oder der zugrundeliegenden Erkrankung (AMD) assoziiert.

Die Analyse der integrierten Daten ergab Ergebnisse, welche mit denjenigen aus den Analysen der Einzelstudien konsistent waren. Es wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Ranibizumab vs. VEGF Trap-Eye oder zwischen den verschiedenen Dosierungsgruppen mit VEGF Trap-Eye) beobachtet.

Insgesamt lieferte die Analyse der okulären SUEs im Studienauge sowohl innerhalb als auch zwischen den Studien bei den mit VEGF Trap-Eye und mit Ranibizumab behandelten Patienten vergleichbare Ergebnisse.

Injektionsbedingte okulare SUEs im Studienauge nach 96 Wochen

Die Häufigkeit injektionsbedingter okulärer SUEs im Studienauge war gering und zwischen den Behandlungsgruppen in jeder Einzelstudie vergleichbar. Numerisch traten in der VIEW 1-Studie mehr Endophthalmitis-Fälle auf, während im Lauf der VIEW 2-Studie mehr Fälle von Katarakt gemeldet wurden.

Die Analyse der integrierten Daten zeigte, dass die Inzidenz injektionsbedingter okulärer SUEs im Studienauge gering und zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar war. Dieses Ergebnis war mit den Ergebnissen aus den Einzelstudien konsistent. In den einzelnen VEGF Trap-Eye-Gruppen betrug die Ereignisrate weniger als 1 Fall bei 1.000 Injektionen (0,53 Fälle pro 1.000 Fälle für die gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe) sowie 1,33 Fälle pro 1.000 Injektionen für die Ranibizumab-Gruppe.

Insgesamt waren die Ereignismuster und Inzidenzen der injektionsbedingten okulären SUEs im Studienauge über die gesamte Studienphase (d. h. von Studienbeginn bis Ende der explorativen Studienphase) zwischen allen Behandlungsgruppen ähnlich.

Gesamtprofil der UEs nach 96 Wochen

Hinsichtlich der behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignisse, welche im Verlauf der 96-wöchigen Studienphase eingetreten waren, konnten auf Basis der integrierten Analyse keine numerischen Unterschiede von mindestens 5,0% zwischen der Ranibizumab-Gruppe und der kombinierten VEGF Trap-Eye-Gruppe festgestellt werden. Im Allgemeinen war die Häufigkeit des Vorkommens jeglicher Arten unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Anzahl an Injektionen

Anzahl verabreichter Injektionen im Zeitraum zwischen Studienbeginn und Woche 52

Zwischen Woche 0 und 52 der Behandlung betrug die geplante Exposition gegenüber VEGF Trap-Eye im Studienauge 2mg monatlich (2Q4; 13 Injektionen, 26mg/Jahr), 2mg alle zwei Monate nach 3 monatlichen Initialdosen (2Q8; 8 Injektionen; 16mg/Jahr) oder 0,5mg monatlich (0,5Q4; 13 Injektionen; 6,5mg/Jahr). Die geplante Exposition gegenüber Ranibizumab betrug 0,5mg monatlich (RQ4; 13 Injektionen, 6,5mg/Jahr).

Die mittlere Zahl verabreichter Injektionen war zwischen den monatlichen Dosierungsregimes ähnlich (12,3 Injektionen in der RQ4-, 12,3 Injektionen in der 2Q4- und 12,2 Injektionen in der 0,5Q4-Gruppe) und etwa halb so hoch in der 2Q8-Gruppe: 7,5 Injektionen. Die mittlere Gesamtexposition betrug 6,08mg (RQ4), 24,62mg (2Q4), 6,08mg (0,5Q4) und 14,93mg (2Q8) über eine durchschnittliche Zeitdauer von 347 bis 353 Tagen.

Anzahl verabreichter Injektionen im Zeitraum zwischen Studienbeginn und Woche 96

Die in den Studien VIEW 1 und 2 im Studienzeitraum zwischen Studienbeginn und Woche 96 verabreichten Injektionszahlen entsprechen denjenigen aus den Einzelstudien: Die Exposition der monatlich behandelten Patienten war ähnlich (Ranibizumab, 0,5Q4 oder 2Q4), wobei in der 2Q4-Gruppe ein leichter Trend zu weniger Injektionen bestand (Mittelwert: $16,0 \pm 3,2$ Injektionen vs. $16,2 \pm 4,0$ Injektionen [0,5Q4] und $16,5 \pm 3,7$ Injektionen [RQ4]). In der 2Q8-Gruppe wurden sogar deutlich weniger (aktive) Injektionen verabreicht ($11,2 \pm 2,9$ Injektionen).

Zusammenfassung

Insgesamt konnten weder in den Einzelstudien noch in der integrierten Analyse klinisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden. Bei den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten konnte keine Dosis-Wirkungsbeziehung festgestellt werden. Das Sicherheitsprofil von VEGF Trap-Eye über 96 Wochen entsprach dem Sicherheitsprofil von Ranibizumab. In Bezug auf die Sicherheit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Seitens BAYER wurde, wie beschrieben, nach Feststellen der Abweichung des aktuellen Ranibizumab-Labels zu dem in den Aflibercept Zulassungsstudien untersuchten Anwendungsschema ein indirekter Vergleich zum Nachweis des Zusatznutzens angestrebt. Allerdings konnte kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt werden, da es keine Studien von Ranibizumab mit einem Anwendungsschema gemäß Fachinformation gibt.

Die Geschäftsstelle des G-BA hat im Beratungsgespräch darauf verwiesen, „dass der komplexe Sachverhalt von vorhandener Studienlage und nicht kongruentem Zulassungstext durchaus bekannt ist, sich hierbei jedoch über die Bindungswirkung der Zulassung nicht hinweggesetzt werden kann“, der „G-BA ... nur berechtigt und verpflichtet [ist], die Studien zu berücksichtigen, die Relevanz für den zulassungsgemäßen Einsatz ... haben“ und dass „sollte keine Studie der Evidenzstufe I identifizierbar sein, in der das in der Zulassung angegebene Dosierungsschema zur Anwendung kam, ... auf die best verfügbare Evidenz zurückzugreifen“ ist (10).

Die einzig vorliegende und damit die best verfügbare Evidenz ist die Modellierung der aktuellen Posologie von Ranibizumab durch die EMA (11), die ihrerseits auf sechs abgeschlossenen randomisiert kontrollierten Ranibizumab-Studien beruht. Allerdings finden sich im Bewertungsbericht der EMA zu Ranibizumab auch weitere, formal relevante Feststellungen, die im Rahmen eines deskriptiven indirekten Vergleichs auf einen „nicht quantifizierbaren“ Zusatznutzen von Aflibercept hinweisen.

Auf Basis der in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aflibercept im zugelassenen Anwendungsschema und den tabellarischen Auswertungen und Simulationsergebnissen der EMA zu Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema soll deshalb hier ein deskriptiver Vergleich² durchgeführt werden, auch wenn das Verzerrungspotenzial dieses ‚indirekten‘ Vergleichs – wie schon die diesem Vergleich zugrundeliegende Bewertung der EMA – als hoch einzuschätzen ist. BAYER hält diese Darstellung dennoch für adäquat, weil sie auf der einzig verfügbaren Evidenz und den Bewertungen und Entscheidungen der Zulassungsbehörde beruht³:

- (1) Wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt, wird Aflibercept im ersten Jahr pro Patient genau 7 Mal injiziert.

$$n_A = 7,0$$

² Benutzte Abkürzungen: A=Aflibercept, I=Interventionsrisiko, I=Intervention, K=Komplikationsrisiko, mon=monatlich, N=Nutzen, n=Anzahl der Injektionen, P=Produktorisiko, prn=bedarfsorientiertes (früheres) Label, R=Ranibizumab, S=Schaden, ttt=stabilitätsbasiertes (aktuelles) Label

³ Es sei hier auch darauf hingewiesen, dass die EMA im Bericht zur neuen Posologie von Ranibizumab durchgängig eine Auswertung auf Monatsbasis durchführt.

- (2) Wie in Abschnitt 4.3.1 dargestellt, ist der Nutzen hinsichtlich Patientenrelevanter Endpunkte von Aflibercept äquivalent dem von Ranibizumab-monatlich.

$$N_A = N_{R_{\text{mon}}}$$

- (3) Wie im CHMP-Assessment berechnet, wird Ranibizumab-stabilitätsbasiert im ersten Jahr pro Patient durchschnittlich 8,4 Mal injiziert.

$$n_{R_{\text{ttt}}} = 8,4$$

- (4) ... und wurde bedarfsorientiert im ersten Jahr pro Patient durchschnittlich 6,4 Mal injiziert.

$$n_{R_{\text{prn}}} = 6,4$$

- (5) Wie im CHMP-Assessment dargestellt, besteht durch einen die zusätzlichen Injektionsrisiken überwiegenden Wirksamkeitsvorteil für das stabilitätsbasierte Anwendungsschema insgesamt ein besseres Nutzen-Schaden-Verhältnis als das bedarfsorientierte Anwendungsschema.

$$\frac{N_{R_{\text{ttt}}}}{S_{R_{\text{ttt}}}} > \frac{N_{R_{\text{prn}}}}{S_{R_{\text{prn}}}}$$

- (6) Wie in Abschnitt 4.3.1 dargestellt, hatte Aflibercept in den VIEW-Studien hinsichtlich okularer und nicht-okularer Nebenwirkungen ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie Ranibizumab-monatlich.

$$P_A = P_{R_{\text{mon}}}$$

- (7) Wie in Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2 dargestellt und von der Zulassungsbehörde EMA bestätigt (12), besteht das Schadensrisiko der intravitrealen Verabreichung von VEGF-Hemmern aus der Summe von Interventionsbedingtem Produkt-unabhängigem okularem Komplikationsrisiko sowie okularem und nicht-okularem Produktrisiko.

$$S = K + P$$

- (8) Wie in Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2 dargestellt, ist die Relevanz von Produktbedingten okularen und nicht-okularen Nebenwirkungen in den zugelassenen Anwendungsfrequenzen über alle VEGF-Hemmer hinweg einheitlich zu vernachlässigen ...

$$P \approx 0$$

(9) = (7) + (8) ... so dass das Schadensrisiko im Wesentlichen dem Komplikationsrisiko entspricht.

$$K \approx S$$

(10) Wie in Abschnitt 4.2 und 4.3.2 dargestellt, sieht die EMA einen inversen Zusammenhang zwischen Häufigkeit der Injektionen und der Patientensicherheit und -bequemlichkeit. Wie von BAYER in Abschnitt 4.3.2.3 erläutert, sehen auch Vertreter des deutschen MDK und der deutschen Cochrane Institutes einen linearen Zusammenhang zwischen Häufigkeit intravitrealer Injektionen und dem Auftreten okularer Nebenwirkungen (13) ...

$$K_n = K_I \times n$$

(11) = (9) + (10) ... und dass damit das Schadensrisiko eines VEGF-Hemmers im Wesentlichen von der Häufigkeit der Injektionen abhängt.

$$S_n = S_I \times n$$

Grafisch lässt sich dieser Zusammenhang wie in Abbildung 4-3 gezeigt darstellen.

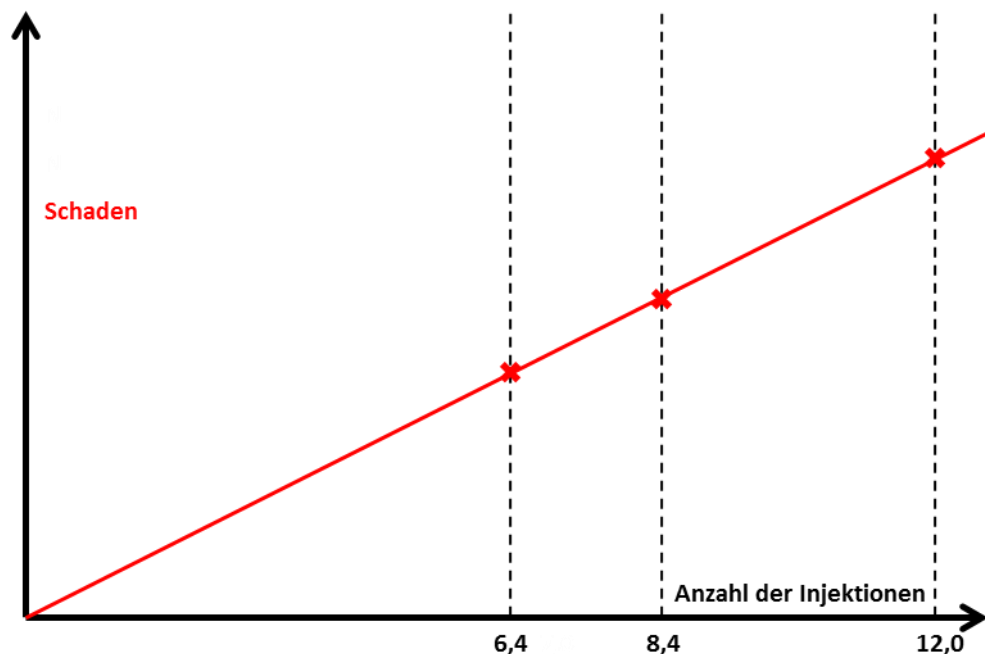


Abbildung 4-3: Zusammenhang zwischen Anzahl der Injektionen und Schadensrisiko auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde

(12) = (5) Ausgehend von der Feststellung, dass das Nutzen-Schaden-Profil von Ranibizumab-stabilitätsbasiert besser als bedarfsorientiert ist ...

$$\frac{N_{R_{ttt}}}{S_{R_{ttt}}} > \frac{N_{R_{prn}}}{S_{R_{prn}}}$$

... was grafisch einem Nutzen-, ‚Punkt‘ für 8,4 Ranibizumab-Injektionen oberhalb der aus dem ‚Null‘-Punkt und dem Nutzen-, ‚Punkt‘ für 6,4 Injektionen proportionalen Fortsetzung entspricht (siehe Abbildung 4-4)...

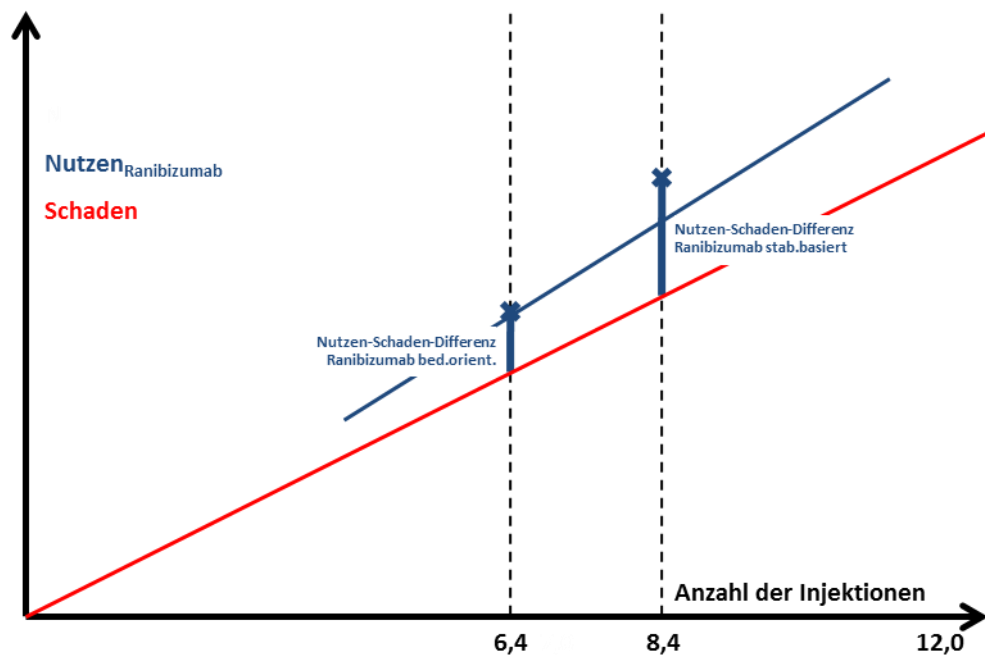


Abbildung 4-4: Zusammenhang des Nutzen-Schaden-Verhältnisses^a des stabilitätsbasierten Ranibizumab im Vergleich zum bedarfsorientierten Schema auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde
(^a in der Grafik vereinfachend als Differenz dargestellt)

(13) = (12) ... ergibt sich über die Umformung in ...

$$\frac{N_{R_{ttt}}}{N_{R_{prn}}} > \frac{S_{R_{ttt}}}{S_{R_{prn}}}$$

(14) = (13) ... das Einsetzen der Injektionszahlen ...

$$\frac{N_{R_{ttt}}}{N_{R_{prn}}} > \frac{8,4 \times S_I}{6,4 \times S_I}$$

(15) =(14) ... und die mathematische Auflösung ...

$$\frac{N_{R_{ttt}}}{N_{R_{prn}}} > 1,3125$$

(16) = (15) ... ein Zusatznutzen von Ranibizumab-stabilitätsbasiert von über 30 Prozent.

$$N_{R_{ttt}} > 1,3125 \times N_{R_{prn}}$$

Im Bewertungsbericht der EMA wird an mehreren Stellen ausgeführt, dass Patienten im stabilitätsbasierten Behandlungsregime gegenüber durchgehend monatlichen Injektionen ein Nutzen vorenthalten wird:

- Hinsichtlich des Kriteriums „Aussetzen der Injektionen“ führt die EMA aus: „Thus, for the majority of patients, treatment interruption does not result in immediate instability and monthly treatment is not required in all patients. The CHMP acknowledged that the majority of patients that reach stability do not need continued monthly treatment“. Konkret würde eine Gruppe von über 20% der Patienten einen stabilen Visus behalten haben, wenn mit Erreichen des Stabilitätskriteriums die monatlichen Injektionen fortgesetzt worden wären. Bei dieser Gruppe ist damit unter einer TTT-Behandlung eine schlechtere Wirksamkeit zu erwarten als wenn diese Gruppe weiter monatliche Injektionen erhalten würde.
- Hinsichtlich des Kriteriums „Wiederbeginn der Injektionen“ führt die EMA aus: „It was noted that the range (max-min) in SUSTAIN and EXCITE studies was large, i.e. some subjects with a stable VA actually gained 14 to 19 letters“, wenn die Injektionen trotz Nichtverlassen der 3-Buchstaben-Verlust-Schwelle wieder begonnen worden wäre. Daraus ergibt sich, dass auch diesbezüglich einige Patienten die ihnen individuell möglichen Behandlungserfolge aufgrund eines fehlenden fixen Wiederbeginns der Injektionen bzw. fehlender kontinuierlicher monatlicher Injektionen, nicht erreichen.
- Schließlich bestehen in der gemeinsamen Wahrnehmung von NOVARTIS und EMA auch hinsichtlich eines alleine Visus-basierten Reinjektionsansatzes Bedenken: „In addition, in the SUSTAIN study, a subgroup analyses based on retreatment based on VA or an increased oedema indicated that the subjects that were re-treated due to an increased oedema had better VA outcome. Although this analysis was confounded, ... the analyses indicate that re-treatment based on VA may not be optimal.“ In einer ergänzenden Studie soll deshalb der Nutzen eines OCT-basierten Reinjektionsansatzes untersucht werden. NOVARTIS hält die bisherigen Erfahrungen eines OCT-Einsatzes schon für so überzeugend, „dass die Ärzte ermutigt werden, zusätzliche morphologische Reinjektionskriterien zu benutzen („[The new posology] encourages the additional use of diagnostic procedures like OCT.“). Diese Unsicherheit des richtigen Reinjektionsansatzes im Behandlungsschema spricht insgesamt ebenfalls für ein weniger wahrscheinliches Erreichen der mit durchgehend monatlichen Injektionen nachgewiesenen Wirksamkeit.

- (17) Hieraus ergibt sich, dass der Nutzen von Ranibizumab-stabilitätsbasiert den von Ranibizumab-monatlich nicht erreicht.

$$N_{R_{ttt}} < N_{R_{mon}}$$

... was sich grafisch durch einen konkaven, von 6,4 bis 8,4 Injektionen stärker zunehmenden und dann bis 12 Injektionen zunehmend grenzwertigem Nutzenverlauf darstellen lässt (siehe Abbildung 4-5).

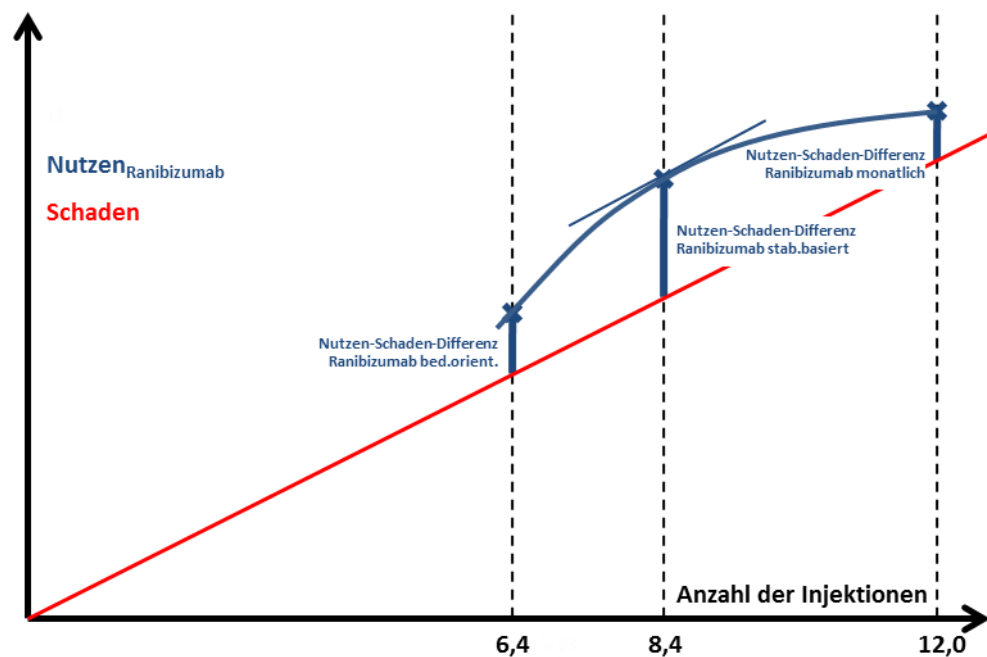


Abbildung 4-5: Zusammenhang des Nutzen-Schaden-Verhältnisses^a des stabilitätsbasierten Ranibizumab im Vergleich zum bedarfsorientierten und zum monatlichen Schema auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde (^a in der Grafik vereinfachend als Differenz dargestellt)

- (18) Gleichzeitig ergibt sich aus der Entscheidung der EMA aber auch, dass das Nutzen-Schaden-Profil von Ranibizumab-stabilitätsbasiert dennoch weiterhin als besser angesehen wird als das von Ranibizumab-monatlich.

$$\frac{N_{R_{ttt}}}{S_{R_{ttt}}} > \frac{N_{R_{mon}}}{S_{R_{mon}}}$$

- (19) = (2) Hingegen ergibt sich aus der Non-Inferiorität und klinisch äquivalenter Wirksamkeit von Aflibercept gegenüber Ranibizumab-monatlich ...

$$N_{R_{mon}} = N_A$$

(20) = (17) + (19) ... in der Zusammenführung mit der Unterlegenheit von Ranibizumab-stabilitätsbasiert gegenüber Ranibizumab-monatlich

$$N_{R_{ttt}} < N_{R_{mon}} = N_A$$

(21) = (20) ... der zusammenfassende indirekte Vergleich eines Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber Ranibizumab-stabilitätsbasiert.

$$N_{R_{ttt}} < N_A$$

(22) = (3) + (11) Hinsichtlich Interventions-bedingter Risiken ergibt sich aus den obigen Prämissen von ...

$$S_{R_{ttt}} = 8,4 \times S_I$$

(23) = (1) + (11) ... und ...

$$S_A = 7,0 \times S_I$$

(24) = (22) + (23) ... ein Verhältnis von ...

$$\frac{S_{R_{ttt}}}{S_A} = \frac{8,4 \times S_I}{7,0 \times S_I}$$

(25) = (24) ... und durch die mathematischen Auflösung ...

$$\frac{S_{R_{ttt}}}{S_A} = 1,2$$

(26) = (25) ... ein 20 Prozent höheres Schadenpotenzial von Ranibizumab-stabilitätsbasiert gegenüber Aflibercept.

$$S_{R_{ttt}} = 1,2 \times S_A$$

(27) = (21) + (26) Hieraus ergibt sich zusammenfassend, dass Aflibercept durch einen Zusatznutzen (in nicht quantifizierbarer Ausprägung) und ein reduziertes Schadenspotenzial ...

$$\frac{N_A}{1,2 \times S_A} > \frac{N_{R_{ttt}}}{S_{R_{ttt}}}$$

(28) = (27) ... insgesamt mindestens von etwa 9% besseres Nutzen-Schaden-Profil als Ranibizumab-stabilitätsbasiert hat.

$$\frac{N_A}{S_A} > 1,2 \times \frac{N_{R_{ttt}}}{S_{R_{ttt}}}$$

(29)=(1)+(4)+(11) Für Aflibercept besteht gegenüber Ranibizumab-bedarfsorientiert zwar ein leicht erhöhtes Schadenspotenzial in Höhe von weniger als 9 Prozent ...

$$\frac{S_A}{S_{R_{prn}}} = \frac{7,0 \times S_I}{6,4 \times S_I} = 1,09375$$

(30) = (16) + (21) ... hingegen durch einen über 30-prozentigen Nutzenvorteil ...

$$N_A > N_{R_{ttt}} > 1,3125 \times N_{R_{prn}}$$

(31) = (30) ... insgesamt durch Zusammenführen beider Verhältnisse ...

$$\frac{N_A}{S_A} > \frac{1,3125 \times N_{R_{prn}}}{1,09375 \times S_{R_{prn}}}$$

(32) = (31) ... ebenfalls ein insgesamt über 20% besseres Nutzen-Schaden-Profil ...

$$\frac{N_A}{S_A} > 1,2 \times \frac{N_{R_{prn}}}{S_{R_{prn}}}$$

... das sich grafisch wie in Abbildung 4-6 darstellen lässt.

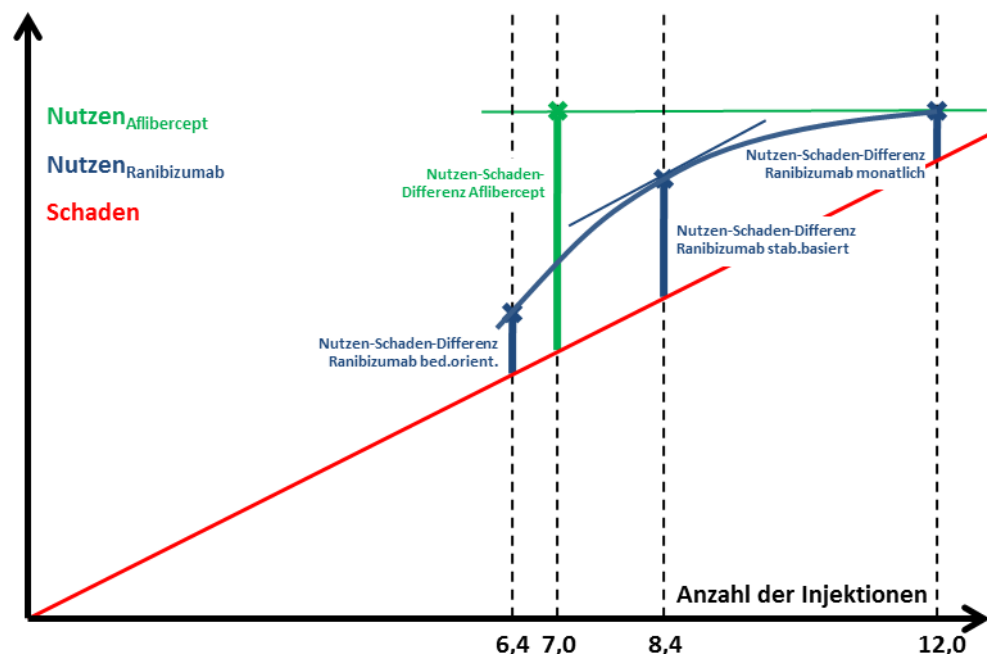


Abbildung 4-6: Vergleichende grafische Darstellung des Nutzens, Schadens und Nutzen-Schaden-Verhältnisses von Aflibercept und Ranibizumab auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde
(^a in der Grafik vereinfachend als Differenz dargestellt)

Ergänzend zu den im bisherigen Vergleich berücksichtigten Auswertungen der EMA zum „Aussetzen der Injektionen“ und „Wiederbeginn der Injektionen“ im stabilitätsbasierten Ranibizumab-Anwendungsschema, soll abschließend auch ein statistischer Vergleich der Auswertung zu „Beginn der Injektionen“ erfolgen.

(33) Aus Tabelle 4-4 ergibt sich über die drei ausgewerteten Studien hinweg, dass unter monatlichen Ranibizumab-Injektionen ...

... bis zum 3. Monat ...

$$\frac{55 + 89 + 21}{280 + 478 + 110} = \frac{165}{868} = 19,01\%$$

... bis zum 6. Monat ...

$$\frac{133 + 248 + 61}{280 + 478 + 110} = \frac{442}{868} = 50,92\%$$

... und bis zum 12. Monat ...

$$\frac{206 + 381 + 88}{280 + 478 + 110} = \frac{675}{868} = 77,76\%$$

... der Patienten das Kriterium der Visusstabilität erreicht haben.

(34) = (33) Grafisch aufgetragen sieht die Verteilung wie folgt aus (Abbildung 4-7):

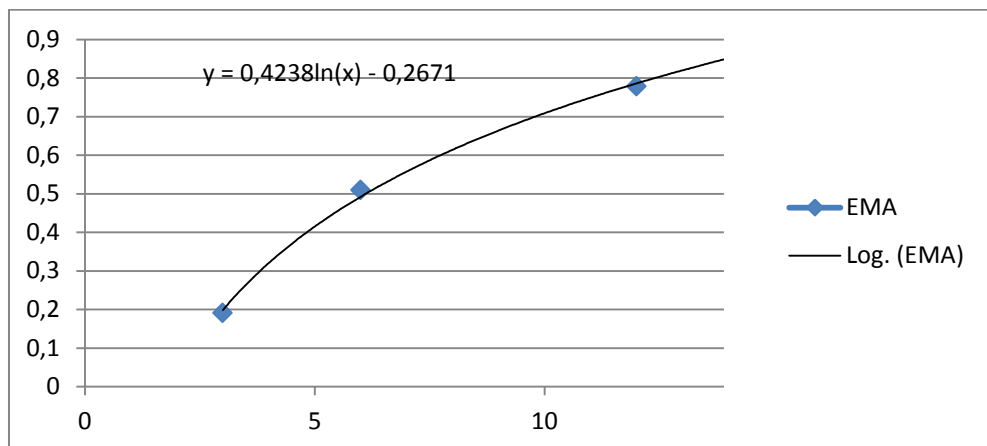


Abbildung 4-7: Anteil von Patienten, die bei monatlicher Dosierung von Ranibizumab im jeweiligen Monat das Stabilitätskriterium erstmals erreicht haben

(35) = (34) und ergibt konservativ die folgende logarithmische Formel:

$$\text{Anteil visusstabiler Patienten} = 0,4238 \ln(\text{Monat}) - 0,2671$$

(36) = (35) Hieraus ergibt sich für eine Patientenpopulation von 100 Patienten, dass durchschnittlich 728,02 Injektionen im ersten Jahr erforderlich sind, um mit Ranibizumab eine erstmalige Visusstabilität zu erreichen.

Tabelle 4-4: Vergleich des Nutzens von 700 Injektionen bei 100 Patienten

Monat, in dem erstmalig das Stabilitätskriterium erreicht wurde	Anteil stabiler Patienten entsprechend EMA Simulation	Anteil stabiler Patienten interpoliert entsprechend (35)	Anteil Patienten, die im betreffenden Monat stabil geworden sind	Anzahl der Injektionen, die für eine Patientenpopulation von 100 stabilen Patienten erforderlich ist
3	19,01%	19,85%	19,85%	59,55
4		32,04%	12,19%	48,77
5		41,50%	9,46%	47,28
6	50,92%	49,22%	7,73%	46,36
7		55,76%	6,53%	45,73
8		61,42%	5,66%	45,27
9		66,41%	4,99%	44,92
10		70,87%	4,47%	44,65
11		74,91%	4,04%	44,43
12	77,76%	78,60%	3,69%	44,25
>12*			21,40%	256,80
Summe				728,02

* Für Patienten, die nach 12 Monaten noch keine Visusstabilität erreicht haben, wird vereinfachend und die Gesamtzahl notwendiger Injektionen unterschätzend eine Visusstabilität zum 12. Monat angenommen

Mit Aflibercept werden bei 100 Patienten mit weniger, nämlich mit 700 Injektionen im ersten Jahr nicht nur ein Visusgewinn bis zum erstmaligen Erreichen der Visusstabilität erreicht, sondern auch eine bis ans Ende des ersten Jahres reichende dauerhafte Visusstabilisierung. Auch dies bestätigt im deskriptiven indirekten Vergleich den Zusatznutzen von Aflibercept.

Insgesamt ergibt sich hierüber mehrfach, dass die EMA in ihrer Bewertung die Auffassung vertritt, dass Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung der monatlichen Anwendung in der Wirksamkeit unterlegen ist. Bei gleichwertiger Wirksamkeit von Aflibercept mit der monatlichen Anwendung von Ranibizumab ergeben sich hieraus für Aflibercept ein höherer Nutzen und ein besseres Nutzen-Schaden-Verhältnis als Ranibizumab in seinem zugelassenen, auf Visus-stabilisierung basierenden Behandlungsschema.

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.

Fragestellung

Im Folgenden müsste belegt werden, dass VEGF Trap-Eye in der Anwendung nach Fachinformation, d. h. 2mg verabreicht alle zwei Monate (nach initial drei Injektionen im monatlichen Abstand)⁴, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Ranibizumab, in der Anwendung nach Fachinformation, d. h. monatliches TTT-Schema in der derzeitigen Posologie der europäischen Zulassung (3), einen Zusatznutzen hat. Da es für Ranibizumab keine Studien gibt, die eine Quantifizierung des Ranibizumab Nutzens nach dem aktuellen Ranibizumab EMA-Label erlauben und somit auch BAYER keinen weder direkten noch indirekten Vergleich auf Basis der Studien mit der ZVT Ranibizumab nach aktuellem EMA-Label machen kann, kann BAYER auf der Basis der vorhandenen Evidenz lediglich einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beantragen.

Hierzu sollte das zur Zulassung von VEGF Trap-Eye führende Studienprogramm und die einzig verfügbare (unveröffentlichte) Evidenz zur ZVT nach aktuellem EMA-Label (s. Abschnitt 4.3.2.3) zusammen mit herangezogen werden. Mit dem zur Zulassung von VEGF

⁴ Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Eylea kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. In diesem Fall sollte das Kontrollintervall durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein, als das Injektionsintervall.

Trap-Eye führenden Studienprogramm sollte der Nachweis geführt werden, dass intravitreal verabreichtes VEGF Trap-Eye in den drei verschiedenen Dosisregimes

1. VEGF Trap-Eye 2mg verabreicht alle zwei Monate nach initial 3 monatlichen Dosen (2Q8),
2. VEGF Trap-Eye 2mg verabreicht monatlich (2Q4),
3. VEGF Trap-Eye 0,5mg verabreicht monatlich (0,5Q4)

gegenüber der Vergleichstherapie Ranibizumab 0,5mg monatlich verabreicht (RQ4)

- hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte, einschließlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie den unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit allen angiographischen Subtypen einer AMD, nicht unterlegen und klinisch äquivalent ist und
- durch eine – im Anschluss an die 3-monatige Loadingphase – Reduzierung der Injektionsfrequenz einen patientenrelevanten Zusatznutzen durch die kumulative Reduzierung der mit jeder intravitrealen Injektion verbundenen, potentiell zur Erblindung führenden okularen Nebenwirkungen und durch die kumulative Reduzierung theoretisch möglicher systemischer Nebenwirkungen bzw. Risiken besitzt (s. Abschnitt 4.3.2.3 und 4.4.2).

Der Fokus der Forschungsfrage(n) liegt dabei auf den folgenden **PICO**-Kriterien (14):

- **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?

Die Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA im Beratungsgespräch vom 15.02.2012 bestätigt (10).

Patientenpopulation

Aflibercept ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) indiziert (15).

Intervention

VEGF Trap-Eye wird mit einer Dosis von 2mg pro intravitrealer Injektion verabreicht (15). Die Behandlung mit VEGF Trap-Eye wird mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Eine Kontrolle zwischen den Injektionen ist nicht notwendig.

Nach den ersten 12 Behandlungsmonaten werden VEGF Trap-Eye-Injektionen für die Langzeittherapie weiterhin alle 2 Monate empfohlen. Basierend auf dem visuellen und anatomischen Behandlungsverlauf kann das Therapieintervall verlängert werden. In diesem Fall sollte das Kontrollintervall durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein, als das Injektionsintervall.

Vergleichsintervention

Ranibizumab ist in Deutschland das Mittel der ersten Wahl bei den zur Behandlung einer neovaskulären AMD zugelassenen Medikamenten (16) und wurde vom G-BA im Beratungsgespräch mit Bayer am 15.02.2012 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt.

Gemäß des europäischen Zulassungstextes sollen Injektionen monatlich erfolgen und solange fortgesetzt werden, bis der maximale Visus erreicht ist, d. h. wenn der Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab an drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (3, 9, 11). Anschließend sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Die Behandlung wird wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer feuchten AMD festgestellt wird. Dann sollten monatliche Injektionen verabreicht werden, bis der Visus erneut an drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (dies setzt mindestens zwei Injektionen voraus).

Outcomes

Primärer patientenrelevanter Endpunkt

- Anteil der Patienten mit Erhalt der Sehkraft, wobei „Erhalt der Sehkraft“ als ein Verlust von weniger als 15 Buchstaben auf der ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)-Tafel im Vergleich zum Ausgangswert definiert ist (d. h. Verhinderung eines mittleren Sehverlusts).

Sekundäre patientenrelevante Endpunkte

- Mittlere Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (*best corrected visual acuity*, BCVA) gemessen mittels ETDRS-Buchstabenscore im Vergleich zum Ausgangswert.
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehkraft von mindestens 15 Buchstaben.
- Mittlere Veränderung des Gesamtscores im NEI VFQ-25 (*National eye institute 25-item visual function questionnaire*).
- Mittlere Veränderung der CNV-Fläche im Vergleich zum Ausgangswert.

Weitere explorative patientenrelevante Endpunkte

- Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit wiederholter IVT-Injektionen von VEGF Trap-Eye bei Patienten mit allen Subtypen einer neovaskulären AMD.
- Beurteilung der Wirksamkeit wiederholter IVT-Injektionen von VEGF Trap-Eye auf die Sehkraft-assoziierte Lebensqualität (*Quality of Life*, QoL), quantifiziert mittels des NEI VFQ-25-Fragebogens, bei Patienten mit allen Subtypen einer neovaskulären AMD.
- Beschreibung der systemischen Exposition gegenüber der Studienmedikation.

Patientenrelevante Sicherheitsendpunkte

- Anzahl an Injektionen pro Patient (bis Woche 52/96)

Die komplette Liste der patientenrelevanten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.2. Die Auswahl der Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.2 begründet.

Evidenzstufe

Die Nachweise und die Bewertungen zu der oben genannten Fragestellung sollen, soweit verfügbar, auf Grundlage von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs; Evidenzstufe Ib) vorgenommen werden.

Hierzu wurden für das zu bewertende Arzneimittel VEGF Trap-Eye parallel zwei multizentrische, doppelblinde und aktiv-kontrollierte Phase III-Studien zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit wiederholter Dosierungen von intravitreal verabreichtem VEGF Trap-Eye bei Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) durchgeführt, die sogenannten VIEW (*VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD*)-Studien 1 und 2.

Die Studien VIEW 1 und 2 waren angelegt,

- eine gleiche Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit (non-inferiority) von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab monatlich und
- die Anzahl an Injektionen nach der Initialbehandlungsphase (initial drei Injektionen im monatlichen Abstand) zu reduzieren ohne dabei an Wirksamkeit zu verlieren (s. Abschnitt 4.3)

nachzuweisen.

Der in den VIEW-Studien untersuchte Kontrollarm entsprach dem der Ranibizumab-Zulassungsstudien und dem in verschiedenen nicht-europäischen Ländern zugelassenen Anwendungsschema. Das Studiendesign mit festen Behandlungsintervallen in der primären Studienphase (Woche 0-52) erlaubt den Wirksamkeitsvergleich gegen das wirksamste, monatliche Ranibizumab-Anwendungsschema (s. Abschnitt 3.2 und (4) und wurde deshalb so mit der EMA abgestimmt.

Auswirkungen der Besonderheiten des Anwendungsschemas der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die nachfolgende Informationsbeschaffung

Wie in Abschnitt 3.2 beschrieben, wurde Ranibizumab in Europa – trotz Zulassungsstudien mit ausschließlich monatlichen Injektionen – in sogenannten „bedarforientierten“ Anwendungsschemata zugelassen. Keines der beiden Anwendungsschemata, weder das ursprünglich in Europa zugelassene noch das geänderte und aktuelle gültige EMA-Label für Ranibizumab, basiert auf randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sondern jeweils auf mathematischen Modellen und Simulationen (11), siehe auch entsprechende Recherche Abschnitt 4.2.2).

Gemäß den formalen Anforderungen des G-BA ist das zu bewertende Arzneimittel VEGF Trap-Eye nach aktuellem Anwendungsschema mit der zweckmäßigen Therapie, Ranibizumab, nach aktuellem Anwendungsschema zu vergleichen. Das VEGF Trap-Eye-Zulassungsstudienprogramm (zwei Phase III-Studien) ist für diesen Nachweis formal nicht geeignet, obwohl hier ein direkter Vergleich beider Substanzen mit höchster Evidenz (Meta-Analyse) vorliegt und dieser Vergleich gegen das in den Ranibizumab-Zulassungsstudien (5-7) angewendete und noch heute als wirksamstes angesehenes Anwendungsschema durchgeführt wurde (s. Abschnitt 3.2).

Auf diesen Umstand hat BAYER den G-BA bereits im Beratungsgespräch am 15.02.2012 hingewiesen und um eine Lösung gebeten. BAYER hat verschiedene Optionen zur Lösung des Problems vorgeschlagen. Diese wurden vom G-BA aus formalen Gründen abgelehnt. Seitens der Geschäftsstelle des G-BA wurde vorgeschlagen, ggf. auf Näherungen zurückzugreifen oder zwei Szenarien vorzubereiten, jedes mit einem Modul 4, das die formalen Anforderungen erfüllt. Die Geschäftsstelle des G-BA konnte BAYER im Falle der Umsetzung dieser Empfehlung nicht garantieren, dass dieses Vorgehen zum Nachweis eines Zusatznutzens akzeptiert werde. Die Geschäftsstelle des G-BA hat im Beratungsgespräch darauf verwiesen, „dass der komplexe Sachverhalt von vorhandener Studienlage und nicht kongruentem Zulassungstext durchaus bekannt ist, sich hierbei jedoch über die Bindungswirkung der Zulassung nicht hinweggesetzt werden kann“, der „G-BA ... nur berechtigt und verpflichtet [ist], die Studien zu berücksichtigen, die Relevanz für den zulassungsgemäßen Einsatz ... haben“ und dass „sollte keine Studie der Evidenzstufe I identifizierbar sein, in der das in der Zulassung angegebene Dosierungsschema zur Anwendung kam, ... auf die best verfügbare Evidenz zurückzugreifen“ ist (10). Die einzig vorliegende und damit die best verfügbare Evidenz (Evidenzstufe V) ist die Modellierung der aktuellen Posologie von Ranibizumab durch die EMA (11), die ihrerseits auf sechs abgeschlossenen randomisiert kontrollierten Ranibizumab-Studien beruht. BAYER hält diese Darstellung für einen deskriptiven indirekten Vergleich mit Ranibizumab nach aktuellem Label für adäquat, weil sie auf der einzig verfügbaren Evidenz und den Bewertungen und Entscheidungen der Zulassungsbehörde beruht.

Es ist nicht BAYER anzulasten, dass für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine Studie vorliegt, die dem zugelassenen Anwendungsschema entspricht. Dies gilt insbesondere im Hinblick darauf, dass BAYER frühzeitig eine Abstimmung mit dem G-BA initiiert hat und ein mit dem G-BA abgestimmtes Vorgehen umgesetzt hätte, wenn BAYER eine ausreichende Sicherheit der formalen Akzeptanz zugesichert worden wäre. Da diese nicht zugesichert werden konnte, hat BAYER dieses Dossier unter Beachtung aller formalen Vorgaben in einem dreistufigen Verfahren (Ausschluss von Ranibizumab-Studien im zugelassenen Anwendungsschema, Darstellung der best verfügbaren Evidenz von Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema und Darstellung der Evidenz zu Aflibercept) erstellt. BAYER möchte damit seiner Pflicht als Hersteller Folge leisten, im vorliegenden Nutzendossier den derzeitigen Studienstand und die bestmögliche Datenlage nach bestem Wissen und Gewissen und entsprechend der formalen Anforderungen abzubilden.

1. Ausschluss des Vorliegens von Ranibizumab-Studien im zugelassenen Anwendungsschema

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

1. Bibliographische Literaturrecherche nach Studien zu Aflibercept gemäß der Anforderung aus Abschnitt 4.2.3.2, weil Aflibercept in den USA bereits mehr als 12 Monate zugelassen ist (siehe Abschnitt 2.2, 2.2.3) und
2. bibliographische Literaturrecherche nach Studien zu Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema, um gemäß der Anforderung aus Abschnitt 4.2.5.6 (möglicherweise doch) einen indirekten Vergleich durchführen zu können.

Da umfangreiche formale Recherchen (s. Abschnitt 4.3.1.1) auch zum relevanten Zeitpunkt (d. h. maximal 3 Monate vor Abgabe des Dossiers) weder Studien mit direktem Vergleich dieser Substanzen in ihren jeweiligen zugelassenen Anwendungsschemata noch Studien jeglicher Evidenzstufe mit zugelassenen Anwendungsschema für Ranibizumab ergaben, ist weder ein direkter noch indirekter Vergleich möglich.

2. Darstellung der „Evidenz“, auf der das zugelassene Anwendungsschema von Ranibizumab derzeit basiert

Gemäß § 5.3 der G-BA Verfahrensordnung können mit besonderer Begründung des pharmazeutischen Unternehmers Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufen eingereicht werden, insofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien mit höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Da dieser Fall hier offensichtlich gegeben ist, möchte BAYER erneut auf die Ergebnisse des Beratungsgesprächs vom 15.02.2012 verweisen und zwar auf die folgenden Ausführungen vom G-BA: „sollte keine Studie der Evidenzstufe I identifizierbar sein, in der das in der Zulassung angegebene Dosierungsschema zur Anwendung kam, ... auf die best verfügbare Evidenz zurückzugreifen“ ist (10).

Da gemäß § 7 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung die Bewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf, hat BAYER die entsprechenden (unveröffentlichten) Daten zu Ranibizumab bei der Zulassungsbehörde angefordert (11). Diese werden in Abschnitt 4.3.2.3 zusammenfassend dargestellt, und BAYER beantragt hiermit die Anerkennung als die bestverfügbare Evidenz.

Da die Modellierungen im EMA Variation Assessment-Report hinsichtlich der Wirksamkeit von Ranibizumab keine validen absoluten Werte enthalten, lässt sich auch mit dieser best verfügbaren Evidenz kein sauberer indirekter Vergleich bezüglich patientenrelevanter Endpunkte konstruieren. Allerdings ist das Assessment hinsichtlich der Anzahl der erforderlichen Ranibizumab-Injektionen im ersten Jahr so konkret, dass diese Zahl in genau dieser Höhe als Grundlage der Nutzen- und Kosten-Darstellungen dienen kann (und muss).

Ergänzend möchte BAYER auf die Feststellung der Zulassungsbehörde, dass jede einzelne intravitreale Injektion das Risiko für alle okularen Nebenwirkungen erhöht, hinweisen (12). Basierend auf dieser Feststellung der Zulassungsbehörde stellen äquivalente Ergebnisse bei allen o. g. Endpunkten bei gleichzeitig insgesamt deutlicher Reduzierung der Anzahl der notwendigen intravitrealen Injektionen einen patientenrelevanten Zusatznutzen dar und zwar durch die kumulativ deutliche Reduzierung der injektionsbedingten und systemischen Nebenwirkungen (s. Abschnitt 3.2, s. Abschnitt 4.3.2.3.3, s. Abschnitt 4.4.2).

3. Darstellung der Ergebnisse der VEGF Trap-Eye Zulassungsstudien

Auch wenn – wie oben erläutert – die VIEW-Zulassungsstudien (VIEW 1 und 2) in diesem Fall nicht den formal geforderten Bedingungen zur Darstellung des Zusatznutzens zu Aflibercept entsprechen, werden in den folgenden Abschnitten in Modul 4 dennoch ausführlich die Methodik und Ergebnisse dieser Studien dargestellt sowie die Aussagekraft der Nachweise bewertet.

Damit soll nachgewiesen werden, dass in der zugelassenen Dosierung Aflibercept die Substanz ist, die äquivalente bestmögliche funktionelle und morphologische Ergebnisse wie Ranibizumab monatlich erreicht, bei einer geringeren Anzahl von Injektionen (und damit kumulativ weniger injektionsbedingte Nebenwirkungen) sowohl im Vergleich zum morphologisch und funktionell wirksamsten monatlichen Ranibizumab Anwendungsschema (7 Aflibercept-Injektionen vs. 12 Injektionen Ranibizumab monatlich) als auch im Vergleich zum aktuellen Ranibizumab Anwendungsschema nach aktuellem EMA-Label (7 Aflibercept-Injektionen vs. 8,4 Injektionen Ranibizumab TTT). Außerdem wird dargestellt, dass im Gegensatz zu Ranibizumab nach aktuellem EMA-Label, bei Aflibercept nach aktuellem Label im ersten Jahr keine monatlichen Kontrollen, d. h. keine Kontrollen zwischen den zweimonatigen Aflibercept-Injektionen, erforderlich sind.

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 Recherchen für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept, sowie getrennt davon, eine Recherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab durchgeführt. Die Registerrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) wurde mit dem Ziel durchgeführt, Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich zu identifizieren.

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

Für beide Recherchen gelten die folgenden Einschlusskriterien:

Patientenpopulation (E1)

Die Patientenpopulation umfasst Erwachsene mit diagnostizierter neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD).

Endpunkte (E2)

Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens:

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studiendauer (E3)

Keine Einschränkungen.

Sprachen (E4)

Keine Einschränkungen.

Die folgenden Einschlusskriterien unterscheiden sich in den Recherchen für Aflibercept und Ranibizumab.

Intervention (E5)

Recherche für Aflibercept:

Die Intervention ist eine Therapie mit Aflibercept in der zugelassenen Dosierung und gemäß Anwendungsschema, wie in der Fachinformation angegeben (15).

Recherche für Ranibizumab:

Die Intervention ist eine Therapie mit Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung und gemäß Anwendungsschema, wie in der Fachinformation angegeben (9).

Vergleichstherapie (E6)

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

Studientypen (E7)

Für die Recherche zu Aflibercept wurde der Studientyp auf „randomisierte kontrollierte Studie“ (RCTs) als Studien höchster Evidenzstufe beschränkt, um somit das Verzerrungspotenzial auf Studienebene zum Nachweis des Zusatznutzens von Aflibercept soweit wie möglich einzuschränken. Da das aktuelle Aflibercept EMA-Label vollständig und alleine auf den VIEW-Zulassungsstudien basiert und diese Studien auch die höchste Evidenzstufe (Ia, Meta-Analyse) für die Wirksamkeit und Sicherheit von Aflibercept in der zugelassenen Dosierung liefern, ist der Einschluss von Studien mit niedrigerer Evidenz für einen eventuellen indirekten Vergleich mit Ranibizumab nach aktuellem EMA-Label in diesem Fall nicht sinnvoll.

Bei der Recherche zu Ranibizumab erfolgte hingegen keine Einschränkung bezüglich des Studientyps. Hiermit sollte gewährleistet werden, dass neben randomisierten kontrollierten Studien (RCT) auch nicht randomisierte vergleichende Studien (Vergleich mit Aflibercept) gefunden werden konnten. Begründet wird dieses Vorgehen damit, dass die Studienlage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) im Anwendungsschema entsprechend der deutschen Fachinformation bekanntermaßen limitiert ist (s. (10)) und gegebenenfalls auf Studien niedriger Evidenz (nicht randomisierte vergleichende Studien) zurückgegriffen werden müsste.

Doppelpublikationen ohne zusätzliche Informationen und zusammenfassende Publikationen werden nicht berücksichtigt.

Die zugrundegelegten und prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl relevanter Studien sind in der nachfolgenden Tabelle 4-5 zusammengestellt.

Tabelle 4-5: Übersicht der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienselektion

Kategorie	Prädefinierte Kriterien (Einschlusskriterien sofern nicht anders vermerkt)	Prädefinierte Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene mit der Diagnose einer feuchten altersbedingten Makuladegeneration	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer anderen Diagnose als einer feuchten altersbedingten Makuladegeneration • Patienten, die aufgrund ihrer altersbedingten Makuladegeneration bereits mit einer anderen Therapie behandelt wurden. • Schwangere • Kinder
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit 	Keine spezifischen Ausschlusskriterien
Intervention	Aflibercept in der zugelassenen Dosierung	Aflibercept in einer anderen als der zugelassenen Dosierung
	Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung	Ranibizumab in einer anderen als der zugelassenen Dosierung
Vergleichsintervention	Alle in klinischen Studien eingesetzten Vergleichsinterventionen	<ul style="list-style-type: none"> • Dosisfindungsstudien • Vergleichstherapien im Off-Label-Gebrauch
Studientyp	Aflibercept: RCT	<ul style="list-style-type: none"> • Tierexperimentelle Studien • Studien ohne Vergleichstherapie
	Ranibizumab: RCT und nicht randomisierte vergleichende Studien	

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 zwei Literatursuchen durchgeführt:

1. Bibliographische Literaturrecherche nach Studien zu Aflibercept gemäß der Anforderung aus 4.2.3.2, weil Aflibercept in den USA bereits mehr als 12 Monate zugelassen ist (siehe Abschnitt 2.2, 2.2.3) und
2. bibliographische Literaturrecherche nach Studien zu Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema, um Studien mit einem direkten Vergleich zu Aflibercept im zugelassenen Anwendungsschema zu identifizieren und falls solche Studien nicht vorliegen, um gemäß der Anforderung aus Abschnitt 4.2.5.6 (möglicherweise doch) einen indirekten Vergleich durchführen zu können.

Da auch zum relevanten Zeitpunkt (d. h. maximal 3 Monate vor Abgabe des Dossiers) weder eine Studie mit direktem Vergleich dieser Substanzen in ihren jeweiligen Anwendungsschemata, noch überhaupt für Ranibizumab irgendeine Studie in seinem zugelassenen Anwendungsschema zu finden war (s. Abschnitt 4.3.1.1), ist weder ein direkter noch indirekter Vergleich möglich.

Die Geschäftsstelle des G-BA hat im Beratungsgespräch darauf verwiesen, „dass der komplexe Sachverhalt von vorhandener Studienlage und nicht kongruentem Zulassungstext durchaus bekannt ist, sich hierbei jedoch über die Bindungswirkung der Zulassung nicht hinweggesetzt werden kann“, der „G-BA ... nur berechtigt und verpflichtet [ist], die Studien zu berücksichtigen, die Relevanz für den zulassungsgemäßen Einsatz ... haben“ und dass, „sollte keine Studie der Evidenzstufe I identifizierbar sein, in der das in der Zulassung angegebene Dosierungsschema zur Anwendung kam, ... auf die best verfügbare Evidenz zurückzugreifen“ ist (10). Die einzig vorliegende und damit die best verfügbare Evidenz (Evidenzstufe V) ist die Modellierung der aktuellen Posologie von Ranibizumab durch die EMA (11), die ihrerseits auf sechs abgeschlossenen randomisiert kontrollierten Ranibizumab-Studien beruht. Es handelt sich um ein nicht publiziertes Dokument, das BAYER entsprechend den Bestimmungen der europäischen Transparenzrichtlinie bei der EMA angefordert und erhalten hat. Da dieser Bericht die einzige vorhandene Evidenz ist, stellt sie gleichzeitig auch die best verfügbare Evidenz dar und wird deshalb in der Nutzenbewertung von Aflibercept von BAYER als Bewertungsgrundlage vorgelegt.

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.

Im vorliegenden Dossier wurde am 17.10.2012 eine bibliographische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept, sowie getrennt davon, eine zweite bibliographische Literaturrecherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab durchgeführt. Die bibliographische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde mit dem Ziel durchgeführt, Studien mit einem direkten Vergleich zu Aflibercept zu identifizieren und falls diese nicht vorhanden sind, Studien für einen indirekten Vergleich zu identifizieren.

Beide 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 4-136 bis Tabelle 4-141 ist die Suchstrategie getrennt für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept sowie für Ranibizumab dargestellt. In beiden bibliographischen Literaturrecherchen wurden Schlagwörter, eingeteilt nach Indikation, Intervention und Studientyp, verwendet. Es gab keine Einschränkung bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung und der Sprache. Die Suchstrategie ist im Anhang 4-A ersichtlich. Die Suche in den Studienregistern ist mittels Screenshots dokumentiert (17-22).

Für die bibliographische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept 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 Aflibercept soweit wie möglich einzuschränken. Da das aktuelle Aflibercept EMA-Label vollständig und alleine auf den VIEW-Zulassungsstudien basiert und diese Studien auch die höchste Evidenzstufe (Ia, Meta-Analyse) für die Wirksamkeit und Sicherheit von Aflibercept in der zugelassenen Dosierung liefern, ist der Einschluss von Studien mit niedrigerer Evidenz für einen eventuellen indirekten Vergleich mit Ranibizumab nach aktuellem EMA-Label in diesem Fall nicht sinnvoll.

Bei der Recherche zu Ranibizumab erfolgte hingegen keine Einschränkung bezüglich des Studientyps. Hiermit sollte gewährleistet werden, dass neben randomisierten kontrollierten Studien (RCT) auch nicht randomisierte vergleichende Studien (Vergleich mit Aflibercept) gefunden werden konnten. Begründet wird dieses Vorgehen damit, dass die Studienlage zu Ranibizumab im Dossierschema entsprechend der deutschen Fachinformation bekanntermaßen limitiert ist (s. (10)) und gegebenenfalls auf Studien niedriger Evidenz (nicht randomisierte vergleichende Studien) zurückgegriffen werden müsste.

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 Aflibercept, sowie getrennt davon, eine Recherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab durchgeführt. Die Registerrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde mit dem Ziel durchgeführt, Studien mit einem direkten Vergleich zu Aflibercept im zugelassenen Anwendungsschema zu identifizieren und falls solche Studien nicht vorliegen, Studien für einen indirekten Vergleich zu identifizieren.

Die Recherche erfolgte in den Studienregistern [ClinicalTrials.gov](http://www.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](http://www.clinicaltrials.gov) und [ICTRP Search Portal](http://www.who.int/ictrp/en/) erfolgte jeweils mittels der Option „Basic Search“ getrennt nach Aflibercept 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 Suchstrategie ist im Anhang 4-B ersichtlich. Die Suche in den Studienregistern ist mittels Screenshots dokumentiert (23-26).

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 bibliographischen 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 bewertet.

Die Ergebnisse der Recherchen in den Studienregistern wurden auf doppelte Treffer (Dubletten) untersucht. Doppelte Studien wurden gekennzeichnet und entfernt. Alle Studien wurden mit dem Identifier des Studienregisters ClinicalTrials.gov, der NCT-Nummer, bezeichnet. 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. Die Ausschlussgründe wurden pro Studie in einer Tabelle (Tabelle 4-142 bis Tabelle 4-144) angeführt.

In der bibliographischen Literaturrecherche und in der Suche in Studienregistern konnten keine randomisierten kontrollierten Studien zu Ranibizumab gemäß der in der Fachinformation vorgegebenen Anwendung (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 Aflibercept nach EMA-Label und Ranibizumab nach EMA-Label erwartet wird, ist aufgrund fehlender adäquater klinischer randomisierter kontrollierter Studien zu Ranibizumab nach EMA-Label (TTT-Schema) die formale Darstellung eines quantifizierbaren Zusatznutzens für Aflibercept im vorliegenden Nutzendossier alleine aufgrund der fehlenden Nutzenhöhe von Ranibizumab nicht möglich. Aus dem gleichen Grund ist auch kein indirekter Vergleich möglich.

Auch die VIEW-Zulassungsstudien zu Aflibercept sind demnach rein formal keine relevanten Studien zur Darstellung eines Zusatznutzens zu Aflibercept, da Aflibercept nicht gegen das zugelassene Ranibizumab-Label verglichen wird, wie seitens des G-BA gefordert. Auf Basis der Darstellung der Daten aus den beiden Zulassungsstudien VIEW 1 und 2 wird BAYER im Folgenden zuerst belegen, dass Aflibercept nach Label gegenüber Ranibizumab in seiner wirksamsten Dosierung, nämlich der regelmäßig monatlichen Anwendung, in allen patienten-relevanten Endpunkten nicht unterlegen und klinisch äquivalent ist – bei gleichzeitig reduzierter Anzahl von Injektionen und injektionsbedingten Nebenwirkungen (kumulativ). Außerdem werden basierend auf den VIEW-Ergebnissen und der einzig vorhandenen Evidenz zu Ranibizumab nach aktuellem Label (dargestellt im Abschnitt 4.3.2.3) deskriptive Vergleiche durchgeführt, da weder ein direkter noch indirekter Vergleich mit Ranibizumab TTT möglich ist.

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) nach CONSORT-Standard für jede Studie getrennt extrahiert (27). 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 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)⁵. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁶ bzw. STROBE-Statements⁷ 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 vergleichende, möglichst randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen.

Das Studiendesign und die Studienmethodik für die randomisierten kontrollierten VEGF Trap-Eye-Zulassungsstudien VIEW 1 und 2 (*‘A Randomized, Double Masked, Active Controlled Phase 3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Doses of Intravitreal VEGF Trap in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD’*) wurden - wie im 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 (27), insbesondere der Items 2b bis 14 des CONSORT Statement Flow-Charts, entsprechend der Guidelines ausgearbeitet und dargestellt. Die Extraktion der geforderten Studieninformationen erfolgte entsprechend den Anforderungen aus Tabelle 4-26 in Anhang 4-F.

⁵ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁶ 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.

⁷ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 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 gemäß den oben gemachten Vorgaben.

Patientencharakteristika

Die im folgenden Abschnitt 4.3 dargestellten Ergebnisse basieren auf den Studierhebungen an Männern und Frauen im Alter von ≥ 50 Jahren, da es sich dabei um eine repräsentative Patientengruppe für Betroffene mit AMD handelt. Die AMD tritt in der Regel bei Männern und Frauen im Alter von ≥ 50 Jahren auf. Die AMD ist eine chronische Erkrankung der älteren Menschen, wobei 10% der Betroffenen zwischen 65-74 Jahren sowie 30% in einem Alter zwischen 75-85 Jahren Zeichen einer AMD aufweisen (28). Da die feuchte AMD generell nicht bei Kindern oder Jugendlichen auftritt, wurden keine pädiatrischen Patienten eingeschlossen. Frauen im gebärfähigen Alter mussten zu einer adäquaten Kontrazeption bereit sein und durften während der Studie nicht schwanger werden.

Bei den Patienten musste die Diagnose einer subfovealen CNV infolge einer AMD vorliegen, inklusive die Fovea beeinflussende, juxtafoveale Läsionen, nachgewiesen mittels Fluoreszein-Angiographie (FA) im Studienauge. Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges erfolgte im Rahmen des Screenings unter Verwendung des 4m ETDRS-Protokolls zwischen 20/40 bis 20/320 (Buchstabenwert 73-25).

Die folgenden demographischen und grundlegenden, auf die Erkrankung bezogenen **Patientencharakteristika** wurden in den Studien erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Rasse
- Augenfarbe
- Gewicht (kg)

- Größe (cm)
- Body Mass Index (kg/m²)
- Bestkorrigierte Sehschärfe - BCVA (ETDRS-Buchstabenwert)
- Zentrale Retinadicke (µm)
- Fläche der CNV (mm²)
- Läsionsgröße (mm²)
- Läsionstyp
- Visusbezogene Lebensqualität (QoL) mittels NEI VFQ-25-Gesamtscore
- Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D

Ferner wurde während des Screenings die Expression von VEGF-Antikörpern im Serum bestimmt.

Endpunkte

Generell wurden in den durchgeführten Studien VIEW 1 und 2 zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von VEGF Trap-Eye ebensolche morphologischen und funktionellen Endpunkte erhoben, wie sie in vielen Leitlinien zur Feststellung der Diagnose und des Krankheitsverlaufs einer neovaskulären (feuchten) AMD gefordert werden (s. deutsche Leitlinie Nr. 21 des Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. [BVA] und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e.V. [DOG], Stand Februar 2012; (16, 29, 30)) und ebenfalls als solche von der europäischen Zulassungsbehörde EMA angesehen wurden. Die im Folgenden beschriebenen Wirksamkeitsendpunkte werden alle als patientenrelevant und als valide und etablierte Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit eingestuft.

Mit Hilfe der hier aufgelisteten patientenrelevanten primären, sekundären und explorativ erhobenen Endpunkte aus den VIEW-Studien soll im ersten Schritt die äquivalente klinische Wirksamkeit von Aflibercept im Vergleich zum wirksamsten monatlichen Ranibizumab-Behandlungsschema (s. Abschnitt 3.2) dargestellt werden. Anschließend erfolgt die Zusatznutzendarstellung von Aflibercept gegenüber Ranibizumab auf Basis der best verfügbaren Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Lucentis® (Ranibizumab) nach Label und auf Basis ergänzender Evidenz zu ausgewählten Sicherheitsaspekten intravitrealer Injektionen (s. Abschnitt 4.3.2.3)

Die folgenden *patientenrelevanten Endpunkte* wurden in die Studien aufgenommen und beschrieben:

Primärer Wirksamkeitsendpunkt

- Erhalt der Sehschärfe, definiert als Anteil der Patienten, bei denen ein Sehschärfeverlust von mehr als oder exakt 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel im Vergleich zum Ausgangswert (baseline) nach 52 Wochen verhindert wurde.

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte

- Veränderung des Buchstabenwertes auf der ETDRS-Tafel nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert
- Gewinn von 15 Buchstaben oder mehr auf der ETDRS-Tafel nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert
- Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert
- Veränderung der CNV-Fläche nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert

Explorativ erhobene Endpunkte

Weitere explorativ erhobene Wirksamkeitsparameter bis Woche 52 und darüber hinaus bis Woche 96 in VIEW 1 bzw. Woche 96/100 in VIEW 2⁸ in den RCTs waren die folgenden:

- Anteil von Patienten mit Visuserhalt nach 96 Wochen
- Veränderung des Buchstabenwertes auf der ETDRS-Tafel nach 96 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert
- Gewinn von 15 Buchstaben oder mehr auf der ETDRS-Tafel nach 96 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert
- Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 96 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert
- Veränderung der CNV-Fläche nach 96 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert

sowie die **zusätzlich explorativ erhobenen Endpunkte**

Sehkraft-bezogene Endpunkte

- Änderung der BCVA (ETDRS-Tafel) vom Anfangswert bis Woche 12
- Anteil der Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 Buchstaben in Woche 52/96
- Anteil der Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 10 Buchstaben in Woche 52/96
- Anteil der Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52/96
- Anteil der Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52/96 (“schwerer“ Visusverlust)
- Anteil der Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52/96 (“mittlerer“ Visusverlust)
- Anteil der Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser in Woche 52/96
- Anteil der Patienten mit einer Sehkraft von 20/200 oder schlechter in Woche 52/96

⁸ **Anmerkung:** Die gesamte Studiendauer betrug 96 bzw. 100 Wochen (d. h. Behandlungsdauer bis zu 92 Wochen plus der Screening-Periode und einer 4-wöchigen [bei VIEW 1] oder einer 8-wöchigen [bei VIEW 2] Sicherheits-Nachsorgeperiode. Aufgrund der in VIEW 2 längeren Nachsorgeperiode von 8 Wochen, hatten Patienten mit letzter Injektion in Woche 88 ihre letzte Untersuchung in Woche 96, Patienten mit letzter Injektion in Woche 92 hatten hingegen ihre letzte Untersuchung in Woche 100.

Morphologische Endpunkte

- Änderung der Gesamtläsionsfläche (mm²) vom Anfangswert bis Woche 52/96
- Änderung der klassischen CNV-Fläche (als % der CNV-Gesamtfläche) vom Anfangswert bis Woche 52/96
- Anteil der Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage in Woche 52/96
- Änderung der Leckagefläche in der FA (mm²) vom Anfangswert bis Woche 52/96
- Änderung der zentralen Retinadicke (µm) vom Anfangswert bis Woche 52/96
- Änderung des größten linearen Durchmessers der Läsion in der FA in Woche 52/96 (nur VIEW 2)
- Anteil an Patienten, bei denen eine Wiederbehandlung innerhalb der ersten 12 Wochen nach dem ersten Behandlungsjahr erforderlich war.
- Anteil an Patienten ohne intraretinale zystische Ödeme und/oder subretinale Flüssigkeitsansammlung (trockene Retina) im OCT in Woche 52 und 96/100

Lebensqualität (QoL)-bezogene Endpunkte

- Änderung der NEI VFQ-25 Subscore „Aktivitäten in der Nähe“ vom Anfangswert bis Woche 52/96
- Änderung der NEI VFQ-25 Subscore „Aktivitäten in der Ferne“ vom Anfangswert bis Woche 52/96
- Änderung der NEI VFQ-25 Subscore „Visusabhängigkeit“ vom Anfangswert bis Woche 52/96
- Änderung der Scores im EQ-5D-Fragebogen von Screening bis Woche 52/96 (nur VIEW 2)

sowie Daten zur ***Sicherheit und Verträglichkeit***

Unerwünschte Ereignisse

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UEs) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs) in Woche 52
- Inzidenz okulärer unerwünschter Ereignisse (UEs) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs) in Woche 52
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UEs) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs) in Woche 96
- Inzidenz okulärer unerwünschter Ereignisse (UEs) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs) in Woche 96

Zur Darstellung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber Ranibizumab wird seitens BAYER zusätzlich der folgende Endpunkt als patientenrelevant eingestuft und daher im Folgenden ergänzend dargestellt:

- Anzahl an Injektionen pro Patient (bis Woche 52/96)

Generell birgt jede intravitreale Injektion ein Infektionsrisiko für den Patienten, beispielsweise für die Entstehung einer Endophthalmitis, da es sich um einen operativen Eingriff handelt. Daher sind entsprechend hohe, medizinische Standards erforderlich, welche neben der Durchführung der intravitrealen Injektionen durch einen erfahrenen, qualifizierten Arzt die Gewährleistung einer adäquaten Asepsis inklusive eines Breitbandmikrobizids (z. B. Povidon-Iodid) umfassen. Die Durchführung einer chirurgischen Händedesinfektion sowie die Verwendung steriler Handschuhe, eines sterilen Abdecktuchs und eines sterilen Augenlider-Spekulums (oder ähnlichem) werden empfohlen. Die Patienten waren nach der intravitrealen Injektion unter anderem aufgefordert, jegliche auf eine Endophthalmitis hinweisenden Symptome unverzüglich zu melden (z. B. Augenschmerzen, Rötung des Auges, Photophobie, verschwommene Sicht) (s. Abschnitt 3.4, s. Abschnitt 4.3.2.3.3).

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 Effekten⁹ 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 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 verwendet¹⁰ werden.

⁹ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in cvlinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

¹⁰ 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.

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 Heterogenität¹¹ 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.

Meta-Analyse (integrierte Analyse) zu VEGF Trap-Eye

Auf Basis der beiden Phase III-Zulassungsstudien VIEW 1 und 2 von VEGF Trap-Eye wurde eine integrierte Analyse aus den gepoolten Daten der beiden VIEW-Studien durchgeführt.

Die integrierte Analyse der gepoolten Daten der Studien VIEW 1 und 2 wurde zum Zeitpunkt der Entwicklung der Studienprotokolle geplant. Die Protokolle der Studien wurden bezüglich des Studiendesigns, der Patienteneignung und des Studienablaufs in Einklang gebracht, um die Zusammenführung der Daten aus diesen Studien zu erleichtern. Dieser Prozess wurde dadurch vereinfacht, dass die Patientenparameter der Studienpopulationen zu Studienbeginn in beiden Studien so ausfielen, wie es für Patienten mit feuchter AMD erwartet wurde, und dadurch zwischen den Gruppen keine Unterschiede auftraten.

Statistische Auswertung

Der statistische Analyseplan für die integrierte Analyse der gepoolten Daten wurde vor der Sperre der Datenbanken für die Auswertung der 52-Wochen-Daten beider Zulassungsstudien (VIEW 1 und VIEW 2) finalisiert. Dieser Analyseplan forderte die explorative Prüfung von 15 statistischen Hypothesen bezüglich der primären und sekundären Wirksamkeitsparameter aus den Zulassungsstudien ohne jegliche Alpha-Adjustierung. Drei dieser 15 Hypothesen testeten auf Nicht-Unterlegenheit (10%-Schwellenwert), und 12 Hypothesen testeten auf Überlegenheit von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab.

Die integrierte Analyse der explorativen Studienphase sollte durchgeführt werden, sobald sämtliche 96 Wochen-Daten sauber und als Analysedatensätze für alle Patienten aus beiden Zulassungsstudien verfügbar waren.

¹¹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Die integrierte Wirksamkeitsanalyse wurde anhand der FAS-Population zwischen Studienbeginn und Woche 96 sowie für die in die explorative Studienphase eingetretenen Patienten zwischen Woche 52 und 96 sowie zwischen Studienbeginn und Woche 96 durchgeführt.

Für die Analyse der BCVA-Daten gingen die Werte aus Woche 96 als letzte Beobachtungswerte in die integrierte Analyse ein. Für die Analyse der OCT-Daten gingen die Werte aus Woche 100 als letzte Messwerte bei Patienten mit ihrer letzten IVT-Injektion in Woche 92 in der VIEW 2-Studie ein (anwendbar bei etwa 25% der Patienten aus VIEW 2).

Sämtliche Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter wurden mithilfe angemessener statistischer Methoden deskriptiv analysiert: kategorische Variablen durch Häufigkeitstabellen (absolute und relative Häufigkeiten) und kontinuierliche Variablen durch Stichprobenstatistiken (d. h. Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median, Quartile und Maximum). Kontinuierliche Variablen wurden, falls vorhanden, pro Visite und als Veränderung vom Ausgangswert zu Studienbeginn beschrieben. Bei primären und sekundären Wirksamkeitsparametern wurden explorative Hypothesentests durchgeführt. Wenn nicht anders beschrieben, wurden sämtliche statistische Tests mit einer 2-seitigen Typ-I-Fehlerrate von $\alpha=5\%$ durchgeführt.

Analysepopulationen

In Einklang mit den Empfehlungen der *International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), Richtlinie ICH E9 *Statistical Principles for Clinical Trials* (1998), wurden für sämtliche statistischen Analysen die folgenden Analysepopulationen verwendet:

- Das vollständige Analyseset (*Full Analysis Set*, FAS) umfasste alle randomisierten Patienten, die irgendeine Studienmedikation erhalten hatten und die über einen Messwert zu Studienbeginn und mindestens 1 Messwert danach aufwiesen.
- Das Sicherheitsanalyseset (*Safety Analysis Set*, SAS) bestand aus allen randomisierten Patienten, die irgendeine Studienmedikation erhalten hatten.

Zudem wurde die Population aus „in die explorative Studienphase (Woche 52-96) eingetretenen Patienten“ definiert durch:

- die Wiederbehandlungskriterien wurden in Woche 52 erhoben und/oder
- es bestand eine Visite nach Woche 52 und
- die Behandlung mit der Studienmedikation wurde für den Patienten nicht vor Woche 52 abgebrochen.

Ein Patient konnte als in die explorative Studienphase (Woche 52-96) eingetreten bezeichnet werden, obwohl er/sie nicht dem vollständigen Analyseset angehörte (z. B. aufgrund dem Fehlen des Wertes zu Studienbeginn).

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.

Die beiden Studien VIEW 1 und 2 wurden im Rahmen des Zulassungsprogramms von VEGF Trap-Eye seitens der Firmen BAYER und REGENERON methodisch gleich konzipiert und weisen hinsichtlich Design und Methodik generell keine Unterschiede auf. Sie wurden lediglich in verschiedenen Regionen durchgeführt (VIEW 1: in USA und Kanada seitens der Fa. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. [Tarrytown / NY, United States]) VIEW 2: international in Europa, im asiatisch-pazifischen Raum, Japan und Lateinamerika seitens der Fa. Bayer HealthCare [Berlin, Deutschland]).

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, sekundären und zusätzlichen Wirksamkeitsvariablen sowohl anhand der FAS-Population als auch der *per protocol*-Population (Per Protocol Set, PPS) vorgenommen:

Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden für die **primäre Wirksamkeitsanalyse** durchgeführt:

1. Wiederholung der primären Wirksamkeitsanalyse anhand des FAS mittels LOCF (Anfangswerte wurden nicht weitergeführt).
2. Wiederholung der primären Wirksamkeitsanalyse anhand des PPS mit den beobachteten Werten in Woche 52.
3. Wiederholung der primären Wirksamkeitsanalyse anhand des FAS mit den beobachteten Werten in Woche 52.
4. Wiederholung der primären Wirksamkeitsanalyse anhand des PPS mittels des WOCF-Prinzips für fehlende Werte (Anfangswerte wurden nicht weitergeführt).
5. Wiederholung der primären Wirksamkeitsanalyse anhand des FAS mittels des WOCF-Prinzips.
6. Wiederholung der primären Wirksamkeitsanalyse anhand des PPS, wobei sämtliche Studienabbrecher als Non-responder geführt wurden (Anmerkung: Bei Patienten, welche die Studie über die Woche 52 hinaus fortführten, bei denen aber keine BCVA-

Bewertung in Woche 52 vorlag, wurde der Responder-Status anhand der WOCF für die BCVA-Änderung gegenüber dem Anfangswert beobachtet).

7. Wiederholung der primären Wirksamkeitsanalyse anhand des FAS, wobei sämtliche Studienabbrecher als Non-responder geführt wurden (Anmerkung: Bei Patienten, welche die Studie über die Woche 52 hinaus fortführten, bei denen aber keine BCVA-Bewertung in Woche 52 vorlag, wurde der Responder-Status anhand der WOCF für die BCVA-Änderung gegenüber dem Anfangswert beobachtet).
8. Wiederholung der primären Wirksamkeitsanalyse anhand des PPS, wobei alle Behandlungsversager als Non-Responder gezählt wurden.
9. Wiederholung der primären Wirksamkeitsanalyse anhand des FAS, wobei alle Behandlungsversager als Non-Responder gezählt wurden.

Als Sensitivitätsanalysen (sowohl anhand des PPS als auch des FAS) wurden die **sekundären Wirksamkeitsanalysen** für sämtliche der vier sekundären Wirksamkeitsvariablen vorgenommen, und zwar unter Austausch des LOCF durch:

- Worst observation carried forward (Ausgangswerte wurden nicht weitergeführt),
- Analyse der beobachteten Werte (Ausgangswerte und Werte in Woche 52 mussten vorliegen).

Zusätzliche Wirksamkeitsanalysen

Die für die sekundären Wirksamkeitsvariablen beschriebenen Sensitivitätsanalysen wurden für die Änderung der zentralen Retinadicke (CRT) durchgeführt.

Der WOCF-Ansatz wurde für fehlende Werte verwendet. Unter sämtlichen validierten Messungen vor Woche 52 (ausgenommen der Anfangswerte, welche nicht weitergeführt wurden) wurden die Minimalwerte der BCVA als *worst observations* angenommen, sowie die Maximalwerte der CNV-Fläche und der CRT mittels OCT.

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.

Vergleich der Ergebnisse der Subpopulationen

Für die beiden Zulassungsstudien VIEW 1 und 2 sowie als Teil der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Es war geplant, diese jeweils zu Studienbeginn für die Merkmale

- Alter,
- Geschlecht,
- Abstammung,
- Ethnizität,
- Nierenfunktion,
- Leberfunktionsstörungen in der Anamnese,
- Sehstärke zu Studienbeginn sowie
- Größe und Art der Läsion

durchzuführen.

Die Subgruppenanalysen erfolgten je nach Verfügbarkeit einer adäquaten Stichprobengröße und für die folgenden Wirksamkeitsvariablen:

- Anteil an Patienten mit Erhalt der Sehkraft (Verlust von <15 Buchstaben; PPS, FAS),
- Änderung der BCVA in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (FAS),
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehkraft um ≥ 15 Buchstaben in Woche 52 (FAS),
- Änderung der Punktzahl auf dem NEI VFQ-25-Gesamtscore in Woche 52 (FAS) im Vergleich zum Ausgangswert,

- Änderung der CNV-Fläche in Woche 52 (FAS) im Vergleich zum Ausgangswert sowie
- Änderung der CRT in Woche 52 (FAS) im Vergleich zum Ausgangswert.

Die für die Wirksamkeitsanalyse in den Zulassungsstudien VIEW 1 und 2 und die integrierte Analyse der gepoolten Daten der Zulassungsstudien relevanten Subgruppen sind für die FAS-Populationen und nach Behandlungsarm für die integrierten Daten in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2 zur Darstellung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen zusammengefasst. Weitere Informationen zu den einzelnen Behandlungsarmen aus den Zulassungsstudien befinden sich in den jeweiligen klinischen Studienberichten zu den einzelnen Zulassungsstudien (31, 32).

In den einzelnen Zulassungsstudien bestanden einige Subgruppen aus zu wenigen Patienten (d. h. weniger als 10% aller Patienten), um einen sinnvollen Vergleich aufstellen zu können. In der Studie VIEW 1 waren dies die Subgruppen Alter <65 Jahren, jegliche Patienten nicht-europäischer Herkunft, lateinamerikanische Patienten sowie Patienten mit schwerwiegenden Nierenfunktionsstörungen und Leberfunktionsstörung in der Anamnese. In der Studie VIEW 2 befanden sich in folgenden Subgruppen zu wenige Patienten: farbige Patienten sowie schwerwiegende Nierenfunktionsstörungen und Leberfunktionsstörung in der Anamnese. Die Kombination der Patienten aus beiden Studien in der integrierten Analyse der gepoolten Daten lieferte für die meisten Subgruppen eine für die Auswertung adäquate Patientenzahl. Für die integrierte Analyse bestanden jedoch in den folgenden Subgruppen nach wie vor zu wenige Patienten für einen adäquaten Vergleich: farbige Patienten sowie Patienten mit Leberfunktionsstörungen in den Anamnese. Dennoch wurden keine auffälligen Unterschiede in diesen Subgruppen beobachtet. Zur Analyse einer Nierenfunktionsstörung im Rahmen der integrierten Analyse der gepoolten Daten der Zulassungsstudien wurden die Subgruppen aus Patienten mit moderater und schwerer Nierenfunktionsstörung in einer Subgruppe zusammengeführt.

Aufgrund der großen Anzahl der im Rahmen der Subgruppenanalysen durchgeführten exploratorischen Tests sollten „statistisch signifikante“ Ergebnisse mit Bedacht interpretiert werden. Die an späterer Stelle in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellten Ergebnisse sollten lediglich als exploratorische und deskriptive Erwägungen betrachtet werden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen muss zudem erwähnt werden, dass die Randomisierung in den Studien nicht nach diesen Subgruppen erfolgt war und die Variabilität zwischen den Gruppen daher einen Einfluss auf die Ergebnisse haben konnte.

Es wurden nur sehr wenige Fälle mit einem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den einzelnen Studien und der integrierten Analyse der gepoolten Daten der Zulassungsstudien beobachtet. Weitaus häufiger wurden offenkundige Unterschiede zwischen den Subgruppen für spezifische Parameter festgestellt (z. B. unterschieden sich unabhängig vom Behandlungsarm die Ergebnisse jüngerer Patienten von denjenigen älterer Patienten). Es wurden keine formalen Tests für den Vergleich zwischen den Subgruppen durchgeführt.

Zusätzlich wurden die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen aus VIEW 2 nach „geografischer“ Region adjustiert, indem die Studienzentren vor der Entblindung der Studiendaten in acht „geografische“ Regionen gepoolt wurden, so dass das Verhältnis zwischen der größten und der kleinsten Region den Wert 2 nicht überschreitet (d. h. das Pooling der Studienzentren basierte eher auf der Anzahl randomisierter Patienten als auf geografischen Gesichtspunkten). Die acht „geografischen“ Regionen, die in der statistischen Analyse in VIEW 2 verwendet wurden, sind an späterer Stelle in Abschnitt 4.3.1.3.2 zu den dargestellten RCT-Ergebnissen in Tabelle 4-111 aufgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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 Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹². 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“¹³, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁴ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁵, 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 ist¹⁶. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁷.

¹² Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁵ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹⁶ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁷ 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.

Wie in Abschnitt 4.2.3 dargestellt, konnte in den systematischen Literaturrecherchen keine Studie irgendeiner Evidenzstufe zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab nach dem aktuellen Dosierschema (TTT) gefunden werden, so dass ein indirekter Vergleich aufgrund des Fehlens einer den Nutzen von Ranibizumab nach EMA-Label quantifizierenden Studie nicht möglich ist.

BAYER hat auf Basis der best verfügbaren Evidenz, der Modellierung der aktuellen Posologie von Ranibizumab durch die EMA (11), zumindest einen indirekten *deskriptiven* Vergleich durchgeführt (s. Abschnitt 4.4.2).

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

- *Genaue 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.*

Nicht relevant.

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)

Formal ist im folgenden Abschnitt die Darstellung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel entsprechend der Dosierung gemäß Fachinformation durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib) gefordert, insbesondere der Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls in der Dosierung nach Fachinformation. Da es für Ranibizumab keine Studien gibt, die eine Quantifizierung des absoluten Nutzens nach dem aktuellen Label erlauben und somit BAYER keinen weder direkten noch indirekten Vergleich auf Basis von kontrollierten Studien durchführen kann, kann BAYER auf der Basis der vorhandenen Evidenz lediglich einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beantragen.

Dieser Nachweis ist von BAYER lediglich mit einem indirekten deskriptiven Vergleich zu führen, der auf der best verfügbaren Evidenz basiert. Der Zusatznutzen wird daher auf Basis der vorhandenen Evidenz aus den VIEW-Studien und der Evidenz zu Ranibizumab aus dem EMA CHMP Variation Assessment Report (11) dargestellt. Auch mit dieser Methode lässt sich der Zusatznutzen nicht quantifizieren, da die EMA zwar die Anzahl der Injektionen im ersten Jahr genau definiert, aber nicht die zu erwartende absolute Wirksamkeit.

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 sind alle RCTs (Zulassungsstudien) in der Indikation neovaskuläre AMD aufgelistet, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden. Alle anderen Studien (PK-, PD-, Dosisfindungs-, Sicherheits-Studien, usw.), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, können in Tabelle 4-6 gefunden werden.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer (geplant)	Therapiearme
Studie Nr. 13336 VGFT-OD-0706 (DA VINCI)	Nein	Abgeschlossen	52 Wochen	VEGF Trap-Eye vs. Laserkoagulation
Studie Nr. 13406	Nein	Laufend	52 Wochen	VEGF Trap-Eye vs. Verteporfin
Studie Nr. 14130 (GALILEO)	Nein	Laufend	68 Wochen	VEGF Trap-Eye vs. Scheininjektion
Studie Nr. 14232 (COPERNICUS)	Nein	Abgeschlossen	96 Wochen	VEGF Trap-Eye vs. Scheininjektion
Studie Nr. 14262 (X311822)	Nein	Laufend	38 Monate	VEGF Trap-Eye Open Label
Studie Nr. 14393 (OD-0605) (VIEW 1)	Ja	Abgeschlossen	Primäre Phase: 52 Wochen Explorative Phase: 96 Wochen	VEGF Trap-Eye 0,5Q4 vs. 2Q4 vs. 2Q8 vs. 0,5mg Ranibizumab
Studie Nr. 14394 (OD-0508)	Nein	Abgeschlossen	12 Wochen	1x 0,5mg VEGF Trap-Eye vs. 0,5mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen vs. 1x 2mg VEGF Trap-Eye vs. 2mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen vs. 1x 4mg VEGF Trap-Eye
Studie Nr. 14395 (OD-502)	Nein	Abgeschlossen	57 Tage	Phase A: 0,05; 0,15; 0,5; 1,0; 2,0 oder 4,0mg VEGF- Trap-Eye Phase B: 1x 2,0mg VEGF Trap-Eye + Scheininjektion vs. 2x 0,3mg Pegaptanib- Natrium

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer (geplant)	Therapiearme
				Phase C: 2x0,15mg VEGF Trap-Eye vs. 2x4,0mg VEGF Trap-Eye
Studie Nr. 14396 (OD-603)	Nein	Abgeschlossen	12 Wochen	Phase A: 2 verschiedene Rezepturen von VEGF Trap-Eye (je 4mg in 100ml) Phase B: 1 Rezeptur von VEGF Trap-Eye (4mg in 50ml)
Studie Nr. 14805 (RGN OD-0512)	Nein	Abgeschlossen	Einzelndosis	Einzelne IVT- Injektion mit VEGF Trap-Eye
Studie Nr. 14832 (OD-0910)	Nein	Laufend	18 Monate	2mg VEGF Trap-Eye
Studie Nr. 91689 ID 311523 (VIEW 2)	Ja	Abgeschlossen	Primäre Phase: 52 Wochen Explorative Phase: 96 Wochen	VEGF Trap-Eye 0,5Q4 vs. 2Q4 vs. 2Q8 vs. 0,5mg Ranibizumab
Studie Nr. 91745 (VIVID DME)	Nein	Laufend	05/2011 – 03/2015	VEGF Trap-Eye 2Q4 + 2Q8 vs. Photokoagulation
Studie VGFT-OD-0305	Nein	Abgeschlossen	57 Tage	VEGF Trap-Eye Dosisescalation mit 0,3mg/kg; 1,0mg/kg; 3,0mg/kg; 5,0mg/kg; 7,0mg/kg bis 10mg/kg vs. Kochsalzlösung
Studie VGFT-OD-0305	Nein	Abgeschlossen	43 Tage	VEGF Trap-Eye Dosisescalation mit 0,3mg/kg; 1,0mg/kg bis 3,0mg/kg vs. Kochsalzlösung
Studie PDY6656	Nein	Abgeschlossen	Einzelndosis	VEGF Trap-Eye 1mg/kg; 2mg/kg; 4mg/kg vs. Kochsalzlösung

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

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-6 hinsichtlich der an die Zulassungsbehörde übermittelten Studien in der Indikation neovaskuläre AMD beruht auf den Angaben zum Studienstatus vom 11.12.2012.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studie Nr. 13336 VGFT-OD-0706 (DA VINCI)	A3 (Phase IIB)
Studie Nr. 13406	A4
Studie Nr. 14130 (GALILEO)	A1, A5
Studie Nr. 14232 (COPERNICUS)	A1, A5
Studie Nr. 14262 (X311822)	A3 (keine RCT)
Studie Nr. 14394 (OD-0508)	A3 (Phase IIB)
Studie Nr. 14395 (OD-502)	A3 (Phase I), A5
Studie Nr. 14396 (OD-603)	A3 (Phase I), A5
Studie Nr. 14805 (RGN OD-0512)	A3 (Phase I), A5
Studie Nr. 14832 (OD-0910)	A3 (keine RCT)
Studie Nr. 91745 (VIVID DME)	A1, A5
Studie VGFT-OD-0305	A1, A2
Studie VGFT-OD-0307	A1, A2
Studie PDY6656	A1, A2

Ausschlussgründe

A1	Unpassende Fragestellung
A2	Unpassende Studienpopulation
A3	Unpassendes Studiendesign
A4	Kein adäquater Komparator
A5	Unpassende Indikation

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

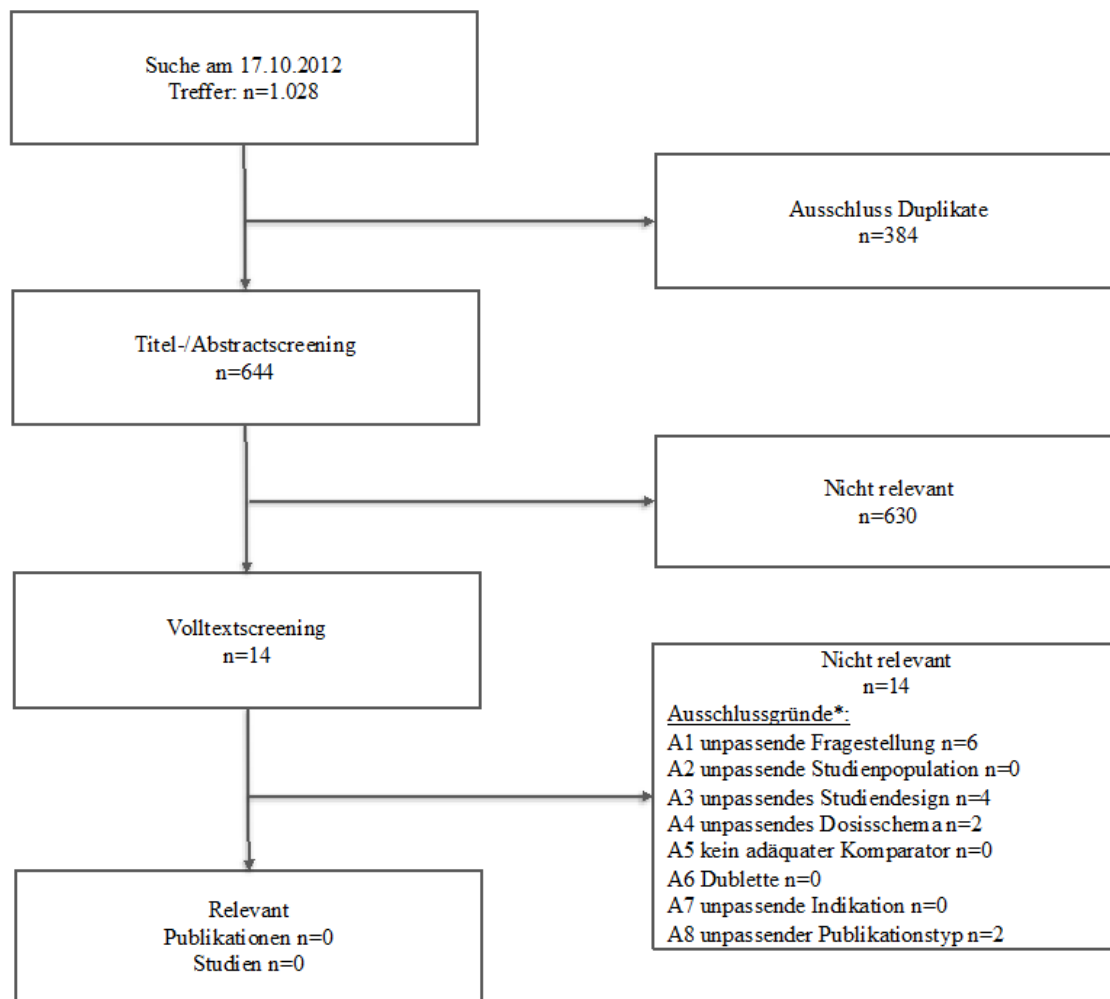
Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten 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.]

Für das vorliegende Nutzendossier wurden zwei bibliographische Literaturrecherchen durchgeführt. Zunächst werden hier die Ergebnisse der bibliographischen Literaturrecherche für Aflibercept berichtet, anschließend die Ergebnisse der Recherche für Ranibizumab. Für beide Recherchen werden die Ergebnisse zudem in getrennten Flow-Charts dargestellt.

In der folgenden Abbildung 4-8 ist das Flussdiagramm der durchgeführten bibliographischen Literaturrecherche zur Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept dargestellt.



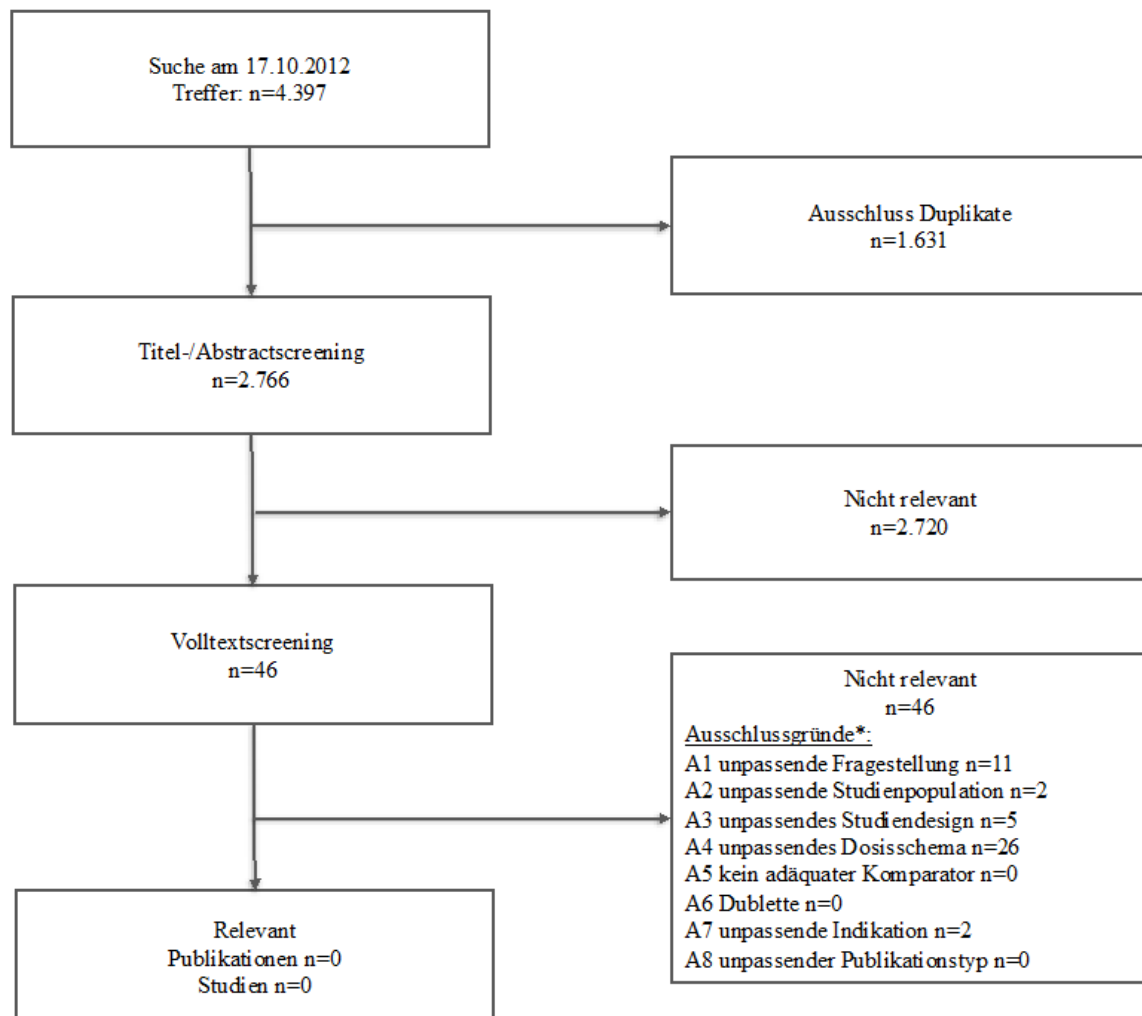
* Bei verschiedenen Publikationen ist ein Ausschluss aufgrund von mehreren Gründen möglich, hier wurde der chronologisch erste relevante Grund aufgelistet.

Abbildung 4-8: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afibercept

In der bibliografischen Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden insgesamt 1.028 Studien identifiziert (Cochrane Library: 32; EMBASE: 615 und MEDLINE: 381); Screenshots s. (17-19). Nach Durchsicht auf doppelt vorliegende Treffer (Duplikate) verblieben in der Endnote-Datei 644 Literaturstellen von denen 630 als nicht relevant eingestuft wurden. Somit wurden 14 Studien im Volltext bewertet. Von diesen konnte entsprechend der definierten Ein- und Ausschlusskriterien keine Studie in die Bewertung des Zusatznutzens von Afibercept eingeschlossen werden (s. Abbildung 4-8).

Im Folgenden wird die zweite bibliographische Literaturrecherche zu Ranibizumab dargestellt, wobei in diesem Abschnitt nur die randomisierten, kontrollierten Studien aufgeführt werden. Die nicht randomisierten, vergleichenden Studien werden in Abschnitt 4.3.2.2.1 aufgeführt.

In Abbildung 4-9 ist das Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche zur Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ranibizumab) dargestellt.



* Bei verschiedenen Publikationen ist ein Ausschluss aufgrund von mehreren Gründen möglich, hier wurde der chronologisch erste relevante Grund aufgelistet.

Abbildung 4-9: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ranibizumab nach Label)

In der bibliographischen Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Ranibizumab wurden insgesamt 4.397 Studien identifiziert (Cochrane Library: 211; EMBASE: 2.416 und MEDLINE: 1.770); Screenshots s. (20-22). Nach Durchsicht auf doppelt vorliegende Treffer (Duplikate) verblieben in der Endnote Datei 2.766 Literaturstellen von denen 2.720 als nicht relevant eingestuft wurden. Die nicht randomisierten, vergleichenden Studien wurden in diesem Fall als nicht relevant eingestuft und werden in Abschnitt 4.3.2.2.1 bewertet. Von den verbliebenen und im Volltext bewerteten randomisierten, kontrollierten Studien konnte entsprechend der definierten Ein- und Ausschlusskriterien keine Studie in die Bewertung des Zusatznutzen von Aflibercept für einen indirekten Vergleich eingeschlossen werden (s. Abbildung 4-9).

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 4-6) 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 4-8: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD) VIEW1 (NCT00509795)	ICTRP Search Portal (33) ClinicalTrials.gov (34)	ja	nein
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD) VIEW 2 (NCT00637377)	ClinicalTrials.gov (35)	ja	nein
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Die Suche in den Studienregistern ist mittels Screenshots dokumentiert (23-26).

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 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden 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						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
VIEW 1 # VGFT-OD-0605	ja	ja	ja	ja	ja ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00509795	ja (Woche 0-52)
VIEW 2 # 311523	ja	ja	nein	ja	ja ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00637377	ja (Woche 0-52)
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 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VIEW 1 # VGFT-OD- 0605	RCT, doppelblind, aktiv kontrolliert, parallel	Erwachsene (≥ 50 Jahre) mit neovaskulärer (feuchter) AMD	1. Arm: 2mg VEGF Trap-Eye [2Q4] (n=304) 2. Arm: 0,5mg VEGF Trap- Eye [0,5Q4] (n=304) 3. Arm: 2mg VEGF Trap-Eye [2Q8] (n=303) 4. Arm: 0,5mg Ranibizumab [RQ4] (n=306)	Start der Patienten- rekrutierung: 8/2007 Dauer der Patienten- rekrutierung: 18 Monate Screening-Periode: 21 Tage Dauer der Behandlung: 92 Wochen Dauer der Studie: 96 Wochen	USA und Canada 8/2007 – 07/2011	Primärer Endpunkt (primäre Wirksamkeits- variable): Anteil der Patienten mit Erhalt der Sehkraft nach 52 Wochen Behandlung. 'Erhalt der Sehkraft' definiert als ein Verlust von weniger als 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel im Vergleich zum Ausgangswert Sekundäre End- punkte (sek. Wirk- samkeitsvariablen): <ul style="list-style-type: none">• Mittlere Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) gemessen mittels ETDRS- Buchstabenwert vs. Ausgangswert nach 52 Wochen.• Anteil an Patienten mit einer Verbes- serung der Sehkraft

						<p>von mindestens 15 Buchstaben nach 52 Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des Gesamtscores im NEI VFQ-25-Fragebogen nach 52 Wochen. • Mittlere Veränderung der CNV-Fläche verglichen zum Ausgangswert nach 52 Wochen.
VIEW 2 #311523	RCT, doppelblind, aktiv kontrolliert, parallel	Erwachsene (≥50 Jahre) mit neovaskulärer (feuchter) AMD	<p>1. Arm: 0,5mg VEGF Trap-Eye [0,5Q4] (n=311)</p> <p>2. Arm: 2mg VEGF Trap-Eye [2Q4] (n=313)</p> <p>3. Arm: 2mg VEGF Trap-Eye [2Q8] (n=313)</p> <p>4. Arm: 0,5mg Ranibizumab [RQ4] (n=303)</p>	<p>Start der Patientenrekrutierung: 4/2008</p> <p>Dauer der Patientenrekrutierung: 18 Monate</p> <p>Screening-Periode: 21 Tage</p> <p>Dauer der Behandlung: 92 Wochen</p> <p>Dauer der Studie: 96/100 Wochen</p>	<p>Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Lettland, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Schweiz, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich [GB]), Asien/Pazifischer Raum (Asia Pacific: Australien, Indien, Israel, Korea, Singapur), Latein-Amerika (Argentinien, Brasilien, Kolumbien, Mexiko) und Japan</p> <p>4/2008 – 8/2011</p>	<p>Primärer Endpunkt (primäre Wirksamkeitsvariable): Anteil der Patienten mit Erhalt der Sehkraft nach 52 Wochen Behandlung. 'Erhalt der Sehkraft' definiert als ein Verlust von weniger als 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Sekundäre Endpunkte (sek. Wirksamkeitsvariablen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) gemessen mittels ETDRS-

	<p>Buchstabenwert vs. Ausgangswert nach 52 Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehkraft von mindestens 15 Buchstaben nach 52 Wochen.• Mittlere Veränderung des Gesamtscores im NEI VFQ-25-Fragebogen nach 52 Wochen.• Mittlere Veränderung der CNV-Fläche verglichen zum Ausgangswert nach 52 Wochen.
--	--

Unterschiede in den Interventionen in den verschiedenen Behandlungsjahren

Im Folgenden werden kurz die angewendeten Interventionen in den beiden Behandlungsjahren der VIEW-Studien beschrieben, da sich diese in den beiden Zeiträumen von Woche 0-52 (primäre Studienphase) und Woche 52-96 (explorative Studienphase) unterschieden.

In der primären Studienphase der beiden Phase III-Studien VIEW 1 und 2 wurden zwei unterschiedliche Dosierungen von VEGF Trap-Eye (0,5mg, 2mg) und zwei verschiedene Dosisintervalle für die 2mg-Dosis von VEGF Trap-Eye (monatlich, alle 2 Monate) untersucht.

Bezüglich unterschiedlicher Dosierungen wurden die Patienten mit drei unterschiedlichen Dosierungsschemata von VEGF Trap-Eye behandelt: 0,5mg monatlich, 2mg monatlich sowie 2mg alle zwei Monate nach einer initialen Phase von drei monatlichen Injektionen. Das Vergleichspräparat war Ranibizumab in einer Dosierung von 0,5mg monatlich (s. Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11).

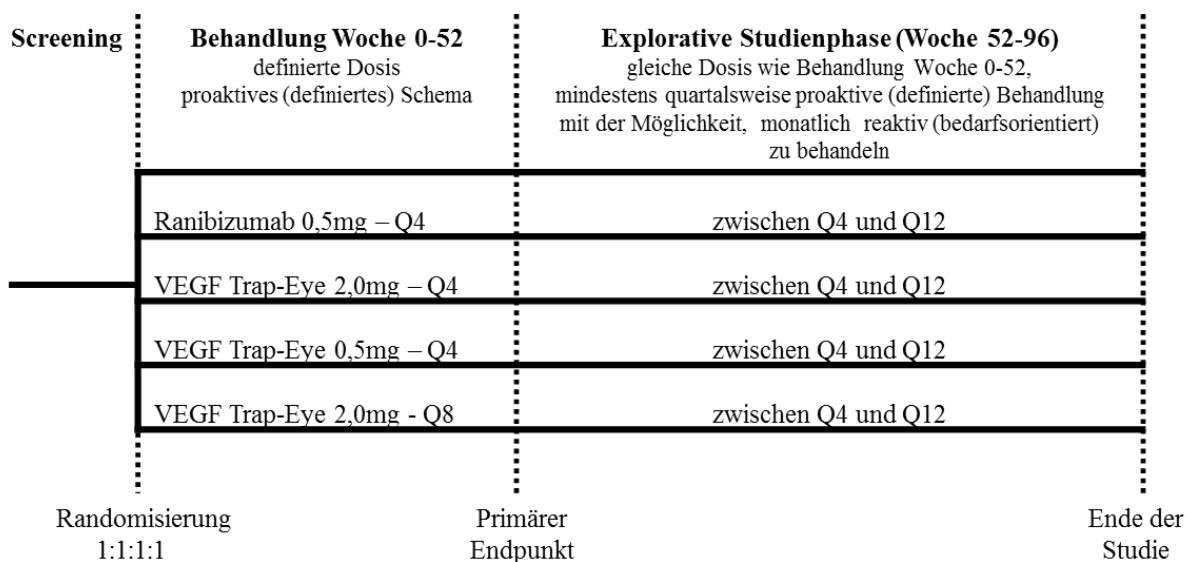


Abbildung 4-10: Übersicht zu Dosierungsschemata und Studienphasen in den VIEW-Studien

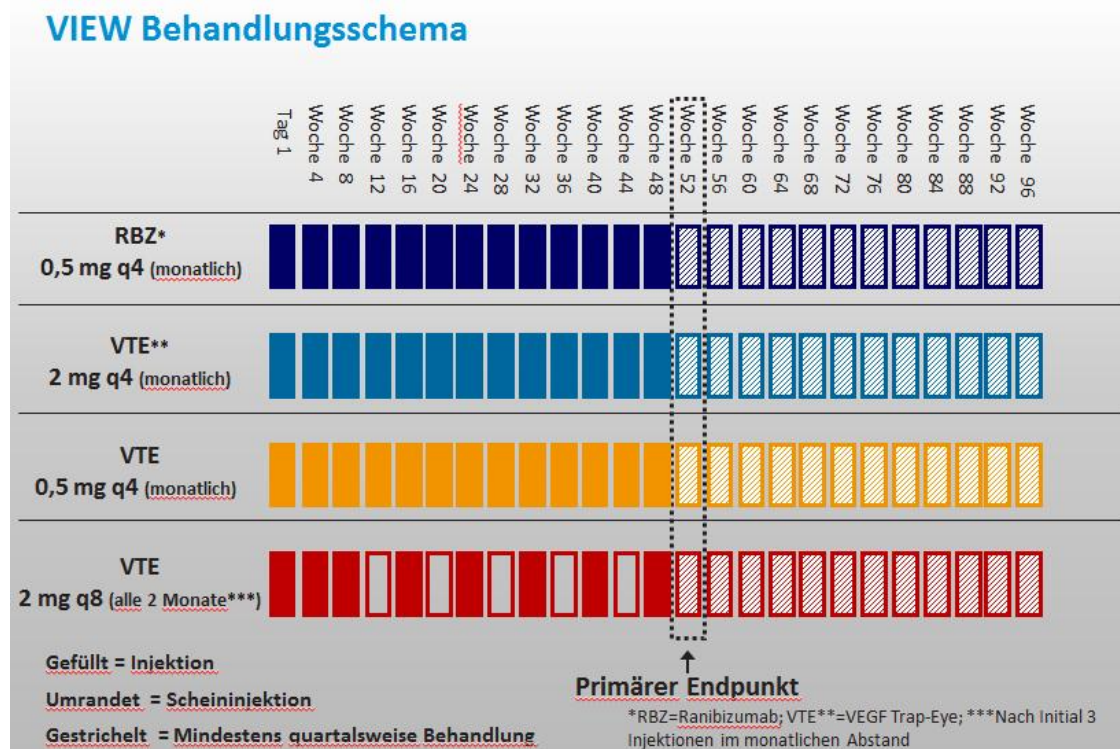


Abbildung 4-11: Behandlungsschema (Injektionen und Scheininjektionen) im Verlauf der VIEW-Studien zwischen Behandlungsbeginn und Woche 96

Im Verlauf der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurden die Patienten monatlich untersucht und erhielten IVT-Injektionen mit der Studienmedikation oder dem Komparator in einem Intervall, das sich aufgrund spezifischer Kriterien für die erneute Verabreichung ergab und in derselben Dosis erfolgte, wie zuvor bestimmt (siehe Abbildung 4-11). In dieser Phase konnten die Injektionen in einem Intervall von nicht häufiger als monatlich verabreicht werden, jedoch nicht seltener als alle 3 Monate (mindestens quartalsweise Behandlung), gemäß der folgenden Kriterien für die erneute Verabreichung, die vom Prüfarzt ermittelt wurden:

- Zunahme der zentralen Netzhautdicke von $\geq 100\mu\text{m}$ im Vergleich zum geringsten zuletzt erhobenen Wert, gemessen mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) oder
- Verlust von ≥ 5 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zum besten vorangegangenen Buchstabenwert in Kombination mit im OCT ermittelter rezidivierender Flüssigkeitsansammlung oder
- im OCT ermittelte neue oder persistierende Flüssigkeitsansammlung oder
- neu aufgetretene klassische Neovaskularisation oder
- neue oder persistierende Leckage in der Fluoreszenzangiographie (FA) oder
- neue Makulablutung oder
- Zeitintervall von 3 Monaten (12 Wochen) seit der letzten Injektion.

Während der gesamten Dauer verblieben die Patienten in dem zuvor ursprünglich zugeteilten Randomisierungsschema. Die Patienten und das Studienpersonal blieben doppelt verblindet bezüglich des Dosierungsniveaus. Scheininjektionen wurden verabreicht, um längere Dosisintervalle im VEGF Trap-Eye 2Q8 in der primären Studienphase (Woche 0-52) zu maskieren, jedoch nicht mehr in der explorativen Studienphase (Woche 52-96).

In den nachfolgenden Tabellen erfolgt die Charakterisierung der Interventionen sowie der jeweiligen Studienpopulationen (demografische und Baseline-Charakteristika) aus den einzelnen VIEW-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteri- stika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
VIEW 1 # VGFT- OD-0605	1. Arm [2Q4]: 2mg VEGF Trap-Eye intravitreal monatlich	2. Arm [0,5Q4]: 0,5mg VEGF Trap-Eye intravitreal monatlich	3. Arm [2Q8]: 2mg VEGF Trap-Eye intravitreal, initial 3 Injektionen in monatlichem Abstand gefolgt von Injektionen alle 2 Monate + je eine Scheininjektion zu den Interimsvisiten monatlich, an denen die Studien- medikation nicht verabreicht wurde.	4. Arm [RQ4]: 0,5mg Ranibizumab intravitreal monatlich	
VIEW 2 # 311523	1. Arm [0,5Q4]: 0,5mg VEGF Trap-Eye intravitreal monatlich	2. Arm [2Q4]: 2mg VEGF Trap-Eye intravitreal monatlich	3. Arm [2Q8]: 2mg VEGF Trap-Eye intravitreal, initial 3 Injektionen in monatlichem Abstand gefolgt von Injektionen alle 2 Monate + je eine Scheininjektion zu den Interimsvisiten monatlich, an denen die Studien- medikation nicht verabreicht wurde.	4. Arm [RQ4]: 0,5mg Ranibizumab intravitreal monatlich	

Tabelle 4-12: Charakterisierung der VIEW 1-Studienpopulation (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) – demographische und Baseline-Charakteristika (FAS)

	VEGF Trap-Eye				Gesamt (N=1.210)
	Ranibizumab 0,5Q4 (N=304)	2Q4 (N=304)	0,5Q4 (N=301)	2Q8 (N=301)	
Alter (Jahre)					
Mittelwert (SD)	78,2 (7,60)	77,7 (7,93)	78,4 (8,08)	77,9 (8,39)	78,1 (8,00)
Median	79,0	79,0	80,0	79,0	79,0
Min : Max	56: 99	51 : 94	50 : 94	49* : 94	49* : 99
Geschlecht (n [%])					
Weiblich	172 (56,6%)	194 (63,8%)	167 (55,5%)	178 (59,1%)	711 (58,8%)
Männlich	132 (43,4%)	110 (36,2%)	134 (44,5%)	123 (40,9%)	499 (41,2%)
Abstammung (n [%])					
Weißer	296 (97,4%)	295 (97,0%)	291 (96,7%)	287 (95,3%)	1.169 (96,6%)
Schwarze	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	3 (0,2%)
Asiaten	0	3 (1,0%)	5 (1,7%)	4 (1,3%)	12 (1,0%)
Amerikanische Indianer oder aus Alaska	2 (0,7%)	0	2 (0,7%)	1 (0,3%)	5 (0,4%)
Hawaiianer oder Pazifikinsulaner	1 (0,3%)	0	0	1 (0,3%)	2 (0,2%)
Nicht dokumentiert	4 (1,3%)	5 (1,6%)	3 (1,0%)	6 (2,0%)	18 (1,5%)
Mehrere	0	0	0	1 (0,3%)	1 (<0,1%)
Augenfarbe (n [%])					
Dunkel (schwarz/braun)	101 (33,2%)	107 (35,2%)	106 (35,2%)	99 (32,9%)	413 (34,1%)
Andere	203 (66,8%)	195 (64,1%)	194 (64,5%)	201 (66,8%)	793 (65,5%)
Fehlend (Missing)	0	2	1	1	4
Gewicht (kg)					
Mittelwert (SD)	75,9 (17,75)	74,2 (16,32)	77,0 (17,87)	74,4 (17,67)	75,39 (17,43)
Median	74,8	73,5	74,8	72,6	73,5
Min : Max	40 : 135	41 : 137	36 : 172	41 : 143	36 : 172
Körpergröße (cm)					
Mittelwert (SD)	166,4 (9,83)	164,7 (10,01)	166,3 (10,24)	165,0 (10,55)	165,6 (10,18)
Median	165,1	165,1	165,1	165,1	165,1
Min : Max	144 : 196	135 : 191	142 : 196	135 : 188	135 : 196
Body Mass Index (kg/m²)					
Mittelwert (SD)	27,3 (5,21)	27,4 (5,50)	27,8 (5,66)	27,2 (5,75)	27,4 (5,53)
Median	26,8	26,4	27,0	26,6	26,6
Min : Max	15 : 45	15 : 47	17 : 56	17 : 71	15 : 71

*Trotz des Einschlusskriteriums von ≥ 50 Jahren wurde 1 Patient im Alter von 49 Jahren für die Studienteilnahme zugelassen, da dieser Patient beinahe 50 Jahre alt war und sämtliche anderen Ursachen der CNV ausgeschlossen wurden, so dass eine altersbedingte CNV hochwahrscheinlich war.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der VIEW 1-Studienpopulation (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) – Baseline-Charakteristika der Erkrankung im Studienauge (FAS)

	VEGF Trap-Eye				Gesamt (N=1.210)
	Ranibizumab 0,5Q4 (N=304)	2Q4 (N=304)	0,5Q4 (N=301)	2Q8 (N=301)	
Sehschärfe (Buchstaben-Score)					
n	304	304	301	301	1.210
Mittelwert (SD)	54,0 (13,41)	55,2 (13,15)	55,6 (13,07)	55,7 (12,77)	55,1 (13,11)
Median	56,0	58,0	58,0	56,0	57,0
Min : Max	10 : 78	11 : 81	18 : 85	15 : 83	10 : 85
Netzhautdicke (µm)					
n	304	303	300	301	1.208
Mittelwert (SD)	266,8 (126,73)	261,8 (122,42)	266,7 (139,15)	269,0 (133,34)	266,1 (130,40)
Median	233,5	236,0	234,0	238,0	235,0
Min : Max	51 : 822	65 : 71	66 : 1.257	60 : 845	51 : 1.257
CNV-Fläche (mm²)					
n	298	302	300	300	1.200
Mittelwert (SD)	6,5 (5,25)	6,6 (5,05)	6,5 (4,45)	6,6 (5,14)	6,6 (4,98)
Median	5,2	5,6	5,9	5,4	5,5
Min : Max	0 : 29	0 : 30	0 : 25	0 : 33	0 : 33
Läsionstyp					
Okkult	115 (37,8%)	110 (36,2%)	121 (40,2%)	118 (39,2%)	464 (38,3%)
Minimal-klassisch	101 (33,2%)	105 (34,5%)	97 (32,2%)	110 (36,5%)	413 (34,1%)
Überwiegend klassisch	82 (27,0%)	87 (28,6%)	81 (26,9%)	71 (23,6%)	321 (26,5%)
Gesamtläsionsgröße					
n	298	302	300	301	1.201
Mittelwert (SD)	6,99 (5,493)	6,98 (5,388)	6,95 (4,725)	6,89 (5,225)	6,95 (5,210)
Median	5,52	5,86	6,23	5,64	5,86
Min : Max	0,1 : 29,0	0,2 : 29,6	0,2 : 24,9	0,0 : 32,6	0,0 : 32,6
NEI VFQ-25-Gesamtscore					
n	303	300	297	293	1.193
Mittelwert (SD)	71,8 (17,16)	70,4 (16,60)	71,1 (17,77)	69,6 (16,83)	70,7 (17,09)
Median	74,8	72,1	74,5	71,6	73,4
Min : Max	25 : 99	25 : 99	7 : 100	21 : 97	7 : 100

Tabelle 4-14: Charakterisierung der VIEW 2-Studienpopulation (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) – demographische und baseline Charakteristika (FAS)

	VEGF Trap-Eye				Gesamt (N=1.202)
	Ranibizumab 0,5Q4 (N=291)	2Q4 (N=309)	0,5Q4 (N=296)	2Q8 (N=306)	
Alter (Jahre)					
Mittelwert (SD)	73,0 (9,0)	74,1 (8,5)	74,7 (8,6)	73,8 (8,6)	73,9 (8,7)
Median	74,0	75,0	76,0	75,0	75,0
Min : Max	50 : 92	50 : 93	51 : 93	50 : 93	50 : 93
P-Wert ^a / P-Wert ^b		0,10 / 0,06	0,02 / 0,01	0,26 / 0,16	0,12 / 0,08
Geschlecht (n [%])					
Weiblich	169 (58,1)	176 (57,0)	147 (49,7)	175 (57,2)	667 (55,5)
Männlich	122 (41,9)	133 (43,0)	149 (50,3)	131 (42,8)	535 (44,5)
P-Wert ^c / P-Wert ^d		0,78 / 0,86	0,04 / 0,04	0,83 / 0,91	0,14 / 0,11
Abstammung (n [%])					
Weiß	213 (73,2)	226 (73,1)	219 (74,0)	217 (70,9)	875 (72,8)
Schwarzer oder Afro-Amerikaner	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (0,7)	4 (0,3)
Asiate	60 (20,6)	67 (21,7)	61 (20,6)	69 (22,5)	257 (21,4)
Nicht dokumentiert	17 (5,8)	16 (5,2)	15 (5,1)	18 (5,9)	66 (5,5)
Ethnizität					
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	239 (82,1)	259 (83,8)	241 (81,4)	251 (82,0)	990 (82,4)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	52 (17,9)	50 (16,2)	55 (18,6)	55 (18,0)	212 (17,6)
Augenfarbe (n [%])					
Dunkel (schwarz/braun)	177 (60,8)	117 (57,3)	176 (59,5)	193 (63,1)	723 (60,1)
Andere	114 (39,2)	132 (42,7)	120 (40,5)	113 (36,9)	479 (39,9)
Gewicht (kg)					
Mittelwert (SD)	69,83 (15,00)	70,29 (14,35)	70,54 (14,38)	69,56 (14,36)	70,05 (14,51)
Median	68,0	69,0	70,0	68,0	68,0
Min : Max	40,0 : 133,0	32,0 : 140,0	37,0 : 125,0	41,0 : 123,0	32,0 : 140,0
P-Wert ^a / P-Wert ^c		0,69 / 0,64	0,55 / 0,56	0,82 / 0,90	0,84 / 0,86
Körpergröße (cm)					
Mittelwert (SD)	162,5 (9,38)	163,3 (9,19)	163,8 (9,34)	162,8 (9,22)	163,1 (9,28)
Median	162,6	163,0	163,4	163,0	163,0
Min : Max	127 : 184	144 : 195	140 : 198	143 : 190	127 : 198
P-Wert ^a / P-Wert ^c		0,31 / 0,29	0,11 / 0,11	0,75 / 0,71	0,38 / 0,38
Body Mass Index (kg/m²)					
Mittelwert (SD)	26,34 (4,80)	26,32 (4,89)	26,22 (4,49)	26,18 (4,51)	26,26 (4,67)
Median	25,97	25,59	25,57	25,62	25,71
Min : Max	15,8 : 57,6	14,2 : 60,4	15,6 : 42,8	17,1 : 39,2	14,2 : 60,4

a P-Wert aus dem paarweisen Vergleich in den jeweiligen VEGF Trap-Eye-Spalten gegen Ranibizumab bzw. in der Gesamt-Spalte mittels Varianzanalyse aller 4 Behandlungsgruppen mit der Behandlungsgruppe als fixer Faktor

b P-Wert aus dem paarweisen Vergleich in den jeweiligen VEGF Trap-Eye-Spalten gegen Ranibizumab bzw. in der Gesamt-Spalte mittels Varianzanalyse aller 4 Behandlungsgruppen mit der Behandlungsgruppe und der Region als fixe Faktoren

c P-Wert aus dem paarweisen Vergleich in den jeweiligen VEGF Trap-Eye-Spalten gegen Ranibizumab (χ^2 -Test) bzw. in der Gesamt-Spalte aller 4 Behandlungsgruppen (χ^2 -Test)

d P-Wert mittels CMH-Test adjustiert nach der Region in den jeweiligen VEGF Trap-Eye-Spalten (paarweiser Vergleich gegen Ranibizumab) bzw. CMH-Test adjustiert nach der Region in der Gesamt-Spalte (alle 4 Behandlungsgruppen)

Tabelle 4-15: Charakterisierung der VIEW 2-Studienpopulation (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) – Baseline-Charakteristika der Erkrankung im Studienauge (FAS)

	Ranibizumab 0,5Q4 (N=291)	VEGF Trap-Eye		Gesamt (N=1.202)	
		2Q4 (N=309)	0,5Q4 (N=296)		2Q8 (N=306)
BCVA (ETDRS- Buchstaben-Score)					
n	291	309	296	306	1.202
Mittelwert (SD)	53,8 (13,5)	52,8 (13,9)	51,6 (14,2)	51,6 (13,9)	52,4 (13,9)
Median	56,0	55,0	54,0	52,0	55,0
Min : Max	10 : 83	10 : 79	12 : 79	16 : 76	10 : 83
P-Wert ^a / P-Wert ^b		0,38 / 0,39	0,06 / 0,06	0,06 / 0,06	0,17 / 0,17
Zentrale Netzhautdicke (µm)					
n	290	308	294	302	1.194
Mittelwert (SD)	325,9 (111,0)	334,6 (119,8)	326,5 (116,5)	342,6 (124,0)	332,5 (118,0)
Median	309,5	309,0	313,5	327,5	315,0
Min : Max	139 : 810	103 : 805	107 : 793	107 : 868	103 : 868
p-Wert ^a / P-Wert ^b		0,37 / 0,37	0,95 / 0,95	0,08 / 0,09	0,26 / 0,27
Gesamtläsionsgröße (mm²)					
n	290	307	296	305	1.198
Mittelwert (SD)	8,01 (5,74)	8,72 (6,14)	8,17 (5,51)	8,22 (5,87)	8,28 (5,82)
Median	6,60	7,30	7,10	6,70	7,00
Min : Max	0,1 : 28,8	0,1 : 30,0	0,1 : 26,6	0,0 : 26,7	0,0 : 30,0
p-Wert ^a / P-Wert ^b		0,14 / 0,13	0,74 / 0,73	0,67 / 0,68	0,48 / 0,47
CNV-Fläche (mm²)					
n	291	308	296	305	1.200
Mittelwert (SD)	7,59 (5,34)	8,25 (5,77)	7,70 (5,26)	7,75 (5,52)	7,83 (5,48)
Median	6,40	6,70	6,85	6,40	6,60
Min : Max	0,1 : 28,8	0,1 : 26,9	0,1 : 26,6	0,0 : 24,9	0,0 : 28,8
p-Wert ^a / P-Wert ^b		0,14 / 0,14	0,81 / 0,80	0,71 / 0,72	0,46 / 0,45
Läsionstyp					
Überwiegend klassisch	70 (24,1)	72 (23,3)	80 (27,0)	88 (28,8)	310 (25,8)
Minimal-klassisch	104 (35,7)	112 (36,2)	103 (34,8)	106 (34,6)	425 (35,4)
Okkult	116 (39,9)	123 (39,8)	113 (38,2)	110 (35,9)	462 (38,4)
Fehlend (Missing)	1 (0,3)	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,7)	5 (0,4)
p-Wert ^c / P-Wert ^d		0,96 / 0,98	0,72 / 0,72	0,39 / 0,40	0,78 / 0,78
NEI VFQ-25-Gesamtscore					
n	291	309	295	306	1.201
Mittelwert (SD)	72,90 (19,09)	70,27 (19,41)	74,04 (18,22)	71,30 (19,06)	72,10 (18,99)
Median	78,60	74,80	78,40	73,70	77,00
Min : Max	12,0 : 98,2	7,8 : 98,2	14,8 : 98,2	19,4 : 98,0	7,8 : 98,2
p-Wert ^a / P-Wert ^b		0,09 / 0,08	0,47 / 0,49	0,30 / 0,32	0,07 / 0,07
EQ-5D-Score					
n	291	308	295	306	1.200
Mittelwert (SD)	0,80 (0,21)	0,78 (0,22)	0,79 (0,22)	0,81 (0,19)	0,80 (0,21)
Median	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Min : Max	-0,1 : 1,0	-0,2 : 1,0	-0,3 : 1,0	-0,1 : 1,0	-0,3 : 1,0
p-Wert ^a / P-Wert ^b		0,24 / 0,22	0,82 / 0,77	0,34 / 0,32	0,19 / 0,16

a P-Wert aus dem paarweisen Vergleich der jeweiligen VEGF Trap-Eye-Spalte gegen Ranibizumab bzw. der Gesamt-Spalte mittels Varianzanalyse aller 4 Behandlungsgruppen mit der Behandlungsgruppe als fixem Faktor

b P-Wert aus dem paarweisen Vergleich der jeweiligen VEGF Trap-Eye-Spalte gegen Ranibizumab bzw. der Gesamt-Spalte mittels Varianzanalyse aller 4 Behandlungsgruppen mit der Behandlungsgruppe und der Region als fixem Faktor

c P-Wert aus dem paarweisen Vergleich der jeweiligen VEGF Trap-Eye-Spalte gegen Ranibizumab (χ^2 -Test) bzw. in der Gesamt-Spalte aller 4 Behandlungsgruppen (χ^2 -Test)

d P-Wert mittels CMH-Test adjustiert nach der Region in den jeweiligen VEGF Trap-Eye-Spalten (paarweiser Vergleich gegen Ranibizumab) bzw. CMH-Test adjustiert nach der Region in der Gesamt-Spalte (alle 4 Behandlungsgruppen)

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

Das Studienprogramm VIEW (*VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD*) besteht aus zwei randomisierten, doppelblind durchgeführten klinischen Studien der Phase III. Untersucht wurde VEGF Trap-Eye zur Behandlung der neovaskulären Form der altersbedingten Makuladegeneration (feuchte AMD). Die VIEW 1-Studie wurde von der Fa. Regeneron in den USA und Kanada durchgeführt, die VIEW 2-Studie von Bayer HealthCare in Europa, dem asiatisch-pazifischen Raum, Japan und Lateinamerika. Das VIEW 1-Studienprogramm umfasste 1.217 Patienten, das der VIEW 2-Studie 1.240, und die Studiendesigns waren identisch angelegt und hatten identische Endpunkte.

In den beiden Zulassungsstudien VIEW 1 und 2 wurde VEGF Trap-Eye 0,5mg und 2mg monatlich sowie VEGF Trap-Eye 2mg alle zwei Monate verabreicht (nach initial drei monatlichen Injektionen) und gegenüber monatlich verabreichtem Ranibizumab 0,5mg verglichen. In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) erfolgte die Anwendung beider Substanzen mindestens alle drei Monate, jedoch war auch eine reaktive (bedarfsorientierte) monatliche Behandlung möglich. Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte nach einer Behandlungszeit von 52 Wochen, wobei der primäre Endpunkt der beiden Nicht-Unterlegenheitsstudien der Anteil an mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten war, im Vergleich zu mit Ranibizumab behandelten Patienten, bei denen am Ende (Woche 52) der primären Behandlungsphase (Woche 0-52) die Sehkraft erhalten blieb. Die Sehschärfe wurde an der Gesamtzahl korrekt erkannter Buchstaben auf der ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy*)-Tafel gemessen, die in der Forschung als Standard für die Messung der Sehschärfe verwendet wird. 'Erhalt der Sehkraft' war in diesem Test definiert als ein Verlust von weniger als 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert. Im zweiten Jahr der Behandlung (explorative Studienphase Woche 52-96) wurde in erster Linie versucht, das Behandlungsintervall im Fall einer proaktiven Behandlung auf 3 Monate auszudehnen und ferner der potentielle Nutzen einer Kriterien-basierten Dosierung zum langfristigen Erhalt des Visus untersucht. In der explorativen Studienphase wurde außerdem getestet, ob die erzielten Ergebnisse aus der primären Studienphase durch eine proaktive, quartalsweise Aflibercept-Therapie aufrechterhalten werden können, abgesichert durch ein reaktives, Kriterien-basiertes Anwendungsschema.

Die Rationale für die gewählte Dosierung in den Phase III-Studien basierte auf den in einer Phase II-Studie (VGFT-OD-0508, SN 14394) erzielten Verbesserungen und den beobachteten Verbesserungen in den mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) und Fluoreszein-Angiographie (FA) bewerteten morphologischen Endpunkten. Die Rationale, 2mg VEGF Trap-Eye, verabreicht alle zwei Monate, in die Studie einzuschließen, basierte ebenfalls auf den Ergebnissen aus der Phase II-Studie (CLEAR-IT2 Studie), die bereits publiziert ist, in der sich gezeigt hatte, dass die Verbesserungen der Sehschärfe nach 2 Monaten nach einer einzelnen 2mg-Dosis mit der durch eine monatliche Gabe von 2mg vergleichbar waren. Außerdem wurde in mathematischen Modellen die biologische Aktivität von Ranibizumab im direkten Vergleich mit Aflibercept und zwar basierend auf der Bindungsaffinität zu VEGF,

intravitrealer Halbwertszeit (in Tiermodellen) und der Molekulargröße der beiden Substanzen berechnet. Dieses mathematische Modell ergab, dass die biologische Aktivität von Ranibizumab 0,5mg nach 30 Tagen vergleichbar ist mit der biologischen Aktivität von Aflibercept nach 83 Tagen. Beide Beobachtungen legten die Vermutung nahe, dass ein längeres und weniger belastenderes Dosisintervall (d. h. alle 2 Monate) ohne Einschränkungen hinsichtlich der Wirksamkeit möglich sein könnte (36). Dadurch könnten die mit jeder intravitrealen Injektion verbundenen Risiken und auch der Bedarf eines monatlichen Monitorings der Patienten reduziert werden.

Unterschiede in der Durchführung der Studien VIEW 1 und 2

Es bestanden lediglich geringfügige Unterschiede in der Wortwahl von Ein- und Ausschlusskriterien (ohne Einfluss auf deren Inhalt), der Häufigkeit der Bewertungen und von den Endpunkten. Die Studien VIEW 1 und 2 unterschieden sich in den folgenden Punkten bezüglich des Ablaufplans der Erhebung von Bewertungen und Studienprozeduren:

- In VIEW 1 war eine OCT im ersten Studienjahr nur zum Zeitpunkt des Screenings, an Tag 1 sowie in den Wochen 4, 12, 24, 36 und 52 obligat; danach waren monatliche OCTs obligat. In VIEW 2 waren monatliche OCTs während der kompletten Studiendauer obligat.
- Der EQ-5D-Gesundheitsfragebogen kam in VIEW 1 nicht zur Anwendung.
- Blutproben für die PK-Unterstudie wurden in VIEW 1 nicht gesammelt.
- HNO-Untersuchungen wurden in VIEW 1 nicht vorgenommen.
- Elektrokardiogramm/NYHA (*New York Heart Association*)-Untersuchungen in Woche 1 wurden in VIEW 1 nicht durchgeführt.
- INR (*International Normalized Ratio*) wurde in VIEW 1 nur zum Zeitpunkt des Screenings erhoben.
- Die „Visite zu Studienende“ in VIEW 1 sollte in Woche 96 stattfinden, unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Injektion, während alle Patienten in VIEW 2 eine 8-wöchige Sicherheits-Verlaufskontrolle aufweisen mussten (in Woche 96, falls die letzte Injektion nicht später als in Woche 88 verabreicht wurde, bzw. in Woche 100, falls die letzte Injektion in Woche 92 verabreicht wurde).
- Zudem umfasste VIEW 2 zwei Unterstudien (eine Pharmakokinetik [PK]-Unterstudie zur Untersuchung der systemischen Exposition und eine nasomukosale [HNO]-Unterstudie zur Untersuchung potentieller nasomukosaler Nebenwirkungen), die nicht Teil von VIEW 1 waren.

Die meisten dieser geringfügigen Unterschiede zwischen den beiden Studien ergaben sich aufgrund von Forderungen der Gesundheitsbehörden.

In der VIEW 2-Studienpopulation waren zudem mehr Asiaten eingeschlossen, da Länder aus dem asiatischen Bereich auch an der Studie teilnahmen. Aufgrund der Vielzahl teilnehmender Länder und der unterschiedlichsten Ethnizitäten der Studienteilnehmer spiegeln die VIEW-Studien eine sehr gute Repräsentativität für verschiedene Rassen wieder.

Eine ausführliche Auflistung der Unterschiede inklusive der Begründung für diese Unterschiede in der Durchführung der Studien VIEW 1 und 2 findet sich in Anhang 4-H.

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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung				Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung			
VIEW 1	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig	
VIEW 2	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig	

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

VIEW 1-Studie

In der VIEW 1-Studie (# VGFT-OD-0605) wurde eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz erzielt, da die Gruppenzuteilung rein zufällig mit Hilfe der zentral unabhängigen Einheit des Interaktiven Sprachdialogsystems IVRS (*interactive voice response system*) telefonisch erfolgte. Die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist im klinischen Studienbericht entsprechend beschrieben und als geeignet zu bewerten. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die im Studienprotokoll geplanten und vorgestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sind im klinischen Studienbericht (CSR) dargestellt. Unter Berücksichtigung der Punkte zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung (s. Punkt 4 des Bewertungsbogens im Anhang 4-G, Tabelle 4-149) und der Einschätzung des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig zu bewerten.

VIEW 2-Studie

Entsprechend der VIEW 1-Studie wurde auch im Fall der VIEW 2-Studie (# 311523) eine adäquate Erzeugung der Randomierungssequenz erzielt, da ebenfalls die Gruppenzuteilung rein zufällig mit Hilfe der zentral unabhängigen Einheit des Interaktiven Sprachdialogsystems IVRS (*interactive voice response system*) telefonisch erfolgte. Die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist im klinischen Studienbericht entsprechend beschrieben und als geeignet zu bewerten. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die im Studienprotokoll geplanten und vorgestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sind im klinischen Studienbericht (CSR) dargestellt. Unter Berücksichtigung der Punkte zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung (s. Punkt 4 des Bewertungsbogens im Anhang 4-G, Tabelle 4-150) und der Einschätzung des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Aspekte ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene auch hier als niedrig zu bewerten.

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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkte zur Sehschärfe (visual acuity, VA)			Endpunkt zu QoL	Morpholog. Endpunkt			
	Prim. EP: Anteil Patienten mit Visuserhalt in Woche 52	Sek. EP 1: Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel in Woche 52	Sek. EP 2: Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS- Tafel in Woche 52	Sek. EP 3: Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25- Fragebogen in Woche 52	Sek. EP 4: Veränderung der CNV-Fläche in Woche 52			
VIEW 1	ja	ja	ja	ja	ja			
VIEW 2	ja	ja	ja	ja	ja			
Explorative Endpunkte								
Studie	Anteil Patienten mit Visuserhalt in Woche 96	Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel in Woche 96	Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS- Tafel in Woche 96	Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25- Fragebogen in Woche 96	Veränderung der CNV-Fläche in Woche 96			
VIEW 1	ja	ja	ja	ja	ja			
VIEW 2	ja	ja	ja	ja	ja			
Zusätzlich erhobene explorative Endpunkte Sehkraft-bezogene Endpunkte								
Studie	Änderung der BCVA (ETDRS-Tafel) vom Anfangswert bis Woche 12	Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 Buchstaben in Woche 52/96	Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 10 Buchstaben in Woche 52/96	Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52/96	Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52/96 ("schwerer" Visusverlust)	Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52/96 ("mittlerer" Visusverlust)	Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser in Woche 52/96	Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/200 oder schlechter in Woche 52/96
VIEW 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
VIEW 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

(umseitig fortgesetzt)

<i>Zusätzlich erhobene explorative Endpunkte</i>						
<i>Morphologische Endpunkte</i>						
Studie	Änderung der Gesamtläsionsfläche (mm ²) vom Anfangswert bis Woche 52/96	Änderung der klassischen CNV-Fläche (als % der CNV-Gesamtfläche) vom Anfangswert bis Woche 52/96	Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage in Woche 52/96	Änderung der Leckagefläche in der FA (mm ²) vom Anfangswert bis Woche 52/96	Änderung der zentralen Netzhautdicke (µm) vom Anfangswert bis Woche 52/96	Änderung des größten linearen Durchmessers der Läsion in der FA in Woche 52/96
VIEW 1	ja	ja	ja	ja	ja	nein
VIEW 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<i>Zusätzlich erhobene explorative Endpunkte</i>						
<i>Morphologische Endpunkte</i>						
Studie	Anteil an Patienten, bei denen eine Wiederbehandlung innerhalb der ersten 12 Wochen in der explorativen Studienphase erforderlich war	Anteil an Patienten ohne intraretinale zystische Ödeme und/oder subretinale Flüssigkeitsansammlung (trockene Retina) im OCT in Woche 52 und 96				
VIEW 1	ja	ja				
VIEW 2	ja	ja				

(umseitig fortgesetzt)

<i>Zusätzlich erhobene explorative Endpunkte Lebensqualität (QoL)-bezogene Endpunkte</i>					
Studie	Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Nähe“ vom Anfangswert bis Woche 52/96	Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Ferne“ vom Anfangswert bis Woche 52/96	Änderung des NEI VFQ-25 Subscore s „Visusabhängigkeit“ vom Anfangswert bis Woche 52/96	Änderung der Scores im EQ-5D-Fragebogen aus dem Screening in Woche 52/96	
VIEW 1	ja	ja	ja	nein	ja
VIEW 2	ja	ja	ja	ja	ja
<i>Endpunkte/Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit</i>					
Studie	Unerwünschte Ereignisse (Anzahl Patienten mit UE, SUE, Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE und mit relevanten UE)		Anzahl Injektionen pro Patient in Woche 52/96		
VIEW 1	ja		ja		
VIEW 2	ja		ja		

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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.

Die VIEW 1-Studie wurde in den USA und Kanada durch Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown / NY, United States) durchgeführt, die VIEW 2-Studie in Europa, im asiatisch-pazifischen Raum, Japan und Lateinamerika durch Bayer HealthCare (Berlin, Deutschland). Die beiden Studien VIEW 1 und 2 wurden in verschiedenen Regionen mit demselben Studiendesign durchgeführt, um später eine Gegenprobe (*Cross-check*) der Ergebnisse in den unterschiedlichen Populationen durchführen zu können.

Im Folgenden sind der erhobene primäre und die sekundären Endpunkte

- Anteil an Patienten mit Visuserhalt,
- Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel,
- Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel,
- Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen,
- Veränderung der CNV-Fläche

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

Neben der Auswertung der Daten zum primären und den sekundären Endpunkten in Woche 52, erfolgt deren Analyse zusätzlich deskriptiv in Woche 96 (s. 4.3.1.3.1.6).

Ferner sind die folgenden, als patientenrelevant betrachteten Endpunkte dargestellt:

- explorativ erhobene Endpunkte in Woche 96 (s. 4.3.1.3.1.6),
- zusätzlich erhobene explorative Endpunkte in Woche 52/96 (s. 4.3.1.3.1.7),
- unerwünschte Ereignisse (Anzahl Patienten mit UE, SUE, Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE und mit relevanten UE) (s. 4.3.1.3.1.8), inklusive
 - Anzahl Injektionen pro Patient in Woche 52/96 (s. 4.3.1.3.1.8.5).

4.3.1.3.1.1 Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 52 Wochen (primärer Endpunkt)

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 52 Wochen (primärer EP)

Studie	Operationalisierung
VIEW 1	Der primäre Endpunkt dieser Studie war der Anteil an Patienten mit einem Visuserhalt in Woche 52, wobei ein 'Erhalt der Sehkraft' in Woche 52 definiert war als ein Verlust von weniger als 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel im Vergleich zum Ausgangswert.
VIEW 2	Der primäre Endpunkt dieser Studie war der Anteil an Patienten mit einem Visuserhalt in Woche 52, wobei ein 'Erhalt der Sehkraft' in Woche 52 definiert war als ein Verlust von weniger als 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel im Vergleich zum Ausgangswert.

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 52 Wochen (primärer EP) 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Anteil an Patienten mit Visuserhalt in Woche 52						
VIEW 1	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VIEW 2	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Anteil an Patienten mit Visuserhalt in Woche 52

VIEW 1-Studie

Aufgrund der in der VIEW 1-Studie (# VGFT-OD-0605) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. primäre Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

VIEW 2-Studie

Aufgrund der in der VIEW 2-Studie (# 311523) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. primäre Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt (primärer EP: Anteil an Patienten mit Visuserhalt) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Anteil Patienten mit Visuserhalt in Woche 52 (primärer Endpunkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
VIEW 1	Anteil an Patienten mit Erhalt* der Sehkraft in Woche 52 (FAS, LOCF)				
		Ranibizumab		VEGF Trap-Eye	
		0,5Q4 (N=304)	2Q4 (N=304)	0,5Q4 (N=301)	2Q8 (N=301)
	Patienten mit Erhalt der Sehkraft in Woche 52 (n [%]) [1]	285 (93,8)	289 (95,1)	286 (95,0)	284 (94,4)
	Unterschied (%) (95,1% KI) [2]		-1,3 (-5,0; 2,4)	-1,3 (-4,9; 2,4)	-0,6 (-4,4; 3,2)
1 LOCF (ohne Fortführung von Anfangswerten [Baseline] im Fall ausgefallener Werte) 2 Unterschied bedeutet Ranibizumab minus VEGF Trap-Eye; das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert. *Der Erhalt der Sehkraft war definiert als Verlust von <15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel.					
VIEW 2	Anteil an Patienten mit Erhalt* der Sehkraft in Woche 52 (FAS, LOCF)				
		Ranibizumab		VEGF Trap-Eye	
		0,5Q4 (N=291)	2Q4 (N=309)	0,5Q4 (N=296)	2Q8 (N=306)
	Patienten mit Erhalt der Sehkraft in Woche 52 (n [%]) [1]	276 (94,85)	292 (94,50)	282 (95,27)	292 (95,42)
	Unterschied (%) (95% KI) [2]		0,35 (-3,25; 3,94)	-0,42 (-3,93; 3,08)	-0,58 (-4,03; 2,88)
1 LOCF (ohne Fortführung von Anfangswerten [Baseline] im Fall ausgefallener Werte) 2 Unterschied bedeutet Ranibizumab minus VEGF Trap-Eye; das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert. *Der Erhalt der Sehkraft war definiert als Verlust von <15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel.					

VIEW 1-Studie

In Woche 52 betrug der Anteil an Patienten mit Erhalt des Visus, definiert als ein Verlust von weniger als 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel, >93% in allen Behandlungsgruppen (FAS). Alle VEGF Trap-Eye-Behandlungsgruppen mit sowohl einer monatlichen Verabreichung (Q4) als auch alle 2 Monate (Q8) waren gegenüber der Ranibizumab-Behandlungsgruppe (RQ4) nicht unterlegen, wie mittels der niedrigen Obergrenze des 95,1%igen Konfidenzintervalls (KI; $\leq 3,2\%$) gezeigt, die deutlich unter der vorgegebenen Untergrenze von 10% lag. Die Abweichung im Visuserhalt zwischen der RQ4 und den VEGF-Trap-Eye-Gruppen 2Q4, 0,5Q4 und 2Q8 lagen jeweils bei $-1,3\%$ (95,1% KI: $-5,0$ bis $2,4\%$), $-1,3\%$ (95,1% KI: $-4,9$ bis $2,4\%$) sowie bei $-0,6\%$ (95,1% KI: $-4,4$ bis $3,2\%$); siehe auch Tabelle 4-20.

VIEW 2-Studie

Im *Full Analysis*-Datenset (FAS) betrug der Anteil an Patienten mit Visuserhalt >94% in allen Behandlungsgruppen, wobei er am höchsten in den 0,5Q4- und 2Q8-Behandlungsarm lag (95,3% und 95,4%) und am niedrigsten in der 2Q4-Gruppe war (94,5%).

Hinsichtlich des primären Endpunktes zeigten alle VEGF Trap-Eye-Gruppen Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Ranibizumab, denn die Obergrenzen des 95%-tigen KIs bezüglich der Differenz des Anteils der jeweiligen VEGF Trap-Eye-Gruppe und der RQ4-Gruppe lagen durchweg deutlich unterhalb der vorgegebenen Grenze von 10% (s. auch Tabelle 4-20). Tatsächlich lagen die Obergrenzen der 95%-tigen KIs alle <4%, was auf eine klinische Gleichwertigkeit zwischen den VEGF Trap-Eye-Regimen und der RQ4-Behandlung hinweist. Demnach zeigte sich, dass nicht nur die beiden VEGF Trap-Eye-Behandlungsregime mit monatlicher Dosierung (Q4-Gruppen) der monatlichen Gabe mit Ranibizumab (RQ4) nicht unterlegen waren, sondern auch die Behandlung mit 2-monatigem Dosierungsmodus (2Q8-Gruppe) von VEGF Trap-Eye.

4.3.1.3.1.2 Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 52 Wochen (sekundärer Endpunkt 1)

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 Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 52 Wochen (sek. EP 1)

Studie	Operationalisierung
VIEW 1	Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA): Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i> , 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.
VIEW 2	Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA): Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i> , 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung 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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 52 Wochen (sek. EP 1) 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel in Woche 52						
VIEW 1	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VIEW 2	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel in Woche 52

VIEW 1-Studie

Aufgrund der in der VIEW 1-Studie (# VGFT-OD-0605) adäquat erzeugten Randomierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. Endpunkt (sekundärer EP 1) wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

VIEW 2-Studie

Aufgrund der in der VIEW 2-Studie (# 311523) adäquat erzeugten Randomierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. Endpunkt (sekundärer EP 1) wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt (sekundärer EP 1: Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel) 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 Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel in Woche 52 (sek. EP 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
VIEW 1	Veränderungen auf der ETDRS-Tafel zwischen Ausgangswert (Baseline) und Woche 52 (LOCF; FAS)				
		RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
	Ausgangswert				
	n	304	301	301	301
	Mittelwert (SD)	54,0 (13,41)	55,2 (13,15)	55,6 (13,07)	55,7 (12,77)
	Woche 52				
	n	304	304	301	301
	Mittelwert (SD)	62,1 (17,71)	66,1 (16,17)	62,4 (16,45)	63,6 (16,85)
	Woche 52 (Veränderung zum Ausgangswert)				
	n	304	304	301	301
	Mittelwert (SD)	8,1 (15,25)	10,9 (13,77)	6,9 (13,41)	7,9 (15,00)
	Punktschätzer für den Unterschied [1]		3,15	-0,80	0,26
	95,1% KI für den Unterschied		(0,92; 5,37)	(-3,03; 1,43)	(-1,97; 2,49)
	p-Wert vs. RQ4 [2]		0,0054	0,4793	0,8179
RQ4=Ranibizumab 0,5mg alle 4 Wochen; 0,5Q4=0,5mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen; 2Q4=2mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen; 2Q8=2mg VEGF Trap-Eye alle 8 Wochen nach 3 monatlichen Anfangsdosen 1 Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab mit Hilfe der Least-Square-Mittelwerte (LS-Mittelwerte). Positive Werte bezeichnen einen Effekt zugunsten von VEGF Trap-Eye. Das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert. 2 ANCOVA, Haupteffektmodell mittels LS-Mittelwerten.					
VIEW 2	Veränderungen auf der ETDRS-Tafel zwischen Ausgangswert (Baseline) und Woche 52 (LOCF; FAS)				
		RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
	Ausgangswert				
	n	291	309	296	306
	Mittelwert (SD)	53,8 (13,5)	52,8 (13,9)	51,6 (14,2)	51,6 (13,9)
	Woche 52				
	n	291	309	296	306
	Mittelwert (SD)	63,1 (16,6)	60,4 (18,3)	61,3 (17,8)	60,5 (17,5)
	Woche 52 (Veränderung zum Ausgangswert)				

n	291	309	296	306
Mittelwert (SD)	9,4 (13,5)	7,6 (12,6)	9,7 (14,1)	8,9 (14,4)
Punktschätzer für den Unterschied [1]		-1,95	-0,06	-0,90
95,1% KI für den Unterschied		(-4,10; 0,20)	(-2,24; 2,12)	(-3,06; 1,26)
p-Wert vs. RQ4 [2]		0,076	0,956	0,413
1	Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab mit Hilfe der <i>Least-Square</i> -Mittelwerte (LS-Mittelwerte). Positive Werte bezeichnen einen Effekt zugunsten von VEGF Trap-Eye. Das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.			
2	ANCOVA, Haupteffektmodell mittels LS-Mittelwerten.			

VIEW 1-Studie

Eine Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) in Woche 52 konnte in allen Behandlungsgruppen bereits in Woche 1 beobachtet werden, wobei sich dieser Trend bis zum Endpunkt in Woche 52 fortsetzte (s. Abbildung 4-12). Die Ergebnisse aus den vorgegebenen sequentiellen Tests zu den sekundären Endpunkten ergaben, dass die 2Q4-Gruppe in Woche 52 - zusätzlich zur Nicht-Unterlegenheit gegenüber RQ4 - in Bezug auf die Veränderungen der bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) gemäß ETDRS-Tafel gegenüber der RQ4-Gruppe überlegen war. Ferner waren die Verbesserungen in den Gruppen 0,5Q4 und 2Q8 vergleichbar mit der Gruppe RQ4, obwohl die sequentiellen Tests abgebrochen wurden, bevor die Überlegenheit dieser Gruppen getestet werden konnte.

Die Sensitivitätsanalysen unter Verwendung beobachteter Werte und der WOCF (*worst observation carried forward*)-Methode unterstützten die LOCF-Analyse anhand des FAS. In allen Sensitivitätsanalysen lag das jeweilige KI des Unterschieds zwischen RQ4 und 2Q4 oberhalb von 0, was erneut die Überlegenheit von 2Q4 gegenüber RQ4 belegte. Von noch größerer Bedeutung war allerdings, dass mit Hilfe der Sensitivitätsanalyse bekräftigt werden konnte, dass gleichwertige Wirksamkeitsergebnisse mit weniger häufigen Gaben von VEGF Trap-Eye (2Q8) als mit Ranibizumab (RQ4) erreicht werden.

Eine Überprüfung der Subgruppenanalysen zeigte in einigen der untersuchten Subgruppen einen ausgeprägteren Unterschied zwischen 2Q4 und RQ4 bezüglich der Veränderungen bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) auf der ETDRS-Tafel zugunsten von 2Q4. Insbesondere in den Gruppen der 65-74-jährigen, der Patienten mit einem niedrigeren BCVA Ausgangswert auf der ETDRS-Tafel und in der Gruppe der Patienten mit überwiegend klassischen Läsionen war dieser Unterschied deutlich.

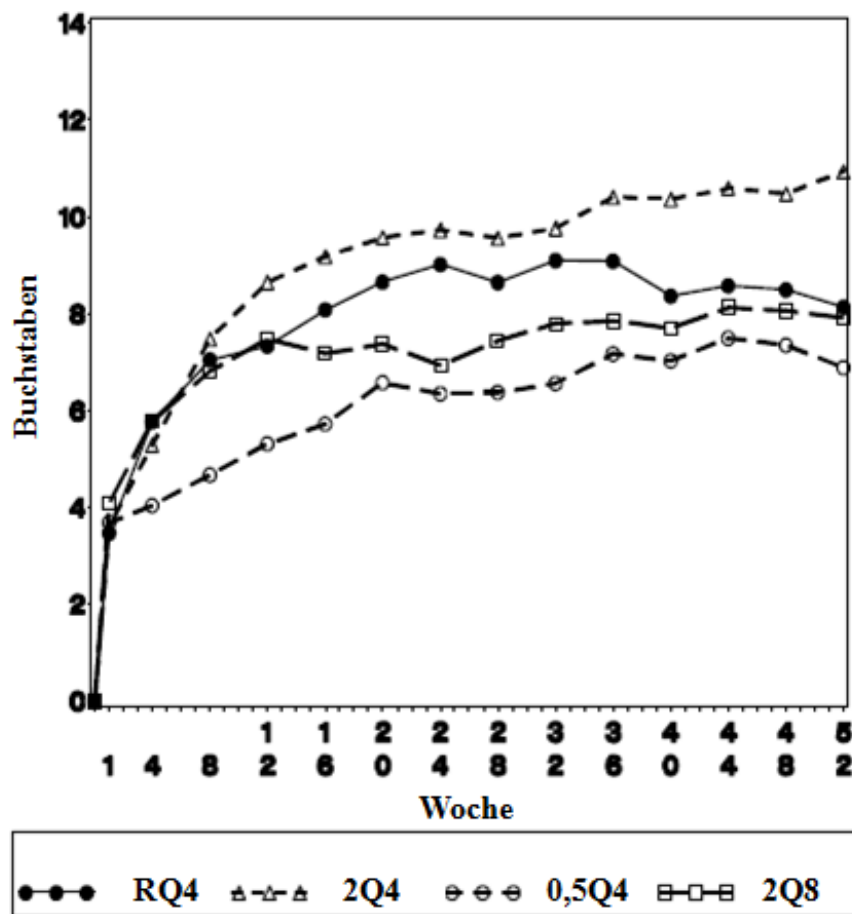


Abbildung 4-12: VIEW 1 - Mittlere Änderung des ETDRS-Buchstabenwertes von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 52 (LOCF, FAS)

VIEW 2-Studie

Eine Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) in Woche 52 konnte in allen Behandlungsgruppen bereits in Woche 1 beobachtet werden, wobei sich dieser Trend bis zum Endpunkt in Woche 52 fortsetzte (s. Abbildung 4-13). In Woche 52 wurde in allen Gruppen ein vergleichbarer Visusgewinn von etwa 8-10 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel beobachtet. Der geringste durchschnittliche Visusgewinn (\pm SD) auf der ETDRS-Tafel war in der 2Q4-Gruppe zu verzeichnen ($7,6 \pm 12,6$), während die Verbesserungen in den anderen Gruppen etwas höher waren (RQ4: $9,4 \pm 13,5$; 0,5Q4: $9,7 \pm 14,1$; 2Q8: $8,9 \pm 14,4$). Die Überlegenheit von VEGF Trap-Eye 2Q4 gegenüber Ranibizumab in Woche 52 wurde nicht nachgewiesen und die bedingte Abfolge der Hypothesentests für die sekundären Wirksamkeitsvariablen gestoppt.

Die Sensitivitätsanalysen unter Verwendung beobachteter Werte und der WOCF-Methode unterstützten die LOCF-Analyse anhand des FAS. Von größerer Bedeutung war, dass mit Hilfe der Sensitivitätsanalyse die Beobachtung bekräftigt werden konnte, dass mit weniger häufigen Gaben von VEGF Trap-Eye (2Q8) eine vergleichbare Wirksamkeit wie unter Ranibizumab (RQ4) erreicht werden konnte.

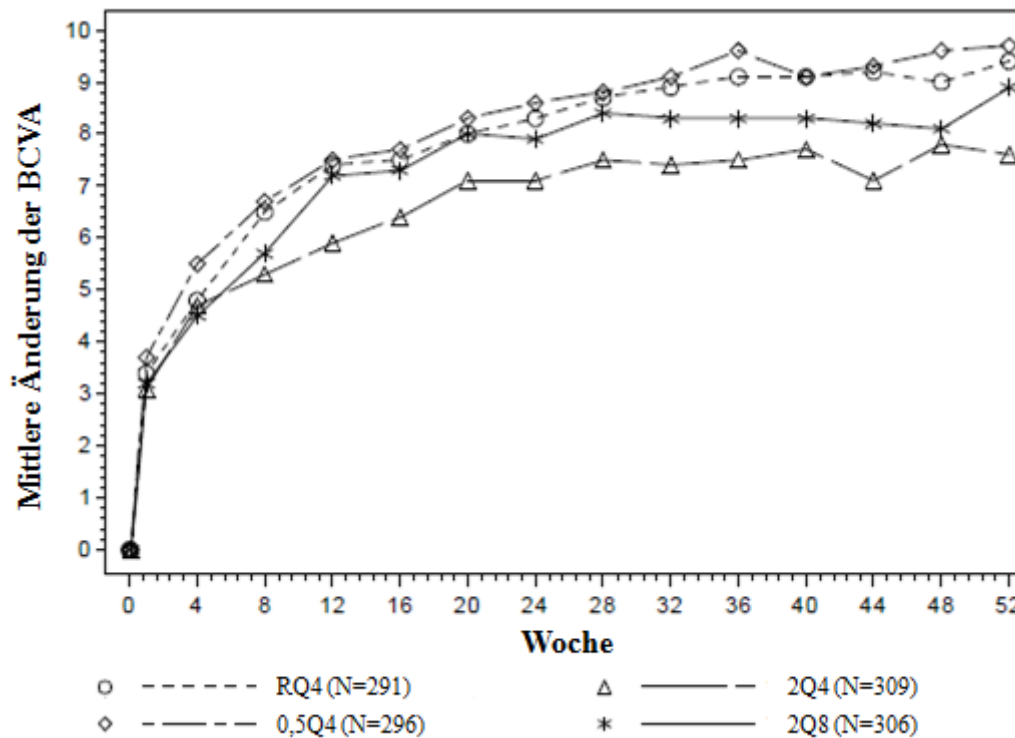


Abbildung 4-13: VIEW 2 - Mittlere Änderung des ETDRS-Buchstabenwertes von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 52 (LOCF, FAS)

4.3.1.3.1.3 Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel nach 52 Wochen (sekundärer Endpunkt 2)

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel nach 52 Wochen (sek. EP 2)

Studie	Operationalisierung
VIEW 1	Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA): Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group, 1985</i>) bei einer 4m-Distanz zu jeder Studienvisite. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.
VIEW 2	Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA): Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group, 1985</i>) bei einer 4m-Distanz zu jeder Studienvisite. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung 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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel in Woche 52 (sek. EP 2) 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel in Woche 52						
VIEW 1	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VIEW 2	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel in Woche 52

VIEW 1-Studie

Aufgrund der in der VIEW 1-Studie (# VGFT-OD-0605) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. Endpunkt (sekundärer EP 2) wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

VIEW 2-Studie

Aufgrund der in der VIEW 2-Studie (# 311523) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. Endpunkt (sekundärer EP 2) wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt (sekundärer EP 2: Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel in Woche 52 (sek. EP 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
VIEW 1	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehkraft um ≥ 15 Buchstaben in Woche 52 (LOCF; FAS)				
	Behandlungsgruppe ^[1]	RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
	N	304	304	301	301
	Patienten [n (%)] mit einer Verbesserung der Sehkraft um ≥ 15 Buchstaben	94 (30,9)	114 (37,5)	75 (24,9)	92 (30,6)
	Unterschied (95,1% KI) ^[2]	-	6,6 (-1; 14,1)	-6,0 (-13,2; 1,2)	-0,4 (-7,7; 7,0)
<p>1 RQ4=Ranibizumab 0,5mg alle 4 Wochen; 0,5Q4=0,5mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen; 2Q4=2mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen; 2Q8=2mg VEGF Trap-Eye alle 8 Wochen nach 3 monatlichen Anfangsdosen</p> <p>2 Mantel-Haenzel-Schätzer für den Unterschied Ranibizumab minus VEGF Trap-Eye (negative Werte bezeichnen einen Effekt zugunsten von VEGF Trap-Eye); das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.</p>					
VIEW 2	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehkraft um ≥ 15 Buchstaben in Woche 52 (LOCF; FAS)				
	Behandlungsgruppe ^[1]	RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
	N	291	309	296	306
	Patienten [n (%)] mit einer Verbesserung der Sehkraft um ≥ 15 Buchstaben	99 (34,02)	91 (29,45)	103 (34,80)	96 (31,37)
	Unterschied (95,1% KI) ^[2]	-	-4,57 (-12,02; 2,88)	0,78 (-6,91; 8,46)	-2,65 (-10,18; 4,88)
<p>1 RQ4=Ranibizumab 0,5mg alle 4 Wochen; 0,5Q4=0,5mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen; 2Q4=2mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen; 2Q8=2mg VEGF Trap-Eye alle 8 Wochen nach 3 monatlichen Anfangsdosen</p> <p>2 Mantel-Haenzel-Schätzer für den Unterschied Ranibizumab minus VEGF Trap-Eye (negative Werte bezeichnen einen Effekt zugunsten von VEGF Trap-Eye); das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.</p>					

VIEW 1-Studie

Der Anteil der Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52 war in der 2Q4-Gruppe geringfügig höher als in den anderen Gruppen. Der Unterschied zwischen dieser Gruppe und Ranibizumab war statistisch nicht signifikant, sodass die bedingte Testabfolge abgebrochen wurde. Zwischen den Gruppen Ranibizumab (30,9%) und 2Q8 (30,6%) trat ebenso kein relevanter Unterschied auf. Für diesen Endpunkt deutete dies auf eine vergleichbare Wirksamkeit von VEGF Trap-Eye bei geringerer Dosishäufigkeit (d. h. alle 2 Monate nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand) mit Ranibizumab 0,5mg verabreicht in monatlichen Dosen hin (s. Tabelle 4-26).

VIEW 2-Studie

Der Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52 war vergleichbar in allen Behandlungsgruppen (RQ2: 34,02%; 2Q4: 29,45%; 0,5Q4: 34,80% und 2Q8: 31,37%). Paarweise Vergleiche zwischen den verschiedenen VEGF Trap-Eye-Gruppen und der Ranibizumab-Gruppe zeigten keine relevanten Behandlungsunterschiede; in allen Vergleichen schlossen die 95% KIs für den Unterschied 0 ein. Für diesen Endpunkt deutete dies auf eine vergleichbare Wirksamkeit von VEGF Trap-Eye bei geringerer Dosishäufigkeit (d. h. alle 2 Monate nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand) mit Ranibizumab 0,5mg verabreicht in monatlichen Dosen hin (s. Tabelle 4-26).

4.3.1.3.1.4 Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 52 Wochen (sekundärer Endpunkt 3)

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 52 Wochen (sek. EP 3)

Studie	Operationalisierung
VIEW 1	<p>Visus-bezogene Lebensqualität (<i>Quality of Life, QoL</i>): Die Bewertung der Visus-bezogenen Lebensqualität erfolgte anhand der Gesamtsumme des Fragebogens <i>National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25)</i> und verschiedener Subskalen (z. B. Aktivitäten in der Nähe, Aktivitäten in der Ferne und Visusabhängigkeit) vor der intravitrealen Injektion. Die Verwaltung des Fragebogens oblag einem zertifizierten Mitarbeiter eines unter Vertrag genommenen Call-Centers. Zum Zeitpunkt der Screening-Visite veranlasste das Studienzentrum den ersten Anruf seitens des Call-Centers, damit das Zentrum die Kontaktinformation eines jeden Patienten bzw. Studienteilnehmers aufnehmen und den ersten NEI VFQ-25-Fragebogen vervollständigen konnte. Im Fall aller nachfolgenden Visiten (Wochen 12, 24, 36 und 52) wurde ein Patient erneut durch das Call-Center angerufen.</p>
VIEW 2	<p>Visus-bezogene Lebensqualität (<i>Quality of Life, QoL</i>): Die Bewertung der Visus-bezogenen Lebensqualität erfolgte anhand der Gesamtsumme des Fragebogens <i>National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25)</i> und verschiedener Subskalen (z. B. Aktivitäten in der Nähe, Aktivitäten in der Ferne und Visusabhängigkeit) vor der intravitrealen Injektion.</p> <p>Die Bearbeitung des Fragebogens wurde vorzugsweise vor Beginn jeglicher anderer Prozeduren einer Visite durchgeführt. In der primären Studienphase wurde der NEI VFQ-25 bei der Visite 1 (zum Zeitpunkt des Screenings), Visite 6 (Woche 12), Visite 9 (Woche 24), Visite 12 (Woche 36) sowie Visite 16 (Woche 52) bearbeitet, oder im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs entsprechend früher. Die Durchführung der Befragung zum Fragebogen fand in einem ruhigen Raum durch eine Person mit einer Qualifizierung für die Abnahme dieser Art von Fragebogen statt. Sämtliche Fragebögen wurden in der jeweils lokalen Sprache bearbeitet. Die Ergebnisse des Fragebogens wurden in der Papierversion des Fragebogens (<i>case report form, CRF</i>) festgehalten und anschließend in den elektronischen CRF (eCRF) übertragen.</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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen (sek. EP 3) 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen in Woche 52						
VIEW 1	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VIEW 2	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen in Woche 52

VIEW 1-Studie

Aufgrund der in der VIEW 1-Studie (# VGFT-OD-0605) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. Endpunkt (sekundärer EP 3) wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

VIEW 2-Studie

Aufgrund der in der VIEW 2-Studie (# 311523) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. Endpunkt (sekundärer EP 3) wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt (sekundärer EP 3: Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen in Woche 52 (sek. EP 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
VIEW 1	Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscores zwischen Ausgangswert (Baseline) und Woche 52 (LOCF; FAS)				
		RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
	Ausgangswert				
	n	303	300	297	293
	Mittelwert (SD)	71,8 (17,16)	70,4 (16,60)	71,1 (17,77)	69,6 (16,83)
	Woche 52				
	n	300	302	292	299
	Mittelwert (SD)	76,8 (16,09)	77,0 (16,92)	75,4 (17,37)	74,6 (17,68)
	Woche 52 (Veränderung zum Ausgangswert)				
	n	300	298	289	292
	Mittelwert (SD)	4,9 (14,01)	6,7 (13,50)	4,5 (11,87)	5,1 (14,74)
	Punktschätzer für den Unterschied ^[1]		1,28	-0,67	-0,60
	95,1% KI für den Unterschied		(-0,73; 3,28)	(-2,69; 1,35)	(-2,61; 1,42)
	p-Wert vs. RQ4 ^[2]		0,2090	0,5128	0,5579
1 Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab mit Hilfe der LS-Mittelwerte. Positive Werte bezeichnen einen Effekt zugunsten von VEGF Trap-Eye. Das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.					
2 ANCOVA, Haupteffektmodell mittels LS-Mittelwerten.					
VIEW 2	Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscores zwischen Ausgangswert (Baseline) und Woche 52 (LOCF; FAS)				
		RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
	Ausgangswert				
	n	291	309	295	306
	Mittelwert (SD)	72,9 (19,1)	70,3 (19,4)	74,0 (18,2)	71,3 (19,1)
	Woche 52				
	n	287	304	291	299
	Mittelwert (SD)	79,5 (16,7)	74,6 (19,2)	79,1 (16,8)	76,4 (19,3)
	Woche 52 (Veränderung zum Ausgangswert)				
	n	287	304	290	299

Mittelwert (SD)	6,3 (14,8)	4,5 (15,0)	5,1 (13,7)	4,9 (14,7)
Punktschätzer für den Unterschied ^[1]		-2,79	-0,93	-1,95
95,1% KI für den Unterschied		(-4,90; -0,68)	(-3,07; 1,20)	(-4,07; 0,17)
p-Wert vs. RQ4 ^[2]		0,010	0,392	0,072
<p>1 Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab mit Hilfe der LS-Mittelwerte. Positive Werte bezeichnen einen Effekt zugunsten von VEGF Trap-Eye. Das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.</p> <p>2 ANCOVA, Haupteffektmodell mittels LS-Mittelwerten.</p>				

VIEW 1-Studie

Die durchschnittlichen Veränderungen des NEI VFQ-25-Gesamtscores in Woche 52 sind in Tabelle 4-29 zusammengefasst. In allen Behandlungsgruppen wurde eine klinisch relevante Verbesserung des durchschnittlichen NEI VFQ-25-Scores in Woche 52 beobachtet. Die Spanne der mittleren (\pm SD) Verbesserungen reichte von 4,5 (\pm 11,87) in der 0,5Q4-Gruppe bis zu 6,7 (\pm 13,50) in der 2Q4-Gruppe; die durchschnittliche Verbesserung in den Gruppen Ranibizumab und 2Q8 war fast identisch ($4,9 \pm 14,01$ bzw. $5,1 \pm 14,74$). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen (mit beobachteten Werten und der WOCF-Methode anhand des FAS und PPS) des NEI VFQ-25-Gesamtscores waren vergleichbar mit denen der LOCF-Analyse des FAS.

VIEW 2-Studie

Die durchschnittlichen Veränderungen des NEI VFQ-25-Gesamtscores in Woche 52 sind in Tabelle 4-29 zusammengefasst. In allen Behandlungsgruppen wurde eine klinisch relevante Verbesserung des durchschnittlichen NEI VFQ-25-Scores in Woche 52 beobachtet. Die Spanne der mittleren (\pm SD) Verbesserungen reichte von 4,5 (\pm 15,0) in der 2Q4-Gruppe bis zu 6,3 (\pm 14,8) in der RQ4-Gruppe. Die Vergleiche deuteten auf keinen relevanten Unterschied zwischen der RQ4- und 0,5Q4- sowie 2Q8-Gruppe hin (d. h. das 95% KI der Unterschiede schloss 0 ein) und, obwohl sich ein Unterschied zwischen RQ4 und 2Q4 in den Daten angedeutet hatte (95% KI von -4,90 bis -0,68), traten in beiden Gruppen klinisch signifikante Verbesserungen des NEI VFQ-25-Gesamtscores auf. Die Ergebnisse aus den Sensitivitätsanalysen (beobachtete Werte und WOCF) stimmten mit denen in der Hauptanalyse erzielten Ergebnissen überein (FAS mit LOCF). Vergleichbare Ergebnisse wurden auch im PPS beobachtet.

4.3.1.3.1.5 Veränderung der CNV-Fläche nach 52 Wochen (sekundärer Endpunkt 4)

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Veränderung der CNV-Fläche nach 52 Wochen (sek. EP 4)

Studie	Operationalisierung
VIEW 1	<p>Die Darstellung der anatomischen Verhältnisse des retinalen Gefäßsystems im Studienaue erfolgte mittels funduskopischer Untersuchungen, Fundus-Photographien (FPs) und Fluoreszein-Angiographien (FAs). Eine FA erfolgte speziell zur Messung der Fläche der Gesamtläsion, der CNV-Fläche und der Fläche einer klassischen CNV.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Visite 1) erfolgte am jeweiligen Studienzentrum eine funduskopische Untersuchung sowie eine FP und FA für beide Augen. Funduskopien und angiographische Aufnahmen wurden an das unabhängige Reading Center (<i>Independent Reading Center, IRC</i>) gesendet, wo die Begutachtung der Aufnahmen durch einen verblindeten Mitarbeiter vorgenommen wurde. Vor der Randomisierung wurde die Eignung eines Patienten basierend auf den Angiographie-Kriterien durch das Reading Center bestätigt.</p> <p>An den Visiten 9 (Woche 24) und 16 (Woche 52; Ende der ersten Behandlungsphase) wurden erneut FPs und FAs an den Studienzentren durchgeführt. Funduskopien und angiographische Aufnahmen wurden an das IRC gesendet, wo die Begutachtung der Aufnahmen durch einen verblindeten Mitarbeiter vorgenommen wurde.</p> <p>Die entsprechend an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter wurden durch das IRC zertifiziert, um eine hohe Konsistenz und Qualität bei der Erstellung der Aufnahmen zu gewährleisten. Es wurde alles dafür getan, um die Verblindung aller an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter an den Studienzentren sicherzustellen.</p>
VIEW 2	<p>Die Darstellung der anatomischen Verhältnisse des retinalen Gefäßsystems im Studienaue erfolgte mittels funduskopischer Untersuchungen, Fundus-Photographien (FPs) und Fluoreszein-Angiographien (FAs). Eine FA erfolgte speziell zur Messung der Fläche der Gesamtläsion, der CNV-Fläche und der Fläche einer klassischen CNV.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Screening-Visite (Visite 1) erfolgte am jeweiligen Studienzentrum eine funduskopische Untersuchung sowie eine FP und FA für beide Augen. Funduskopien und angiographische Aufnahmen wurden an das unabhängige Reading Center (<i>Independent Reading Center, IRC</i>) gesendet, wo die Begutachtung der Aufnahmen durch einen verblindeten Mitarbeiter vorgenommen wurde. Vor der Randomisierung wurde die Eignung eines Patienten basierend auf den Angiographie-Kriterien durch das Reading Center bestätigt.</p> <p>An den Visiten 9 (Woche 24) und 16 (Woche 52; Ende der ersten Behandlungsphase) wurden erneut FPs und FAs an den Studienzentren durchgeführt. Funduskopien und angiographische Aufnahmen wurden an das IRC gesendet, wo die Begutachtung der Aufnahmen durch einen verblindeten Mitarbeiter vorgenommen wurde.</p> <p>Die entsprechend an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter wurden durch das IRC zertifiziert, um eine hohe Konsistenz und Qualität bei der Erstellung der Aufnahmen zu gewährleisten. Es wurde alles dafür getan, um die Verblindung aller an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter an den Studienzentren sicherzustellen.</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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CNV-Fläche (sek. EP 4) 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Veränderung der CNV-Fläche in Woche 52						
VIEW 1	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VIEW 2	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Veränderung der CNV-Fläche in Woche 52

VIEW 1-Studie

Aufgrund der in der VIEW 1-Studie (# VGFT-OD-0605) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. Endpunkt (sekundärer EP 4) wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

VIEW 2-Studie

Aufgrund der in der VIEW 2-Studie (# 311523) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. Endpunkt (sekundärer EP 4) wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt (sekundärer EP 4: Veränderung der CNV-Fläche) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Veränderung der CNV-Fläche (mm²) in Woche 52 (sek. EP 4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
VIEW 1	Veränderung der CNV-Fläche (mm ²) zwischen Ausgangswert (Baseline) und Woche 52 (LOCF; FAS)				
		RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
	Ausgangswert				
	n	298	302	300	300
	Mittelwert (SD)	6,5 (5,25)	6,6 (5,05)	6,5 (4,45)	6,6 (5,14)
	Woche 52				
	n	292	298	288	286
	Mittelwert (SD)	2,2 (4,06)	1,9 (4,21)	3,0 (4,82)	3,1 (5,13)
	Woche 52 (Veränderung zum Ausgangswert)				
	n	288	296	287	286
	Mittelwert (SD)	-4,2 (5,59)	-4,6 (5,47)	-3,5 (5,27)	-3,4 (6,02)
	Punktschätzer für den Unterschied ^[1]		-0,33	0,71	0,86
	95,1% KI für den Unterschied		(-1,04; 0,38)	(-0,01; 1,42)	(0,15; 1,58)
	p-Wert vs. RQ4 ^[2]		0,3575	0,0507	0,0173
	1 Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab mit Hilfe der LS-Mittelwerte. Negative Werte bezeichnen einen Effekt zugunsten von VEGF Trap-Eye. Das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert. 2 ANCOVA, Haupteffektmodell mittels LS-Mittelwerten.				
VIEW 2	Veränderung der CNV-Fläche (mm ²) zwischen Ausgangswert (Baseline) und Woche 52 (LOCF; FAS)				
		RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
	Ausgangswert				
	n	291	308	296	305
	Mittelwert (SD)	7,58 (5,34)	8,24 (5,77)	7,69 (5,26)	7,75 (5,52)
	Woche 52				
	n	278	295	287	290
	Mittelwert (SD)	3,20 (4,98)	2,34 (5,04)	3,50 (5,90)	2,60 (4,86)
	Woche 52 (Veränderung zum Ausgangswert)				
	n	278	294	287	289
Mittelwert (SD)	-4,16 (5,90)	-5,95 (6,12)	-4,24 (6,13)	-5,16 (5,87)	

	Punktschätzer für den Unterschied ^[1]		-1,18	0,17	-0,73
	95,1% KI für den Unterschied		(-1,98; -0,38)	(-0,63; 0,97)	(-1,53; 0,07)
	p-Wert vs. RQ4 ^[2]		0,004	0,678	0,073
	1 Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab mit Hilfe der LS-Mittelwerte. Negative Werte bezeichnen einen Effekt zugunsten von VEGF Trap-Eye. Das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert. 2 ANCOVA, Haupteffektmodell mittels LS-Mittelwerten.				

VIEW 1-Studie

Die durchschnittlichen Veränderungen der CNV-Fläche in Woche 52 sind in Tabelle 4-32 dargestellt. Die durchschnittliche CNV-Fläche nahm in allen Behandlungsgruppen bis Woche 52 ab. In Woche 52 reichte die Spanne der durchschnittlichen (\pm SD) Veränderungen von -3,4 (\pm 6,02) mm² in der 2Q8-Gruppe bis -4,6 (\pm 5,47) mm² in der 2Q4-Gruppe. Für diesen einen Endpunkt schien Ranibizumab in der monatlichen Dosierung von 0,5mg geringfügig bessere Ergebnisse zu erzielen als VEGF Trap-Eye verabreicht alle 2 Monate. In der Ranibizumab-Gruppe betrug die durchschnittliche Veränderung zum Ausgangswert (Baseline) -4,2 (\pm 5,59) mm² im Vergleich zu -3,4 (\pm 6,02) mm² in der 2Q8-Gruppe und das 95,1% KI des Unterschieds zwischen den Gruppen lag immer über 0 (95,1% KI von 0,15 bis 1,58). Die Ergebnisse aus den Sensitivitätsanalysen (mit beobachteten Werten und der WOFC-Methode anhand des FAS und PPS) der Veränderung der CNV-Fläche war vergleichbar mit denen der LOCF-Analyse des FAS.

VIEW 2-Studie

Die durchschnittliche CNV-Fläche nahm in allen Behandlungsgruppen bis Woche 52 ab (Tabelle 4-32). Die Spanne der durchschnittlichen (\pm SD) Veränderungen reichte von -4,160 (\pm 5,900) mm² in der RQ4-Gruppe bis -5,950 (\pm 6,116) mm² in der 2Q4-Gruppe. In der 2Q8-Gruppe betrug die durchschnittliche Veränderung zum Ausgangswert (Baseline) -5,160 (\pm 5,866) mm² und das 95% KI des Unterschieds zwischen dieser Gruppe und RQ4 deutete auf keinen relevanten Unterschied zwischen diesen Gruppen hin (95,1% KI von -1,534 bis 0,068). Die Ergebnisse aus den Sensitivitätsanalysen (beobachtete Werte und WOFC) stimmten mit den Ergebnissen der Hauptanalyse (LOCF-Methode) überein. Vergleichbare Ergebnisse wurden ebenfalls in den Analysen des PPS beobachtet.

4.3.1.3.1.6 Explorativ erhobene Endpunkte

Nach der primären Studienphase und der Erhebung der primären und sekundären Endpunkte nach 52 Wochen schloss sich die explorative Studienphase (Woche 52-96) an. Nach 96 Wochen wurden die folgenden explorativen Endpunkte erhoben (80, 81):

- Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 96 Wochen
- Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 96 Wochen
- Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel nach 96 Wochen
- Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 96 Wochen
- Veränderung der CNV-Fläche nach 96 Wochen

Die deskriptiven Analysen/Ergebnisse dieser Studienphase werden an dieser Stelle dargestellt.

Anmerkung: In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) erfolgte keine Datenanalyse anhand des PPS.

4.3.1.3.1.6.1 Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 96 Wochen

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 96 Wochen

Studie	Operationalisierung
VIEW 1	Dieser explorative Endpunkt betraf den Anteil an Patienten mit einem Visuserhalt in Woche 96, wobei ein 'Erhalt der Sehkraft' in Woche 96 definiert war als ein Verlust von weniger als 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel im Vergleich zum Ausgangswert.
VIEW 2	Dieser explorative Endpunkt betraf den Anteil an Patienten mit einem Visuserhalt in Woche 96, wobei ein 'Erhalt der Sehkraft' in Woche 96 definiert war als ein Verlust von weniger als 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel im Vergleich zum Ausgangswert.

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 96 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Anteil an Patienten mit Visuserhalt in Woche 96						
VIEW 1	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VIEW 2	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Anteil an Patienten mit Visuserhalt in Woche 96

VIEW 1-Studie

Aufgrund der in der VIEW 1-Studie (# VGFT-OD-0605) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. explorative Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

VIEW 2-Studie

Aufgrund der in der VIEW 2-Studie (# 311523) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. explorative Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt (Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 96 Wochen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Anteil Patienten mit Visuserhalt in Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
VIEW 1	Anteil an Patienten mit Erhalt* der Sehkraft in Woche 96 - LOCF (FAS)				
		Ranibizumab		VEGF Trap-Eye	
		0,5Q4 (N=304)	2Q4 (N=304)	0,5Q4 (N=301)	2Q8 (N=301)
	Patienten mit Erhalt der Sehkraft in Woche 96 (n [%]) ^[1]	273 (89,8)	283 (93,1%)	271 (90,0%)	275 (91,4%)
	Unterschied (%) (95,1% KI) ^[2]				
	Erster Test auf Nicht-Unterlegenheit		-3,3 (-7,7; 1,2)		
	Zweiter Test auf Nicht-Unterlegenheit			-0,2 (-5,1; 4,6)	
	Dritter Test auf Nicht-Unterlegenheit				-1,6 (-6,2; 3,1)
	1	LOCF (ohne Fortführung von Anfangswerten [Baseline] im Fall ausgefallener Werte)			
	2	Unterschied bedeutet Ranibizumab minus VEGF Trap-Eye; das KI wurde mittels Normal annäherung kalkuliert.			
	* Der Erhalt der Sehkraft war definiert als Verlust von <15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel.				
VIEW 2	Anteil an Patienten mit Erhalt* der Sehkraft in Woche 96 – LOCF (FAS)				
		Ranibizumab		VEGF Trap-Eye	
		0,5Q4 (N=291)	2Q4 (N=309)	0,5Q4 (N=296)	2Q8 (N=306)
	Patienten mit Erhalt der Sehkraft in Woche 96 (n [%]) ^[1]	272 (93,5)	282 (91,3)	275 (92,9)	286 (93,5)
	Unterschied (%) (95% KI) ^[2]				
	Erster Test auf Nicht-Unterlegenheit		2,2 (-2,0; 6,5)		
	Zweiter Test auf Nicht-Unterlegenheit			0,6 (-3,5; 4,6)	
	Dritter Test auf Nicht-Unterlegenheit				0,0 (-4,0; 4,0)
	1	LOCF (ohne Fortführung von Anfangswerten [Baseline] im Fall ausgefallener Werte)			
	2	Unterschied bedeutet Ranibizumab minus VEGF Trap-Eye; das KI wurde mittels Normal annäherung kalkuliert.			
	* Der Erhalt der Sehkraft war definiert als Verlust von <15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel.				

VIEW 1-Studie

Der Anteil an Patienten des FAS (LOCF) mit einem Erhalt der Sehkraft in Woche 96 lag unter Berücksichtigung der gesamten 96-wöchigen Studienphase in allen Behandlungsgruppen weiterhin $\geq 90\%$. Die 95,1%-Konfidenzintervalle für den Unterschied der Anteile zwischen der jeweiligen VEGF Trap-Eye-Gruppe und der RQ4-Gruppe lagen durchweg unterhalb der 10%-Grenze (s. Tabelle 4-35).

VIEW 2-Studie

Der Anteil an Patienten des FAS (LOCF) mit einem Erhalt der Sehkraft in Woche 96 in der VIEW 2-Studie lag unter Berücksichtigung der gesamten 96-wöchigen Studienphase in allen Behandlungsgruppen weiterhin über 90%. Die 95,1%-Konfidenzintervalle für den Unterschied der Anteile zwischen der jeweiligen VEGF Trap-Eye-Gruppe und der RQ4-Gruppe lagen durchweg unterhalb der 10%-Grenze (s. Tabelle 4-35).

Ebenso wie auch bei den 52-Wochendaten, liess der *Breslow-Day*-Test auf Homogenität der Odds-Ratios über die geographischen Regionen keine Rückschlüsse auf relevante regionale Unterschiede zu (alle p-Werte $> 0,4$).

4.3.1.3.1.6.2 Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 96 Wochen

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 96 Wochen

Studie	Operationalisierung
VIEW 1	Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA): Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i> , 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.
VIEW 2	Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA): Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i> , 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung 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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 96 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel in Woche 96						
VIEW 1	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VIEW 2	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel in Woche 96

VIEW 1-Studie

Aufgrund der in der VIEW 1-Studie (# VGFT-OD-0605) adäquat erzeugten Randomierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. explorative Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

VIEW 2-Studie

Aufgrund der in der VIEW 2-Studie (# 311523) adäquat erzeugten Randomierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. explorative Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt (Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 96 Wochen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel in Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
VIEW 1	Änderung des ETDRS-Buchstabenwertes im Studienauge zwischen dem Ausgangswert (Baseline) und Woche 96 (LOCF; FAS)				
		RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
	Ausgangswert				
	n	304	304	301	301
	Mittelwert (SD)	54,0 (13,4)	55,2 (13,2)	55,6 (13,1)	55,7 (12,8)
	Woche 96				
	n	304	304	301	301
	Mittelwert (SD)	61,2 (18,6)	64,5 (17,5)	60,6 (17,3)	62,8 (18,3)
	Woche 96 (Veränderung zum Ausgangswert)				
	n	304	304	301	301
	Mittelwert (SD)	7,3 (17,1)	9,3 (15,9)	5,1 (14,6)	7,1 (16,8)
	Unterschied der LS-Mittelwerte ^[1]		2,41	-1,66	0,40
	95,1% KI für den Unterschied		(-0,08;4,90)	(-4,16; 0,84)	(-2,09; 2,90)
	1 ANCOVA, Haupteffektmodell. Unterschied bedeutet Ranibizumab minus VEGF Trap-Eye; das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.				
VIEW 2	Änderung des ETDRS-Buchstabenwertes im Studienauge zwischen dem Ausgangswert (Baseline) und Woche 96 (LOCF; FAS)				
		RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
	Ausgangswert				
	n	291	309	296	306
	Mittelwert (SD)	53,8 (13,5)	52,8 (13,9)	51,6 (14,2)	51,6 (13,9)
	Woche 96				
	n	291	309	296	306
	Mittelwert (SD)	62,3 (17,6)	58,7 (19,4)	59,7 (18,6)	59,7 (18,5)
	Woche 96 (Veränderung zum Ausgangswert)				
	n	291	309	296	306
	Mittelwert (SD)	8,5 (15,0)	6,0 (14,9)	8,1 (15,8)	8,1 (15,6)
	Unterschied der LS-Mittelwerte ^[1]		-2,81	-0,89	-0,90
	95,1% KI für den Unterschied		(-5,22; -0,40)	(-3,33; 1,54)	(-3,32; 1,52)
	1 ANCOVA, Haupteffektmodell. Unterschied bedeutet Ranibizumab minus VEGF Trap-Eye; das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.				

VIEW 1-Studie

Die während der primären Studienphase (Woche 0-52) beobachteten Verbesserungen dauerten überwiegend während der explorativen Studienphase (Woche 52-96) in allen Behandlungsgruppen an. Die Verbesserung des EDTRS-Buchstabenscores betrug in Woche 96 weiterhin 5-9 Buchstaben in allen Gruppen. In den 2Q4-Gruppen war der Wert am höchsten ($9,3 \pm 15,9$ Buchstaben) und am niedrigsten in den 0,5Q4-Gruppen ($5,1 \pm 14,6$ Buchstaben;). Der Unterschied der LS-Mittelwerte (2,41 Buchstaben; *Least Squares Means*) zugunsten der 2Q4- gegenüber den RQ4-Gruppen und das 95,1% KI für den Unterschied (-0,08; 4,90) blieb in Woche 96 erhalten (Haupteffektmodell; FAS). Dennoch wurde in der VIEW 2-Studie ein Ergebnis von nahezu gleichem Ausmaß, jedoch in die entgegengesetzte Richtung (zugunsten von RQ4 gegenüber der 2Q4-Gruppe) in Woche 96 beobachtet.

Insgesamt verschlechterte sich der ETDRS-Buchstabenwert um etwa 1-2 Buchstaben in jeder Gruppe nachdem in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) auf ein modifiziertes, überwiegend bedarfsorientiertes Schema mit mindestens quartalsweiser Behandlung gewechselt wurde. In den kombinierten 2mg VEGF Trap-Eye-Dosisgruppen betrug die durchschnittliche Verschlechterung zwischen Woche 52 und 96 $1,3 \pm 8,1$ Buchstaben (Median: -1,0 Buchstaben).

In der Patientenpopulation, welche die Studie in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) fortsetzte, traten keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die LS-Mittelwerte der Veränderungen von Woche 52 bis Woche 96 auf.

VIEW 2-Studie

Die in der primären Studienphase (Woche 0-52) beobachteten Verbesserungen blieben in allen Behandlungsgruppen in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) überwiegend erhalten. In Woche 96 betrug die Verbesserung des durchschnittlichen ETDRS-Buchstabenscores (LOCF-Methode) weiterhin 8 Buchstaben in den Gruppen 0,5Q4, 2Q8 und RQ4. In der 2Q4-Gruppe betrug die Veränderung zum Ausgangswert im Mittel 6 Buchstaben. Diese Gruppe zeigte bemerkenswerterweise auch die geringste Verbesserung in der primären Studienphase (Woche 0-52). Insgesamt verschlechterte sich der ETDRS-Buchstabenwert um etwa 1-2 Buchstaben in jeder Gruppe, nachdem in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) auf ein modifiziertes, überwiegend bedarfsorientiertes Schema mit mindestens quartalsweiser Behandlung gewechselt wurde.

Die durchschnittliche Verschlechterung in den kombinierten 2mg VEGF Trap-Eye-Gruppen betrug $1,3 \pm 9,3$ Buchstaben zwischen Woche 52 und Woche 96 (Median: -1,0 Buchstaben).

Unter Verwendung der LS-Mittelwerte aus der ANCOVA (Haupteffektmodell; FAS) konnten geringfügige Unterschiede zwischen den drei VEGF Trap-Eye-Gruppen und der Ranibizumab-Gruppe in Bezug auf die Veränderung des ETDRS-Buchstabenscores vom Ausgangswert zu Woche 96 beobachtet werden. Obwohl der größte Unterschied mit 2,81 Buchstaben (Vergleich 2Q4 vs. R0,5Q4; exploratives 95% KI vollständig unter 0) numerisch die Behandlung mit RQ4 begünstigte, konnte - wie auch in VIEW 1 nur genau umgekehrt,

nämlich zugunsten von 2Q4 - kein Unterschied zugunsten von Ranibizumab gegenüber 2Q4 gezeigt werden. Stattdessen scheinen diese unterschiedlichen 2Q4-Gruppen-Ergebnisse die Spannweite der Variabilität innerhalb der Daten zu reflektieren. Übereinstimmend mit dieser Interpretation zeigten Patienten, welche geringere VEGF Trap-Eye-Dosen (0,5Q4-Gruppe) oder insgesamt weniger VEGF Trap-Eye-Injektionen (2Q8-Gruppe) erhalten hatten, numerisch eine stärkere Verbesserung in der BCVA über den Zeitraum von 96 Wochen als Patienten in der 2Q4-Gruppe.

Die entsprechende Analyse der Veränderungen von Woche 52 zu Woche 96 in der Patientengruppe, welche die Studie in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) fortsetzte, zeigte keine bedeutenden Unterschiede in jeglichen Vergleichen, einschließlich dem Vergleich der kombinierten 2mg VEGF Trap-Eye-Gruppen und der RQ4-Gruppe; eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 4-38.

4.3.1.3.1.6.3 Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel nach 96 Wochen

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel nach 96 Wochen

Studie	Operationalisierung
VIEW 1	Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA): Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i> , 1985) bei einer 4m-Distanz zu jeder Studienvisite. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.
VIEW 2	Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA): Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i> , 1985) bei einer 4m-Distanz zu jeder Studienvisite. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung 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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel in Woche 96 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel in Woche 96						
VIEW 1	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VIEW 2	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel in Woche 96

VIEW 1-Studie

Aufgrund der in der VIEW 1-Studie (# VGFT-OD-0605) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. explorative Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

VIEW 2-Studie

Aufgrund der in der VIEW 2-Studie (# 311523) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. explorative Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt (Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel nach 96 Wochen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel in Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
VIEW 1	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehkraft um ≥ 15 Buchstaben in Woche 96 (LOCF; FAS)				
	Behandlungsgruppe^a	RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
	N	304	304	301	301
	Patienten [n (%)] mit einer Verbesserung der Sehkraft um ≥ 15 Buchstaben	93 (30,6)	108 (35,5)	70 (23,3)	99 (32,9)
	Unterschied (%) ^[1] (95,1% KI)		4,9 (-2,6; 12,4)	-7,3 (-14,4; -0,3)	2,3 (-5,2; 9,7)
Anmerkung: Paarweise Vergleiche dienen lediglich deskriptiven Zwecken. 1 Unterschied zwischen VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab; das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.					
VIEW 2	Auswertung des Anteils an Patienten mit einer Verbesserung der Sehkraft um ≥ 15 Buchstaben in Woche 96 (LOCF; FAS)				
	Behandlungsgruppe^a	RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
	N	291	309	296	306
	Patienten [n (%)] mit einer Verbesserung der Sehkraft um ≥ 15 Buchstaben	95 (32,7)	83 (26,9)	98 (33,1)	104 (34,0)
	Unterschied (%) ^[1] (95,1% KI)		-5,8 (-13,1; 1,5)	0,5 (-7,1; 8,1)	1,3 (-6,2; 8,9)
Anmerkung: Paarweise Vergleiche dienen lediglich deskriptiven Zwecken. 1 Unterschied zwischen VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab; das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.					

VIEW 1-Studie

In Woche 52 wiesen 37,5% der Patienten in Gruppe 2Q4 einen Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel (FAS; LOCF-Methode) auf sowie 30,9% der Patienten in Gruppe RQ4, 30,6% in Gruppe 2Q8 und 24,9% in Gruppe 0,5Q4. Der paarweise Vergleich zwischen den verschiedenen VEGF Trap-Eye-Gruppen und der Ranibizumab-Gruppe zeigte keine bedeutsamen Behandlungsunterschiede.

Diese Wirkung blieb überwiegend bis Woche 96 erhalten, in der noch 35,5% der Patienten in Gruppe 2Q4, 32,9% in Gruppe 2Q8, 30,6% in Gruppe RQ4 und 23,3% der Patienten in Gruppe 0,5Q4 weiterhin einen Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert (FAS, LOCF) zeigten. Ferner konnten keine bedeutenden Behandlungsunterschiede im paarweisen Vergleich der RQ4- und den 2mg VEGF Trap-Eye-Gruppen beobachtet werden. Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse ist in Tabelle 4-41 dargestellt.

VIEW 2-Studie

In Woche 52 wiesen 34,0% der Patienten in Gruppe RQ4 einen Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel (FAS; LOCF) auf, 29,5% in Gruppe 2Q4, 34,8% in Gruppe 0,5Q4 und 31,4% der Patienten in Gruppe 2Q8. Der paarweise Vergleich zwischen den verschiedenen VEGF Trap-Eye-Gruppen und der Ranibizumab-Gruppe zeigte keine bedeutenden Behandlungsunterschiede.

Diese Wirkung blieb überwiegend bis Woche 96 erhalten, wenn noch 32,7% der Patienten in Gruppe RQ4, 26,9% in Gruppe 2Q4, 33,1% in Gruppe 0,5Q4 und 34,0% der Patienten in Gruppe 2Q8 weiterhin einen Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert zeigten (FAS, LOCF). Wie bereits in der primären Studienphase (Woche 0-52) konnten auch hier in den paarweisen Vergleichen keine bedeutsamen Behandlungsunterschiede festgestellt werden. Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse ist in Tabelle 4-41 dargestellt.

4.3.1.3.1.6.4 Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 96 Wochen

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 96 Wochen

Studie	Operationalisierung
VIEW 1	<p>Visus-bezogene Lebensqualität (<i>Quality of Life, QoL</i>): Die Bewertung der Visus-bezogenen Lebensqualität erfolgte anhand der Gesamtsumme des Fragebogens <i>National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25)</i> und verschiedener Subskalen (z. B. Aktivitäten in der Nähe, Aktivitäten in der Ferne und Visusabhängigkeit) vor der intravitrealen Injektion. Die Verwaltung des Fragebogens oblag einem zertifizierten Mitarbeiter eines unter Vertrag genommenen Call-Centers. Zu jeder Visite (Wochen 72 und 96) wurde ein Patient erneut durch das Call-Center angerufen.</p>
VIEW 2	<p>Visus-bezogene Lebensqualität (<i>Quality of Life, QoL</i>): Die Bewertung der Visus-bezogenen Lebensqualität erfolgte anhand der Gesamtsumme des Fragebogens <i>National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25)</i> und verschiedener Subskalen (z. B. Aktivitäten in der Nähe, Aktivitäten in der Ferne und Visusabhängigkeit) vor der intravitrealen Injektion. Die Bearbeitung des Fragebogens wurde vorzugsweise vor Beginn jeglicher anderer Prozeduren einer Visite durchgeführt. In der primären Studienphase wurde der NEI VFQ-25 bei der Visite 1 (zum Zeitpunkt des Screenings), Visite 6 (Woche 12), Visite 9 (Woche 24), Visite 12 (Woche 36) sowie Visite 16 (Woche 52) bearbeitet, oder im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs entsprechend früher. Die Durchführung der Befragung zum Fragebogen fand in einem ruhigen Raum durch eine Person mit einer Qualifizierung für die Abnahme dieser Art von Fragebogen statt. Sämtliche Fragebögen wurden in der jeweils lokalen Sprache bearbeitet. Die Ergebnisse des Fragebogens wurden in der Papierversion des Fragebogens (<i>case report form, CRF</i>) festgehalten und anschließend in den elektronischen CRF (eCRF) übertragen.</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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 96 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen in Woche 96						
VIEW 1	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VIEW 2	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen in Woche 96

VIEW 1-Studie

Aufgrund der in der VIEW 1-Studie (# VGFT-OD-0605) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. explorative Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

VIEW 2-Studie

Aufgrund der in der VIEW 2-Studie (# 311523) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. explorative Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt (Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 96 Wochen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen in Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

-> siehe Tabelle 1 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Die mögliche Spannweite des NEI VFQ-25-Gesamtscores liegt zwischen 0 (schlechtester möglicher Wert) und 100 (bestmöglicher Wert). Eine Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscores von 4-6 Punkten entspricht einem Gewinn von 15 Buchstaben der BCVA und wird in allen publizierten Studien als klinisch bedeutsam angesehen.

VIEW 1-Studie

Im Verlauf der primären Studienphase (Woche 0-52) verbesserte sich der durchschnittliche NEI VFQ-25-Gesamtscore in allen Gruppen um 4-6 Punkte (von 69-71 Punkten zu Beginn der Studie).

Sowohl die Verbesserungen des NEI VFQ-25-Gesamtscores als auch das Ausbleiben klinisch bedeutsamer Behandlungsunterschiede zwischen den VEGF Trap-Eye-Gruppen und der RQ4-Gruppe konnten in der Analyse der gesamten 96-wöchigen Behandlungsperiode bestätigt werden: In allen Behandlungsgruppen verbesserte sich der NEI VFQ-25-Gesamtscore vom Ausgangswert bis zu Woche 96 um 4-6 Punkte (LOCF).

Bei den 52-Wochendaten traten bezüglich des NEI VFQ-25-Scores keine weiteren bedeutenden Unterschiede zwischen den Gruppen auf, als das im Allgemeinen die Rangfolge der Gruppen für NEI VFQ-25 mit den BCVA-Daten übereinstimmte, d. h. der größte Unterschied im NEI VFQ-25-Score verglichen mit dem Ausgangswert zeigte sich in der 2Q4-Gruppe. Die Daten der explorativen Studienphase (Woche 52-96) stimmten diesbezüglich mit den 52-Wochendaten überein. Eine Zusammenfassung der Veränderungen vom Ausgangswert zu Woche 96 ist in Tabelle 4-44 dargestellt.

Die Ergebnisse der Analyse, welche lediglich die beobachteten Werte berücksichtigte, stimmten mit den Ergebnissen der Hauptanalyse unter Anwendung der LOCF-Methode überein.

VIEW 2-Studie

Im Verlauf der primären Studienphase (Woche 0-52) verbesserte sich der durchschnittliche NEI VFQ-25-Gesamtscore in allen Gruppen um 4-6 Punkte (von 70-74 Punkten zu Beginn der Studie).

Sowohl die Verbesserungen des NEI VFQ-25-Gesamtscores als auch das Ausbleiben klinisch bedeutsamer Behandlungsunterschiede zwischen den VEGF Trap-Eye-Gruppen und der RQ4-Gruppe konnten in der Analyse der gesamten 96-wöchigen Behandlungsperiode bestätigt werden: In allen Behandlungsgruppen verbesserte sich der NEI VFQ-25-Gesamtscore vom Ausgangswert zu Woche 96/100 um 4-6 Punkte (LOCF).

Das Muster der Veränderung des NEI VFQ-25-Scores von Beginn der Studie (Baseline) an ist vergleichbar mit dem der BCVA, wobei in der VIEW 1-Studie der größte Unterschied zugunsten von VEGF Trap-Eye in der 2Q4-Gruppe sowohl zum Ende der primären Studienphase (Woche 0-52) als auch zum Ende der explorativen Studienphase beobachtet werden konnte. Im Gegensatz dazu konnte in der VIEW 2-Studie ein (vom Ausmaß her) nahezu ähnliches Ergebnis in der 2Q4-Gruppe beobachtet werden, jedoch genau in die andere Richtung (zugunsten von Ranibizumab) zu beiden Zeitpunkten. Die wohl einleuchtendste Interpretation dieser Ergebnisse ist, dass diese Unterschiede die Variabilität der Daten darstellen und dass es keinen bedeutenden Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf den NEI VFQ-25-Score gibt. Eine Zusammenfassung der Veränderungen vom Ausgangswert zu Woche 96/100 ist in Tabelle 4-44 dargestellt.

Die Ergebnisse der Analyse, welche lediglich die beobachteten Werte berücksichtigte, stimmten mit den Ergebnissen der Hauptanalyse unter Anwendung der LOCF-Methode überein.

4.3.1.3.1.6.5 Veränderung der CNV-Fläche nach 96 Wochen

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Veränderung der CNV-Fläche nach 96 Wochen

Studie	Operationalisierung
VIEW 1	<p>Die Darstellung der anatomischen Verhältnisse des retinalen Gefäßsystems im Studienauge erfolgte mittels funduskopischer Untersuchungen, Fundus-Photographien (FPs) und Fluoreszein-Angiographien (FAs). Eine FA erfolgte speziell zur Messung der Fläche der Gesamtläsion, der CNV-Fläche und der Fläche einer klassischen CNV.</p> <p>An den Visiten 21 (Woche 72) und 27 (Woche 96) wurden FPs und FAs an den Studienzentren durchgeführt. Funduskopien und angiographische Aufnahmen wurden an das <i>Independent Reading Center</i> (IRC) gesendet, wo die Begutachtung der Aufnahmen durch einen verblindeten Mitarbeiter vorgenommen wurde.</p> <p>Die entsprechend an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter wurden durch das IRC zertifiziert, um eine hohe Konsistenz und Qualität bei der Erstellung der Aufnahmen zu gewährleisten. Es wurde alles dafür getan, um die Verblindung aller an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter an den Studienzentren sicherzustellen.</p>
VIEW 2	<p>Die Darstellung der anatomischen Verhältnisse des retinalen Gefäßsystems im Studienauge erfolgte mittels funduskopischer Untersuchungen, Fundus-Photographien (FPs) und Fluoreszein-Angiographien (FAs). Eine FA erfolgte speziell zur Messung der Fläche der Gesamtläsion, der CNV-Fläche und der Fläche einer klassischen CNV.</p> <p>An den Visiten 21 (Woche 72) und 27 (Woche 96) wurden FPs und FAs an den Studienzentren durchgeführt. Funduskopien und angiographische Aufnahmen wurden an das <i>Independent Reading Center</i> (IRC) gesendet, wo die Begutachtung der Aufnahmen durch einen verblindeten Mitarbeiter vorgenommen wurde.</p> <p>Die entsprechend an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter wurden durch das IRC zertifiziert, um eine hohe Konsistenz und Qualität bei der Erstellung der Aufnahmen zu gewährleisten. Es wurde alles dafür getan, um die Verblindung aller an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter an den Studienzentren sicherzustellen.</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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CNV-Fläche nach 96 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Veränderung der CNV-Fläche in Woche 96						
VIEW 1	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VIEW 2	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Veränderung der CNV-Fläche in Woche 96

VIEW 1-Studie

Aufgrund der in der VIEW 1-Studie (# VGFT-OD-0605) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. explorative Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

VIEW 2-Studie

Aufgrund der in der VIEW 2-Studie (# 311523) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Der o. g. explorative Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieses Endpunktes. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird demzufolge als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt (Veränderung der CNV-Fläche nach 96 Wochen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung der CNV-Fläche (mm²) in Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

-> siehe Tabelle 2 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

VIEW 1-Studie

Im Verlauf der primären Studienphase (Woche 0-52) verringerte sich die CNV-Fläche in allen Behandlungsgruppen von etwa 6,5mm² auf 2-3mm² (s. Tabelle 4-47). Durchschnittlich am wenigsten verringerte sich die CNV-Fläche in der 0,5Q4-Gruppe (-3,3 ± 5,8mm²) und am meisten in der 2Q4-Gruppe (-4,5 ± 5,8mm²).

Die im Verlauf der primären Studienphase (Woche 0-52) beobachteten Verringerungen der durchschnittlichen CNV-Flächen blieben bis Woche 96 in allen Behandlungsgruppen konstant.

Eine Zusammenfassung der Veränderungen vom Ausgangswert (Baseline) zu Woche 96 und die Ergebnisse aus den paarweisen Vergleichen zwischen den unterschiedlichen VEGF Trap-Eye-Gruppen und der RQ4-Gruppe sind in Tabelle 4-47 dargestellt.

Die Ergebnisse der Analyse, welche ausschließlich die beobachteten Werte einbezog, stimmten mit den Ergebnissen der Hauptanalyse unter Verwendung der LOCF-Methode überein.

VIEW 2-Studie

Im Verlauf der primären Studienphase (Woche 0-52) verringerte sich die CNV-Fläche in allen Behandlungsgruppen von >7,5mm² auf <3,5mm² (d. h. um bis zu 40%). Durchschnittlich am geringsten verringerte sich die CNV-Fläche in der RQ4-Gruppe (-4,16 ± 5,9mm²) und am stärksten in der 2Q4-Gruppe (-5,95 ± 6,11mm²). Unter Verwendung der LS-Mittelwerte aus der explorativen ANCOVA (Haupteffektmodell) zeigte sich ein Unterschied von -1,18mm² (95% KI: -1,98 bis -0,38mm²) zwischen diesen beiden Gruppen. Die paarweisen Vergleiche zwischen der RQ4-, der 0,5Q4- und der 2Q8-Gruppe wiesen auf keine bedeutenden Unterschiede hin.

Die im Verlauf der primären Studienphase (Woche 0-52) beobachteten Verringerungen der durchschnittlichen CNV-Flächen blieben bis Woche 96/100 in allen Behandlungsgruppen konstant, und die Größe des Unterschieds zwischen den Gruppen 2Q4 und RQ4 verringerte sich. In Folge dessen wiesen die paarweisen Vergleiche auf keine bedeutenden Behandlungsunterschiede hin. Gleiches zeigte sich beim paarweisen Vergleich der Veränderungen in der Gruppe der Patienten, welche die Studie in der explorativen zweiten Studienphase fortsetzten.

Eine Zusammenfassung der Veränderungen vom Ausgangswert (Baseline) zu Woche 96/100 und die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche zwischen den unterschiedlichen VEGF Trap-Eye-Gruppen und der RQ4-Gruppe sind in Tabelle 4-47 dargestellt.

Die Ergebnisse der Analyse, welche ausschließlich die beobachteten Werte einbezog, stimmten mit den Ergebnissen der Hauptanalyse unter Verwendung der LOCF-Methode überein.

4.3.1.3.1.6.6 Zusammenfassung aus VIEW 1 und 2 zu den explorativ erhobenen Endpunkten

Zusammenfassung aus VIEW 1 und 2 zu den explorativ erhobenen Endpunkten

- **Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 96 Wochen**

In beiden Studien konnte einem mittleren Visusverlust (um ≥ 15 Buchstaben) durch die Behandlung mit längeren Intervallen zwischen den Injektionen bei einem großen Anteil der Patienten in allen Behandlungsgruppen (von 89,9% in RQ4 in VIEW 1 bis 93,5% in RQ4 und 2Q8 in VIEW 2) vorgebeugt werden.

- **Veränderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 96 Wochen**

In beiden Studien blieben die in der primären Studienphase (Woche 0-52) erzielten Verbesserungen des ETDRS-Buchstabenscores auch während der explorativen Studienphase größtenteils erhalten. Verschlechterungen (um 1-2 Buchstaben) des durchschnittlichen ETDRS-Buchstabenscores traten in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) auf, wenn das Behandlungsschema verändert wurde. Das Ausmaß der Verbesserung in der primären Studienphase (Woche 0-52) und der leichten Verschlechterung in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) war vergleichbar in allen Behandlungsgruppen.

- **Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel nach 96 Wochen**

In beiden Studien konnte die anhaltende Wirksamkeit sämtlicher VEGF Trap-Eye-Dosen bezüglich der bestkorrigierten Sehschärfe ebenfalls im Anteil an den Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben gezeigt werden. Unabhängig von der Behandlung blieb der Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52 auch bis zum Ende der explorativen Studienphase nahezu konstant.

- **Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 96 Wochen**

In beiden Studien verbesserte sich die Sehkraft-bezogene Lebensqualität der Patienten parallel zur Verbesserung des Sehvermögens in der primären Studienphase (Woche 0-52). Diese Verbesserung der Lebensqualität konnte auch in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) aufrechterhalten werden. Die Veränderungen waren in allen Behandlungsgruppen nahezu identisch.

- **Veränderung der CNV-Fläche nach 96 Wochen**

In beiden Studien blieb die in der primären Studienphase (Woche 0-52) erzielte Verringerung der mittleren CNV-Fläche in allen Behandlungsgruppen auch in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) nahezu erhalten. Das Ausmaß der Veränderungen war in allen Behandlungsgruppen nahezu gleich.

4.3.1.3.1.7 Zusätzlich explorativ erhobene Endpunkte

Die zusätzlich erhobenen explorativen Wirksamkeitsparameter für die primäre Studienphase (Woche 0-52) und die explorative Studienphase (Woche 52-96 in VIEW 1 und Woche 52-96/100 in VIEW 2) in den RCTs waren die folgenden:

- Sehkraft-bezogene Endpunkte
 - Änderung der BCVA (ETDRS-Tafel) vom Anfangswert bis Woche 12
 - Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 Buchstaben in Woche 52/96
 - Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 10 Buchstaben in Woche 52/96
 - Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52/96
 - Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52/96 (“schwerer“ Visusverlust)
 - Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52/96 (“mittlerer“ Visusverlust)
 - Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser in Woche 52
 - Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/200 oder schlechter in Woche 52/96
- Morphologische Endpunkte
 - Änderung der Gesamtläsionsfläche (mm^2) vom Anfangswert bis Woche 52/96
 - Änderung der klassischen CNV-Fläche (als % der CNV-Gesamtfläche) vom Anfangswert bis Woche 52/96
 - Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage in Woche 52/96
 - Änderung der Leckagefläche in der FA (mm^2) vom Anfangswert bis Woche 52/96
 - Änderung der zentralen Retinadicke (μm) vom Anfangswert bis Woche 52/96
 - Änderung des größten linearen Durchmessers der Läsion in der FA in Woche 52/96 (**nur VIEW 2**)
 - Anteil an Patienten ohne intraretinale zystische Ödeme und/oder subretinale Flüssigkeitsansammlung (trockene Retina) im OCT in Woche 52 und 96
- Lebensqualität (QoL)-bezogene Endpunkte
 - Änderung der NEI VFQ-25 Subscore „Aktivitäten in der Nähe“ vom Anfangswert bis Woche 52/96
 - Änderung der NEI VFQ-25 Subscore „Aktivitäten in der Ferne“ vom Anfangswert bis Woche 52/96
 - Änderung der NEI VFQ-25 Subscore „Visusabhängigkeit“ vom Anfangswert bis Woche 52/96
 - Änderung der Scores im EQ-5D-Fragebogen vom Anfangswert bis Woche 52/96 (**nur VIEW 2**)
 sowie weiterer
- Endpunkt zur Wiederbehandlung
 - Anteil an Patienten, bei denen eine Wiederbehandlung innerhalb der ersten 12 Wochen in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) erforderlich war.

4.3.1.3.1.7.1 Sehkraft-bezogene Endpunkte

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung Sehkraft-bezogener Endpunkte

Studie	Operationalisierung
VIEW 1	<p>Änderung der BCVA (ETDRS-Tafel) vom Anfangswert bis Woche 12</p> <p>Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i>, 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.</p>
	<p>Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 Buchstaben in Woche 52/96</p> <p>Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i>, 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.</p>
	<p>Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 10 Buchstaben in Woche 52/96</p> <p>Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i>, 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.</p>
	<p>Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52/96</p> <p>Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i>, 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.</p>
	<p>Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52/96 („schwerer“ Visusverlust)</p> <p>Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i>, 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.</p>
	<p>Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52/96 („mittlerer“ Visusverlust)</p> <p>Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i>, 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.</p>

	<p>Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser in Woche 52/96</p> <p>Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i>, 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.</p>
	<p>Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/200 oder schlechter in Woche 52/96</p> <p>Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i>, 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.</p>
VIEW 2	<p>Änderung der BCVA (ETDRS-Tafel) vom Anfangswert bis Woche 12</p> <p>Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i>, 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.</p>
	<p>Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 Buchstaben in Woche 52/96</p> <p>Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i>, 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.</p>
	<p>Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 10 Buchstaben in Woche 52/96</p> <p>Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i>, 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.</p>
	<p>Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52/96</p> <p>Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i>, 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.</p>
	<p>Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52/96 („schwerer“ Visusverlust)</p> <p>Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i>, 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um</p>

<p>konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.</p>
<p>Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52/96 („mittlerer“ Visusverlust)</p> <p>Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i>, 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.</p>
<p>Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser in Woche 52/96</p> <p>Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i>, 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.</p>
<p>Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/200 oder schlechter in Woche 52/96</p> <p>Die Bewertung der Sehschärfe des Studienauges als auch des anderen Auges (Nicht-Studienauge) erfolgte zu jeder Studienvisite anhand des ETDRS-Protokolls (<i>The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group</i>, 1985) bei einer 4m-Distanz. Die Sehschärfe bewertende Untersucher wurden entsprechend geschult und zertifiziert, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten, ferner blieben sie bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.</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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Sehkraft-erhobenen Endpunkte 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
VIEW 1						

Änderung der BCVA (ETDRS-Tafel) vom Anfangswert bis Woche 12					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 Buchstaben in Woche 52/96					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 10 Buchstaben in Woche 52/96					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52/96					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52/96 („schwerer“ Visusverlust)					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52/96 („mittlerer“ Visusverlust)					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser in Woche 52/96					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/200 oder schlechter in Woche 52/96					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VIEW 2					
Änderung der BCVA (ETDRS-Tafel) vom Anfangswert bis Woche 12					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 Buchstaben in Woche 52/96					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 10 Buchstaben in Woche 52/96					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52/96					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52/96 („schwerer“ Visusverlust)					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52/96 („mittlerer“ Visusverlust)					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser in Woche 52/96					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/200 oder schlechter in Woche 52/96					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt (Sehkraft-bezogene Endpunkte) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisdarstellung der Daten zu den Sehkraft-bezogenen Endpunkten erfolgt nachfolgend in Abschnitt 4.3.1.3.1.7.4.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

VIEW 1-Studie

Aufgrund der in der VIEW 1-Studie (# VGFT-OD-0605) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Alle o. g. zusätzlichen Endpunkte wurden verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieser Endpunkte. Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte wird demzufolge als niedrig eingestuft.

VIEW 2-Studie

Aufgrund der in der VIEW 2-Studie (# 311523) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Alle o. g. zusätzlichen Endpunkte wurden verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieser Endpunkte. Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte wird demzufolge als niedrig eingestuft.

4.3.1.3.1.7.2 Morphologische Endpunkte

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung morphologischer Endpunkte

Studie	Operationalisierung
VIEW 1	<p>Änderung der Gesamtläsionsfläche (mm²) vom Anfangswert bis Woche 52/96</p> <p>Die Gesamtläsionsfläche wurde mittels Fluoreszein-Angiographie (FA) gemessen. Funduskopien und angiographische Aufnahmen wurden an das <i>Independent Reading Center</i> (IRC) gesendet, wo die Begutachtung der Aufnahmen durch einen verblindeten Mitarbeiter vorgenommen wurde.</p> <p>Die entsprechend an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter wurden durch das IRC zertifiziert, um eine hohe Konsistenz und Qualität bei der Erstellung der Aufnahmen zu gewährleisten. Es wurde alles dafür getan, um die Verblindung aller an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter an den Studienzentren sicherzustellen.</p>
	<p>Änderung der klassischen CNV-Fläche (als % der CNV-Gesamtfläche) vom Anfangswert bis Woche 52/96</p> <p>Die klassische CNV-Fläche wurde mittels Fluoreszein-Angiographie (FA) gemessen. Funduskopien und angiographische Aufnahmen wurden an das <i>Independent Reading Center</i> (IRC) gesendet, wo die Begutachtung der Aufnahmen durch einen verblindeten Mitarbeiter vorgenommen wurde.</p> <p>Die entsprechend an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter wurden durch das IRC zertifiziert, um eine hohe Konsistenz und Qualität bei der Erstellung der Aufnahmen zu gewährleisten. Es wurde alles dafür getan, um die Verblindung aller an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter an den Studienzentren sicherzustellen.</p>
	<p>Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage in Woche 52/96</p> <p>Die FA-Leckage wurde mittels Fluoreszein-Angiographie (FA) gemessen. Funduskopien und angiographische Aufnahmen wurden an das <i>Independent Reading Center</i> (IRC) gesendet, wo die Begutachtung der Aufnahmen durch einen verblindeten Mitarbeiter vorgenommen wurde.</p> <p>Die entsprechend an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter wurden durch das IRC zertifiziert, um eine hohe Konsistenz und Qualität bei der Erstellung der Aufnahmen zu gewährleisten. Es wurde alles dafür getan, um die Verblindung aller an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter an den Studienzentren sicherzustellen.</p>
	<p>Änderung der Leckagefläche in der FA (mm²) vom Anfangswert bis Woche 52/96</p> <p>Die FA-Leckage wurde mittels Fluoreszein-Angiographie (FA) gemessen. Funduskopien und angiographische Aufnahmen wurden an das <i>Independent Reading Center</i> (IRC) gesendet, wo die Begutachtung der Aufnahmen durch einen verblindeten Mitarbeiter vorgenommen wurde.</p> <p>Die entsprechend an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter wurden durch das IRC zertifiziert, um eine hohe Konsistenz und Qualität bei der Erstellung der Aufnahmen zu gewährleisten. Es wurde alles dafür getan, um die Verblindung aller an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter an den Studienzentren sicherzustellen.</p>
	<p>Änderung der zentralen Netzhautdicke (µm) vom Anfangswert bis Woche 52/96</p> <p>Die zentrale Netzhautdicke wurde mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) gemessen. Obligatorische OCT-Messungen wurden zum Zeitpunkt der Screening-Visite, an Tag 1 sowie in den Wochen 4, 12, 24, 36 und 52 durchgeführt. Zusätzliche optionale OCT-Messungen konnten in den Wochen 1, 8, 16, 20, 28, 32, 40, 44 und 48 durchgeführt werden. Die OCT-Bilder des Studienauges wurden am Studienzentrum mithilfe des Zeiss Stratus-OCT™ und Version 3.0 (oder höher) der Software</p>

aufgenommen. OCT-Bilder wurden lediglich zum Zeitpunkt der Screening-Visite von beiden Augen aufgenommen. Die OCT-Bilder wurden dem IRC übermittelt, wo die Begutachtung der Aufnahmen durch einen verblindeten Mitarbeiter vorgenommen wurde.

Die entsprechend an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter wurden durch das IRC zertifiziert, um eine hohe Konsistenz und Qualität bei der Erstellung der Aufnahmen zu gewährleisten. Es wurde alles dafür getan, um die Verblindung aller an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter an den Studienzentren sicherzustellen.

Endpunkt zur Wiederbehandlung:

Anteil an Patienten, bei denen eine Wiederbehandlung innerhalb der ersten 12 Wochen in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) erforderlich war

In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurden die Patienten alle 4 Wochen untersucht und erhielten IVT-Injektionen mit der Studienmedikation oder dem Komparator in den durch die spezifischen Weiterbehandlungskriterien definierten Intervallen mit der ursprünglich zugeteilten Dosierung. Injektionen konnten in einem Intervall von wenigstens 4 Wochen verabreicht werden, jedoch nicht seltener als alle 12 Wochen (mindestens quartalsweise Behandlung), gemäß der folgenden Kriterien für die erneute Verabreichung, die vom Prüfarzt ermittelt wurden:

- Zunahme der zentralen Netzhautdicke von $\geq 100\mu\text{m}$ im Vergleich zum geringsten zuletzt erhobenen Wert, gemessen mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) oder
- Verlust von ≥ 5 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zum besten vorangegangenen Buchstabenwert in Kombination mit einer im OCT ermittelten rezidivierenden Flüssigkeitsansammlung oder
- im OCT ermittelte neue oder persistierende Flüssigkeitsansammlung oder
- neu aufgetretene klassische Neovaskularisation oder
- neue oder persistierende Leckage in der Fluoreszenzangiographie (FA) oder
- neue Makulablutung oder
- Zeitintervall von 12 Wochen seit der letzten Injektion.

Anteil an Patienten ohne intraretinale zystische Ödeme und/oder subretinale Flüssigkeitsansammlung (trockene Netzhaut) im OCT in Woche 52 und 96

Obligatorische OCT-Messungen wurden zum Zeitpunkt der Screening-Visite, an Tag 1 sowie in den Wochen 4, 12, 24, 36 und 52 durchgeführt. Zusätzliche optionale OCT-Messungen konnten in den Wochen 1, 8, 16, 20, 28, 32, 40, 44 und 48 durchgeführt werden. Die OCT-Bilder des Studienauges wurden am Studienzentrum mithilfe des Zeiss Stratus-OCT™ und Version 3.0 (oder höher) der Software aufgenommen. OCT-Bilder wurden lediglich zum Zeitpunkt der Screening-Visite von beiden Augen aufgenommen. Die OCT-Bilder wurden dem IRC übermittelt, wo die Begutachtung der Aufnahmen durch einen verblindeten Mitarbeiter vorgenommen wurde.

Die entsprechend an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter wurden durch das *Independent Reading Center* (IRC) zertifiziert, um eine hohe Konsistenz und Qualität bei der Erstellung der Aufnahmen zu gewährleisten. Es wurde alles dafür getan, um die Verblindung aller an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter an den Studienzentren sicherzustellen.

Anhand dieser Bilder wurde die Retina als „trocken“ bezeichnet, falls keine intraretinalen zystischen Ödeme oder subretinale Flüssigkeit detektiert wurden.

VIEW 2 *Änderung der Gesamtläsionsfläche (mm^2) vom Anfangswert bis Woche 52/96*

Die Gesamtläsionsfläche wurde mittels Fluoreszein-Angiographie (FA) gemessen.

<p>Funduskopien und angiographische Aufnahmen wurden an das <i>Independent Reading Center</i> (IRC) gesendet, wo die Begutachtung der Aufnahmen durch einen verblindeten Mitarbeiter vorgenommen wurde.</p> <p>Die entsprechend an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter wurden durch das IRC zertifiziert, um eine hohe Konsistenz und Qualität bei der Erstellung der Aufnahmen zu gewährleisten. Es wurde alles dafür getan, um die Verblindung aller an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter an den Studienzentren sicherzustellen.</p>
<p>Änderung der klassischen CNV-Fläche (als % der CNV-Gesamtfläche) vom Anfangswert bis Woche 52/96</p> <p>Die klassische CNV-Fläche wurde mittels Fluoreszein-Angiographie (FA) gemessen. Funduskopien und angiographische Aufnahmen wurden an das <i>Independent Reading Center</i> (IRC) gesendet, wo die Begutachtung der Aufnahmen durch einen verblindeten Mitarbeiter vorgenommen wurde.</p> <p>Die entsprechend an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter wurden durch das IRC zertifiziert, um eine hohe Konsistenz und Qualität bei der Erstellung der Aufnahmen zu gewährleisten. Es wurde alles dafür getan, um die Verblindung aller an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter an den Studienzentren sicherzustellen.</p>
<p>Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage in Woche 52/96</p> <p>Die FA-Leckage wurde mittels Fluoreszein-Angiographie (FA) gemessen. Funduskopien und angiographische Aufnahmen wurden an das <i>Independent Reading Center</i> (IRC) gesendet, wo die Begutachtung der Aufnahmen durch einen verblindeten Mitarbeiter vorgenommen wurde.</p> <p>Die entsprechend an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter wurden durch das IRC zertifiziert, um eine hohe Konsistenz und Qualität bei der Erstellung der Aufnahmen zu gewährleisten. Es wurde alles dafür getan, um die Verblindung aller an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter an den Studienzentren sicherzustellen.</p>
<p>Änderung der Leckagefläche in der FA (mm²) vom Anfangswert bis Woche 52/96</p> <p>Die FA-Leckage wurde mittels Fluoreszein-Angiographie (FA) gemessen. Funduskopien und angiographische Aufnahmen wurden an das <i>Independent Reading Center</i> (IRC) gesendet, wo die Begutachtung der Aufnahmen durch einen verblindeten Mitarbeiter vorgenommen wurde.</p> <p>Die entsprechend an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter wurden durch das IRC zertifiziert, um eine hohe Konsistenz und Qualität bei der Erstellung der Aufnahmen zu gewährleisten. Es wurde alles dafür getan, um die Verblindung aller an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter an den Studienzentren sicherzustellen.</p>
<p>Änderung der zentralen Netzhautdicke (µm) vom Anfangswert bis Woche 52/96</p> <p>Die zentrale Netzhautdicke im Studienauge wurde mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) in µm ermittelt. Die OCT-Bilder wurden an das <i>Independent Reading Center</i> (IRC) gesendet.</p> <p>OCT-Aufnahmen wurden zur Visite zum Zeitpunkt des Screenings erstellt, sowie an Tag 1 zu Studienbeginn, sodann monatlich, d. h. alle vier Wochen zwischen Woche 1 und 96/100.</p>
<p>Änderung des größten linearen Durchmessers der Läsion in der FA in Woche 52/96 (nur VIEW 2)</p> <p>Der Läsionsdurchmesser wurde mittels Fluoreszein-Angiographie (FA) gemessen. Funduskopien und angiographische Aufnahmen wurden an das <i>Independent Reading Center</i> (IRC) gesendet, wo die Begutachtung der Aufnahmen durch einen verblindeten</p>

<p>Mitarbeiter vorgenommen wurde.</p> <p>Die entsprechend an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter wurden durch das IRC zertifiziert, um eine hohe Konsistenz und Qualität bei der Erstellung der Aufnahmen zu gewährleisten. Es wurde alles dafür getan, um die Verblindung aller an den Bildaufnahmen beteiligten Mitarbeiter an den Studienzentren sicherzustellen.</p>
<p>Endpunkt zur Wiederbehandlung:</p> <p>Anteil an Patienten, bei denen eine Wiederbehandlung innerhalb der ersten 12 Wochen in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) erforderlich war</p> <p>In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurden die Patienten alle 4 Wochen untersucht und erhielten IVT-Injektionen mit der Studienmedikation oder dem Komparator in den durch die spezifischen Weiterbehandlungskriterien definierten Intervallen mit der ursprünglich zugeteilten Dosierung. Injektionen konnten in einem Intervall von wenigstens 4 Wochen verabreicht werden, jedoch nicht seltener als alle 12 Wochen (mindestens quartalsweise Behandlung), gemäß der folgenden Kriterien für die erneute Verabreichung, die vom Prüfarzt ermittelt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme der zentralen Netzhautdicke von $\geq 100\mu\text{m}$ im Vergleich zum geringsten zuletzt erhobenen Wert, gemessen mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) oder • Verlust von ≥ 5 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zum besten vorangegangenen Buchstabenwert in Kombination mit einer im OCT ermittelten rezidivierenden Flüssigkeitsansammlung oder • im OCT ermittelte neue oder persistierende Flüssigkeitsansammlung oder • neu aufgetretene klassische Neovaskularisation oder • neue oder persistierende Leckage in der Fluoreszenzangiographie (FA) oder • neue Makulablutung oder • Zeitintervall von 12 Wochen seit der letzten Injektion.
<p>Anteil an Patienten ohne intraretinale zystische Ödeme und/oder subretinale Flüssigkeitsansammlung (trockene Netzhaut) im OCT in Woche 52 und 96/100</p> <p>OCT-Aufnahmen wurden zur Visite zum Zeitpunkt des Screenings erstellt, sowie an Tag 1 zu Studienbeginn, sodann monatlich, d. h. alle vier Wochen zwischen Woche 1 und 96/100. Die OCT-Bilder wurden an das <i>Independent Reading Center</i> (IRC) gesendet.</p> <p>Anhand dieser Bilder wurde die Netzhaut als „trocken“ bezeichnet, falls keine intraretinalen zystischen Ödeme oder subretinale Flüssigkeit festgestellt wurden.</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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für morphologischen Endpunkte 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
VIEW 1						
Änderung der Gesamtläsionsfläche (mm ²) vom Anfangswert bis Woche 52/96						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Änderung der klassischen CNV-Fläche (als % der CNV-Gesamtfläche) vom Anfangswert bis Woche 52/96						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage in Woche 52/96						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Änderung der Leckagefläche in der FA (mm ²) vom Anfangswert bis Woche 52/96						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Änderung der zentralen Netzhautdicke (µm) vom Anfangswert bis Woche 52/96						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten, bei denen eine Wiederbehandlung innerhalb der ersten 12 Wochen im 2. Behandlungsjahr erforderlich war						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten ohne intraretinale zystische Ödeme und/oder subretinale Flüssigkeitsansammlung (trockene Retina) im OCT in Woche 52 und 96						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VIEW 2						
Änderung der Gesamtläsionsfläche (mm ²) vom Anfangswert bis Woche 52/96						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Änderung der klassischen CNV-Fläche (als % der CNV-Gesamtfläche) vom Anfangswert bis Woche 52/96						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage in Woche 52/96						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Änderung der Leckagefläche in der FA (mm ²) vom Anfangswert bis Woche 52/96						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Änderung der zentralen Netzhautdicke (μm) vom Anfangswert bis Woche 52/96					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Änderung des größten linearen Durchmessers der Läsion in der FA in Woche 52/96 (nur VIEW 2)					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten, bei denen eine Wiederbehandlung innerhalb der ersten 12 Wochen im 2. Behandlungsjahr erforderlich war					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Anteil an Patienten ohne intraretinale zystische Ödeme und/oder subretinale Flüssigkeitsansammlung (trockene Retina) im OCT in Woche 52 und 96					
niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

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

Die Ergebnisdarstellung der Daten zu den morphologischen Endpunkten erfolgt nachfolgend in Abschnitt 4.3.1.3.1.7.4.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

VIEW 1-Studie

Aufgrund der in der VIEW 1-Studie (# VGFT-OD-0605) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Alle o. g. zusätzlichen Endpunkte wurden verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieser Endpunkte. Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte wird demzufolge als niedrig eingestuft.

VIEW 2-Studie

Aufgrund der in der VIEW 2-Studie (# 311523) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Alle o. g. zusätzlichen Endpunkte wurden verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieser Endpunkte. Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte wird demzufolge als niedrig eingestuft.

4.3.1.3.1.7.3 Lebensqualität (QoL)-bezogene Endpunkte

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Lebensqualität (QoL)-bezogenen Endpunkten

Studie	Operationalisierung
VIEW 1	<p>Änderung der NEI VFQ-25 Subscores</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Aktivitäten in der Nähe“ vom Anfangswert bis Woche 52/96 - „Aktivitäten in der Ferne“ vom Anfangswert bis Woche 52/96 - „Visusabhängigkeit“ vom Anfangswert bis Woche 52/96 <p>Die Bewertung der Visus-bezogenen Lebensqualität erfolgte anhand der Gesamtsumme des Fragebogens <i>National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25</i> (NEI VFQ-25) und verschiedener Subskalen (z. B. Aktivitäten in der Nähe, Aktivitäten in der Ferne und Visusabhängigkeit) vor der intravitrealen Injektion. Die Verwaltung des Fragebogens oblag einem zertifizierten Mitarbeiter eines unter Vertrag genommenen Call-Centers. Zum Zeitpunkt der Screening-Visite veranlasste das Studienzentrum den ersten Anruf seitens des Call-Centers, damit das Zentrum die Kontaktinformation eines jeden Patienten bzw. Studienteilnehmers aufnehmen und den ersten NEI VFQ-25-Fragebogen vervollständigen konnte. Im Fall aller nachfolgenden Visiten (Wochen 12, 24, 36 und 52) wurde ein Patient erneut durch das Call-Center angerufen</p>
VIEW 2	<p>Änderung der NEI VFQ-25 Subscores</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Aktivitäten in der Nähe“ vom Anfangswert bis Woche 52/96 - „Aktivitäten in der Ferne“ vom Anfangswert bis Woche 52/96 - „Visusabhängigkeit“ vom Anfangswert bis Woche 52/96 <p>Die Bewertung der Visus-bezogenen Lebensqualität erfolgte anhand der Gesamtsumme des Fragebogens <i>National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25</i> (NEI VFQ-25) und verschiedener Subskalen (z. B. Aktivitäten in der Nähe, Aktivitäten in der Ferne und Visusabhängigkeit) vor der intravitrealen Injektion.</p> <p>Die Bearbeitung des Fragebogens wurde vorzugsweise vor Beginn jeglicher anderer Prozeduren einer Visite durchgeführt. In der primären Studienphase wurde der NEI VFQ-25 bei der Visite 1 (zum Zeitpunkt des Screenings), Visite 6 (Woche 12), Visite 9 (Woche 24), Visite 12 (Woche 36) sowie Visite 16 (Woche 52) bearbeitet, oder im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs entsprechend früher. Die Durchführung der Befragung zum Fragebogen fand in einem ruhigen Raum durch eine Person mit einer Qualifizierung für die Abnahme dieser Art von Fragebogen statt. Sämtliche Fragebögen wurden in der jeweils lokalen Sprache bearbeitet. Die Ergebnisse des Fragebogens wurden in der Papierversion des Fragebogens (case report form, CRF) festgehalten und anschließend in den elektronischen CRF (eCRF) übertragen.</p>
	<p>Änderung der Scores im EQ-5D-Fragebogen aus dem Screening in Woche 52/96 (nur VIEW 2)</p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten wurde mittels des EQ-5D-Gesundheitsfragebogens beurteilt. Dieser Fragebogen enthält Fragen zu fünf Dimensionen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beweglichkeit, Mobilität 2. Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen 3. Alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit) 4. Schmerzen, körperliche Beschwerden 5. Angst, Niedergeschlagenheit <p>Jede Dimension wird mittels dreier Niveaustufen beurteilt: „keine gesundheitlichen Probleme“, „moderate gesundheitliche Probleme“ und „schwere gesundheitliche</p>

Probleme“. Eine Dimension, für die keine Probleme bestehen, befindet sich auf Niveaustufe 1, während eine Dimension, für die schwere Probleme bestehen, als Niveaustufe 3 beurteilt wird.

In der primären Studienphase (Woche 0-52) wurde der Fragebogen zur Screening-Visite, zu Visite 16 (Woche 52) und zu Visite 27 (Woche 96) ausgefüllt, oder bei einem frühzeitigen Studienabbruch entsprechend früher. Der EQ-5D-Fragebogen wurde, wenn möglich, vom Patienten selbst ausgefüllt. Falls die Sehkraft des Patienten sehr schlecht war, so wurde der Fragebogen von zertifiziertem Personal vorgelesen und ausgefüllt. Die auf dem Fragebogen papierhaft festgehaltenen Daten wurden sodann auf den eCRF übertragen.

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lebensqualität (QoL)-bezogenen Endpunkte 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
VIEW 1						
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Nähe“ vom Anfangswert bis Woche 52/96						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Ferne“ vom Anfangswert bis Woche 52/96						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Visusabhängigkeit“ vom Anfangswert bis Woche 52/96						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VIEW 2						
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Nähe“ vom Anfangswert bis Woche 52/96						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Ferne“ vom Anfangswert bis Woche 52/96						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Visusabhängigkeit“ vom Anfangswert bis Woche 52/96						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Änderung der Scores im EQ-5D-Fragebogen aus dem Screening in Woche 52/96 (nur VIEW 2)						
	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt (Lebensqualität [QoL]-bezogene Endpunkte) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisdarstellung der Daten zu den Lebensqualität (QoL)-bezogenen Endpunkten erfolgt nachfolgend in Abschnitt 4.3.1.3.1.7.4.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

VIEW 1-Studie

Aufgrund der in der VIEW 1-Studie (# VGFT-OD-0605) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppeneinteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Alle o. g. zusätzlichen Endpunkte wurden verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieser Endpunkte. Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte wird demzufolge als niedrig eingestuft.

VIEW 2-Studie

Aufgrund der in der VIEW 2-Studie (# 311523) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppeneinteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Alle o. g. zusätzlichen Endpunkte wurden verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieser Endpunkte. Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte wird demzufolge als niedrig eingestuft.

4.3.1.3.1.7.4 Ergebnisse der zusätzlich erhobenen explorativen Endpunkte

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt (zusätzlich erhobene explorative Endpunkte) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

VIEW 1

Tabelle 4-54: VIEW 1 – Zusammenfassung der Ergebnisse zusätzlicher explorativer Endpunkte bis Woche 52 (LOCF, FAS)

		RQ4 (N=304)	2Q4 (N=304)	0,5Q4 (N=301)	2Q8 (N=301)
Sehkraft-bezogene Endpunkte					
Änderung der BCVA (ETDRS-Tafel) vom Anfangswert bis Woche 12					
Anfangswert	n	304	304	301	301
	Mittelwert (SD)	54,0 (13,41)	55,2 (13,15)	55,6 (13,07)	55,7 (12,77)
Woche 12	n	304	304	301	301
	Mittelwert (SD)	61,3 (14,21)	63,8 (14,08)	60,9 (14,79)	63,2 (14,75)
Veränderung	n	304	304	301	301
	Mittelwert (SD)	7,3 (10,81)	8,7 (10,50)	5,3 (11,12)	7,5 (11,83)
Punktschätzer für den Unterschied			1,62	-1,62	0,57
95% KI für den Unterschied			(-0,07; 3,31)	(-3,32; 0,08)	(-1,13; 2,27)
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 Buchstaben in Woche 52					
n (%) Patienten		240 (78,9)	254 (83,6)	235 (78,1)	240 (79,7)
Punktschätzer für den Unterschied			4,6	-0,9	0,8
95% KI für den Unterschied			(-1,6; 10,8)	(-7,4; 5,7)	(-5,7; 7,3)
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 10 Buchstaben in Woche 52					
n (%) Patienten		149 (49,0)	169 (55,6)	124 (41,2)	143 (47,5)
Punktschätzer für den Unterschied			6,6	-7,8	-1,5
95% KI für den Unterschied			(-1,4; 14,5)	(-15,8; 0,1)	(-9,5; 6,5)
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52					
n (%) Patienten		17 (5,6)	23 (7,6)	11 (3,7)	21 (7,0)
Punktschätzer für den Unterschied			2	-1,9	1,4
95% KI für den Unterschied			(-2; 5,9)	(-5,3; 1,4)	(-2,5; 5,3)
Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52					
n (%) Patienten		9 (3,0)	3 (1,0)	3 (1,0)	9 (3,0)
Punktschätzer für den Unterschied			-2	-2	0
95% KI für den Unterschied			(-4,2; 0,2)	(-4,2; 0,3)	(-2,7; 2,7)

(umseitig fortgesetzt)

	RQ4 (N=304)	2Q4 (N=304)	0,5Q4 (N=301)	2Q8 (N=301)
Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52 („mittlerer“ Visusverlust)				
n (%) Patienten	19 (6,3)	15 (4,9)	15 (5,0)	17 (5,6)
Punktschätzer für den Unterschied		-1,3	-1,3	-0,6
95% KI für den Unterschied		(-5,0; 2,4)	(-4,9; 2,4)	(-4,4; 3,2)
Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser in Woche 52				
Anfangswert n (%)	5 (1,6)	11 (3,6)	12 (4,0)	8 (2,7)
Woche 52 n (%)	105 (34,5)	139 (45,7)	105 (34,9)	114 (37,9)
Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/200 oder schlechter in Woche 52				
Anfangswert n (%)	35 (11,5)	20 (6,6)	26 (8,6)	22 (7,3)
Woche 52 n (%)	27 (8,9)	22 (7,2)	21 (7,0)	27 (9,0)
Morphologische Endpunkte				
Änderung der Gesamtläsionsfläche (mm²) vom Anfangswert bis Woche 52				
Anfangswert n	298	302	300	301
Mittelwert (SD)	7,0 (5,49)	7,0 (5,39)	7,0 (4,73)	6,9 (5,23)
Woche 52 n	262	278	253	256
Mittelwert (SD)	3,9 (4,42)	3,4 (4,52)	4,4 (5,18)	4,3 (5,55)
Veränderung n	258	276	252	256
Mittelwert (SD)	-2,8 (5,21)	-3,6 (5,06)	-2,2 (5,16)	-2,6 (6,07)
Punktschätzer für den Unterschied		-0,67	0,49	0,27
95,1% KI für den Unterschied		(-1,43; 0,09)	(-0,28; 1,27)	(-0,50; 1,04)
Änderung der klassischen CNV-Fläche (als % der CNV-Gesamtfläche) vom Anfangswert bis Woche 52				
Anfangswert n	298	302	300	301
Mittelwert (SD)	31,3 (42,77)	32,8 (42,81)	30,8 (42,12)	28,1 (40,55)
Woche 52 n	292	298	288	286
Mittelwert (SD)	1,0 (8,48)	2,3 (14,18)	0,5 (4,98)	2,6 (15,54)
Veränderung n	288	296	287	286
Mittelwert (SD)	-30,5 (42,54)	-30,1 (41,64)	-31,2 (42,52)	-25,7 (43,59)
Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage in Woche 52				
n (%) Patienten	193 (63,5%)	210 (69,1)	179 (59,5)	159 (52,8)
95,1% KI für den Unterschied		5,6 (-1,9; 13,1)	-4,0 (-11,8; 3,8)	-10,7 (-18,5; -2,8)

Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab

(umseitig fortgesetzt)

	RQ4 (N=304)	2Q4 (N=304)	0,5Q4 (N=301)	2Q8 (N=301)	
Änderung der Leckagefläche in der FA (mm²) vom Anfangswert bis Woche 52					
Anfangswert	n	298	302	300	301
	Mittelwert (SD)	7,5 (5,08)	7,8 (5,02)	7,6 (4,55)	7,3 (4,86)
Woche 52	n	292	298	287	285
	Mittelwert (SD)	2,2 (4,06)	2,0 (4,22)	3,0 (4,86)	3,2 (5,33)
Veränderung	n	288	296	286	285
	Mittelwert (SD)	-5,2 (5,65)	-5,8 (5,63)	-4,6 (5,72)	-4,1 (6,09)
Änderung der zentralen Netzhautdicke (µm) vom Anfangswert bis Woche 52					
Anfangswert	n	304	303	300	301
	Mittelwert (SD)	266,8 (126,73)	261,8 (122,42)	266,7 (139,15)	269,0 (133,34)
Woche 52	n	302	304	300	301
	Mittelwert (SD)	138,7 (54,87)	140,5 (65,81)	144,7 (65,11)	138,7 (55,37)
Veränderung	n	302	303	299	301
	Mittelwert (SD)	-129,0 (129,85)	-121,3 (120,81)	-122,6 (147,25)	-130,3 (141,21)
Punktschätzer für den Unterschied			2,20	6,06	-0,05
95,1% KI für den Unterschied			(-7,40; 11,79)	(-3,57; 15,68)	(-9,66; 9,56)
Anteil an Patienten ohne intraretinale zystische Ödeme und/oder subretinale Flüssigkeitsansammlung (trockene Netzhaut) im OCT in Woche 52					
Retinaler Flüssigkeitsstatus [n]		269	284	261	265
trocken (n [%])		171 (63,6)	184 (64,8)	148 (56,7)	168 (63,4)
nicht trocken (n [%])		79 (29,4)	78 (27,5)	94 (36,0)	84 (31,7)
unbestimmt (n [%])		19 (7,1)	22 (7,7)	19 (7,3)	13 (4,9)
Punktschätzer für den Unterschied			1,2	-6,9	-0,2
95,1% KI für den Unterschied			(-6,8; 9,3)	(-15,2; 1,5)	(-8,4; 8,0)
Lebensqualität (QoL)-bezogene Endpunkte					
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Nähe“ vom Anfangswert bis Woche 52					
Anfangswert	n	303	300	297	293
	Mittelwert (SD)	62,8 (22,63)	60,2 (22,99)	61,8 (23,67)	61,3 (21,41)
Woche 52	n	300	302	292	299
	Mittelwert (SD)	70,0 (23,26)	69,6 (22,87)	68,0 (23,45)	67,5 (22,28)
Veränderung	n	300	298	289	292
	Mittelwert (SD)	7,2 (23,07)	9,5 (19,73)	6,5 (19,52)	6,1 (22,17)

(umseitig fortgesetzt)

		RQ4 (N=304)	2Q4 (N=304)	0,5Q4 (N=301)	2Q8 (N=301)
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Ferne“ vom Anfangswert bis Woche 52					
Anfangswert	n	301	300	297	293
	Mittelwert (SD)	69,1 (22,71)	66,3 (22,04)	66,7 (23,21)	65,3 (22,26)
Woche 52	n	300	302	292	299
	Mittelwert (SD)	71,8 (23,62)	73,8 (22,08)	72,1 (22,91)	71,5 (23,50)
Veränderung	n	298	298	289	292
	Mittelwert (SD)	2,4 (23,18)	7,6 (20,29)	6,0 (20,57)	6,2 (21,77)
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Visusabhängigkeit“ vom Anfangswert bis Woche 52					
Anfangswert	n	303	300	297	293
	Mittelwert (SD)	75,3 (26,98)	76,6 (23,60)	74,2 (27,31)	73,3 (24,87)
Woche 52	n	300	302	292	299
	Mittelwert (SD)	81,0 (23,22)	81,2 (23,47)	78,7 (24,58)	76,7 (26,57)
Veränderung	n	300	298	289	292
	Mittelwert (SD)	5,4 (22,57)	4,7 (22,01)	4,8 (22,45)	3,4 (22,86)

Änderung der BCVA (ETDRS-Tafel) vom Anfangswert bis Woche 12

In Woche 12 zeigten alle Behandlungsgruppen Verbesserungen bezüglich der BCVA im Vergleich zum Anfangswert, gemessen als mittlerer Unterschied der Buchstabenwerte auf der ETDRS-Tafel. Die deutlichste Verbesserung der BCVA wurde in der 2Q4-Gruppe (im Mittel 8,7 Buchstaben) beobachtet, gefolgt von den 2Q8- und RQ4-Gruppen (jeweils 7,5 und 7,3 Buchstaben im Mittel) sowie von der 0,5Q4-Gruppe (im Mittel 5,3 Buchstaben).

Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 Buchstaben in Woche 52

Insgesamt waren der Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 , 10 oder 30 Buchstaben sowie der Anteil mit einem Visusverlust von ≥ 15 oder 30 Buchstaben in der 2Q4-Gruppe numerisch leicht höher als in den RQ4-, 0,5Q4- und 2Q8-Gruppen. Die 2Q8-Gruppe war im Allgemeinen mit der RQ4-Gruppe vergleichbar.

Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 10 Buchstaben in Woche 52

Insgesamt waren der Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 , 10 oder 30 Buchstaben sowie der Anteil mit einem Visusverlust von ≥ 15 oder 30 Buchstaben in der 2Q4-Gruppe numerisch leicht höher als in den RQ4-, 0,5Q4- und 2Q8-Gruppen. Die 2Q8-Gruppe war im Allgemeinen mit der RQ4-Gruppe vergleichbar.

Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52

Insgesamt waren der Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 , 10 oder 30 Buchstaben sowie der Anteil mit einem Visusverlust von ≥ 15 oder 30 Buchstaben in der 2Q4-Gruppe numerisch leicht höher als in den RQ4-, 0,5Q4- und 2Q8-Gruppen. Die 2Q8-Gruppe war im Allgemeinen mit der RQ4-Gruppe vergleichbar.

Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52 (“schwerer“ Visusverlust)

Insgesamt waren der Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 , 10 oder 30 Buchstaben sowie der Anteil mit einem Visusverlust von ≥ 15 oder 30 Buchstaben in der 2Q4-Gruppe numerisch leicht höher als in den RQ4, 0,5Q4 und 2Q8-Gruppen. Die 2Q8-Gruppe war im Allgemeinen mit der RQ4 Gruppe vergleichbar.

Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52 (“mittlerer“ Visusverlust)

Insgesamt waren der Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 , 10 oder 30 Buchstaben sowie der Anteil mit einem Visusverlust von ≥ 15 oder 30 Buchstaben in der 2Q4-Gruppe numerisch leicht höher als in den RQ4-, 0,5Q4- und 2Q8-Gruppen. Die 2Q8-Gruppe war im Allgemeinen mit der RQ4-Gruppe vergleichbar.

Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser in Woche 52

Der Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser war zu Studienbeginn zwischen allen Behandlungsgruppen vergleichbar. In Woche 52 nahm der Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser in allen Behandlungsgruppen zu, diese Verbesserung war jedoch in der 2Q4-Gruppe (139 Patienten [45,7%]) am größten und betrug in der 2Q8-Gruppe 114 Patienten (37,9%) sowie in der RQ4-Gruppe 105 Patienten (34,5%).

Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/200 oder schlechter in Woche 52

Der Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/200 oder schlechter blieb in sämtlichen Behandlungsgruppen etwa gleich.

Änderung der Gesamtläsionsfläche (mm²) vom Anfangswert bis Woche 52

Die Gesamtläsionsfläche war zu Studienbeginn zwischen allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Zwischen Studienbeginn und Woche 24 nahm die Gesamtläsionsfläche in allen Behandlungsgruppen ab (mittlere Änderung: -2,2mm² [RQ4], -2,8mm² [2Q4], -1,8mm² [0,5Q4], -1,4mm² [2Q8]), und ebenso bis Woche 52 (mittlere Änderung: -2,8mm² [RQ4], -3,6mm² [2Q4], -2,2mm² [0,5Q4], -2,6mm² [2Q8]). In Woche 52 wurde die größte Verringerung innerhalb der mit 1x monatlich 2mg VEGF-behandelten Gruppe (2Q4) verzeichnet.

Änderung der klassischen CNV-Fläche (als % der CNV-Gesamtfläche) vom Anfangswert bis Woche 52

In Woche 52 wurde in den RQ4-, 2Q4-, 0,5Q4- und 2Q8-Gruppen eine ähnliche Verringerung der klassischen CNV-Fläche verzeichnet (zwischen -1,1 bis -0,8mm²).

Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage in Woche 52

Der Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage in Woche 52 war in der 2Q4-Gruppe (210 Patienten [69,1%]) und der RQ4-Gruppe (193 Patienten [63,5%]) am größten. In der 0,5Q4-Gruppe (179 Patienten [59,5%]) und der 2Q8-Gruppe (159 Patienten [52,8%]) fiel dieser Parameter etwas geringer aus.

Änderung der Leckagefläche in der FA (mm²) vom Anfangswert bis Woche 52

Die mittlere Leckagefläche war zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. In Woche 52 verringerte sich die Leckagefläche in allen Behandlungsgruppen relativ zum Anfangswert. Diese Verbesserung war zwischen den 2Q4-, RQ4- und 0,5Q4-Gruppen vergleichbar und fiel in der 2Q8-Gruppe etwas geringer aus.

Änderung der zentralen Retinadicke (µm) vom Anfangswert bis Woche 52

Die zentrale Retinadicke (CRT) war zu Studienbeginn zwischen den Gruppen vergleichbar. Bis zu Woche 4 fand eine rasche Verringerung der CRT statt, welche in allen Behandlungsgruppen bis Woche 52 aufrechterhalten wurde. Das Ausmaß dieser Verringerung war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (mittlere Verringerung: -129,0µm [RQ4], -121,3µm [2Q4], -122,6µm [0,5Q4] sowie -130,3µm [2Q8]) und numerisch in der 2Q8-Gruppe am höchsten.

Anteil an Patienten ohne intraretinale zystische Ödeme und/oder subretinale Flüssigkeitsansammlung (trockene Retina) im OCT in Woche 52

In Woche 52 war der Anteil an Patienten ohne detektierbare retinale Flüssigkeitsansammlung im OCT zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich und reichte von 57% (0,5Q4-Gruppe) bis 65% (2Q4-Gruppe).

Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Nähe“ vom Anfangswert bis Woche 52

„Aktivitäten in der Nähe“ waren definiert als Beschwerden beim Lesen normaler Schrift in Zeitungen, das Ausführen von Arbeiten oder Hobbys, bei denen Nahsicht notwendig ist, oder einen Gegenstand auf einem vollen Regal zu finden. Der mittlere NEI VFQ-25-Subscore „Aktivitäten in der Nähe“ war zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. In Woche 52 zeigten sich klinisch relevante Verbesserungen im Vergleich zum Anfangswert in allen Behandlungsgruppen. Die größte numerische Verbesserung wurde in der 2Q4-Gruppe verzeichnet (mittlere Verbesserung um 9,5 Punkte).

Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Ferne“ vom Anfangswert bis Woche 52

„Aktivitäten in der Ferne“ waren definiert als das Lesen von Straßenschildern oder von Geschäftsbezeichnungen, das Herabsteigen von Treppen, Stufen oder Bordsteinkanten. Diese Tätigkeiten können bei AMD eingeschränkt sein, und eine schwerwiegende Einschränkung kann die Lebensqualität des Patienten ungünstig beeinflussen. Der mittlere NEI VFQ-25-Subscore „Aktivitäten in der Ferne“ war zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. In Woche 52 wurden in allen Gruppen Verbesserungen relativ zum Anfangswert verzeichnet. Dabei waren die Verbesserungen in den VEGF Trap-Eye Gruppen numerisch größer als in der Ranibizumabgruppe.

Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Visusabhängigkeit“ vom Anfangswert bis Woche 52

„Visusabhängigkeit“ war definiert als die Notwendigkeit, Zuhause zu bleiben, als Abhängigkeit von anderen sowie als Hilfsbedürftigkeit. Der mittlere NEI VFQ-25-Subscore „Visusabhängigkeit“ war zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. In Woche 52 wurden zwischen allen Gruppen vergleichbare numerische Verbesserungen für diesen Parameter relativ zum Anfangswert verzeichnet (mittlere Verbesserungen: 4,7 Punkte [2Q4], 4,8 Punkte [0,5Q4], 3,4 Punkte [2Q8] sowie 5,4 Punkte [RQ4]).

VIEW 2

Tabelle 4-55: VIEW 2 – Zusammenfassung der Ergebnisse zusätzlicher explorativer Endpunkte bis Woche 52 (LOCF, FAS)

	RQ4 (N=291)	2Q4 (N=309)	0,5Q4 (N=296)	2Q8 (N=306)	
Sehkraft-bezogene Endpunkte					
Änderung der BCVA (ETDRS-Tafel) vom Anfangswert bis Woche 12					
Anfangswert	n	291	309	296	306
	Mittelwert (SD)	53,8 (13,5)	52,8 (13,9)	51,6 (14,2)	51,6 (13,9)
Woche 12	n	291	309	296	306
	Mittelwert (SD)	61,2 (14,9)	58,7 (16,5)	59,1 (15,2)	58,7 (17,0)
Veränderung	n	291	309	296	306
	Mittelwert (SD)	7,4 (9,3)	5,9 (9,2)	7,5 (9,9)	7,2 (11,1)
Punktschätzer für den Unterschied		-	-1,61	-0,11	-0,49
95% KI für den Unterschied			(-3,19; -0,04)	(-1,71; 1,48)	(-2,07; 1,09)
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 Buchstaben in Woche 52					
n (%) Patienten		230 (79,04)	241 (77,99)	246 (83,11)	250 (81,70)
Punktschätzer für den Unterschied			-1,04	4,07	2,66
95% KI für den Unterschied			(-7,62; 5,53)	(-2,26; 10,40)	(-3,71; 9,04)
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 10 Buchstaben in Woche 52					
n (%) Patienten		148 (50,86)	143 (46,28)	157 (53,04)	152 (49,67)
Punktschätzer für den Unterschied			-4,58	2,18	-1,19
95% KI für den Unterschied			(-12,57; 3,41)	(-5,90; 10,26)	(-9,21; 6,84)
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52					
n (%) Patienten		16 (5,50)	9 (2,91)	17 (5,74)	15 (4,90)
Punktschätzer für den Unterschied			-2,59	0,24	-0,60
95% KI für den Unterschied			(-5,81; 0,64)	(-3,48; 3,97)	(-4,16; 2,97)
Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52					
n (%) Patienten		2 (0,69)	3 (0,97)	5 (1,69)	5 (1,63)
Punktschätzer für den Unterschied			0,28	1,00	0,95
95% KI für den Unterschied			(-1,16; 1,73)	(-0,75; 2,75)	(-0,76; 2,66)

(umseitig fortgesetzt)

	RQ4 (N=291)	2Q4 (N=309)	0,5Q4 (N=296)	2Q8 (N=306)
Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52/96 („mittlerer“ Visusverlust)				
n (%) Patienten	15 (5,15)	17 (5,50)	14 (4,73)	14 (4,58)
Punktschätzer für den Unterschied		0,35	-0,42	-0,58
95% KI für den Unterschied		(-3,25; 3,94)	(-3,93; 3,08)	(-4,03; 2,88)
Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser in Woche 52				
Anfangswert n (%)	8 (2,7)	8 (2,6)	16 (5,4)	10 (3,3)
Woche 52 n (%)	104 (3,57)	101 (32,7)	96 (32,4)	84 (27,5)
Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/200 oder schlechter in Woche 52				
Anfangswert n (%)	38 (13,1)	43 (13,9)	49 (16,6)	50 (16,3)
Woche 52 n (%)	22 (7,6)	42 (13,6)	32 (10,8)	33 (10,8)
Morphologische Endpunkte				
Änderung der Gesamtläsionsfläche (mm²) vom Anfangswert bis Woche 52				
Anfangswert n	291	308	296	305
Mittelwert (SD)	7,99 (5,73)	8,70 (6,13)	8,16 (5,51)	8,21 (5,87)
Woche 52 n	278	295	287	290
Mittelwert (SD)	5,19 (5,45)	4,77 (5,74)	5,93 (6,12)	5,45 (5,70)
Veränderung n	278	294	287	289
Mittelwert (SD)	-2,58 (4,94)	-4,00 (5,89)	-2,26 (5,56)	-2,81 (5,45)
Punktschätzer für den Unterschied		-0,9640	0,5107	-0,0205
95% KI für den Unterschied		(-1,7554; -0,1726)	(-0,2841; 1,3056)	(-0,8141; 0,7730)
Änderung der klassischen CNV-Fläche (als % der CNV-Gesamtfläche) vom Anfangswert bis Woche 52				
Anfangswert n	291	308	296	305
Mittelwert (SD)	28,29 (41,30)	27,46 (40,31)	32,21 (41,73)	33,29 (42,69)
Woche 52 n	278	295	287	290
Mittelwert (SD)	1,32 (10,51)	1,82 (12,98)	1,66 (11,88)	1,23 (10,23)
Veränderung n	278	294	287	289
Mittelwert (SD)	-27,25 (41,92)	-25,79 (40,25)	-30,64 (41,14)	-32,00 (42,04)

(umseitig fortgesetzt)

	RQ4 (N=291)	2Q4 (N=309)	0,5Q4 (N=296)	2Q8 (N=306)
Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage in Woche 52				
n (%) Patienten	162 (55,67)	210 (67,96)	165 (55,74)	188 (61,44)
95% KI für den Unterschied	-	13,26 (5,51; 21,01)	-0,16 (-8,28; 7,97)	6,72 (-1,25; 14,68)
Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab				
Änderung der Leckagefläche in der FA (mm²) vom Anfangswert bis Woche 52				
Anfangswert n	291	308	296	305
Mittelwert (SD)	8,68 (5,12)	9,46 (5,81)	8,79 (5,19)	9,16 (5,39)
Woche 52 n	278	295	287	290
Mittelwert (SD)	3,20 (4,97)	2,37 (5,06)	3,54 (5,99)	2,62 (4,88)
Veränderung n	278	294	287	289
Mittelwert (SD)	-5,28 (5,78)	-7,15 (6,32)	-5,29 (6,54)	-6,54 (6,03)
Änderung der zentralen Netzhautdicke (µm) vom Anfangswert bis Woche 52				
Anfangswert n	290	309	294	302
Mittelwert (SD)	325,9 (110,9)	334,6 (119,8)	326,5 (116,5)	342,6 (124,0)
Woche 52 n	291	308	295	306
Mittelwert (SD)	187,1 (60,1)	178,0 (66,3)	196,5 (72,1)	193,7 (71,7)
Veränderung n	290	307	293	302
Mittelwert (SD)	-138,5 (122,2)	-156,8 (122,8)	-129,8 (114,8)	-149,2 (119,7)
Punktschätzer für den Unterschied	-	-10,68	9,26	3,60
95% KI für den Unterschied		(-21,22; -0,13)	(-1,40; 19,92)	(-6,99; 14,20)
Änderung des größten linearen Durchmessers der Läsion in der FA in Woche 52 (nur VIEW 2)				
Anfangswert n	291	308	296	305
Mittelwert (SD)	3,589 (1,340)	3,755 (1,434)	3,630 (1,350)	3,658 (1,434)
Woche 52 n	278	295	287	290
Mittelwert (SD)	2,608 (1,784)	2,399 (1,872)	2,857 (1,705)	2,697 (1,795)
Veränderung n	278	294	287	289
Mittelwert (SD)	-0,933 (1,589)	-1,376 (1,848)	-0,779 (1,611)	-0,982 (1,732)

(umseitig fortgesetzt)

	RQ4 (N=291)	2Q4 (N=309)	0,5Q4 (N=296)	2Q8 (N=306)
Anteil an Patienten ohne intraretinale zystische Ödeme und/oder subretinale Flüssigkeitsansammlung (trockene Netzhaut) im OCT in Woche 52				
Retinaler Flüssigkeitsstatus [n]	268	274	266	274
trocken (n [%])	162 (60,5)	220 (80,3)	170 (63,9)	197 (71,9)
nicht trocken (n [%])	102 (38,1)	52 (19,0)	94 (35,3)	72 (26,3)
unbestimmt (n [%])	4 (1,5)	2 (0,7)	2 (0,8)	5 (1,8)
Punktschätzer für den Unterschied		19,8	3,5	11,5
95% KI für den Unterschied		(12,3; 27,4)	(-4,8; 11,7)	(3,5; 19,4)
Lebensqualität (QoL)-bezogene Endpunkte				
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Nähe“ vom Anfangswert bis Woche 52				
Anfangswert n	290	309	295	306
Mittelwert (SD)	63,7 (25,5)	59,2 (25,5)	63,5 (25,7)	60,9 (26,4)
Woche 52 n	287	304	291	299
Mittelwert (SD)	71,3 (24,1)	66,8 (25,1)	71,0 (25,3)	68,2 (26,2)
Veränderung n	286	304	290	299
Mittelwert (SD)	7,3 (21,3)	7,8 (23,5)	7,5 (20,3)	7,2 (21,4)
Punktschätzer für den Unterschied	-	-1,36	-0,02	-1,23
95% KI für den Unterschied		(-4,51; 1,78)	(-3,20; 3,16)	(-4,38; 1,93)
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Ferne“ vom Anfangswert bis Woche 52				
Anfangswert n	291	309	295	306
Mittelwert (SD)	70,7 (27,1)	68,2 (25,6)	72,5 (24,7)	70,6 (25,7)
Woche 52 n	287	304	291	299
Mittelwert (SD)	79,0 (22,5)	73,6 (24,3)	77,3 (23,5)	75,2 (24,6)
Veränderung n	287	304	290	299
Mittelwert (SD)	7,7 (21,6)	5,3 (20,7)	5,0 (22,5)	4,3 (21,8)
Punktschätzer für den Unterschied	-	-3,69	-2,35	-3,61
95% KI für den Unterschied		(-6,70; -0,67)	(-5,40; 0,71)	(-6,64; -0,58)

(umseitig fortgesetzt)

	RQ4 (N=291)	2Q4 (N=309)	0,5Q4 (N=296)	2Q8 (N=306)
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Visusabhängigkeit“ vom Anfangswert bis Woche 52				
Anfangswert n	291	308	294	305
Mittelwert (SD)	80,0 (28,8)	74,9 (30,2)	80,7 (26,6)	76,7 (28,8)
Woche 52 n	287	304	291	299
Mittelwert (SD)	85,3 (24,6)	77,6 (29,2)	84,8 (23,8)	80,9 (27,6)
Veränderung n	287	303	289	298
Mittelwert (SD)	4,7 (25,4)	3,0 (22,2)	4,0 (20,8)	4,0 (25,1)
Punktschätzer für den Unterschied	-	-4,23	-0,72	-2,24
95% KI für den Unterschied		(-7,53; -0,93)	(-4,04; 2,61)	(-5,55; 1,06)
Lebensqualität (QoL)-bezogene Endpunkte				
Änderung der Scores im EQ-5D-Fragebogen aus dem Screening in Woche 52 (nur VIEW 2)				
Anfangswert n	291	308	295	305
Mittelwert (SD)	74,9 (15,4)	75,5 (47,3)	74,1 (15,8)	74,3 (16,6)
Woche 52 n	272	278	270	278
Mittelwert (SD)	74,6 (16,0)	73,1 (15,8)	74,3 (16,7)	74,9 (15,8)
Veränderung n	272	277	269	277
Mittelwert (SD)	0,3 (18,5)	-2,9 (49,2)	0,0 (14,8)	0,3 (15,8)

Änderung der BCVA (ETDRS-Tafel) vom Anfangswert bis Woche 12

In allen Behandlungsgruppen stellten sich Verbesserungen bezüglich der BCVA im Vergleich zum Anfangswert ein, gemessen als mittlerer Unterschied der Buchstabenwerte auf der ETDRS-Tafel. Die deutlichsten Verbesserungen zeigten sich bereits innerhalb der ersten 12 Wochen, nachdem alle Patienten 3 IVT-Injektionen (darunter keine Scheininjektionen) erhalten hatten. In Woche 12 betragen die Veränderungen im Median 7,0 Buchstaben in der RQ4-Gruppe (Mittelwert 7,4±9,3 Buchstaben), in der VEGF Trap-Eye 0,5Q4-Gruppe (Mittelwert 7,5±9,9 Buchstaben) und in der 2Q8-Gruppe (Mittelwert 7,2±1,1 Buchstaben). Die geringfügigste Verbesserung von 5,0 Buchstaben (Median) wurde in der 2Q4-Gruppe (Mittelwert 5,9±9,2 Buchstaben) verzeichnet. Theoretisch sollten die 2Q4- und 2Q8-Gruppen nach 12 Wochen beinahe identische Verbesserungen zeigen, die vorliegende Analyse zeigt jedoch die Variabilität zwischen diesen beiden VEGF Trap-Eye Gruppen bei einer Dosierung von 2mg.

Mittels der LS_{mean}-Unterschiede aus der explorativen ANCOVA zeigte sich zwischen RQ4 und 2Q4 ein Behandlungseffekt zugunsten von Ranibizumab (95%-iges Konfidenzintervall vollständig kleiner 0). Keiner der weiteren Vergleiche zeigte relevante Unterschiede zwischen RQ4 und den VEGF Trap-Eye Gruppen 0,5Q4 und 2Q8. In der vorliegenden Analyse wurden auch die gepoolten 2Q4- und 2Q8-Gruppen mit RQ4 verglichen, mit einem resultierenden p-Wert >0,5. Das Zusammenführen dieser Gruppen war von Interesse, da die 2Q4- und 2Q8-Gruppen bis Woche 12 ein identisches Behandlungsregime erhielten. Aus diesem Grund sind die scheinbaren Unterschiede zwischen den 2Q4- und 2Q8-Gruppen wahrscheinlich zufällig.

Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 Buchstaben in Woche 52

Sowohl die Anteile an Patienten mit Visusgewinn als auch mit Visusverlust waren generell zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Etwa 80% der Patienten in jeder Gruppe verzeichneten keinerlei Visusverlust bezüglich der ETDRS-Buchstabenwerte innerhalb der ersten Studienphase, und etwa 50% der Patienten in jeder Gruppe verfügten über einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben. Ein extremer Visusgewinn, d. h. von 30 Buchstaben oder mehr, wurde bei 3-6% der Patienten verzeichnet. Ein schwerwiegender Visusverlust (um ≥ 30 Buchstaben) war selten und trat lediglich bei $< 2\%$ der Patienten in jeder Gruppe auf. In den explorativen paarweisen Vergleichen wurden keine relevanten Behandlungsunterschiede beobachtet. Dies bedeutet, dass nicht nur die VEGF Trap-Eye-Behandlungen mit monatlicher Dosierung (2Q4 und 0,5Q4), sondern auch die VEGF Trap-Eye-Behandlung mit einer Verabreichung alle 2 Monate (2Q8), bezüglich der Verbesserungen der VA gleichwertig zu einem Behandlungsregime mit monatlichen Ranibizumab-Injektionen (RQ4) waren.

Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 10 Buchstaben in Woche 52

Sowohl die Anteile an Patienten mit Visusgewinn als auch mit Visusverlust waren generell zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Etwa 80% der Patienten in jeder Gruppe verzeichneten keinerlei Visusverlust bezüglich der ETDRS-Buchstabenwerte innerhalb der ersten Studienphase, und etwa 50% der Patienten in jeder Gruppe verfügten über einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben. Ein deutlicher Visusgewinn, d. h. von 30 Buchstaben oder mehr, wurde bei 3-6% der Patienten verzeichnet. Ein schwerwiegender Visusverlust (um ≥ 30 Buchstaben) war selten und trat lediglich bei $< 2\%$ der Patienten in jeder Gruppe auf. In den explorativen paarweisen Vergleichen wurden keine relevanten Behandlungsunterschiede beobachtet. Dies bedeutet, dass nicht nur die VEGF Trap-Eye-Behandlungen mit monatlicher Dosierung (2Q4 und 0,5Q4), sondern auch die VEGF Trap-Eye-Behandlung mit einer Verabreichung alle 2 Monate (2Q8) bezüglich der Verbesserungen der VA gleichwertig zu einem Behandlungsregime mit monatlichen Ranibizumab-Injektionen (RQ4) waren.

Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52

Sowohl die Anteile an Patienten mit Visusgewinn als auch mit Visusverlust waren generell zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Etwa 80% der Patienten in jeder Gruppe verzeichneten keinerlei Visusverlust bezüglich der ETDRS-Buchstabenwerte innerhalb der ersten Studienphase, und etwa 50% der Patienten in jeder Gruppe verfügten über einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben. Ein deutlicher Visusgewinn, d. h. von 30 Buchstaben oder mehr, wurde bei 3-6% der Patienten verzeichnet. Ein schwerwiegender Visusverlust (um ≥ 30 Buchstaben) war selten und trat lediglich bei $< 2\%$ der Patienten in jeder Gruppe auf. In den explorativen paarweisen Vergleichen wurden keine relevanten Behandlungsunterschiede beobachtet. Dies bedeutet, dass nicht nur die VEGF Trap-Eye-Behandlungen mit monatlicher Dosierung (2Q4 und 0,5Q4) sondern auch die VEGF Trap-Eye-Behandlung mit einer Verabreichung alle 2 Monate (2Q8), bezüglich der Verbesserungen der VA gleichwertig zu einem Behandlungsregime mit monatlichen Ranibizumab-Injektionen (RQ4) waren.

Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52 („schwerer“ Visusverlust)

Sowohl die Anteile an Patienten mit Visusgewinn als auch mit Visusverlust waren generell zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Etwa 80% der Patienten in jeder Gruppe verzeichneten keinerlei Visusverlust bezüglich der ETDRS-Buchstabenwerte innerhalb der ersten Studienphase, und etwa 50% der Patienten in jeder Gruppe verfügten über einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben. Ein deutlicher Visusgewinn, d. h. von 30 Buchstaben oder mehr, wurde bei 3-6% der Patienten verzeichnet. Ein schwerwiegender Visusverlust (um ≥ 30 Buchstaben) war selten und trat lediglich bei <2% der Patienten in jeder Gruppe auf. In den explorativen paarweisen Vergleichen wurden keine relevanten Behandlungsunterschiede beobachtet. Dies bedeutet, dass nicht nur die VEGF Trap-Eye-Behandlungen mit monatlicher Dosierung (2Q4 und 0,5Q4), sondern auch die VEGF Trap-Eye-Behandlung mit einer Verabreichung alle 2 Monate (2Q8), bezüglich der Verbesserungen der VA gleichwertig zu einem Behandlungsregime mit monatlichen Ranibizumab-Injektionen (RQ4) waren.

Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52 („mittlerer“ Visusverlust)

Sowohl die Anteile an Patienten mit Visusgewinn als auch mit Visusverlust waren generell zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Etwa 80% der Patienten in jeder Gruppe verzeichneten keinerlei Visusverlust bezüglich der ETDRS-Buchstabenwerte innerhalb der ersten Studienphase, und etwa 50% der Patienten in jeder Gruppe verfügten über einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben. Ein deutlicher Visusgewinn, d. h. von 30 Buchstaben oder mehr, wurde bei 3-6% der Patienten verzeichnet. Ein schwerwiegender Visusverlust (um ≥ 30 Buchstaben) war selten und trat lediglich bei <2% der Patienten in jeder Gruppe auf. In den explorativen paarweisen Vergleichen wurden keine relevanten Behandlungsunterschiede beobachtet. Dies bedeutet, dass nicht nur die VEGF Trap-Eye-Behandlungen mit monatlicher Dosierung (2Q4 und 0,5Q4), sondern auch die VEGF Trap-Eye-Behandlung mit einer Verabreichung alle 2 Monate (2Q8), bezüglich der Verbesserungen der VA gleichwertig zu einem Behandlungsregime mit monatlichen Ranibizumab-Injektionen (RQ4) waren.

Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser in Woche 52

Der Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser betrug zu Studienbeginn in allen Behandlungsgruppen <6%. In Woche 52 nahm der Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser in allen Behandlungsgruppen um mehr als 20% zu.

Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/200 oder schlechter in Woche 52

Der Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/200 oder schlechter betrug zu Studienbeginn zwischen 13,1% (RQ4-Gruppe) und 16,6% (0,5Q4-Gruppe). In Woche 52 nahm dieser Anteil in allen Behandlungsgruppen ab (um 5,8% in der 0,5Q4-Gruppe, um 5,5% in der RQ4-Gruppe und in der 2Q8-Gruppe sowie um 0,3% in der 2Q4-Gruppe).

Änderung der Gesamtläsionsfläche (mm²) vom Anfangswert bis Woche 52

Die Gesamtläsionsfläche betrug zu Studienbeginn in allen Behandlungsgruppen etwa 8,5mm², zwischen 7,99±5,73mm² (RQ4-Gruppe) und 8,71±6,13mm² (2Q4-Gruppe). Bis Woche 52 nahm die mittlere Gesamtläsionsfläche in allen Behandlungsgruppen ab. Die größte Verringerung der Gesamtläsionsfläche wurde in der 2Q4-Gruppe (-4,00±5,89mm²) verzeichnet, gefolgt von der 2Q8-Gruppe (-2,81±5,45mm²) und der RQ4-Gruppe (-2,58±4,94mm²). Die numerisch geringste Verringerung wurde in der 0,5Q4-Gruppe beobachtet (-2,26±5,56mm²).

Die paarweisen Vergleiche der LS_{mean}-Unterschiede durch explorative ANCOVA zeigten einen geringfügig signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den 2Q4 und RQ4-Gruppen zugunsten des 2Q4 Behandlungsregimes (Punktschätzer für den Unterschied: -0,96mm², 95%-iges KI: -1,76 bis 0,17mm²). Aufgrund der Multiplizität der Endpunkte und unter Berücksichtigung der durchgeführten Analysen sollten die Ergebnisse für diesen Endpunkt mit Vorsicht interpretiert werden und in den Kontext der anderen Studienergebnisse gestellt werden.

Eine Wiederholung der ANCOVA mit Adjustierung nach Region führte zu nahezu identischen Ergebnissen. In dieser betrug der Punktschätzer für die mittleren LS-Unterschiede bei den 2Q4- und RQ4-Gruppen -0,95 mit einem nicht-inferentiellen 95%-igen KI zwischen -1,74% und -0,16%.

Änderung der klassischen CNV-Fläche (als % der CNV-Gesamtfläche) vom Anfangswert bis Woche 52

Zu Studienbeginn betrug die mittlere klassische CNV-Fläche in allen Behandlungsgruppen etwa 30% der mittleren Gesamt-CNV-Fläche zwischen 1,16±2,20mm² (RQ4-Gruppe) und 1,63±2,59mm² (0,5Q4-Gruppe). Zwischen Studienbeginn und Woche 52 wurden konsistente und vergleichbare Verringerungen der klassischen CNV-Fläche in allen Behandlungsgruppen verzeichnet. Die Verringerung der klassischen CNV-Fläche war in der 2Q8-Gruppe am größten (-1,60±2,62mm²), gefolgt von der Verringerung in der 0,5Q-Gruppe (-1,51±2,50mm²) und in der 2Q4-Gruppe (-1,29±2,26mm²). Die geringste Verringerung wurde in der RQ4-Gruppe beobachtet (-1,10±2,04mm²).

Die paarweisen Vergleiche der mittleren LS-Unterschiede durch explorative ANCOVA (mit und ohne Adjustierung nach Region) zeigten keine relevanten Behandlungsunterschiede.

Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage in Woche 52

Der Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage in Woche 52 war in der 2Q4-Gruppe (67,96%), gefolgt von der 2Q8-Gruppe (61,44%). Die Anteile in den 0,5Q4 und RQ4-Gruppen waren nahezu identisch (jeweils 55,74% und 55,67%). Entsprechend zeigte sich der größte numerische Behandlungsunterschied beim Vergleich der Anteile in der 2Q4

minus der RQ4-Gruppe. Dieser resultierte in 13,26% der Fälle zugunsten des 2Q4-Behandlungsregimes (nicht-inferentielles 95%-iges KI: 5,51% bis 21,01%). Der korrespondierende Wert mit Adjustierung nach Region belief sich auf eine numerische Differenz von 13,24% (nicht-inferentielles 95%-iges KI: 5,60% bis 20,89%).

Keiner der weiteren Vergleiche zeigte relevante Behandlungsunterschiede.

Änderung der Leckagefläche in der FA (mm²) vom Anfangswert bis Woche 52

Die mittlere Leckagefläche war zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und betrug zwischen 8,68±5,12mm² (RQ4-Gruppe) und 9,46±5,81mm² (2Q4-Gruppe). In Woche 52 verringerte sich die Leckagefläche konsistent und in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Diese Verbesserung war in der 2Q4-Gruppe am prägnantesten (-7,15±6,32mm²), gefolgt von der Verbesserung in der 2Q8-Gruppe (-6,54±6,03mm²). Die geringste Verbesserung wurde in der 0,5Q4- und in der RQ4-Gruppe erreicht (jeweils -5,29±6,54mm² und -5,28±5,78mm²).

Änderung der zentralen Netzhautdicke (µm) vom Anfangswert bis Woche 52

Die mittlere CRT zu Studienbeginn betrug >300µm (Minimum: 325,9±110,9µm in der RQ4-Gruppe; Maximum: 342,6±124,0µm in der 2Q8-Gruppe) und war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. In allen Behandlungsgruppen wurde nach der ersten Injektion eine rasche Verringerung der CRT beobachtet. In Woche 12 verringerte sich die CRT um 100µm in allen Gruppen und verringerte sich bis Woche 52 weiter, auch wenn in der 2Q8-Gruppe periodische Fluktuationen beobachtet wurden wahrscheinlich aufgrund von Messungen zwischen den definierten zweimonatigen Injektionen. Diese Messungen wurden bei monatlichen Gruppen nicht nach 2 Wochen durchgeführt.

In Woche 52 wurde in allen Gruppen eine Verringerung der CRT um >40% beobachtet. Die absolute Verringerung war numerisch in der 2Q4-Gruppe am größten (-141,0µm im Median) und in der 0,5Q4 am geringsten (-118,0µm). Unabhängig von der Behandlungsgruppe zeigten sich große Schwankungen in den Veränderungen, welche sich in der breiten Standardabweichung der Mittelwerte widerspiegeln.

Mithilfe der LS_{mean} aus der explorativen ANCOVA wurde ein Punktschätzer für den Unterschied zwischen der 2Q4- und der RQ4-Gruppe von -10,7µm (95%-iges KI: -22,2 bis -0,13µm) beobachtet, d. h. geringfügig zugunsten der Behandlung mit VEGF Trap-Eye. Bei den Vergleichen der anderen zwei VEGF Trap-Eye-Gruppen waren die Unterschiede weniger stark ausgeprägt, auch nicht bei der 2Q8-Gruppe mit Verabreichung alle 2 Monate.

Diese Ergebnisse werden von der nach Region adjustierten explorativen ANCOVA untermauert. Eine gewisse Auswirkung der Region wurde im Rahmen dieser ANCOVA entdeckt (p=0,0474, Haupteffektmodell; p=0,057, gesättigtes Modell), es wurde jedoch keine Interaktion zwischen Behandlung und Region nachgewiesen (p=0,867). Dies bedeutet, dass die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche über die Regionen hinweg konsistent waren. Die höchsten Verringerungen der CRT (LS_{mean}-Unterschiede) wurden für die Region Asien/Pazifik beobachtet (-161,3µm), die geringsten in Zentraleuropa (-134,7µm).

Änderung des größten linearen Durchmessers der Läsion in der FA in Woche 52

Zu Studienbeginn betrug der größte lineare Durchmesser der Läsion ungefähr 3,6mm für alle Behandlungsgruppen. In Woche 52 zeigten sich konsistente und in allen Behandlungsgruppen ähnliche mittleren Verringerungen des größten linearen Durchmessers der Läsion im Vergleich zum Ausgangswert. Diese mittlere Verringerung war für die 2Q4-Gruppe ($-1,38 \pm 1,73$ mm) am größten, gefolgt von der 2Q8 ($-0,98 \pm 1,73$ mm) und der RQ4-Gruppe ($-0,93 \pm 1,59$ mm). Die geringste Verringerung wurde in der 0,5Q4-Gruppe ($-0,78 \pm 1,61$ mm) gemessen.

Anteil an Patienten ohne intraretinale zystische Ödeme und/oder subretinale Flüssigkeitsansammlung (trockene Retina) im OCT in Woche 52

In Woche 52 bewegten sich die Anteile an Patienten ohne detektierbare retinale Flüssigkeitsansammlungen zwischen 60% (RQ4-Gruppe) und 80% (2Q4-Gruppe). Der paarweise Vergleich (sowohl mit als auch ohne Adjustierung nach Region) zeigte konsistente Ergebnisse numerisch zugunsten der 2Q4- und 2Q8-Gruppen.

Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Nähe“ vom Anfangswert bis Woche 52

Die mittleren Unterschiede der Subscore „Aktivitäten in der Nähe“ zwischen Anfangswert und Woche 52 betragen in allen Behandlungsgruppen zwischen 7 und 8 Punkten. In den explorativen paarweisen Vergleichen der verschiedenen VEGF Trap-Eye- und der RQ4-Gruppe wurden keine relevanten Unterschiede entdeckt.

Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Ferne“ vom Anfangswert bis Woche 52

Für die Subscore „Aktivitäten in der Ferne“ wurde lediglich in der RQ4-Gruppe ein messbarer mittlerer Unterschied beobachtet (um $7,7 \pm 21,6$ Punkte). Die mittleren Unterschiede in den VEGF Trap-Eye-Gruppen beliefen sich auf Werte zwischen $4,3 \pm 21,8$ Punkten (2Q8-Gruppe) und $5,3 \pm 20,7$ Punkten (2Q4-Gruppe).

Mittels der LS_{mean} -Unterschiede aus der explorativen ANCOVA zeigten sich in den paarweisen Vergleichen jeweils zwischen den VEGF Trap-Eye 2Q4 bzw. 2Q8-Gruppen und der RQ4-Gruppe Unterschiede zugunsten der RQ4-Behandlung (sämtliche Konfidenzintervalle für den Unterschied waren kleiner als Null). Dennoch war der größte Unterschied von 3,7 Punkten kleiner als die klinisch bedeutsame Differenz für die NEI VFQ-25-Subscores.

Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Visusabhängigkeit“ vom Anfangswert bis Woche 52

Für den Subscore "Visusabhängigkeit" wurden nur geringfügige Unterschiede beobachtet. In dieser Subscore waren die mittleren Unterschiede konsistent unter 5 Punkten und beliefen sich auf Werte zwischen $3,0 \pm 22,2$ Punkten (2Q4-Gruppe) und $4,7 \pm 25,4$ Punkten (RQ4-Gruppe).

Explorative paarweise Vergleiche mittels ANCOVA zeigten einen Behandlungsunterschied zwischen der 2Q4 und RQ4-Gruppe zugunsten der RQ4-Behandlung (LS_{means} -Unterschiede: $-4,23$ Punkte, 95%-iges KI: $-7,53$ und $0,93$ Punkte). Auch hier war der Unterschied nicht klinisch bedeutsam.

Unabhängig vom Subscore variierten die Werte stark zwischen den Behandlungsgruppen.

Änderung der Scores im EQ-5D-Fragebogen aus dem Screening in Woche 52

Die mögliche Spannweite der EQ-5D-Gesamtsumme basiert auf den 5 Dimensionen Mobilität; Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen; alltägliche Tätigkeiten; Schmerzen, körperliche Beschwerden und Angst, Niedergeschlagenheit und liegt zwischen -0,6 (schlechtmöglichstes Ergebnis) und 1,0 (bestmöglichstes Ergebnis).

Zu Studienbeginn wurde eine EQ-5D-Gesamtsumme von etwa 0,8 in allen Behandlungsgruppen beobachtet. Trotz erheblicher individueller Veränderungen (Verbesserungen und Verschlechterungen) blieb der Mittelwert/Median der EQ-5D-Gesamtsumme in Woche 52 unverändert. Auch zeigten sich keine relevanten Unterschiede bei Betrachtung der EQ-5D visuellen Analogskala.

VIEW 1

Tabelle 4-56: VIEW 1 – Zusammenfassung der Ergebnisse zusätzlicher explorativer Endpunkte bis Woche 96 (LOCF, FAS)

-> siehe Tabelle 3 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 Buchstaben in Woche 96

In der ersten Studienphase hatten etwa 80% der Patienten in jeder Gruppe keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 40-50% der Patienten in jeder Gruppe verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben.

Diese Anteile blieben in der gesamten 96-wöchigen Studiendauer annähernd konstant. In Woche 96 hatten etwa 75% der Patienten keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 40-50% der Patienten verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben gegenüber dem Anfangswert. Ein deutlicher Visusgewinn, d. h. von 30 Buchstaben oder mehr wurde bei 4,0% (0,5Q4-Gruppe) bis 7,3% (2Q8-Gruppe) der Patienten beobachtet.

Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 10 Buchstaben in Woche 96

In der ersten Studienphase hatten etwa 80% der Patienten in jeder Gruppe keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 40-50% der Patienten in jeder Gruppe verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben.

Diese Anteile blieben in der gesamten 96-wöchigen Studiendauer annähernd konstant. In Woche 96 hatten etwa 75% der Patienten keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 40-50% der Patienten verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben gegenüber dem Anfangswert. Ein deutlicher Visusgewinn, d. h. von 30 Buchstaben oder mehr wurde bei 4,0% (0,5Q4-Gruppe) bis 7,3% (2Q8-Gruppe) der Patienten beobachtet.

Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 30 Buchstaben in Woche 96

In der ersten Studienphase hatten etwa 80% der Patienten in jeder Gruppe keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 40-50% der Patienten in jeder Gruppe verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben.

Diese Anteile blieben in der gesamten 96-wöchigen Studiendauer annähernd konstant. In Woche 96 hatten etwa 75% der Patienten keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 40-50% der Patienten verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben gegenüber dem Anfangswert. Ein deutlicher Visusgewinn, d. h. von 30 Buchstaben oder mehr wurde bei 4,0% (0,5Q4-Gruppe) bis 7,3% (2Q8-Gruppe) der Patienten beobachtet.

Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 30 Buchstaben in Woche 96 („schwerer“ Visusverlust)

In der ersten Studienphase hatten etwa 80% der Patienten in jeder Gruppe keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 40-50% der Patienten in jeder Gruppe verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben.

Diese Anteile blieben in der gesamten 96-wöchigen Studiendauer annähernd konstant. In Woche 96 hatten etwa 75% der Patienten keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 40-50% der Patienten verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben gegenüber dem Anfangswert. Ein deutlicher Visusgewinn, d. h. von 30 Buchstaben oder mehr wurde bei 4,0% (0,5Q4-Gruppe) bis 7,3% (2Q8-Gruppe) der Patienten beobachtet.

Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben in Woche 96 („mittlerer“ Visusverlust)

In der ersten Studienphase hatten etwa 80% der Patienten in jeder-Gruppe keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 40-50% der Patienten in jeder Gruppe verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben.

Diese Anteile blieben in der gesamten 96-wöchigen Studiendauer annähernd konstant. In Woche 96 hatten etwa 75% der Patienten keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 40-50% der Patienten verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben gegenüber dem Anfangswert. Ein deutlicher Visusgewinn, d. h. von 30 Buchstaben oder mehr wurde bei 4,0% (0,5Q4-Gruppe) bis 7,3% (2Q8-Gruppe) der Patienten beobachtet.

Änderung der zentralen Netzhautdicke (μm) vom Anfangswert bis Woche 96

Die mittlere CRT zu Studienbeginn betrug in allen Behandlungsgruppen $>300\mu\text{m}$. Eine rasche Verringerung der CRT wurde in allen Behandlungsgruppen nach der ersten IVT-Injektion ermittelt und betrug in Woche 52 $>35\%$. Alle Ergebnisse der paarweisen Vergleiche waren qualitativ zugunsten der Behandlung mit VEGF Trap-Eye.

Diese Verringerung wurde in allen Gruppen im Lauf der gesamten 96-wöchigen Behandlungsdauer aufrechterhalten. In Woche 96 war die absolute Verringerung der CRT im Vergleich zum Ausgangswert in der 2Q8-Gruppe am deutlichsten ($-121\pm 116\mu\text{m}$) und fiel in der 2Q4 und 0,5Q4-Gruppe geringer aus (jeweils $-108\pm 106\mu\text{m}$ und $-108\pm 112\mu\text{m}$). Der korrespondierende Unterschied in der RQ4 betrug $-114\pm 110\mu\text{m}$.

Die mittels der LS_{mean} aus der explorativen ANCOVA gewonnenen Punktschätzer für den Unterschied zwischen den VEGF Trap-Eye-Gruppen und der RQ4-Gruppe bezüglich der Veränderung der CRT im Vergleich zum Ausgangswert bis Woche 96 zeigten keine relevanten Unterschiede auf.

Der mittlere Unterschied der CRT zwischen Woche 52 und 96 betrug $<10\mu\text{m}$ in allen Gruppen, inklusive der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppen mit 2mg ohne relevante Behandlungsunterschiede.

Anteil an Patienten, bei denen eine Wiederbehandlung innerhalb der ersten 12 Wochen in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) erforderlich war

Die letzte obligatorische IVT-Injektion musste in der primären Studienphase (Woche 0-52) in Woche 48 vorgenommen werden. Alle nachfolgenden Injektionen wurden entweder durchgeführt, sobald mindestens eines der Kriterien für die Wiederbehandlung erfüllt wurde (bedarfsorientierte, relative Komponente) oder spätestens 12 Wochen nach der letzten Injektion (proaktive, definierte Komponente).

Von den 1.120 Patienten, die in die explorative Studienphase gingen, brachen 9 Patienten (1-4 pro Gruppe) die Behandlung mit der Studienmedikation vor der ersten Injektion in der explorativen Studienphase ab.

Etwa 30% der Patienten in der 2Q4-Gruppe und etwa 40% der Patienten in den anderen Behandlungsgruppen erhielten eine Wiederbehandlung in Woche 52 oder 56, d. h. 4 oder 8 Wochen nach der letzten Injektion in der ersten Studienphase.

Wie bereits bei den Analysen der Einzelstudien gezeigt werden konnte, war der Anteil an Patienten bei der integrierten Analyse der beiden VIEW-Studien, welche ihre erste Wiederbehandlungsinjektion vor der obligatorischen Dosis nach 12 Wochen in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) erhielten, 10% höher in den Gruppen RQ4 und 0,5Q4 als in den 2mg VEGF Trap-Eye-Gruppen (ca. 40% versus ca. 30%). In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) beider VIEW-Studien erhielten weniger Patienten in den 2mg VEGF Trap-Eye-Gruppen als in der RQ4-Gruppe ihre erste Behandlung vor dem obligatorischen Behandlungsintervall von 12-Wochen.

Anteil an Patienten ohne intraretinale zystische Ödeme und/oder subretinale Flüssigkeitsansammlung (trockene Retina) im OCT in Woche 96

Im Vergleich zur primären Studienphase nahmen die Patientenanteile ohne retinale Flüssigkeitsansammlungen in der explorativen Studienphase in allen Gruppen um etwa 15-20% ab, d. h. in Woche 96 war bei etwa 40-50% der Patienten retinale Flüssigkeit vorhanden.

VIEW 2

Tabelle 4-57: VIEW 2 – Zusammenfassung der Ergebnisse zusätzlicher explorativer Endpunkte bis Woche 96 (LOCF, FAS)

-> siehe Tabelle 4 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 Buchstaben in Woche 96

In der ersten Studienphase hatten etwa 80% der Patienten in jeder Gruppe keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 50% der Patienten in jeder Gruppe verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben.

Diese Anteile blieben in der gesamten 96-wöchigen Studiendauer annähernd konstant. In Woche 96 hatten etwa 75% der Patienten keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 45-50% der Patienten verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben gegenüber dem Anfangswert. Ein deutlicher Visusgewinn, d. h. von 30 Buchstaben oder mehr wurde bei 3,6% (2Q4-Gruppe) bis 7,2% (2Q8-Gruppe) der Patienten beobachtet.

Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 10 Buchstaben in Woche 96

In der ersten Studienphase hatten etwa 80% der Patienten in jeder Gruppe keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 50% der Patienten in jeder Gruppe verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben.

Diese Anteile blieben in der gesamten 96-wöchigen Studiendauer annähernd konstant. In Woche 96 hatten etwa 75% der Patienten keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 45-50% der Patienten verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben gegenüber dem Anfangswert. Ein deutlicher Visusgewinn, d. h. von 30 Buchstaben oder mehr wurde bei 3,6% (2Q4-Gruppe) bis 7,2% (2Q8-Gruppe) der Patienten beobachtet. Ein schwerwiegender Visusverlust (um ≥ 30 Buchstaben) war selten (maximale Rate: 3,4% in der 0,5Q4-Gruppe).

Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 30 Buchstaben in Woche 96

In der ersten Studienphase hatten etwa 80% der Patienten in jeder Gruppe keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 50% der Patienten in jeder Gruppe verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben.

Diese Anteile blieben in der gesamten 2-jährigen Studiendauer annähernd konstant. In Woche 96 hatten etwa 75% der Patienten keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 45-50% der Patienten verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben gegenüber dem Anfangswert. Ein deutlicher Visusgewinn, d. h. von 30 Buchstaben oder mehr wurde bei 3,6% (2Q4-Gruppe) bis 7,2% (2Q8-Gruppe) der Patienten beobachtet. Ein schwerwiegender Visusverlust (um ≥ 30 Buchstaben) war selten (maximale Rate: 3,4% in der 0,5Q4-Gruppe).

Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 30 Buchstaben in Woche 96 (“schwerer“ Visusverlust)

In der ersten Studienphase hatten etwa 80% der Patienten in jeder Gruppe keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 50% der Patienten in jeder Gruppe verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben.

Diese Anteile blieben in der gesamten 96-wöchigen Studiendauer annähernd konstant. In Woche 96 hatten etwa 75% der Patienten keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 45-50% der Patienten verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben gegenüber dem Anfangswert. Ein deutlicher Visusgewinn, d. h. von 30 Buchstaben oder mehr wurde bei 3,6% (2Q4-Gruppe) bis 7,2% (2Q8-Gruppe) der Patienten beobachtet. Ein schwerwiegender Visusverlust (um ≥ 30 Buchstaben) war selten (maximale Rate: 3,4% in der 0,5Q4-Gruppe).

Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben in Woche 96 (“mittlerer“ Visusverlust)

In der ersten Studienphase hatten etwa 80% der Patienten in jeder Gruppe keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 50% der Patienten in jeder Gruppe verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben.

Diese Anteile blieben in der gesamten 96-wöchigen Studiendauer annähernd konstant. In Woche 96 hatten etwa 75% der Patienten keine Buchstaben auf der ETDRS-Skala verloren, und etwa 45-50% der Patienten verzeichneten einen Visusgewinn von mindestens 10 Buchstaben gegenüber dem Anfangswert. Ein deutlicher Visusgewinn, d. h. von 30 Buchstaben oder mehr wurde bei 3,6% (2Q4-Gruppe) bis 7,2% (2Q8-Gruppe) der Patienten beobachtet. Ein schwerwiegender Visusverlust (um ≥ 30 Buchstaben) war selten (maximale Rate: 3,4% in der 0,5Q4-Gruppe).

Änderung der zentralen Netzhautdicke (μm) vom Anfangswert bis Woche 96

Die mittlere CRT zu Studienbeginn betrug in allen Behandlungsgruppen $>300\mu\text{m}$. Eine rasche Verringerung der CRT wurde in allen Behandlungsgruppen nach der ersten IVT-Injektion beobachtet und betrug in Woche 52 $>40\%$. Alle Ergebnisse der paarweisen Vergleiche waren qualitativ zugunsten der Behandlung mit VEGF Trap-Eye.

Diese Verringerung wurde nicht in allen Gruppen im Lauf der gesamten 96-wöchigen Behandlungsdauer aufrechterhalten. In Woche 96 war die absolute Verringerung der CRT im Vergleich zum Ausgangswert in der 2Q4- und 2Q8-Gruppe am deutlichsten (jeweils $-146\pm 128\mu\text{m}$ und $-145\pm 118\mu\text{m}$) und fiel in der 0,5Q4-Gruppe geringer aus ($-117\pm 120\mu\text{m}$). Der korrespondierende Unterschied in der RQ4 betrug $-121\pm 130\mu\text{m}$.

Die mittels der LS_{mean} aus der explorativen ANCOVA gewonnenen Punktschätzer für den Unterschied zwischen den VEGF Trap-Eye-Gruppen und der RQ4-Gruppe bezüglich der Veränderung der CRT im Vergleich zum Ausgangswert bis Woche 96 waren qualitativ zugunsten der 2mg VEGF Trap-Eye-Gruppen. Dieser Unterschied fiel in der 2Q4-Gruppe im Vergleich zur RQ4-Gruppe größer aus.

Die größte Veränderung der CRT zwischen Woche 52 bis Woche 96 wurde unter der RQ4 Behandlung beobachtet ($18,3 \pm 76,0 \mu\text{m}$), gefolgt von 0,5Q4 ($12,5 \pm 60,7 \mu\text{m}$), 2Q4 ($10,7 \pm 59 \mu\text{m}$) und 2Q8 ($5,7 \pm 66,7 \mu\text{m}$). Die mittlere Veränderung der gepoolten 2mg VEGF Trap-Eye-Gruppen betrug $8,2 \pm 63,0 \mu\text{m}$.

Für die ANCOVA der Veränderungen der explorativen Studienphase wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet wie für die gesamte 96-wöchige Studienphase. Der Vergleich der LS_{mean} -Unterschiede zwischen Woche 52 und 96 war für die RQ4-Gruppe ($+18,8 \mu\text{m}$) und die gepoolten 2mg VEGF Trap-Eye-Gruppen ($+7,4 \mu\text{m}$) zugunsten der Behandlung mit VEGF Trap-Eye (Punktschätzer für den Unterschied: $-11,4 \mu\text{m}$; 95%-iges KI: $-20,1$ bis $-2,6 \mu\text{m}$).

Anteil an Patienten, bei denen eine Wiederbehandlung innerhalb der ersten 12 Wochen in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) erforderlich war

Von den 1.115 Patienten, die in die explorative Studienphase eingingen, brachen 24 Patienten (5-7 pro Gruppe) die Behandlung mit der Studienmedikation vor der ersten Injektion in der explorativen Studienphase ab.

Weniger als 30% der Patienten in den 2mg VEGF Trap-Eye-Gruppen und etwa 40% der Patienten in den RQ4 und 0,5Q4-Gruppen erhielten eine Wiederbehandlung in Woche 52 oder 56, d. h. 4 oder 8 Wochen nach der letzten Injektion in der ersten Studienphase.

In der explorativen Studienphase erhielt demnach ein größerer Anteil an Patienten aus den 2mg VEGF Trap-Eye-Gruppen die erste Wiederbehandlung, nachdem 12 Wochen seit der letzten obligatorischen (aktiven) Dosis in der ersten Studienphase vergangen waren, als mit 0,5mg VEGF Trap-Eye oder Ranibizumab behandelte Patienten.

Anteil an Patienten ohne intraretinale zystische Ödeme und/oder subretinale Flüssigkeitsansammlung (trockene Retina) im OCT in Woche 96/100

Im Vergleich zur primären Studienphase nahmen die Patientenanteile ohne retinale Flüssigkeitsansammlungen in der explorativen Studienphase in allen Gruppen um etwa 15% ab. Die numerischen Unterschiede zugunsten der VEGF Tap-Eye-Gruppen mit 2mg aus der primären Studienphase konnten auch aus dem Vergleich der Daten in Woche 96 beobachtet werden.

4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
VIEW 1	<p>Unerwünschte Ereignisse (UEs)</p> <p>Für UEs wurden standardisierte ICH-Definitionen verwendet (s. Kapitel 9 des Studienprotokolls, Appendix 1.1). Sämtliche UEs, welche im Verlauf der Studie aufgetreten waren, mussten von den Prüfern entweder auf dem Formular für okulare UEs oder für nicht-okulare UEs separat dokumentiert werden, wobei eine Klassifizierung des Ereignisses in okulär oder nicht-okulär erfolgen musste. Darüber hinaus musste das betroffene Auge (Studienauge oder Nicht-Studienauge) auf dem Formular für okulare UEs angegeben werden.</p> <p>In dieser Studie dokumentierte unerwünschte Ereignisse einschließlich SUEs wurden mittels <i>Medical Dictionary for Regulatory activities</i> (MedDRA), Version 13.0 kodiert. Die gleiche Version wurde für alle 1-Jahresdaten verwendet. Die Kodierung erfolgte gemäß des Preferred Term (PT).</p> <p>Prätherapeutisches unerwünschtes Ereignis</p> <p>Ein prätherapeutisches UE ist definiert als ein UE, welches nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und vor der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation eintritt. Laut Definition war ein prätherapeutisches UE ein jegliches UE, welches nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und vor der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation eintrat. Prätherapeutische UEs können medizinische Befunde aus der Krankengeschichte umfassen, welche nicht vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfasst wurden.</p> <p>Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse (TEAE; engl. Treatment-Emergent Adverse Events)</p> <p>Als TEAE wird ein UE bezeichnet, welches nach der Verabreichung der Studienmedikation beobachtet oder mitgeteilt wurde und welches vor der Verabreichung der Studienmedikation noch nicht eingetreten war oder aber ein Ereignis, welches zu einer Verschlechterung eines bereits bestehenden Ereignisses führte. Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende TEAEs wurden im CRF in folgende Kategorien unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Okulare TEAEs im Studienauge, • Injektionsbedingte okulare TEAEs im Studienauge, • Okulare TEAEs im Nicht-Studienauge, • Nicht-okulare TEAEs. <p>Informationen zu den unerwünschten Ereignissen wurden über den gesamten Studienverlauf zu jeder Studienvisite gesammelt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang zu der Studienmedikation bestand oder nicht. Nicht-schwerwiegende UEs und SUEs wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (vor der ersten Studiendosis) bis zu Visite 27 dokumentiert unter der Annahme, dass der Patient die Studie vollendete. Sofern der Patient die Studie vor Visite 27 abbrach, wurden nicht-schwerwiegende UEs und SUEs wie folgt erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn der Patient die Studie in der Screeningphase abbrach: UEs und SUEs wurden bis zu dem Zeitpunkt, an dem der Patient die Studie abbrach, erfasst. • Wenn der Patient nach Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und vor Ende der Studie (Visite 27 oder Woche 96) abbrach: andauernde und behandlungsbezogene nicht-schwerwiegende UEs und sämtliche SUEs wurden bis zum Abklingen nachverfolgt, oder bis zu dem Zeitpunkt an dem das Ereignis als chronisch oder stabil betrachtet wurde. • Neu aufgetretene nicht-schwerwiegende behandlungsbezogene UEs und neu aufgetretene nicht-schwerwiegende okulare UEs wurden bis zu dem Zeitpunkt der

Abschlussvisite bzw. 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst, je nachdem, welche Zeit länger war.

Schwerwiegende (das Augenlicht beeinträchtigende) okulare unerwünschte Ereignisse

Die folgenden Ereignisse wurden als schwerwiegende okulare UEs erfasst:

- UE, welches eine Verschlechterung der VA um >30 Buchstaben bewirkte (im Vergleich zu der letzten Beurteilung der VA) und länger als 1 Stunde andauerte.
- UE, welches >1 Stunde nach der Injektion eine Verschlechterung der VA 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.

Andere bedeutsame ophthalmologische unerwünschte Ereignisse

Die folgenden klinischen ophthalmologischen Beobachtungen mussten als UEs angegeben werden:

- Jegliche intraokulare Entzündungsreaktion unabhängig von der mutmaßlichen Ätiologie.
- Jeglicher Fall eines neu aufgetretenem IOPs von >21mmHg, welcher nicht auf die Behandlung ansprach, mit der Ausnahme des vorübergehenden Druckanstiegs unmittelbar nach der IVT-Injektion.
- Jeglicher Fall eines IOPs von ≥ 35 , zu jedem Zeitpunkt, der eine Behandlung erforderte.
- 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.

Andere bedeutsame unerwünschte Ereignisse

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

Beurteilung der Intensität bzw. des Schweregrades

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

Leicht: Die Intensität des Ereignisses wurde unter Berücksichtigung einer möglichen Spannweite als leicht (mild) eingestuft.

Mittel: Die Intensität des Ereignisses wurde unter Berücksichtigung einer möglichen Spannweite als mittel (moderat) eingestuft.

Schwerwiegend: Die Intensität des Ereignisses wurde unter Berücksichtigung einer möglichen Spannweite als schwerwiegend eingestuft.

Beurteilung der Beziehung zur Studienmedikation

Der kausale Zusammenhang zur Studienmedikation wurde durch den Prüfarzt ermittelt 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 zum Injektionsprozedere

Der Zusammenhang zum Injektionsprozedere wurde durch den Prüfarzt ermittelt und anhand folgender Begriffe aufgezeichnet:

Nicht in Zusammenhang stehend: UEs, welche eindeutig und unanfechtbar auf andere Gründe als das Injektionsprozedere 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 dem Injektionsprozedere nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, oder für die mit hinreichender Sicherheit ein Zusammenhang mit dem Injektionsprozedere angenommen wurde bzw. die unanfechtbar eine Verbindung zum Injektionsprozedere hatten.

VIEW 2 s. o.; Operationalisierung entsprechend VIEW 1

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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Unerwünschte Ereignisse in Woche 52						
VIEW 1	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VIEW 2	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Unerwünschte Ereignisse in Woche 96						
VIEW 1	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VIEW 2	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unerwünschte Ereignisse in Woche 52

VIEW 1-Studie

Aufgrund der in der VIEW 1-Studie (# VGFT-OD-0605) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Alle o. g. zusätzlichen Endpunkte wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieser Endpunkte. Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte wird demzufolge als niedrig eingestuft.

VIEW 2-Studie

Aufgrund der in der VIEW 2-Studie (# 311523) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Alle o. g. zusätzlichen Endpunkte wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieser Endpunkte. Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte wird demzufolge als niedrig eingestuft.

Unerwünschte Ereignisse in Woche 96

VIEW 1-Studie

Aufgrund der in der VIEW 1-Studie (# VGFT-OD-0605) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Alle o. g. zusätzlichen Endpunkte wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieser Endpunkte. Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte wird demzufolge als niedrig eingestuft.

VIEW 2-Studie

Aufgrund der in der VIEW 2-Studie (# 311523) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Alle o. g. zusätzlichen Endpunkte wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieser Endpunkte. Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte wird demzufolge als niedrig eingestuft.

4.3.1.3.1.8.1 Unerwünschte Ereignisse (UEs) in Woche 52

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

Gesamtprofil der unerwünschten Ereignisse (UEs) nach 52 Wochen

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UEs) in Woche 52 aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
VIEW 1					
		Ranibizumab	VEGF Trap-Eye		
Anzahl (%) Patienten mit:	0,5Q4 (N=304) n (%)	2Q4 (N=304) n (%)	0,5Q4 (N=304) n (%)	2Q8 (N=303) n (%)	Kombiniert (N=911) n (%)
jeglichem UE	301 (99,0)	298 (98,0)	298 (98,0)	298 (93,3)	894 (98,1)
jeglichem prätherapeutischem UE	224 (73,7)	215 (70,7)	229 (75,3)	226 (74,6)	670 (73,5)
jeglichem TEAE	290 (95,4)	281 (92,4)	280 (92,1)	289 (95,4)	850 (93,3)
jeglichem okularen UE	263 (86,5)	246 (80,9)	243 (79,9)	257 (84,8)	746 (81,9)
Studienauge	246 (80,9)	228 (75,0)	226 (74,3)	238 (78,5)	692 (76,0)
Nicht-Studienauge	150 (49,3)	151 (49,7)	151 (49,7)	143 (47,2)	445 (48,8)
jeglichem behandlungsassoziierten okularen TEAE	16 (5,3)	13 (4,3)	5 (1,6)	9 (3,0)	27 (3,0)
Studienauge	16 (5,3)	12 (3,9)	5 (1,6)	8 (2,6)	25 (2,7)
Nicht-Studienauge	0	1 (0,3)	0	1 (0,3)	2 (0,2)
jeglichem behandlungsassoziierten TEAE	17 (5,6)	17 (5,6)	6 (2,0)	11 (3,6)	34 (3,7)
jeglichem injektionsbedingten okularen TEAE	183 (60,2)	151 (49,7)	154 (50,7)	164 (54,1)	469 (51,5)
Studienauge	182 (59,9)	150 (49,3)	151 (49,7)	163 (53,8)	464 (50,9)
Nicht-Studienauge	13 (4,3)	9 (3,0)	9 (3,0)	8 (2,6)	26 (2,9)
Maximaler Schweregrad jeglichem okularen TEAE					
Leicht	166 (54,6)	160 (52,6)	162 (53,3)	160 (52,8)	482 (52,9)
Mittel	78 (25,7)	74 (24,3)	71 (23,4)	92 (30,4)	237 (26,0)
Schwerwiegend	19 (6,3)	12 (3,9)	10 (3,3)	5 (1,7)	27 (3,0)
jeglichem nicht-okularen TEAE	234 (77,0)	220 (72,4)	231 (76,0)	223 (73,6)	674 (74,0)
jeglichem behandlungsassoziierten TEAE	2 (0,7)	4 (1,3)	1 (0,3)	3 (1,0)	8 (0,9)
Maximaler Schweregrad irgendeines nicht-okularen TEAEs					
Leicht	103 (33,9)	103 (33,9)	117 (38,5)	112 (37,0)	332 (36,4)
Mittel	96 (31,6)	96 (31,6)	79 (26,0)	83 (27,4)	258 (28,3)
Schwerwiegend	35 (11,5)	21 (6,9)	34 (11,2)	28 (9,2)	83 (9,1)
jeglichem Todesfall	5 (1,6)	1 (0,3)*	1 (0,3)*	7 (2,3)*	9 (1,0)
jeglichem SUE	71 (23,4)	49 (16,1)	58 (19,1)	58 (19,1)	165 (18,1)
jeglichem therapiebedingten SUE					
jeglichem zum Studienabbruch führenden UE	4 (1,3)	3 (1,0)	5 (1,6)	6 (2,0)	14 (1,5)
jeglichem zum Behandlungsabbruch führenden UE	5 (1,6)	4 (1,3)	6 (2,0)	4 (1,3)	15 (1,5)
UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: therapiebedingtes					

unerwünschtes Ereignis (<i>treatment-emergent adverse event</i>);					
*Schloss 1 Todesfall in der 2Q4-Gruppe 54 Tage nach der letzten Dosis nicht mit ein, sowie 1 Todesfall jeweils in der 0,5Q4- und 2Q8-Gruppe, dokumentiert auf der Seite zum Studienende im Patientenerhebungsbogen, nicht auf der Seite zu den UEs.					
VIEW 2	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye			
	0,5Q4 (N=291) n (%)	2Q4 (N=309) n (%)	0,5Q4 (N=297) n (%)	2Q8 (N=307) n (%)	Kombiniert (N=913) n (%)
Anzahl (%) Patienten mit:					
jeglichem UE	255 (87,6)	279 (90,3)	264 (88,9)	281 (91,5)	824 (90,3)
jeglichem prätherapeutischen UE	63 (21,6)	69 (22,3)	68 (22,9)	69 (22,5)	206 (22,6)
jeglichem TEAE	250 (85,9)	277 (89,6)	262 (88,2)	277 (90,2)	816 (89,4)
jeglichem okularen UE	210 (72,2)	216 (69,9)	206 (69,4)	220 (71,7)	642 (70,3)
Studienauge	187 (64,3)	191 (61,8)	182 (61,3)	198 (64,5)	571 (62,5)
Nicht-Studienauge	124 (42,6)	110 (35,6)	118 (39,7)	123 (40,1)	351 (38,4)
jeglichem mit der Studienmedikation assoziierten TEAE	26 (8,9)	23 (7,4)	30 (10,1)	34 (11,1)	87 (9,5)
jeglichem mit der Studienmedikation assoziierten okularen TEAE	23 (7,9)	18 (5,8)	29 (9,8)	27 (8,8)	74 (8,1)
Studienauge	23 (7,9)	16 (5,2)	29 (9,8)	25 (8,1)	70 (7,7)
jeglichem injektionsbedingten okularen TEAE	94 (32,3)	103 (33,3)	91 (30,6)	92 (30,0)	286 (31,3)
Studienauge	93 (32,0)	101 (32,7)	90 (30,3)	89 (29,0)	280 (30,7)
Maximaler Schweregrad jeglicher okularer TEAEs					
Leicht	116 (39,9)	111 (35,9)	123 (41,4)	112 (36,5)	346 (37,9)
Mittel	83 (28,5)	88 (28,5)	59 (19,9)	91 (29,6)	238 (26,1)
Schwerwiegend	11 (3,8)	15 (4,9)	24 (8,1)	17 (5,5)	56 (6,1)
jeglichem nicht-okularen TEAE	181 (62,2)	231 (74,8)	206 (69,4)	213 (69,4)	650 (71,2)
jeglichem mit der Studienmedikation assoziierten nicht-okularen TEAE	4 (1,4)	8 (2,6)	7 (2,4)	8 (2,6)	23 (2,5)
Maximaler Schweregrad jeglicher nicht-okularer TEAEs					
Leicht	88 (30,2)	126 (40,8)	108 (36,4)	105 (34,2)	339 (37,1)
Mittel	78 (26,8)	85 (27,5)	72 (24,2)	81 (26,4)	238 (26,1)
Schwerwiegend	15 (5,2)	19 (6,1)	25 (8,4)	27 (8,8)	71 (7,8)
jeglichen UE-assozierten Todesfällen*	2 (0,7)	3 (1,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	7 (0,8)
jeglichem SUE	36 (12,4)	50 (16,2)	42 (14,1)	50 (16,3)	142 (15,6)
jeglichen therapiebedingten SUEs	35 (12,0)	49 (15,9)	41 (13,8)	48 (15,6)	138 (15,1)
jeglichen zum Studienabbruch führenden TEAEs	3 (1,0)	9 (2,9)	10 (3,4)	10 (3,3)	29 (3,2)
jeglichen zum Behandlungsabbruch führenden TEAEs	4 (1,4)	12 (3,9)	14 (4,7)	10 (3,3)	36 (3,9)

*Insgesamt verstarben 9 Patienten; 2 Fälle wurden nicht als „therapiebedingt“ eingestuft, weil die zugrundeliegenden unerwünschten Ereignisse >30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation einsetzten.

VIEW 1-Studie

Nahezu alle Patienten (98-99% der Patienten in allen Behandlungsgruppen) verzeichneten innerhalb der ersten Studienphase (Woche 0-52) mindestens 1 UE, und es wurde keine Dosis-Abhängigkeit beobachtet (s. Tabelle 4-63).

Insgesamt war die Inzidenz therapiebedingter UEs (TEAEs, *treatment-emergent adverse events*), therapiebedingter okularer UEs im Studien- und Nicht-Studien-Auge sowie therapiebedingter nicht-okularer UEs in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse, die nach Meinung des Prüfarztes mit der Injektionsprozedur assoziiert waren, traten in knapp über der Hälfte der Patienten auf, wobei die Häufigkeit in der RQ4-Gruppe gegenüber den VEGF Trap-Eye-Gruppen leicht höher war (60,2% RQ4 versus 49,7% [2Q4], 50,7% [0,5Q4] und 54,1% [2Q8]). Die Inzidenzen therapiebedingter UEs, die nach Meinung des Prüfarztes mit der Behandlung assoziiert waren, und therapiebedingter UEs, die zum Abbruch der Studie oder der Studienmedikation führten, sowie die Inzidenzen von SUEs und Todesfällen waren in allen Behandlungsgruppen gering:

- Mit der Behandlung assoziierte, therapiebedingte UEs im Studienauge traten bei 5,3% der Patienten aus der RQ4-Gruppe auf im Vergleich zu 4,3%, 1,6% und 3,0% der in den 2Q4-, 0,5Q4- und 2Q8-behandelten VEGF Trap-Eye-Gruppen.
- SUEs traten geringfügig häufiger bei Patienten in der RQ4-Gruppe (23,4%) auf, als in den VEGF Trap-Eye-Gruppen (16,1% [2Q4], 19,1% [0,5Q4] und 19,1% [2Q8]).
- Zu einem Abbruch der Studie oder der Studienbehandlung führende behandlungsbedingte UEs traten bei <2% der Patienten aller Behandlungsgruppen auf.
- In allen Behandlungsgruppen traten Todesfälle auf: 5 Patienten in RQ4, 1 Patient in 2Q4, 1 Patient in 0,5Q4 sowie 7 Patienten in 2Q8. Zudem wurden 3 Todesfälle in der primären Studienphase (Woche 0-52) nicht im klinischen Datensatz erfasst: 1 Todesfall in der 2Q4-Gruppe wurde 54 Tage nach der letzten Dosis dokumentiert, und je 1 Todesfall sowohl in der 0,5Q4- als auch der 2Q8-Gruppe wurde auf der Seite zum Studienende im Patientendokumentationsbogen, nicht aber auf der Seite zu den UEs dokumentiert.

VIEW 2-Studie

Insgesamt verzeichneten 1.053 Patienten (87,5% der 1.204 Studienteilnehmer) innerhalb der ersten Studienphase (Woche 0-52) mindestens 1 behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis. Eine Zusammenfassung der gesamten verzeichneten unerwünschten Ereignisse in der VIEW 2-Studie ist in Tabelle 4-60 dargestellt.

Numerische Unterschiede von $\geq 5,0\%$ zwischen der Ranibizumab- und der kombinierten VEGF Trap-Eye-Gruppe wurden lediglich für nicht-okulare therapiebedingte UEs verzeichnet (Ranibizumab 62,2% vs. VEGF Trap-Eye kombiniert 71,2%) sowie für nicht-okulare therapiebedingte UEs mit „leichtem“ maximalem Schweregrad (Ranibizumab 30,2% vs. VEGF Trap-Eye kombiniert 37,1%). Diese numerischen Unterschiede wurden jedoch nicht als klinisch relevant eingestuft, weil sie relativ klein ausfielen und kein konsistentes Ereignismuster für diese Unterschiede beobachtet wurde. Außerdem konnte unter den mit unterschiedlichen VEGF Trap-Eye-Dosierungen behandelten Patienten keine Dosis-Abhängigkeit nachgewiesen werden.

Letztendlich wurden die Inzidenzen der in Tabelle 4-63 aufgeführten UEs zwischen den Behandlungsgruppen als ähnlich und somit ohne Indiz auf ein unterschiedliches Sicherheitsprofil eingestuft.

4.3.1.3.1.8.2 Okulare unerwünschte Ereignisse (UEs) in Woche 52**Behandlungsbedingte okulare unerwünschte Ereignisse (TEAEs) im Studienauge nach 52 Wochen**

Tabelle 4-61: VIEW 1 - Behandlungsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 5% der Patienten nach 52 Wochen (SAF, PT)

Preferred Term MedDRA Version 13.0	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye			Gesamt (N=911) n (%)
	0,5Q4 (N=304) n (%)	2Q4 (N=304) n (%)	0,5Q4 (N=304) n (%)	2Q8 (N=303) n (%)	
	Patientenzahl mit mindestens 1 okularen UE im Studienauge	246 (80,9%)	228 (75,0%)	226 (74,3%)	
Blutungen der Konjunktiva	144 (47,4%)	109 (35,9%)	120 (39,5%)	131 (43,2%)	360 (39,5%)
Glaskörperschlieren	33 (10,9%)	40 (13,2%)	23 (7,6%)	21 (6,9%)	84 (9,2%)
Augenschmerzen	26 (8,6%)	33 (10,9%)	27 (8,9%)	22 (7,3%)	82 (9,0%)
Glaskörperabhebungen	24 (7,9%)	26 (8,6%)	23 (7,6%)	19 (6,3%)	68 (7,5%)
Verringerung der Sehkraft	20 (6,6%)	24 (7,9%)	23 (7,6%)	20 (6,6%)	67 (7,4%)
Nezthautblutung	19 (6,3%)	9 (3,0%)	17 (5,6%)	23 (7,6%)	49 (5,4%)
Pigmentepithelopathie der Netzhaut	11 (3,6%)	16 (5,3%)	15 (4,9%)	13 (4,3%)	44 (4,8%)
Makuladegeneration	16 (5,3%)	16 (5,3%)	17 (5,6%)	10 (3,3%)	43 (4,7%)
Erhöhung des Augeninnendrucks	22 (7,2%)	14 (4,6%)	12 (3,9%)	15 (5,0%)	41 (4,5%)
Reizungen des Auges	16 (5,3%)	13 (4,3%)	13 (4,3%)	12 (4,0%)	38 (4,2%)
Makulopathie	19 (6,3%)	10 (3,3%)	20 (6,6%)	8 (2,6%)	38 (4,2%)
Fremdkörpergefühl im Auge	9 (3,0%)	8 (2,6%)	9 (3,0%)	16 (5,3%)	33 (3,6%)

Tabelle 4-62: VIEW 2 - Behandlungsbedingte okuläre UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 5% der Patienten nach 52 Wochen (SAF, PT)

Preferred Term MedDRA Version 13.0	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye		Gesamt (N=913) n (%)
	0,5Q4 (N=291) n (%)	2Q4 (N=309) n (%)	0,5Q4 (N=297) n (%)	2Q8 (N=307) n (%)	
Patientenzahl mit mindestens 1 okularen UE im Studienauge	187 (64,3%)	191 (61,8%)	182 (61,3%)	198 (64,5%)	571 (62,5%)
Verringerung der Sehkraft	20 (6,9%)	26 (8,4%)	34 (11,4%)	33 (10,7%)	93 (10,2%)
Blutungen der Konjunktiva	23 (7,9%)	24 (7,8%)	37 (12,5%)	30 (9,8%)	91 (10,0%)
Netzhautblutung	29 (10,0%)	27 (8,7%)	30 (10,1%)	27 (8,8%)	84 (9,2%)
Makuladegeneration	23 (7,9%)	27 (8,7%)	23 (7,7%)	30 (9,8%)	80 (8,8%)
Augenschmerzen	27 (9,3%)	33 (10,7%)	22 (7,4%)	21 (6,8%)	76 (8,3%)
Erhöhung des Augennendrucks	19 (6,5%)	24 (7,8%)	15 (5,1%)	15 (4,9%)	54 (5,9%)
Pigmentepithelabhebung	15 (5,2%)	18 (5,8%)	15 (5,1%)	12 (3,9%)	45 (4,9%)
Glaskörperabhebungen	9 (3,1%)	18 (5,8%)	9 (3,0%)	15 (4,9%)	42 (4,6%)
Katarakt	15 (5,2%)	16 (5,2%)	12 (4,0%)	12 (3,9%)	40 (4,4%)
Okuläre Hyperämie	18 (6,2%)	12 (3,9%)	13 (4,4%)	9 (2,9%)	34 (3,7%)
Degeneration der Retina	11 (3,8%)	17 (5,5%)	9 (3,0%)	7 (2,3%)	33 (3,6%)

VIEW 1-Studie

Die Patientenzahlen mit mindestens 1 behandlungsbedingten, okularen UE im Studienauge war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (246 [80,9%] RQ4, 228 [75,0%] 2Q4, 226 [74,3%] 0,5Q4, und 238 [78,5%] 2Q8; siehe Tabelle 4-61). Es wurde keine Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet. Das Auftreten individueller behandlungsbedingter okulärer UEs (MedDRA Preferred Terms [PT]) im Studienauge war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen und generell mit dem Krankheitsverlauf konsistent, oder es handelte sich um nach der Injektionsprozedur erwartete Reaktionen.

Es wurden einige wenige Infektionen und parasitäre Erkrankungen (MedDRA System Organ Class [SOC]) dokumentiert (insgesamt 0,7%).

Eine Endophthalmitis trat bei insgesamt 6 Patienten auf (3 in der RQ4-Gruppe [1%] sowie 3 in der 2Q4-Gruppe [1%]). Bei 2 Patienten in der 2Q4-Gruppe (0,7%) wurde eine bakterielle Konjunktivitis diagnostiziert, eine adenovirale Konjunktivitis trat bei einem Patienten in der 0,5Q4-Gruppe (0,3%) auf, und ein Hypopyon wurde bei 2 Patienten in der RQ4-Gruppe (0,7%) festgestellt. In der 2Q8-Gruppe trat keine Endophthalmitis auf. Zudem traten sehr wenige Ereignisse auf, die einer signifikanten okularen Entzündung oder einer potenziellen Infektion entsprachen: Iridozyklitis bei 1 Patienten in der 0,5Q4-Gruppe (0,3%). Es wurden keine Uveitis-Fälle berichtet.

VIEW 2-Studie

In der ersten Studienphase (Woche 0-52) wurden bei insgesamt 758 Patienten (63,0% aller Studienteilnehmer) behandlungsbedingte okuläre UEs festgestellt. Im Allgemeinen war die Patientenzahl mit behandlungsbedingten okulären UEs zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (187 [64,3%] RQ4, 191 [61,8%] 2Q4, 182 [61,3%] 0,5Q4, 198 [64,5%] 2Q8; siehe Tabelle 4-62). Die gepoolte Inzidenz in den VEGF Trap-Eye-Gruppen betrug 62,5%.

Wie erwartet, bestanden die meisten erhobenen Ereignisse aus einer Kombination von mit der Studienprozedur und der zugrundeliegenden Erkrankung zusammenhängenden Ereignissen. Die 3 am häufigsten vorkommenden Systemorganklassen (SOCs) in der Gesamtstudienpopulation betrafen „Augenerkrankungen“ (59,8% aller Patienten), „Untersuchungen“ (6,4%) sowie „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Verabreichungsstelle“ (5,3%).

Die behandlungsbedingten okulären UEs im Studienauge nach der ersten Studienphase (mit einem Schwellenwert der Inzidenz von $\geq 5\%$ pro Behandlungsgruppe) sind in Tabelle 4-62 gemäß MedDRA PTs aufgeführt. Bemerkenswerterweise wurden keinerlei Fälle von Endophthalmitis oder Uveitis berichtet. Im Allgemeinen waren die mit Augeninfektionen oder Entzündungsreaktionen assoziierten Ereignisse äußerst selten.

Injektionsbedingte okuläre behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) im Studienauge nach 52 Wochen

Tabelle 4-63: VIEW 1 - Injektionsbedingte okuläre UEs (TEAEs) im Studienauge nach 52 Wochen (SAF, PT)

Preferred Term MedDRA Version 13.0	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye			Gesamt (N=911) n (%)
	0,5Q4 (N=304) n (%)	2Q4 (N=304) n (%)	0,5Q4 (N=304) n (%)	2Q8 (N=303) n (%)	
Patientenzahl mit mindestens 1 injektionsbedingten okulären UE im Studienauge	182 (59,9%)	150 (49,3%)	151 (49,7%)	163 (53,8%)	464 (50,9%)
Blutung der Konjunktiva	140 (46,1%)	105 (34,5%)	117 (38,5%)	127 (41,9%)	349 (38,3%)
Augenschmerzen	25 (8,2%)	27 (8,9%)	19 (6,3%)	16 (5,3%)	62 (6,8%)
Glaskörperschlieren	20 (6,6%)	19 (6,3%)	12 (3,9%)	9 (3,0%)	40 (4,4%)
Reizung des Auges	10 (3,3%)	9 (3,0%)	12 (3,9%)	7 (2,3%)	28 (3,1%)
Fremdkörpergefühl im Auge	9 (3,0%)	6 (2,0%)	8 (2,6%)	13 (4,3%)	27 (3,0%)
Schmerzen an der Injektionsstelle	11 (3,6%)	9 (3,0%)	7 (2,3%)	11 (3,6%)	27 (3,0%)
Erhöhung des Augeninnendrucks	12 (3,9%)	7 (2,3%)	7 (2,3%)	8 (2,6%)	22 (2,4%)
Erhöhter Tränenfluss	2 (0,7%)	4 (1,3%)	7 (2,3%)	8 (2,6%)	19 (2,1%)
Okuläre Hyperämie	8 (2,6%)	8 (2,6%)	6 (2,0%)	2 (0,7%)	16 (1,8%)
Blutung an der Injektionsstelle	5 (1,6%)	6 (2,0%)	3 (1,0%)	6 (2,0%)	15 (1,6%)
Unangenehmes Gefühl am Auge	7 (2,3%)	3 (1,0%)	7 (2,3%)	1 (0,3%)	11 (1,2%)
Verschwommene Sicht	4 (1,3%)	3 (1,0%)	6 (2,0%)	1 (0,3%)	10 (1,1%)

Erosio corneae	4 (1,3%)	2 (0,7%)	4 (1,3%)	2 (0,7%)	8 (0,9%)
Lidödem	3 (1,0%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)	7 (0,8%)
Glaskörperabhebung	2 (0,7%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)	2 (0,7%)	7 (0,8%)
Korneaödem	2 (0,7%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	6 (0,7%)
Reizung der Injektionsstelle	2 (0,7%)	0	3 (1,0%)	3 (1,0%)	6 (0,7%)
Eingeschränkte Sicht	0	2 (0,7%)	1 (0,3%)	3 (1,0%)	6 (0,7%)
Juckreiz am Auge	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)	3 (1,0%)	5 (0,5%)
Punktkeratitis	2 (0,7%)	1 (0,3%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	5 (0,5%)
Hyperämie der Konjunktiva	3 (1,0%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	4 (0,4%)
Schwellung des Auges	0	1 (0,3%)	3 (1,0%)	0	4 (0,4%)
Photophobie	0	0	2 (0,7%)	2 (0,7%)	4 (0,4%)
Behandlungsbedingte Schmerzen	0	2 (0,7%)	0	2 (0,7%)	4 (0,4%)
Verringerung der Sehkraft	0	3 (1,0%)	1 (0,3%)	0	4 (0,4%)
Konjunktivalödem	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	3 (0,3%)
Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	3 (0,3%)
Trockenes Auge	2 (0,7%)	2 (0,7%)	0	1 (0,3%)	3 (0,3%)
Endophthalmitis	3 (1,0%)	3 (1,0%)	0	0	3 (0,3%)
Verschleimtes Auge	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	3 (0,3%)
Verkrustung des Augenrandes	0	3 (1,0%)	0	0	3 (0,3%)
Anomale Empfindung am Auge	0	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	2 (0,2%)
Zellen in der vorderen Augenkammer	1 (0,3%)	0	0	2 (0,2%)	2 (0,2%)
Vorderkammerreiz	1 (0,3%)	0	0	2 (0,2%)	2 (0,2%)
Epitheldefekt der Kornea	2 (0,7%)	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,2%)
Schmerzen am Augenlid	1 (0,3%)	0	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
Unangenehmes Gefühl an der Injektionsstelle	2 (0,7%)	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,2%)
Keratitis	0	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	2 (0,2%)
Zellen im Glaskörper	2 (0,2%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0	2 (0,2%)
Glaskörperblutung	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	2 (0,2%)
Engwinkelglaukom	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Blepharitis	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Vorübergehende Erblindung	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Chromatopsie	0	0	0	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Reizung der Konjunktiva	1 (0,3%)	0	0	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Unverträglichkeit der Kontaktlinsen	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Erkrankung der Kornea	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Reizung des Augenlides	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Juckreiz am Augenlid	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Fremdkörper im Auge	0	0	0	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Trockenheit der Injektionsstelle	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Erytheme an der Injektionsstelle	0	0	0	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Schwellung der Injektionsstelle	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Keratoconjunctivitis sicca	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Keratopathie	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Blutung des Tränenapparates	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Linsentrübung	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Makulaödem	0	0	0	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Vaskuläre Erkrankung der Sehnervenscheibe	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)

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

Periorbitale Blutung	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Periorbitalödem	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Unangenehmes Gefühl nach dem Eingriff	0	0	0	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Hämatom nach dem Eingriff	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Blutung nach dem Eingriff	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Allergischer Juckreiz	0	0	0	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Netzhautblutung	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Riss im retinalen Pigmentepithel	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Vaskuläre Erkrankung der Netzhaut	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Hautläsion	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Glaskörpertrübung	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Vitritis	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Wässriges Fibrin	1 (0,3%)	0	0	0	0
Allergische Blepharitis	1 (0,3%)	0	0	0	0
Chemische Verletzungen des Auges	1 (0,3%)	0	0	0	0
Luftblase in der Konjunktiva	1 (0,3%)	0	0	0	0
Konjunktivitis	1 (0,3%)	0	0	0	0
Gerätefehlstellung	1 (0,3%)	0	0	0	0
Hypopyon	1 (0,3%)	0	0	0	0
Verabreichung einer falschen Dosis	1 (0,3%)	0	0	0	0
Zyste an der Injektionsstelle	1 (0,3%)	0	0	0	0
Verschleimung an der Injektionsstelle	1 (0,3%)	0	0	0	0
Gesichtsschwellung	1 (0,3%)	0	0	0	0

Tabelle 4-64: VIEW 2 - Injektionsbedingte okuläre UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 2% der Patienten pro Behandlungsgruppe nach 52 Wochen (SAF, PT)

Preferred Term MedDRA Version 13.0	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye			Gesamt (N=913) n (%)
	0,5Q4 (N=291) n (%)	2Q4 (N=309) n (%)	0,5Q4 (N=297) n (%)	2Q8 (N=307) n (%)	
Patientenzahl mit mindestens 1 injektionsbedingten okulären UE im Studienauge	93 (32,0%)	101 (32,7%)	90 (30,3%)	90 (29,3%)	281 (30,8%)
Blutung der Konjunktiva	21 (7,2%)	23 (7,4%)	37 (12,5%)	29 (9,4%)	89 (9,7%)
Augenschmerzen	25 (8,5%)	30 (9,7%)	17 (5,7%)	20 (6,5%)	67 (7,3%)
Erhöhung des Augeninnendrucks	15 (5,2%)	15 (4,9%)	10 (3,4%)	12 (3,9%)	37 (4,1%)
Schmerzen an der Injektionsstelle	8 (2,7%)	11 (3,6%)	9 (3,0%)	8 (2,6%)	28 (3,1%)
Okuläre Hyperämie	17 (5,8%)	10 (3,2%)	11 (3,7%)	5 (1,6%)	26 (2,8%)
Fremdkörpergefühl im Auge	9 (3,1%)	10 (3,2%)	4 (1,3%)	4 (1,3%)	18 (2,0%)
Glaskörperabhebung	0	5 (1,6%)	4 (1,3%)	5 (1,6%)	14 (1,5%)
Erhöhter Tränenfluss	2 (0,7%)	5 (1,6%)	5 (1,7%)	3 (1,0%)	13 (1,4%)
Glaskörperschlieren	10 (3,4%)	5 (1,6%)	3 (1,0%)	5 (1,6%)	13 (1,4%)
Hyperämie der Konjunktiva	8 (2,7%)	3 (1,0%)	8 (2,7%)	1 (0,3%)	12 (1,3%)
Blutung an der Injektionsstelle	5 (1,7%)	5 (1,6%)	3 (1,0%)	4 (1,3%)	12 (1,3%)
Erosio corneae	7 (2,4%)	2 (0,6%)	5 (1,7%)	4 (1,3%)	11 (1,2%)
Reizung des Auges	2 (0,7%)	2 (0,6%)	4 (1,3%)	4 (1,3%)	10 (1,1%)
Epitheldefekt der Kornea	2 (0,7%)	4 (1,3%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)	9 (1,0%)
Lidödem	3 (1,0%)	2 (0,6%)	4 (1,3%)	3 (1,0%)	9 (1,0%)
Korneaödem	0	4 (1,3%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	7 (0,8%)
Punktkeratitis	6 (2,1%)	2 (0,6%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)	7 (0,8%)
Verschwommene Sicht	2 (0,7%)	2 (0,6%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	6 (0,7%)
Anomale Empfindung am Auge	1 (0,3%)	2 (0,6%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	5 (0,5%)
Ödem der Konjunktiva	0	2 (0,6%)	0	2 (0,7%)	4 (0,4%)
Juckreiz am Auge	0	1 (0,3%)	0	3 (1,0%)	4 (0,4%)
Intraokulare Injektion	1 (0,3%)	0	2 (0,7%)	2 (0,7%)	4 (0,4%)
Unangenehmes Gefühl am Auge	0	1 (0,3%)	3 (1,0%)	0	4 (0,4%)
Riss im retinalen Pigmentepithel	0	0	1 (0,3%)	3 (1,0%)	4 (0,4%)
Glaskörpertrübungen	1 (0,3%)	0	2 (0,7%)	2 (0,7%)	4 (0,4%)
Reizung der Konjunktiva	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	2 (0,7%)	3 (0,3%)
Konjunktivitis	4 (1,4%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	3 (0,3%)
Erkrankung der Kornea	0	0	2 (0,7%)	1 (0,3%)	3 (0,3%)
Trockenes Auge	0	0	2 (0,7%)	1 (0,3%)	3 (0,3%)
Verschleimtes Auge	2 (0,7%)	2 (0,6%)	0	1 (0,3%)	3 (0,3%)
Behandlungsbedingte Schmerzen	0	1 (0,3%)	0	2 (0,7%)	3 (0,3%)
Netzhautblutung	0	2 (0,6%)	0	1 (0,3%)	3 (0,3%)
Katarakt	2 (0,7%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0	2 (0,2%)
Nukleärer Katarakt	0	2 (0,6%)	0	0	2 (0,2%)
Okuläre Hypertonie	2 (0,7%)	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	2 (0,2%)
Ziliarhyperämie	1 (0,3%)	0	0	0	0

VIEW 1-Studie

Behandlungsbedingte okuläre UEs im Studienauge, die nach Meinung des Prüfarztes mit der Injektion assoziiert waren, traten in den Behandlungsgruppen ähnlich häufig auf, wobei eine geringfügig höhere Inzidenz in der RQ4-Gruppe (59,9%) als in den VEGF Trap-Eye-Gruppen (49,3% [2Q4], 49,7% [0,5Q4] sowie 53,8% [2Q8]) berichtet wurde. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde nicht festgestellt.

Die am häufigsten berichteten behandlungs- und injektionsbedingten UEs waren:

- Blutungen der Konjunktiva (140 [46,1%] RQ4, 105 [34,5%] 2Q4, 117 [38,5%] 0,5Q4 sowie 127 [41,9%] 2Q8)
- Schmerzen am Auge (25 [8,2%] RQ4, 27 [8,9%] 2Q4, 19 [6,3%] 0,5Q4 sowie 16 [5,3%] 2Q8)
- Glaskörperschlieren (20 [6,6%] RQ4, 19 [6,3%] 2Q4, 12 [3,9%] 0,5Q4 sowie 9 [3,0%] 2Q8)
- Reizungen des Auges (10 [3,3%] RQ4, 9 [3,0%] 2Q4, 12 [3,9%] 0,5Q4 sowie 7 [2,3%] 2Q8)
- Fremdkörpergefühl im Auge (9 [3,0%] RQ4, 6 [2,0%] 2Q4, 8 [2,6%] 0,5Q4 sowie 13 [4,3%] 2Q8)
- Schmerzen an der Injektionsstelle (11 [3,6%] RQ4, 9 [3,0%] 2Q4, 7 [2,3%] 0,5Q4 sowie 11 [3,6%] 2Q8)

Es traten keine weiteren behandlungs- und injektionsbedingten UEs in $\geq 2,4\%$ der Patienten pro Behandlungsgruppe auf.

VIEW 2-Studie

In der ersten Studienphase (Woche 0-52) traten injektionsbedingte okuläre UEs im Studienauge bei insgesamt 374 Patienten (31,1% aller Studienteilnehmer) auf, wobei die Inzidenz unter den Behandlungsgruppen von 29,3% (2Q8) bis 32,7% (2Q4) reichte. In der Ranibizumab-Gruppe betrug die Inzidenz 32,0% und in den gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppen 30,8%.

Generell lag die Inzidenz der injektionsbedingten okulären UEs im Studienauge höher als die Inzidenz der mit der Studienmedikation assoziierten okulären UEs.

Die drei häufigsten Systemorganklassen (SOC) in der gesamten Studienpopulation waren „Augenerkrankungen“ (26,2% aller Studienteilnehmer), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Verabreichungsstelle“ (5,1%) sowie „Untersuchungen“ (4,3%). Viele der berichteten Ereignisse schienen mit Blutungen und unspezifischen Reaktionen an der Injektionsstelle in Zusammenhang zu stehen.

Die Preferred Terms von Ereignissen, die in anderen Systemorganklassen abweichend als der Klasse „Augenerkrankungen“ (unangenehme Gefühle, Reaktionen an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation, Abreibung der Kornea, Prophylaxe und intraokuläre Injektionen) zusammengefasst worden waren, waren meistens mit Beschwerden am Auge vereinbar.

Injektionsbedingte okuläre UEs, die mehr als 1 Patienten pro Behandlungsgruppe betrafen (entsprechend einer Inzidenzschwelle von $\geq 0,6\%$ in der 2Q4-Gruppe und $\geq 0,7\%$ in allen anderen Gruppen) sind gemäß der Preferred Terms in Tabelle 4-64 aufgeführt. Wie im Fall der mit der Studienmedikation-bedingten okulären UEs, wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Häufigkeiten oder Ereignismuster unter den berichteten injektionsbedingten okulären UEs entdeckt.

Zwar könnte man vermuten, dass eine weniger häufige Dosierung auch mit weniger injektionsbedingten Ereignissen gekoppelt ist. Dennoch war in der 2Q8-Gruppe dieser spezifischen Studie nicht unbedingt von weniger injektionsbedingten okulären UEs auszugehen, da die in das Dosierungsregime 2Q8 randomisierten Patienten zum Erhalt der Verblindung eine Scheininjektion im Rahmen ihrer medikamentenfreien Visiten erhielten. Zudem wurden die injektionsbedingten UEs für die gesamte Studienzeit von einem Jahr pro Patient kumulativ analysiert, aber nicht pro Visite oder ereignisbasiert.

Okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) im Studienauge nach 52 Wochen

Tabelle 4-65: VIEW 1 - Behandlungsbedingte okuläre SUEs im Studienauge nach 52 Wochen (SAF, PT)

Preferred Term MedDRA Version 13.0	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye		Gesamt (N=911) n (%)
	0,5Q4 (N=304) n (%)	2Q4 (N=304) n (%)	0,5Q4 (N=304) n (%)	2Q8 (N=303) n (%)	
Patientenzahl mit mindestens 1 behandlungsbedingten okulären SUE im Studienauge	10 (3,3%)	7 (2,3%)	6 (2,0%)	3 (1,0%)	16 (1,8%)
Endophthalmitis	3 (1,0%)	3 (1,0%)	0	0	3 (0,3%)
Verringerung der Sehkraft	2 (0,7%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	0	3 (0,3%)
Netzhautblutung	2 (0,7%)	0	0	2 (0,7%)	2 (0,2%)
Engwinkelglaukom	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Katarakt	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Keratitis	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Makulaloch	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Netzhaut-Degeneration	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Netzhautablösung	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Netzhautödem	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Riss im retinalen Pigmentepithel	0	0	0	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Riss in der Retina	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Verabreichung der falschen Dosis	1 (0,3%)	0	0	0	0
Erhöhung des Augeninnendrucks	1 (0,3%)	0	0	0	0

Tabelle 4-66: VIEW 2 - Behandlungsbedingte okuläre SUEs im Studienauge nach 52 Wochen (SAF, PT)

Preferred Term MedDRA Version 13.0	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye		Gesamt (N=913) n (%)
	0,5Q4 (N=291) n (%)	2Q4 (N=309) n (%)	0,5Q4 (N=297) n (%)	2Q8 (N=307) n (%)	
Patientenzahl mit mindestens 1 behandlungsbedingten okularen SUE im Studienauge	9 (3,1%)	6 (1,3%)	5 (1,7%)	9 (2,9%)	20 (2,2%)
Verringerung der Sehkraft	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0	7 (0,8%)
Netzhautblutung	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)	4 (0,4%)
Katarakt	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	2 (0,2%)
Erhöhung des Augeninnendrucks	0	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,2%)
Riss im retinalen Pigmentepithel	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,2%)
Nukleärer Katarakt	0	1 (0,3%)	0		1 (0,1%)
Makulazyste	0	0	0	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Degeneration der Makula	0	0	0	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Makulaloch	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Makulanarbe	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Netzhautablösung	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Pigmentepithelopathie der Netzhaut	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Kortikaler Katarakt	1 (0,3%)	0	0	0	0
Hyphaema	1 (0,3%)	0	0	0	0
Posteriore Kapselopazifikation	2 (0,7%)	0	0	0	0
Netzhautablösung	1 (0,3%)	0	0	0	0

VIEW 1-Studie

Die Inzidenz okulärer SUEs im Studienauge war zwischen der RQ4-Gruppe (10 Patienten [3,3%]) und den VEGF Trap-Eye-Gruppen (7 [2,3%] 2Q4, 6 [2,0%] 2Q4 sowie 3 [1,0%] 2Q8) vergleichbar. Die meisten SUEs manifestierten sich aufgrund der Injektionsprozedur oder aufgrund des Krankheitsverlaufs. Die am häufigsten berichteten SUEs im Studienauge traten bei höchstens 3 Patienten (1,0%) pro Behandlungsgruppe auf und waren „Endophthalmitis“, „Verringerung der Sehkraft“ sowie „Netzhautblutung“. Sämtliche anderen SUEs traten in allen Behandlungsgruppen bei weniger als 1 Patienten auf (siehe Tabelle 4-65).

VIEW 2-Studie

Insgesamt erlitten 29 Patienten (2,4% der Studienpopulation) behandlungsbedingte, okulare SUEs im Studienauge. Innerhalb der Behandlungsgruppen lagen die Inzidenzen zwischen 1,7% (0,5Q4) und 3,1% (RQ4). Die Inzidenz der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppen betrug 2,2%.

Alle behandlungsbedingten okularen SUEs im Studienauge sind in Tabelle 4-66 zusammengefasst. Viele dieser Ereignisse waren offensichtlich mit der Injektionsprozedur oder mit der Erkrankung AMD selbst assoziiert. Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den Häufigkeiten oder Ereignismustern bei den berichteten behandlungsbedingten okularen SUEs im Studienauge.

Injektionsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) im Studienauge nach 52 Wochen

Tabelle 4-67: VIEW 1 - Injektionsbedingte okulare SUEs im Studienauge nach 52 Wochen (SAF, PT)

Preferred Term MedDRA Version 13.0	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye		Gesamt (N=911) n (%)
	0,5Q4 (N=304) n (%)	2Q4 (N=304) n (%)	0,5Q4 (N=304) n (%)	2Q8 (N=303) n (%)	
Patientenzahl mit mindestens 1 injektions- bedingten okularen SUE im Studienauge	4 (1,3%)	4 (1,3%)	0	0	4 (0,4%)
Endophthalmitis	3 (1,0%)	3 (1,0%)	0	0	3 (0,3%)
Keratitis	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)
Verabreichung der falschen Dosis	1 (0,3%)	0	0	0	0
Erhöhung des Augeninnendrucks	1 (0,3%)	0	0	0	0

Tabelle 4-68: VIEW 2 - Injektionsbedingte okuläre SUEs im Studienauge nach 52 Wochen (SAF, SOC/PT)

Hauptsystemorganklasse Preferred Term MedDRA Version 13.1	RQ4 (N=291) n (%)	2Q4 (N=309) n (%)	0,5Q4 (N=297) n (%)	2Q8 (N=307) n (%)	VEGF gesamt (N=913) n (%)	Gesamt- summe (N=1.204) n (%)
Patientenzahl mit mindestens 1 behand- lungsbedingten okulären SUE im Studienauge	3 (1,0%)	2 (0,6%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	4 (0,4%)	7 (0,6%)
Augenerkrankungen	3 (1,0%)	3 (0,6%)	1 (0,3%)	0	3 (0,3%)	6 (0,5%)
Katarakt	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0	0	1 (0,1%)	2 (0,2%)
Kortikaler Katarakt	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0	0	0	1 (<0,1%)
Hyphaema	1 (0,3%)	0	0	0	0	1 (<0,1%)
Makulaloch	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)	1 (<0,1%)
Netzhautblutung	0	1 (0,3%)	0	0	1 (0,1%)	1 (<0,1%)
Untersuchungen	0	0	0	1 (0,3%)	1 (0,1%)	1 (<0,1%)
Erhöhung des Augeninnendrucks	0	0	0	1 (0,3%)	1 (0,1%)	1 (<0,1%)

VIEW 1-Studie

Injektionsbedingte okuläre SUEs im Studienauge traten in der RQ4 und VEGF Trap-Eye 2Q4-Gruppe bei insgesamt 4 Patienten (1,3%) auf. Das am häufigsten berichtete injektionsbedingte okuläre SUE war Endophthalmitis bei je 3 Patienten (1,0%) in der RQ4- und VEGF Trap-Eye 2Q4-Gruppe (siehe Tabelle 4-67). Es wurden keine Endophthalmitis-Fälle nach 52 Wochen in der 2Q8-Gruppe berichtet.

VIEW 2-Studie

Insgesamt erlitten 7 Studienteilnehmer (0,6%) injektionsbedingte okuläre SUEs im Studienauge. Alle diese Ereignisse gehörten zu den Systemorganklassen „Augenerkrankungen“ oder „Untersuchungen“ und wurden bei 3 Patienten (1,0%) unter Ranibizumab, 2 Patienten (0,6%) in der 2Q4-Gruppe, 1 Patient (0,3%) in der 0,5Q4-Gruppe sowie 1 Patient (0,3%) in der 2Q8-Gruppe ermittelt (siehe Tabelle 4-68). Die Inzidenz für die gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppen betrug 0,4%. Es wurden keine Endophthalmitis-Fälle in den ersten 52 Wochen berichtet.

4.3.1.3.1.8.3 Unerwünschte Ereignisse (UEs) in Woche 96

Gesamtprofil der unerwünschten Ereignisse (UEs) nach 96 Wochen

Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UEs) in Woche 96 aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

-> siehe Tabelle 5 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

VIEW 1-Studie

Innerhalb der primären Studienphase (Woche 0-52) betrug die Inzidenz an TEAEs 95,4% in der RQ4-Gruppe, 92,4% in der 2Q4-Gruppe, 92,1% in der 0,5Q4-Gruppe sowie 95,4% in der 2Q8-Gruppe. Die Inzidenzen jeglicher TEAE-Typen wurden als vergleichbar unter den Behandlungsgruppen bewertet und lieferten kein Indiz für unterschiedliche Sicherheitsprofile (siehe Tabelle 4-69).

Diese Schlussfolgerung traf auch für die gesamte Studiendauer von 96 Wochen zu. Insgesamt erlitten 1.177 der Patienten (96,9% der 1.215 Studienteilnehmer) im Rahmen der gesamten Studiendauer mindestens ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (*treatment-emergent adverse event*, TEAE). Grundsätzlich war die Gesamtinzidenz von TEAEs über die 96-wöchige Dauer in allen Behandlungsgruppen aufgrund der zeitabhängigen Akkumulation der Ereignisse geringfügig höher als in der primären Studienphase (Woche 0-52). Dennoch zeigten sich am Ende der 96-wöchigen Studiendauer keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ein numerischer Unterschied von $\geq 5,0\%$ zwischen der Ranibizumab- und den kombinierten VEGF Trap-Eye-Gruppen trat ausnahmslos zugunsten von VEGF Trap-Eye auf und wurde für „jegliche injektionsbedingte okuläre TEAEs“ (Ranibizumab 62,5% vs. VEGF Trap-Eye kombiniert 56,6%), „injektionsbedingte okuläre TEAEs im Studienauge“ (Ranibizumab 62,2% vs. VEGF Trap-Eye kombiniert 55,4%) sowie „jegliche SUEs“ (Ranibizumab 34,9% vs. VEGF Trap-Eye kombiniert 29,7%) verzeichnet. Insgesamt ließen sich kein konsistentes Ereignismuster oder klinisch relevante Unterschiede der Inzidenzen in den einzelnen Behandlungsgruppen nachweisen. Wie bereits in der primären Studienphase festgestellt, ließ sich auch nach 96 Wochen keine dosis-abhängige Erhöhung der TEAE-Inzidenzen unter den mit unterschiedlichen VEGF Trap-Eye-Dosen behandelten Patienten ermitteln.

Die auf die zweite explorative Studienphase (Woche 52-96) fokussierte Analyse anhand der in das zweite Jahr eingegangenen Patienten zeigte keine relevanten Gruppenunterschiede auf. Genau wie in der primären Studienphase (Woche 0-52) festgestellt, bestanden auch in der zweiten explorativen Studienphase keine bedeutsamen Sicherheitsunterschiede zwischen den Gruppen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die 2-Jahres-Inzidenz der in Tabelle 4-69 gezeigten UEs als vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen bewertet wurde und somit keine Indizien für unterschiedliche Sicherheitsprofile lieferten.

VIEW 2-Studie

Die in Tabelle 4-69 aufgeführten Inzidenzen aller UE-Typen in der primären Studienphase (Woche 0-52) wurden unter den Behandlungsgruppen als vergleichbar betrachtet und lieferten keine Indizien für unterschiedliche Sicherheitsprofile.

Diese Interpretation traf auch für die gesamte Studiendauer von 96 Wochen zu. Insgesamt erlitten 1.134 der Patienten (94,2% der 1.204 Studienteilnehmer) im Rahmen der gesamten Studiendauer mindestens ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (TEAE). Grundsätzlich lag die Gesamtinzidenz an TEAEs über die 96-wöchige Dauer in allen Behandlungsgruppen aufgrund der zeitabhängigen Akkumulation der Ereignisse geringfügig höher als in der ersten Behandlungsphase. Dennoch zeigten sich am Ende der zweiten explorativen Studienphase (Woche 52-96/100) keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Numerische Unterschiede von $\geq 5,0\%$ zwischen der Ranibizumab- und den kombinierten VEGF Trap-Eye-Gruppen wurden lediglich für „jegliche nicht-okulare TEAEs“ (Ranibizumab 76,6% vs. VEGF Trap-Eye kombiniert 81,8%) verzeichnet. Insgesamt waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der in Tabelle 4-69 dargestellten verschiedenen UE-Kategorien gering.

Die auf die zweite explorative Studienphase (Woche 52-96/100) fokussierte Analyse (d. h. zwischen Woche 52 und 96/100) anhand der in das zweite Jahr eingegangenen Patienten zeigte keine relevanten Gruppenunterschiede auf. Genau wie in der primären Studienphase (Woche 0-52) bestanden auch in der zweiten explorativen Studienphase (Woche 52-96/100) keine bedeutsamen Sicherheitsunterschiede zwischen den Gruppen.

4.3.1.3.1.8.4 Okulare unerwünschte Ereignisse (UEs) in Woche 96

Behandlungsbedingte okulare unerwünschte Ereignisse (TEAEs) im Studienauge nach 96 Wochen

Tabelle 4-70: VIEW 1 - Behandlungsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 5% der Patienten in allen Behandlungsgruppen von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)

-> siehe Tabelle 6 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Tabelle 4-71: VIEW 2 - Behandlungsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 5% der Patienten in allen Behandlungsgruppen von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)

-> siehe Tabelle 7 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

VIEW 1-Studie

In der primären Studienphase (Woche 0-52) unterschied sich die Anzahl der Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten okularen UE im Studienauge zwischen den Behandlungsgruppen nicht (246 [80,9%] RQ4, 228 [75,0%] 2Q4, 226 [74,3%] 0,5Q4 und 238 [78,5] 2Q8), und es konnte keine Dosis-Wirkungsbeziehung beobachtet werden. Individuelle behandlungsbedingte okulare UEs im Studienauge traten zwischen den Behandlungsgruppen gleich häufig auf und stimmten im Allgemeinen mit dem Fortschreiten der Erkrankung oder den erwarteten unerwünschten Auswirkungen der Injektionsprozedur überein.

Die Analyse der Daten über die gesamte Studie zwischen Studienbeginn und Ende der explorativen Studienphase (1.020 Studienteilnehmer [84,0%] mit jeglichem okularem Ereignis im Studienauge) führte zu den gleichen Ergebnissen. Tabelle 4-70 fasst die behandlungsbedingten okularen UEs über 96 Wochen gemäß Preferred Term zusammen (mit einem Inzidenzschwellenwert von $\geq 5,0\%$ in allen Behandlungsgruppen). Generell unterschied sich das Ereignismuster bzw. die Verteilungshäufigkeit der behandlungsbedingten okularen UEs zwischen den Behandlungsgruppen nicht.

Fälle von Endophthalmitis (5 Patienten in der RQ4-Gruppe und 4 Patienten unter der Behandlung mit VEGF Trap-Eye) oder Uveitis (1 Patient in der 0,5Q4-Gruppe) traten selten auf.

Die Analyse der behandlungsbedingten okularen UEs im Studienauge während der explorativen Studienphase (Woche 52-96) ergab, dass die Häufigkeit und auch das Ereignismuster der erfassten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar waren. Hinsichtlich des günstigen in der primären Studienphase (Woche 0-52) beobachteten Sicherheitsprofils von VEGF Trap-Eye zeigten sich ebenfalls keine bedeutsamen Unterschiede.

VIEW 2-Studie

In der primären Studienphase (Woche 0-52) traten bei insgesamt 758 Patienten (63,0% der Studienteilnehmer) behandlungsbedingte okulare UEs im Studienauge auf. Generell unterschied sich die Anzahl der Patienten mit behandlungsbedingten okularen UEs im Studienauge nicht zwischen den Behandlungsgruppen (64,3% RQ4, 61,8% 2Q4, 61,3% 0,5Q4 und 64,5% 2Q8). In der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe lag die Häufigkeit bei 62,5%. Wie erwartet, handelte es sich bei den berichteten Ereignissen größtenteils um eine Kombination aus mit der Studienprozedur assoziierten Ereignissen und mit auf die zugrundeliegende Erkrankung assoziierten Ereignissen.

Tabelle 4-71 fasst die behandlungsbedingten okularen UEs im Studienauge über 96 Wochen gemäß Preferred Term zusammen (mit einem Inzidenzschwellenwert von $\geq 5,0\%$ in allen Behandlungsgruppen). Im Allgemeinen unterschied sich das Ereignismuster bzw. die Verteilungshäufigkeit der behandlungsbedingten okularen UEs nicht zwischen den Behandlungsgruppen.

Fälle von Endophthalmitis oder Uveitis traten weiterhin selten auf. Ereignisse, welche möglicherweise in Zusammenhang mit jeglichen Augeninfektionen oder entzündlichen Reaktionen standen, traten generell selten auf.

Die Analyse der behandlungsbedingten okularen UEs im Studienauge, welche im Verlauf der explorativen Studienphase (Woche 52-96) auftraten, sind im Folgenden dargestellt. Die Häufigkeit und das Ereignismuster der berichteten Ereignisse waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Bei der Betrachtung der Inzidenz und des Musters der berichteten Ereignisse zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zu dem günstigen, in der ersten Studienphase (Woche 0-52) dokumentierten Sicherheitsprofil von VEGF Trap-Eye.

Injektionsbedingte okulare behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) im Studienauge nach 96 Wochen

Tabelle 4-72: VIEW 1 - Injektionsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 2 Patienten in allen Behandlungsgruppen von Studienbeginn bis Woche 96 (SAF, PT)

-> siehe Tabelle 8 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Tabelle 4-73: VIEW 2 - Injektionsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 2 Patienten in allen Behandlungsgruppen von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)

-> siehe Tabelle 9 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

VIEW 1-Studie

Innerhalb der primären Studienphase (Woche 0-52) traten behandlungsbedingte okulare UEs im Studienauge, welche seitens des jeweiligen Prüfarztes auf die Injektionsprozedur zurückzuführen waren, in allen Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf, wobei derartige Ereignisse in der RQ4-Gruppe etwas häufiger auftraten (59,9%) als in den VEGF Trap-Eye-Gruppen (49,3% [2Q4], 49,7% [0,5Q4], 53,8% [2Q8]). Es konnte keine Dosisabhängigkeit beobachtet werden. Die Gesamthäufigkeit in der Gesamt-Studienpopulation (N=1.215) lag bei 53,2%.

Am Ende der explorativen Studienphase (Woche 52-96) war bei insgesamt 694 Patienten (57,1%) mindestens 1 injektionsbedingtes okulares UE im Studienauge aufgetreten. Die injektionsbedingten okularen UEs im Studienauge nach Preferred Term, die mehr als 1 Patienten in jeglichen Behandlungsgruppen betrafen, sind in Tabelle 4-72 zusammengefasst. Es traten keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Häufigkeit und des Ereignismusters injektionsbedingter UEs auf.

Das Ereignismuster der injektionsbedingten Ereignisse unterschied sich nicht zwischen der primären und explorativen Studienphase.

VIEW 2-Studie

In der primären Studienphase (Woche 0-52) traten injektionsbedingte okuläre UEs im Studienauge bei insgesamt 374 Patienten (31,1% aller Studienteilnehmer) auf, wobei die Häufigkeit in den Behandlungsgruppen von 29,3% (2Q8) bis 32,7% (2Q4) reichte. Die Ranibizumab-Gruppe und die gepoolte VEGF Trap-Eye-Gruppe waren mit einer Häufigkeit von 32,0% bzw. 30,8% vergleichbar.

Am Ende der explorativen Studienphase (Woche 52-96) hatte sich im Fall von insgesamt 423 Patienten (35,1%) mindestens 1 injektionsbedingtes okuläres UE im Studienauge ereignet. Die injektionsbedingten okulären UEs im Studienauge (PT), die mehr als 1 Patienten in jeglichen Behandlungsgruppen betrafen, sind in Tabelle 4-73 zusammengefasst. Es traten keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Häufigkeit und des Ereignismusters injektionsbedingter UEs auf.

Das Ereignismuster der injektionsbedingten Ereignisse unterschied sich nicht zwischen der primären und explorativen Studienphase.

Okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) im Studienauge nach 96 Wochen

Tabelle 4-74: VIEW 1 - behandlungsbedingte okuläre SUEs im Studienauge von Studienbeginn bis Woche 96 (SAF, PT)

-> siehe Tabelle 10 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Tabelle 4-75: VIEW 2 - behandlungsbedingte okuläre SUEs im Studienauge von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)

-> siehe Tabelle 11 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

VIEW 1-Studie

In der primären Studienphase war die Inzidenz okulärer SUEs im Studienauge (26 Patienten [2,1%]) zwischen der RQ4-Gruppe (10 Patienten [3,3%]) und den VEGF Trap-Eye-Gruppen (7 Pat. [2,3%] 2Q4, 6 Pat. [2,0%] 0,5Q4, und 3 Pat. [1,0%] 2Q8) vergleichbar. Die meisten berichteten SUEs waren der Injektionsprozedur oder dem Krankheitsverlauf zuzuschreiben. Die häufigsten SUEs im Studienauge waren „Endophthalmitis“, „verringerte Sehkraft“ und „Netzhautblutung“ und traten bei höchstens 3 Patienten (1,0%) pro Behandlungsgruppe auf. Sämtliche andere SUEs wurden bei höchstens 1 Patienten pro Behandlungsgruppe beobachtet.

Am Ende der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurden bei insgesamt 38 Patienten (3,1%) SUEs im Studienauge verzeichnet. Die Häufigkeiten der SUEs im Studienauge von Studienbeginn bis zum Ende der explorativen Studienphase (PT) sind in Tabelle 4-74 aufgeführt. Numerisch traten mehr okuläre SUEs im Studienauge bei den Patienten der RQ4-Gruppe auf (4,9% vs. 2,5% in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe). Die spezifischen

SUEs, welche zu diesem Ungleichgewicht beitrugen, waren „verringerte Sehkraft“ (1,3% vs. 0,4%) sowie „Endophthalmitis“ (1,6% vs. 0,4%). Insgesamt wurden im Lauf der explorativen Studienphase 3 zusätzliche Fälle von Endophthalmitis (n=2 in RQ4, n=1 in 0,5Q4) sowie 1 Fall von Pseudoendophthalmitis (n=1 in RQ4) berichtet. In der 2Q8-Gruppe trat in der VIEW 1-Studie nach 96 Wochen keine Endophthalmitis auf.

Generell waren viele der berichteten SUEs mit der Injektionsprozedur oder AMD-Erkrankung assoziiert. Aufgrund der geringen absoluten Fallzahlen wurden daher keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich Häufigkeiten oder Ereignismuster der berichteten okularen SUEs im Studienaue ermittelt.

Bei der Betrachtung der Inzidenz und des Musters der berichteten Ereignisse zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zu dem günstigen, in der ersten Studienphase (Woche 0-52) dokumentierten Sicherheitsprofil von VEGF Trap-Eye.

VIEW 2-Studie

In der ersten Studienphase (Woche 0-52) ereigneten sich bei insgesamt 29 Patienten (2,4% aller Studienteilnehmer) behandlungsbedingte okulare SUEs im Studienaue. Die Inzidenz lag zwischen 1,7% (0,5Q4) und 3,1% (RQ4), und in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe betrug die Inzidenz 2,2%.

Am Ende der explorativen Studienphase (Woche 52-96) waren im Fall von 53 Patienten (4,4%) okulare SUEs im Studienaue aufgetreten. Die Häufigkeiten okulärer SUEs im Studienaue zwischen Studienbeginn und dem Ende der explorativen Studienphase (PT) sind in Tabelle 4-75 aufgeführt. Viele dieser Ereignisse waren mit der Studienprozedur oder AMD-Erkrankung assoziiert. Hinsichtlich der Häufigkeit oder Muster der berichteten okularen SUEs im Studienaue wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen beobachtet.

Das häufigste okulare SUE im Studienaue war eine „verringerte Sehkraft“. Alle 11 Ereignisse (11 betroffene Patienten) erfüllten lediglich aufgrund der „medizinischen Relevanz“ die im Protokoll angegebene Definition für eine „schwerwiegende“ verringerte Sehkraft. Insgesamt war das Auftreten okulärer SUEs im Studienaue in den Behandlungsgruppen vergleichbar und entsprach den Erwartungen angesichts des zugrundeliegenden Krankheitsverlaufs. In der 2Q8-Gruppe trat in der VIEW 2-Studie nach 96 Wochen keine Endophthalmitis auf.

Die Inzidenz und das Muster der berichteten Ereignisse waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede zu dem günstigen in der primären Studienphase (Woche 0-52) dokumentierten Sicherheitsprofil von VEGF Trap-Eye.

Injektionsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) im Studienauge nach 96 Wochen

Tabelle 4-76: VIEW 1 - Injektionsbedingte okulare SUEs (TESAEs) im von Studienbeginn bis Woche 96 (SAF, SOC/PT)

-> siehe Tabelle 12 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Tabelle 4-77: VIEW 2 – Injektionsbedingte okulare SUEs (TESAEs) im Studienauge von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, SOC)

-> siehe Tabelle 13 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

VIEW 1-Studie

Während der primären Studienphase (Woche 0-52; d. h. unter einem definierten Dosisregime mit Verum- oder Scheininjektionen [in 2Q8] alle 4 Wochen) wurden bei insgesamt 8 Patienten (0,7%) behandlungsbedingte, in Zusammenhang mit der Injektion stehende okulare SUEs im Studienauge verzeichnet. Unter diesen waren 6 Fälle von Endophthalmitis (je 3 Patienten in der RQ4- und 2Q4-Gruppe).

In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) verzeichneten weitere 4 Patienten (0,4%) injektionsbedingte okulare SUEs im Studienauge (3 Endophthalmitis-Fälle [n=2 in RQ4, n=1 in 0,5Q4] sowie 1 Fall vorübergehender Erblindung [in RQ4]). In der 2Q8-Gruppe trat in der VIEW 1-Studie nach 96 Wochen keine Endophthalmitis auf.

Kumuliert betrachtet verzeichneten 12 Patienten (1,0%) behandlungsbedingte, in Zusammenhang mit der Injektion aufgetretene okulare SUEs im Studienauge während des gesamten Studienverlaufs von Studienbeginn an bis Woche 96 (siehe Tabelle 4-76).

VIEW 2-Studie

Während der primären Studienphase (Woche 0-52; d. h. unter einem definierten Dosisregime mit Verum- oder Scheininjektionen [in 2Q8] alle 4 Wochen) wurden insgesamt bei 7 Patienten (0,6%) behandlungsbedingte, in Zusammenhang mit der Injektion stehende okulare SUEs dokumentiert. In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) verzeichneten weitere 5 Patienten (0,4%) injektionsbedingte okulare SUEs im Studienauge.

Insgesamt traten bei 12 Patienten (1,0%) behandlungsbedingte, in Zusammenhang mit der Injektion stehende okulare SUEs im Studienauge während des gesamten Studienverlaufs von Studienbeginn an bis Woche 96 auf (siehe Tabelle 4-77). Diese Ereignisse ereigneten sich bei 4 Patienten (1,4%) unter der Behandlung mit Ranibizumab, bei 4 Patienten (1,3%) in der 2Q4-Gruppe, bei 1 Patient (0,3%) in der 0,5Q4-Gruppe sowie bei 3 Patienten (1,0%) in der 2Q8-Gruppe. Die Häufigkeit in den gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppen betrug 0,9%. Die injektionsbedingten okularen schwerwiegenden Ereignisse im Rahmen der gesamten Studie sind in Tabelle 4-77 zusammengefasst. In der 2Q8-Gruppe trat in der VIEW 2-Studie nach 96 Wochen keine Endophthalmitis auf.

4.3.1.3.1.8.5 Anzahl an Injektionen pro Patient

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt Anzahl an Injektionen pro Patient in Woche 52/96

Studie	Operationalisierung
VIEW 1	Anzahl an Injektionen pro Patient in Woche 52/96 Die Anzahl Injektionen (mit und ohne Scheininjektionen) pro Patient wurde über die Studiendauer von 52 Wochen sowie 96 Wochen summiert.
VIEW 2	Anzahl an Injektionen pro Patient in Woche 52/96 Die Anzahl Injektionen (mit und ohne Scheininjektionen) pro Patient wurde über die Studiendauer von 52 Wochen sowie 96 Wochen summiert.

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 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt zur Wiederbehandlung 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Anzahl an Injektionen pro Patient in Woche 52/96						
VIEW 1	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
VIEW 2	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Anzahl an Injektionen pro Patient in Woche 52/96

VIEW 1-Studie

Aufgrund der in der VIEW 1-Studie (# VGFT-OD-0605) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Alle o. g. zusätzlichen Endpunkte wurden verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieser Endpunkte. Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte wird demzufolge als niedrig eingestuft.

VIEW 2-Studie

Aufgrund der in der VIEW 2-Studie (# 311523) adäquat erzeugten Randomisierungssequenz, einer rein zufällig erfolgten Gruppenzuteilung, der erfolgten Verblindung von Patienten und Behandlern, dem Fehlen von Hinweisen auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstiger endpunktübergreifender Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet.

Alle o. g. zusätzlichen Endpunkte wurden verblindet erhoben, das ITT-Prinzip entsprechend angemessen umgesetzt, und es findet sich keine von der Planung abweichende selektive Darstellung der Ergebnisse dieser Endpunkte. Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte wird demzufolge als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt (Anzahl an Injektionen pro Patient) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

VIEW 1

Die mittlere Zahl aktiver Injektionen (ausgenommen Scheininjektionen) pro Patient war zwischen den monatlichen Dosierungsregimes ähnlich: 12,1 Injektionen in der RQ4-, 12,5 Injektionen in der 2Q4- und 12,1 Injektionen in der 0,5Q4-Gruppe sowie etwa halb so hoch im zweimonatigen Dosierungsregime: 7,5 Injektionen in der 2Q8-Gruppe (s. Tabelle 4-80).

Tabelle 4-80: VIEW 1 - Anzahl Injektionen zwischen Studienbeginn und Woche 52 (primäre Studienphase), ausgenommen Scheininjektionen (SAF)

Anzahl Injektionen zw. Studienbeginn und Woche 52 [n(%)]	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye		
	0,5Q4 (N=304)	2Q4 (N=304)	0,5Q4 (N=304)	2Q8 (N=303)
1	3 (1,0)	0	4 (1,3)	2 (0,7)
2	0	0	4 (1,3)	1 (0,3)
3	3 (1,0)	1 (0,3)	2 (0,7)	3 (1,0)
4	3 (1,0)	0	1 (0,3)	9 (3,0)
5	0	1 (0,3)	2 (0,7)	9 (3,0)
6	5 (1,6)	1 (0,3)	0	9 (3,0)
7	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,7)	32 (10,6)
8	3 (1,0)	3 (1,0)	1 (0,3)	236 (77,9)
9	4 (1,3)	0	5 (1,6)	2 (0,7)
10	4 (1,3)	6 (2,0)	7 (2,3)	0
11	15 (4,9)	17 (5,6)	14 (4,6)	0
12	60 (19,7)	51 (16,8)	59 (19,4)	0
13	203 (66,8)	223 (73,4)	203 (66,8)	0
Mittelwert (SD)	12,1 (2)	12,5 (1)	12,1 (2)	7,5 (1)
Median	13,0	13,0	13,0	8,0
Min-Max	1-13	3-13	1-13	1-9

Min-Max=Minimum – Maximum; SD=Standardabweichung

Anzahl verabreichter Injektionen über den kompletten Studienzeitraum

Die mittlere Gesamtzahl an Injektionen (ausgenommen der Scheininjektionen der ersten Studienphase in der Gruppe 2Q8), die in der gesamten Studiendauer zwischen Studienbeginn und Woche 96 (Sicherheits-Analyse [bzw. Daten]-Set) erfolgten, betrug $16,1 \pm 3,8$ Injektionen in der RQ4-Gruppe, $16,3 \pm 2,6$ Injektionen in der 2Q4-Gruppe, $16,1 \pm 4,0$ Injektionen in der 0,5Q4-Gruppe und $11,3 \pm 2,9$ Injektionen in der 2Q8-Gruppe (s. Tabelle 4-81).

Tabelle 4-81 zeigt, dass die Anzahl aktiver Injektionen innerhalb von 96 Wochen in der 2Q8-Gruppe deutlich geringer war (Median 11 Injektionen) als in den anderen Behandlungsarmen, in denen die Patienten im Median 16 Injektionen erhielten.

Tabelle 4-81: VIEW 1 - Anzahl Injektionen zwischen Studienbeginn und Woche 96, ausgenommen Scheininjektionen (SAF)

Anzahl Injektionen zw. Studienbeginn und Woche 96 [n(%)]	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye		
	0,5Q4 (N=304)	2Q4 (N=304)	0,5Q4 (N=304)	2Q8 (N=303)
1	3 (1,0)	0 (0,0)	4 (1,3)	2 (0,7)
2	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,3)	0 (0,0)
3	3 (1,0)	1 (0,3)	2 (0,7)	4 (1,3)
4	3 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	8 (2,6)
5	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,7)	9 (3,0)
6	3 (1,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	4 (1,3)
7	1 (0,3)	2 (0,7)	2 (0,7)	5 (1,7)
8	4 (1,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	4 (1,3)
9	3 (1,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	5 (1,7)
10	0 (0,0)	3 (1,0)	4 (1,3)	18 (5,9)
11	1 (0,3)	4 (1,3)	5 (1,6)	102 (33,7)
12	4 (1,3)	3 (1,0)	3 (1,0)	60 (19,8)
13	7 (2,3)	7 (2,3)	6 (2,0)	41 (13,5)
14	10 (3,3)	11 (3,6)	12 (3,9)	17 (5,6)
15	36 (11,8)	38 (12,5)	28 (9,2)	9 (3,0)
16	98 (32,2)	110 (36,2)	97 (31,9)	7 (2,3)
17	44 (14,5)	61 (20,1)	44 (14,5)	2 (0,7)
18	28 (9,2)	23 (7,6)	25 (8,2)	2 (0,7)
19	19 (6,3)	12 (3,9)	20 (6,6)	4 (1,3)
20	9 (3,0)	11 (3,6)	12 (3,9)	0 (0,0)
21	9 (3,0)	6 (2,0)	10 (3,3)	0 (0,0)
22	6 (2,0)	4 (1,3)	7 (2,3)	0 (0,0)
23	6 (2,0)	1 (0,3)	6 (2,0)	0 (0,0)
24	6 (2,0)	4 (1,3)	6 (2,0)	0 (0,0)
Mittelwert (SD)	16,1 (3,78)	16,3 (2,59)	16,1 (4,03)	11,3 (2,89)
Median	16,0	16,0	16,0	11,0
Min-Max	1-24	3-24	1-24	1-19

Min-Max=Minimum – Maximum; SD=Standardabweichung

VIEW 2

In der Zeit zwischen Woche 0 und 52 erhielten etwa 80% der Patienten in allen Behandlungsgruppen jede der geplanten 13 Injektionen (inklusive Scheininjektionen), mehr als 90% in jeder Gruppe erhielten mindestens 9 Injektionen.

Unter Ausschluss der Scheininjektionen betrug die Gesamtzahl der Injektionen 13.344 (3.616 Injektionen innerhalb der Ranibizumabgruppe und 9.728 in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe). Ausgenommen Scheininjektionen erhielten 78,2% der Patienten sämtliche der 8 geplanten Injektionen, 11,7% erhielten 7 Injektionen und ein Patient (0,3%) erhielt 9 Injektionen. Die übrigen Patienten in dieser Gruppe erhielten weniger als 7 Injektionen. Die mittlere Zahl aktiver Injektionen in dieser Gruppe betrug $7,7 \pm 0,8$ (s. Tabelle 4-82).

Tabelle 4-82: VIEW 2 - Anzahl Injektionen zwischen Studienbeginn und Woche 52 (primäre Studienphase), ausgenommen Scheininjektionen (SAF)

Anzahl Injektionen zw. Studienbeginn und Woche 52 [n(%)]	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye		
	0,5Q4 (N=291)	2Q4 (N=309)	0,5Q4 (N=297)	2Q8 (N=307)
1	1 (0,3)	3 (1,0)	1 (0,3)	3 (1,0)
2	2 (0,7)	1 (0,3)	3 (1,0)	3 (1,0)
3	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)	3 (1,0)
4	1 (0,3)	4 (1,3)	4 (1,3)	6 (2,0)
5	2 (0,7)	2 (0,6)	2 (0,7)	6 (2,0)
6	1 (0,3)	2 (0,6)	2 (0,7)	9 (2,9)
7	2 (0,7)	4 (1,3)	1 (0,3)	36 (11,7)
8	1 (0,3)	4 (1,3)	3 (1,0)	240 (78,2)
9	4 (1,4)	2 (0,6)	3 (1,0)	1 (0,3)
10	4 (1,4)	3 (1,0)	1 (0,3)	0
11	8 (2,7)	10 (3,2)	8 (2,7)	0
12	30 (10,3)	35 (11,3)	35 (11,8)	0
13	234 (80,4)	237 (76,7)	233 (78,5)	0
Mittelwert (SD)	12,7 (1,1)	12,6 (1,3)	12,6 (1,2)	7,7 (0,8)
Median	13,0	13,0	13,0	8,0
Min-Max	1-13	1-13	1-13	1-9

Min-Max=Minimum – Maximum; SD=Standardabweichung

Anzahl verabreichter Injektionen über den kompletten Studienzeitraum

Die mittlere Gesamtzahl an Injektionen (ausgenommen der Scheininjektionen der ersten Studienphase in der Gruppe 2Q8), die in der gesamten Studiendauer zwischen Studienbeginn und Woche 96/100 (Sicherheits-Analyse [bzw. Daten]-Set) erfolgten, betrug $16,8 \pm 3,7$ Injektionen in der RQ4-Gruppe, $15,7 \pm 3,7$ Injektionen in der 2Q4-Gruppe, $16,3 \pm 3,9$ Injektionen in der 0,5Q4-Gruppe und $11,1 \pm 2,8$ Injektionen in der 2Q8-Gruppe (s. Tabelle 4-83).

Tabelle 4-83: VIEW 2 - Anzahl Injektionen zwischen Studienbeginn und Woche 96/100, ausgenommen Scheininjektionen (SAF)

Anzahl Injektionen zw. Studienbeginn und Woche 96/100 [n(%)]	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye	
	0,5Q4 (N=291)	2Q4 (N=309)	0,5Q4 (N=297)	2Q8 (N=307)
1	1 (0,3)	3 (1,0)	1 (0,3)	3 (1,0)
2	2 (0,7)	1 (0,3)	3 (1,0)	3 (1,0)
3	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)	3 (1,0)
4	1 (0,3)	4 (1,3)	4 (1,3)	6 (2,0)
5	2 (0,7)	2 (0,6)	2 (0,7)	5 (1,6)
6	1 (0,3)	2 (0,6)	2 (0,7)	2 (0,7)
7	2 (0,7)	4 (1,3)	1 (0,3)	4 (1,3)
8	1 (0,3)	4 (1,3)	3 (1,0)	9 (2,9)
9	4 (1,4)	2 (0,6)	2 (0,7)	7 (2,3)
10	2 (0,7)	1 (0,3)	1 (0,3)	23 (7,5)
11	1 (0,3)	4 (1,3)	2 (0,7)	124 (40,4)
12	5 (1,7)	4 (1,3)	4 (1,3)	59 (19,2)
13	2 (0,7)	6 (1,9)	6 (2,0)	23 (7,5)
14	6 (2,1)	9 (2,9)	9 (3,0)	10 (3,3)
15	18 (6,2)	19 (6,1)	22 (7,4)	11 (3,6)
16	92 (31,6)	141 (45,6)	104 (35,0)	7 (2,3)
17	44 (15,1)	49 (15,9)	43 (14,5)	1 (0,3)
18	34 (11,7)	20 (6,5)	29 (9,8)	3 (1,0)
19	19 (6,5)	8 (2,6)	18 (6,1)	4 (1,3)
20	13 (4,5)	5 (1,6)	9 (3,0)	0 (0,0)
21	17 (5,8)	6 (1,9)	5 (1,7)	0 (0,0)
22	9 (3,1)	4 (1,3)	9 (3,0)	0 (0,0)
23	3 (1,0)	5 (1,6)	6 (2,0)	0 (0,0)
24	11 (3,8)	4 (1,3)	11 (3,7)	0 (0,0)
Mittelwert (SD)	16,8 (3,7)	15,7 (3,7)	16,3 (3,9)	11,1 (2,8)
Median	17,0	16,0	16,0	11,0
Min-Max	1-24	1-24	1-24	1-19

Min-Max=Minimum – Maximum; SD=Standardabweichung

Tabelle 4-83 zeigt, dass die Anzahl aktiver Injektionen innerhalb des Behandlungszeitraums in der 2Q8-Gruppe geringer war (Median 11 Injektionen) als in den anderen Behandlungsarmen, in denen die Patienten im Median 16 Injektionen (in den anderen VEGF Trap-Eye-Gruppen) oder sogar 17 Injektionen (RQ4) erhielten. Zudem war die mittlere Anzahl an Injektionen in der 2Q4-Gruppe geringfügig kleiner als in der 0,5Q4-Gruppe ($15,7 \pm 3,7$ vs. $16,3 \pm 3,9$ Injektionen).

4.3.1.3.1.9 Meta-Analyse - Integrierte Analyse der Studien VIEW 1 und 2

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 Zulassungsstudien VIEW 1 und 2 wurde eine integrierte Analyse (Meta-Analyse) anhand des gepoolten Datensets aus den beiden Studien durchgeführt.

Die integrierten Wirksamkeitsanalysen für den primären und die sekundären Endpunkte wurden anhand der FAS-Population von Studienbeginn bis Woche 52 (primäre Studienphase) und Woche 96 (explorative Studienphase) durchgeführt (39).

Die Darstellung dieser Ergebnisse mittels Forest-Plots erfolgen in den Tabellen 27-32 im Tabellenband zu den unveröffentlichten Daten (37).

4.3.1.3.1.9.1 Ergebnisse der integrierten Analysen für Woche 52**Ergebnisse zum primären Endpunkt: Anteil Patienten mit Visuserhalt in Woche 52**

Tabelle 4-84: Integrierte Analyse - Anteil Patienten mit Visuserhalt nach 52 Wochen (LOCF, FAS)

	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye		
	0,5Q4	2Q4	0,5Q4	2Q8
VIEW 1				
N	304	304	301	301
Patienten mit Erhalt der Sehkraft in Woche 52 (n [%])	285 (93,8)	289 (95,1)	286 (95,0)	284 (94,4)
Unterschied (95,1% KI)	-	-1,3 (-5,0; 2,4)	-1,3 (-4,9; 2,4)	-0,6 (-4,4; 3,2)
VIEW 2				
N	291	309	296	306
Patienten mit Erhalt der Sehkraft in Woche 52 (n [%])	276 (94,85)	292 (94,50)	282 (95,27)	292 (95,42)
Unterschied (95% KI) ^a		0,35 (-3,25; 3,94)	-0,42 (-3,93; 3,08)	-0,58 (-4,03; 2,88)
Integrierte Analyse				
N	595	613	597	607
Patienten mit Erhalt der Sehkraft in Woche 52 (n [%])	561 (94,29)	581 (94,78)	568 (95,14)	576 (94,89)
Unterschied (95% KI) ^a		-0,5 (-3,1; 2,1)	-0,9 (-3,4; 1,7)	-0,6 (-3,2; 2,0)

a: *Mantel-Haenszel*-Schätzer für den Unterschied von Ranibizumab minus VEGF Trap-Eye (negative Werte sind zugunsten von VEGF Trap-Eye); KI=nach Studie adjustiertes *Cochran-Mantel-Haenszel*-Konfidenzintervall

In den Phase III-Zulassungsstudien war der Anteil Patienten mit Visuserhalt nach 52 Wochen (d. h. mit einem Verlust von weniger als 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel im Vergleich zum Anfangswert) innerhalb des FAS die primäre Wirksamkeitsvariable. Sowohl die Einzelergebnisse beider Zulassungsstudien (VIEW 1 und VIEW 2) als auch die Ergebnisse der gepoolten Studiendaten aus der vorgegebenen integrierten Analyse waren konsistent und zeigten, dass sämtliche untersuchten monatlich verabreichten VEGF Trap-Eye-Dosierungen gegenüber 0,5mg Ranibizumab bezüglich der Prävention eines moderaten Visusverlusts nicht unterlegen waren (siehe Tabelle 4-84). In keiner der beiden Zulassungsstudien wurde die vorgegebene Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 10% überschritten. Ferner betrug in beiden Studien die Obergrenze des Konfidenzintervalls für den Unterschied zwischen den Behandlungen in allen Vergleichen 3,1%.

Auch für die Nicht-Unterlegenheit im Rahmen der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien wurde eine Obergrenze für das 95%-ige Konfidenzintervall des Unterschieds zwischen den Behandlungen von weniger als 10% als Voraussetzung definiert.

Die ermittelten Obergrenzen der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien betragen jeweils 1,7%, 0,9% und 1,7% für den Vergleich von RQ4 versus 2Q4, 0,5Q4 und 2Q8. Diese Daten untermauern nicht nur die Nicht-Unterlegenheit, sondern auch eine äquivalente klinische Wirksamkeit von VEGF Trap-Eye und Ranibizumab. Sowohl in den Einzelstudien als auch in der integrierten Analyse erfüllten 94% der Patienten aus allen Behandlungsarmen die Definition des Visuserhalts in Woche 52. Am bedeutsamsten ist vor allem, dass die Verabreichung von VEGF Trap-Eye im 2-monatigen Intervall (nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand) bezüglich des primären Endpunkts genauso wirksam ist, wie Ranibizumab monatlich verabreicht. Dies traf sowohl für die Ergebnisse der Einzelstudien als auch für die Analyse der gepoolten Daten der integrierten Analyse zu.

Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten in Woche 52

Änderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel (sek. EP 1) in Woche 52

Tabelle 4-85: Integrierte Analyse - Änderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel (LOCF, FAS)

	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye		
	0,5Q4 (N=595)	2Q4 (N=613)	0,5Q4 (N=597)	2Q8 (N=607)
Anfangswerte				
n	595	613	597	607
Mittelwert (SD)	53,9 (13,4)	54,0 (13,6)	53,6 (13,8)	53,6 (13,5)
Werte in Woche 52				
n	595	613	597	607
Mittelwert (SD)	62,6 (17,2)	63,2 (17,5)	61,9 (17,1)	62,0 (17,3)
Änderung Anfangswert vs. Woche 52				
n	595	613	597	607
Mittelwert (SD)	8,7 (14,4)	9,3 (13,3)	8,3 (13,8)	8,4 (14,7)
Punktschätzer für den Unterschied (95% KI) ^a		0,60 (-0,94; 2,14)	-0,43 (-1,99; 1,12)	-0,32 (-1,87; 1,23)
p-Wert vs. RQ4 ^b		0,45	0,59	0,69

a: Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab mittels *Least-Square*-Mittelwerte. Positive Werte bezeichnen Ergebnisse zugunsten von VEGF Trap-Eye. KI=Konfidenzintervall, berechnet mittels Normalapproximation

b: ANCOVA, Haupteffektmodell mittels *Least-Square*-Mittelwerte

In der VIEW 1-Studie stellte sich heraus, dass VEGF Trap-Eye 2Q4 Ranibizumab statistisch überlegen war, während sich die anderen VEGF Trap-Eye-Gruppen nicht von Ranibizumab unterschieden. In der VIEW 2-Studie entsprachen sämtliche VEGF Trap-Eye-Dosierungsgruppen der Gruppe mit monatlicher Gabe von 0,5mg Ranibizumab. Die Daten aus der zuvor festgelegten integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien waren diesbezüglich konsistent und zeigten ebenso keine relevanten Unterschiede zwischen den untersuchten VEGF Trap-Eye-Dosierungen und Ranibizumab mit monatlicher Gabe von 0,5mg.

Sowohl in den Zulassungsstudien (VIEW 1 und 2) als auch in der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien zeigte sich eine Verbesserung der BCVA in allen Behandlungsgruppen innerhalb der ersten Woche. Im Fall beider Zulassungsstudien wurde in Woche 52 im Mittel (\pm SD) eine Änderung der BCVA zwischen $6,9 \pm 13,4$ Buchstaben (0,5Q4) bis $10,9 \pm 13,8$ Buchstaben (2Q4) in VIEW 1 beobachtet, sowie zwischen $7,6 \pm 12,6$ Buchstaben (2Q4) und $9,7 \pm 14,1$ Buchstaben (0,5Q4) in VIEW 2 (siehe Tabelle 4-23). Bis Woche 8 erhielten die Patienten der 2Q4- und 2Q8-Gruppen in den Zulassungsstudien identische Behandlungen (d. h. 2mg VEGF Trap-Eye-Injektionen im monatlichen Intervall über 3 Monate). Zu diesem Zeitpunkt zeigten diese Behandlungsgruppen ähnliche Ergebnisse (d. h. eine Änderung von etwa 1 Buchstaben) bezüglich der mittleren Änderung (\pm Standardabweichung) der ETDRS-Buchstabenwerte sowohl in VIEW 1 (2Q4: $8,7 \pm 10,5$ Buchstaben, 2Q8: $7,5 \pm 11,8$ Buchstaben, siehe Tabelle 4-54), als auch in VIEW 2 (2Q4: $5,9 \pm 9,2$ Buchstaben, 2Q8: $7,2 \pm 11,1$ Buchstaben, siehe Tabelle 4-55).

Die Ergebnisse der zuvor festgelegten integrierten Analyse (gepoolte Daten aus VIEW 1 und 2) zeigten zudem, dass die Patienten aller Behandlungsgruppen innerhalb von Woche 1 eine im Behandlungsverlauf persistente Verbesserung der ETDRS-Buchstabenwerte verzeichneten (siehe Abbildung 4-14). Im Rahmen der integrierten Analyse reichte der Unterschied des Mittelwerts (\pm SD) in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert (für das FAS) von $8,3 \pm 13,8$ in der VEGF Trap-Eye-Gruppe mit der geringsten Dosierung (0,5Q4) bis $9,3 \pm 13,3$ in der 2Q4-Gruppe. Insgesamt zeigten sich in der integrierten Analyse bezüglich der Änderung zwischen den Anfangswerten und Woche 52 keine erkennbaren Unterschiede zwischen der Ranibizumab-Gruppe und den VEGF Trap-Eye-Gruppen (siehe Tabelle 4-85). Besonderes Interesse gilt der Beobachtung, dass die mittlere Veränderung (\pm SD) der ETDRS-Buchstabenwerte zwischen der RQ4- und 2Q8-Gruppe praktisch identisch war (R2Q4: $8,7 \pm 14,4$ Buchstaben, 2Q8: $8,4 \pm 14,7$ Buchstaben), obwohl die Patienten der 2Q8-Gruppe nach 52 Wochen weniger oft behandelt worden waren (mittlere Zahl Injektionen [\pm SD] von $12,3 \pm 1,9$) als diejenigen der RQ4-Gruppe ($7,6 \pm 1,1$ Injektionen).

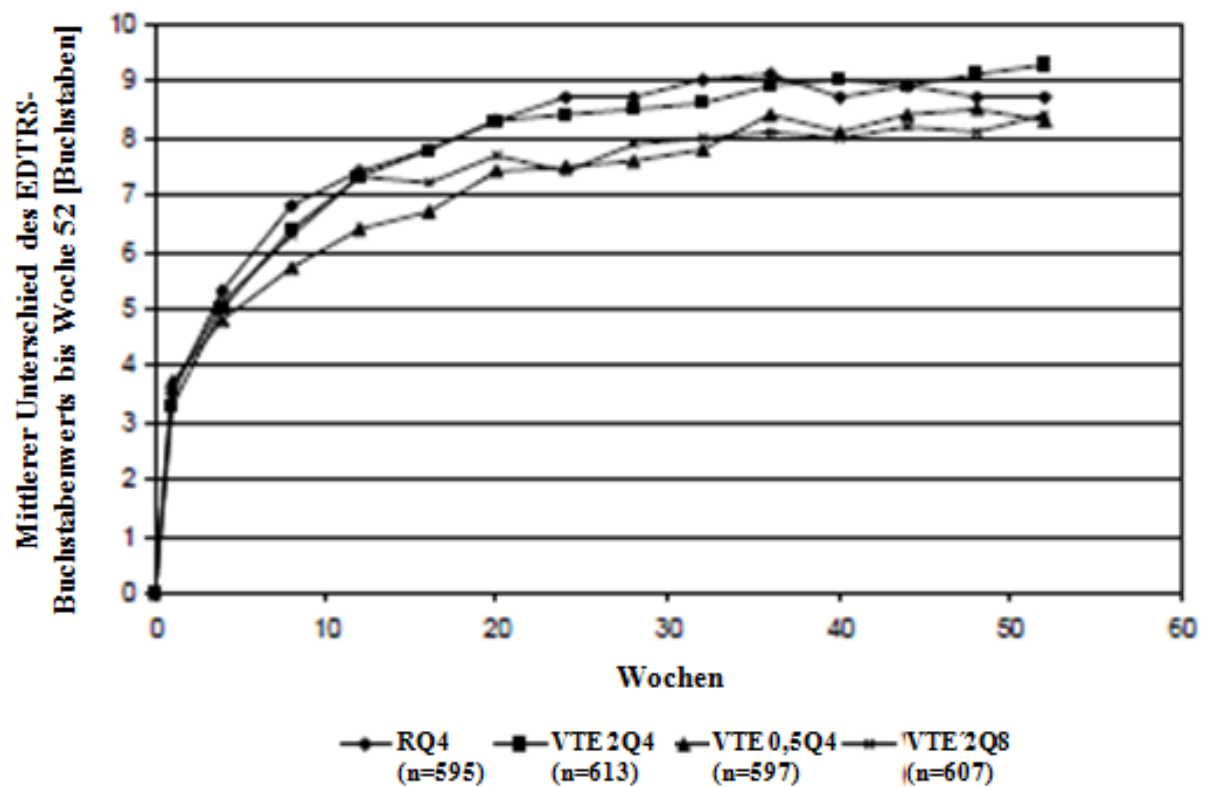


Abbildung 4-14: Integrierte Analyse - Mittlere Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 52 (LOCF; FAS)

Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel (sek. EP 2) in Woche 52Tabelle 4-86: Integrierte Analyse - Anteil an Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel im Studienauge nach 52 Wochen (LOCF; FAS)

	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye	
	0,5Q4	2Q4	0,5Q4	2Q8
VIEW 1				
N	304	304	301	301
Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben nach 52 Wochen (n [%])	94 (30,9)	114 (37,5)	75 (24,9)	92 (30,6)
Unterschied (%) ^a (95,1% KI)	-	6,6 (-1,0; 14,1)	-6,0 (-13,2; 1,2)	-0,4 (-7,7; 7,0)
VIEW 2				
N	291	309	296	306
Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben nach 52 Wochen (n [%])	99 (34,02)	91 (29,45)	103 (34,80)	96 (31,37)
Unterschied (%) ^a (95% KI)	-	-4,57 (-12,02; 2,88)	0,78 (-6,91; 8,46)	-2,65 (-10,18; 4,88)
Integrierte Analyse				
N	595	613	597	607
Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben nach 52 Wochen (n [%])	193 (32,44%)	205 (33,44%)	178 (29,82%)	188 (30,97%)
Unterschied (%) ^a (95% KI) ^a	-	1,0 (-4,3; 6,3)	-2,7 (-7,9; 2,6)	-1,5 (-6,8; 3,8)

a: *Mantel-Haenszel*-Schätzer für den Unterschied von Ranibizumab minus VEGF Trap-Eye (negative Werte sind zugunsten von VEGF Trap-Eye); KI = nach Studie adjustiertes *Cochran-Mantel-Haenszel*-Konfidenzintervall

Die Anteile der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel aus den Zulassungsstudien (VIEW 1 und 2) waren zwischen den Behandlungsgruppen und zwischen den Studien konsistent. In der VIEW 1-Studie reichten die Patientenanteile von 24,9% (0,5Q4) bis 37,5% (2Q4, siehe Tabelle 4-86) im Vergleich zu 29,5% (2Q4) bis 34,8% (0,5Q4) in der VIEW 2-Studie (siehe Tabelle 4-86). In allen Fällen schloss das KI des Unterschieds innerhalb der VEGF Trap-Eye-Gruppen und der Ranibizumab-Gruppe (95,1% in VIEW 1 und 95% in VIEW 2) Null mit ein, so dass in den Zulassungsstudien keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar waren.

Die integrierte Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien lieferte ähnliche Ergebnisse. In dieser wurde in Woche 52 bei etwa 30% der Patienten pro Behandlungsgruppe ein Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel verzeichnet. Auch in der integrierten Analyse wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Dies bedeutet, dass die reduzierte Dosierungshäufigkeit in der 2Q8-Gruppe dieselbe Wirksamkeit wie das wirksamste Ranibizumab-Anwendungsschema vermittelt, nämlich eine Dosierung von 0,5mg Ranibizumab auf monatlicher Basis. In diesen beiden Behandlungsgruppen betragen die Patientenanteile mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel jeweils 30,97% und 32,44% (Differenz: 1,5%; 95%-iges KI: -6,8 bis 3,8).

Änderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen (sek. EP 3) in Woche 52

Tabelle 4-87: Integrierte Analyse – Absolute mittlere Änderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen zwischen Anfangswert und Woche 52 (LOCF; FAS)

	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye	
	0,5Q4	2Q4	0,5Q4	2Q8
VIEW 1				
N	300	298	289	292
Gesamtsumme nach 52 Wochen Mittelwert (SD)	4,9 (14,01)	6,7 (13,50)	4,5 (11,87)	5,1 (14,74)
VIEW 2				
N	287	304	290	299
Gesamtsumme nach 52 Wochen Mittelwert (SD)	6,3 (14,8)	4,5 (15,0)	5,1 (13,7)	4,9 (14,7)
Integrierte Analyse				
N	587	602	579	591
Gesamtsumme nach 52 Wochen Mittelwert (SD)	5,19 (13,98)	5,19 (13,93)	4,38 (12,52)	4,58 (14,31)

Tabelle 4-87 zeigt die absolute mittlere Änderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen aus den Zulassungsstudien (VIEW 1 und 2) sowie aus der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien.

In den beiden Studien VIEW 1 und 2 wurde in Woche 52 in allen Behandlungsgruppen eine klinisch relevante Verbesserung der mittleren Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen verzeichnet (siehe Tabelle 4-87). Diese Verbesserung reichte abhängig von der Behandlungsgruppe im Mittel (\pm SD) von 4,5 (\pm 11,87) bis 6,7 (\pm 13,50) Punkten in VIEW 1 sowie von 4,5 (\pm 15,0) bis 6,3 (\pm 14,8) Punkten in VIEW 2. Demnach waren insgesamt in allen Behandlungsgruppen der beiden Zulassungsstudien (VIEW 1 und 2) klinisch bedeutsame Verbesserungen der mittels der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25 ermittelten, visusabhängigen Lebensqualität (QoL) beobachtbar.

Diese Ergebnisse spiegelten sich ebenso in der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den VIEW-Zulassungsstudien wieder. Bei sämtlichen Behandlungsgruppen zeigte sich bei jeder Auswertung (in den Wochen 12, 24, 36 und 52) eine Verbesserung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen. Die mittleren Gesamtsummen unterschieden sich in Woche 52 nicht zwischen den Behandlungsgruppen. Im Vergleich zu den übrigen Behandlungsgruppen (0,5Q4: +4,38 Punkte, 2Q8: +4,58 Punkte) wurde die numerisch größte Änderung für die RQ4- und 2Q4-Gruppen beobachtet (+5,19 im FAS).

Veränderung der CNV-Fläche (sek. EP 4) in Woche 52

Tabelle 4-88: Integrierte Analyse – Veränderung der CNV-Fläche (mm²) in Woche 52 gegenüber dem Anfangswert (LOCF; FAS)

	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye		
	0,5Q4	2Q4	0,5Q4	2Q8
Anfangswert				
N	589	610	596	605
Mittelwert [mm ²] (SD)	7,05 (5,3)	7,43 (5,5)	7,09 (4,9)	7,16 (5,4)
Wert in Woche 52				
N	570	593	575	576
Mittelwert [mm ²] (SD)	2,70 (4,6)	2,14 (4,6)	3,22 (5,4)	2,86 (5,0)
Änderung in Woche 52 vs. Anfangswert				
N	566	590	574	575
Mittelwert [mm ²] (SD)	-4,21 (5,7)	-5,30 (5,8)	-3,86 (5,7)	-4,28 (6,0)
Punktschätzer für den Unterschied [mm ²] (95% KI) ^a		-0,74 (-1,27; -0,21)	0,45 (-0,08; 0,99)	0,08 (-0,46; 0,61)
p-Wert vs. RQ4 ^b		<0,01	0,10	0,78

a: Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab mittels Least-Square-Mittelwerte. Positive Werte bezeichnen Ergebnisse zugunsten von VEGF Trap-Eye. KI = Konfidenzintervall, berechnet mittels Normalenapproximation

b: ANCOVA, Haupteffektmodell mittels Least-Square-Mittelwerte

Die Gesamtergebnisse bezüglich der Veränderung der CNV-Fläche waren zwischen den beiden Zulassungsstudien (VIEW 1 und 2) konsistent: Die mittlere CNV-Fläche nahm bis zum Endpunkt in Woche 52 in allen Behandlungsgruppen ohne einen relevanten Unterschied zwischen den Gruppen ab.

Die Ergebnisse der integrierten Analyse waren mit denjenigen aus den beiden Einzelstudien (VIEW 1 und 2) konsistent. In allen Gruppen war im Mittel eine Abnahme der CNV-Fläche sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 ersichtlich. In Woche 52 war der Unterschied zwischen der Ranibizumab- und 2Q4-Gruppe nominal signifikant zugunsten der 2Q4-Gruppe (siehe Tabelle 4-88). Anzumerken ist, dass zwischen der Gruppe mit monatlicher Gabe von Ranibizumab und der mit einer Dosierung von 2mg VEGF Trap-Eye alle zwei Monate kein Unterschied ermittelt wurde.

4.3.1.3.1.9.2 Ergebnisse der integrierten Analysen für Woche 96

Ergebnisse zum explorativen Endpunkt: Anteil Patienten mit Visuserhalt in Woche 96

Tabelle 4-89: Integrierte Analyse – Anteil an Patienten mit Visuserhalt in Woche 96/100 aus den Studien VIEW 1 und 2 (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye	
	0,5Q4 (N=595)	2Q4 (N=613)	0,5Q4 (N=597)	2Q8 (N=607)
Patienten mit Erhalt der Sehkraft in Woche 96 (n [%]) ^[1]	545 (91,6)	565 (92,2)	546 (91,5)	561 (92,4)
Unterschied (%) (95% KI) ^[2]		-0,6 (-3,6; 2,5)	0,2 (-3,0; 3,3)	-0,8 (-3,8; 2,3)
P-Wert (<i>Breslow-Day-Test</i>) ^[3]		0,08	0,79	0,67

Anmerkung: Der Erhalt der Sehkraft war definiert als ein Verlust von <15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel.

1 *Last observation carried forward* (Ausgangswerte wurden nicht übertragen)

2 Unterschied ist Ranibizumab minus VEGF Trap-Eye; KI = *Cochran-Mantel-Haenszel*-Konfidenzintervall für jede Untergruppe adjustiert nach Studie und für das Gesamtkonfidenzintervall adjustiert nach Studie und Subgruppe.

Die Ergebnisse zum Erhalt der Sehkraft über 96 Wochen spiegelten sich in der integrierten Analyse beider Studien ebenso wieder, wie sie sich in den Einzelstudien dargestellt hatten. Der *Breslow-Day-Test* auf Homogenität der Ergebnisse beider Studien zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Ergebnissen der Studien auf (Tabelle 4-89). Die Ergebnisse der integrierten Analyse bestätigten insgesamt den Eindruck aus den Einzelstudien, dass sich die vier Behandlungsgruppen in Bezug auf diesen Endpunkt insgesamt gleich verhielten.

Ergebnisse zum explorativen Endpunkt: Änderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel in Woche 96

In beiden Studien blieb die in der primären Studienphase (Woche 0-52) erzielte Verbesserung des ETDRS-Buchstabenscores in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) überwiegend erhalten. Verschlechterungen (um 1-2 Buchstaben) des durchschnittlichen ETDRS-Buchstabenscores traten in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) auf, wenn eine Änderung des Behandlungsschemas erfolgt war. Das Ausmaß der Verbesserung im Verlauf der primären Studienphase (Woche 0-52) und der geringfügigen Verschlechterung in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Abbildung 4-15).

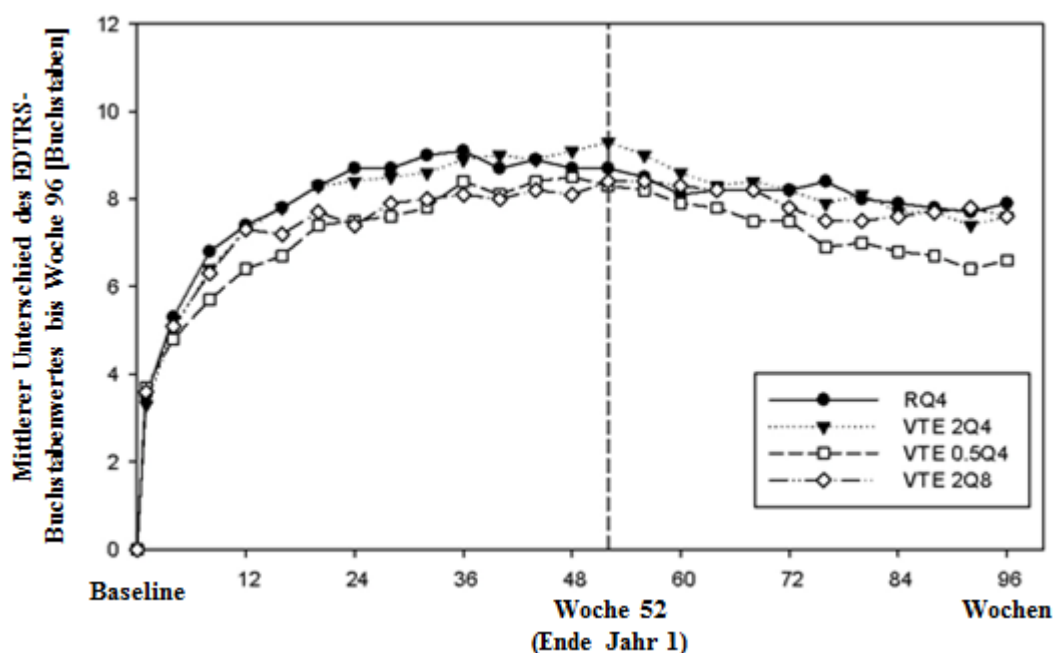


Abbildung 4-15: Mittlere Änderung des ETDRS-Buchstabenwertes von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 96 (LOCF; FAS)

Ergebnisse zum explorativen Endpunkt: Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel in Woche 96

Tabelle 4-90: Integrierte Analyse – Anteil an Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel im Studienauge nach 96 Wochen (LOCF; FAS)

	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye		
	0,5Q4 (N=595)	2Q4 (N=613)	0,5Q4 (N=597)	2Q8 (N=607)
Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben nach 96 Wochen (n [%])	188 (31,6)	191 (31,2)	168 (28,1)	203 (33,4)
Unterschied (%) [1]		-0,4	-3,5	1,8
95% KI		(-5,6; 4,8)	(-8,7; 1,7)	(-3,5; 7,1)
P-Wert (<i>Breslow-Day-Test</i>) [2]		0,04	0,12	0,85

Anmerkung: Paarweise Verleiche dienen lediglich deskriptiven Zwecken.

- 1 Unterschiede sind VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab; das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.
- 2 Homogenitätstest der Odds Ratios über die Studien.

Wie bereits bei den Einzelstudien beobachtet werden konnte, so war auch der Anteil an Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben bis Woche 96 in der integrierten Analyse der gepoolten Daten zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. In beiden Studien konnte die anhaltende Wirksamkeit sämtlicher VEGF Trap-Eye-Dosen in Bezug auf die BCVA ebenfalls bei den Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben nachgewiesen werden. Unabhängig von der Behandlung verblieb der Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52 bis zum Ende der explorativen Studienphase (Woche 52-96) nahezu konstant und numerisch am höchsten in der 2Q8-Gruppe.

Ergebnisse zum explorativen Endpunkt: Änderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen in Woche 96

Tabelle 4-91: Integrierte Analyse – Änderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen bis Woche 96 (LOCF; FAS)

-> siehe Tabelle 14 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Die Ergebnisse der integrierten Analyse der Veränderungen des NEI VFQ-25 Gesamtscores zeigte in allen Behandlungsgruppen eine klinisch bedeutende Verbesserung des durchschnittlichen Gesamtscores um etwa 4-5 Punkte (siehe Tabelle 4-91) im Verlauf der 96-wöchigen Studiendauer. In allen Behandlungsgruppen traten die Verbesserungen bereits in der primären Studienphase (Woche 0-52) auf und konnten überwiegend in der nachfolgenden explorativen Studienphase (Woche 52-96) aufrechterhalten werden. Die Veränderungen waren in allen Behandlungsgruppen nahezu identisch.

Ergebnisse zum explorativen Endpunkt: Veränderung der CNV-Fläche in Woche 96

Tabelle 4-92: Integrierte Analyse – Veränderung der CNV-Fläche von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 96 (LOCF; FAS)

-> siehe Tabelle 15 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

In beiden Studien konnte die in der primären Studienphase (Woche 0-52) erzielte Verringerung der CNV-Fläche in allen Behandlungsgruppen in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) größtenteils erhalten werden. Die Analyse der gepoolten Daten beider Studien zeigte in allen Behandlungsgruppen eine Verkleinerung der durchschnittlichen CNV-Fläche um >50% vom Ausgangswert bis Woche 96/100 (siehe Tabelle 4-92). Das Ausmaß der Veränderungen war in allen Behandlungsgruppen nahezu identisch.

4.3.1.3.1.9.3 Unerwünschte Ereignisse (UEs) in Woche 52 aus der integrierten Analyse

Tabelle 4-93: Integrierte Analyse: Gesamtprofil der unerwünschten Ereignisse nach 52 Wochen

	RQ4 (N=595) n (%)	2Q4 (N=613) n (%)	0,5Q4 (N=601) n (%)	2Q8 (N=610) n (%)	VEGF gesamt (N=1.824) n (%)	Gesamtsumme (N=2.419) n (%)
Jegliches UE	538 (90,4%)	555 (90,5%)	535 (89,0%)	565 (92,6%)	1.655 (90,7%)	2.193 (90,7%)
Jegliches nicht-okulares UE	415 (69,7%)	451 (73,6%)	437 (72,7%)	436 (71,5%)	1.324 (72,6%)	1.739 (71,9%)
Jegliches mit der Studienmedikation assoziierte UE	6 (1,0%)	12 (2,0%)	8 (1,3%)	11 (1,8%)	31 (1,7%)	37 (1,5%)
Jegliches injektionsbedingte UE	0	0	0	0	0	0
Maximaler Schweregrad der nicht-okularen UEs						
Leicht	191 (32,1%)	229 (37,4%)	225 (37,4%)	217 (35,6%)	671 (36,8%)	862 (35,6%)
Mittel	174 (29,2%)	181 (29,5%)	151 (25,1%)	164 (26,9%)	496 (27,2%)	670 (27,7%)
Schwerwiegend	50 (8,4%)	40 (6,5%)	59 (9,8%)	55 (9,0%)	154 (8,4%)	204 (8,4%)
Jegliches UE (Studienauge)	433 (72,8%)	419 (68,4%)	408 (67,9%)	436 (71,5%)	1.263 (69,2%)	1.696 (70,1%)
Jegliches mit der Studienmedikation assoziierte UE	39 (6,6%)	28 (4,6%)	34 (5,7%)	33 (5,4%)	95 (5,2%)	134 (5,5%)
Jegliches injektionsbedingte UE	275 (46,2%)	251 (40,9%)	241 (40,1%)	252 (41,3%)	744 (40,8%)	1.019 (42,1%)
Maximaler Schweregrad der okularen UEs (Studienauge)						
Leicht	280 (47,1%)	274 (44,7%)	283 (47,1%)	286 (46,9%)	843 (46,2%)	1.123 (46,4%)
Mittel	134 (22,5%)	123 (20,1%)	98 (16,3%)	133 (21,8%)	354 (19,4%)	488 (20,2%)
Schwerwiegend	19 (3,2%)	21 (3,4%)	27 (4,5%)	17 (2,8%)	65 (3,6%)	84 (3,5%)
Jegliches UE (Nicht-Studienauge)	274 (46,1%)	261 (42,6%)	269 (44,8%)	266 (43,6%)	796 (43,6%)	1.070 (44,2%)
Jegliches mit der Studienmedikation assoziierte UE	1 (0,2%)	3 (0,5%)	0	3 (0,5%)	6 (0,3%)	7 (0,3%)
Jegliches injektionsbedingte UE	18 (3,0%)	20 (3,3%)	12 (2,0%)	14 (2,3%)	46 (2,5%)	64 (2,6%)

Maximaler Schweregrad der okularen UEs (Nicht-Studienauge)

Leicht	188 (31,6%)	175 (28,5%)	193 (32,1%)	174 (28,5%)	542 (29,7%)	730 (30,2%)
Mittel	71 (11,9%)	76 (12,4%)	64 (10,6%)	86 (14,1%)	226 (12,4%)	297 (12,3%)
Schwerwiegend	13 (2,2%)	8 (1,3%)	10 (1,7%)	6 (1,0%)	24 (1,3%)	37 (1,5%)
Jegliches zum Tod führende UE	7 (1,2%)	2 (0,3%)	3 (0,5%)	8 (1,3%)	13 (0,7%)	20 (0,8%)
Jegliches SUE	103 (17,3%)	95 (15,5%)	97 (16,1%)	104 (17,0%)	296 (16,2%)	399 (16,5%)
Jegliches nicht-okulare SUE	83 (13,9%)	76 (12,4%)	87 (14,5%)	89 (14,6%)	252 (13,8%)	335 (13,8%)
Jegliches okulare SUE (Studienauge)	19 (3,2%)	13 (2,1%)	11 (1,8%)	12 (2,0%)	36 (2,0%)	55 (2,3%)
Jegliches okulare SUE (Nicht-Studienauge)	6 (1,0%)	9 (1,5%)	5 (0,8%)	5 (0,8%)	19, (1,0%)	25 (1,0%)
Jegliches zum Behandlungsabbruch führende UE	9 (1,5%)	15 (2,4%)	19 (3,2%)	31 (2,1%)	47 (2,6%)	56 (2,3%)
Jegliches zum Studienabbruch führende UE	0	0	0	0	0	0
Jegliches relevante UE	322 (54,1%)	311 (50,7%)	305 (50,7%)	315 (51,6%)	931 (51,0%)	1.253 (51,8%)
Jegliches relevante SUE	22 (3,7%)	22 (3,6%)	25 (4,2%)	26 (4,3%)	73 (4,0%)	95 (3,9%)
Jegliches relevante nicht-okulare SUE	11 (1,8%)	15 (2,4%)	21 (3,5%)	18 (3,0%)	54 (3,0%)	65 (2,7%)
Jegliches relevante okulare SUE (Studienauge)	9 (1,5%)	7 (1,1%)	5 (0,8%)	8 (1,3%)	20 (1,1%)	29 (1,2%)
Jegliches relevante okulare SUE (Nicht-Studienauge)	2 (0,3%)	0	2 (0,3%)	0	2 (0,1%)	4 (0,2%)

UE: behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis; SUE: behandlungsbedingtes, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Anmerkung: Diese Tabelle umfasst sämtliche Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die mit der Behandlung assoziiert waren und nach der ersten Injektion auftraten.

[1] SUEs mit Todesfolge oder UEs mit tödlichem Outcome.

[2] Diese Tabelle enthält nur solche mit tödlichen SUEs assoziierten Todesfälle, welche innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation auftraten. Insgesamt starben 26 Patienten im Lauf der VIEW 1 und 2-Studien: jeweils 7, 5, 4 und 10 Patienten in den RQ4, 2Q4, 0,5Q4 und 2Q8-Gruppen

Gesamtprofil der UEs nach 52 Wochen

Insgesamt war die Inzidenz der behandlungsbedingten UEs, okularer UEs sowohl im Studien- als auch im Nicht-Studienauge zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Dasselbe traf auf den Schweregrad der UEs, auf die mit der Studienmedikation assoziiert eingestufteten UEs, Behandlungs- und Studienabbrüche aufgrund behandlungsbedingter UEs, SUEs und Todesfälle zu (siehe Tabelle 4-93). Vergleichbare Patientenanteile verfügten über prätherapeutische UEs (s. (38)Post-text Table 1.31/2), behandlungsbedingte UEs sowie relevante SUEs. Der größte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand bei den mit der Behandlung assoziierten, injektionsbedingten UEs im Studienauge. Diese traten geringfügig häufiger in der RQ4-Gruppe (46,2%) als in den VEGF Trap-Eye-Gruppen (40,1% bis 41,3%) auf (siehe Tabelle 4-93).

4.3.1.3.1.9.4 Okulare unerwünschte Ereignisse (UEs) in Woche 52 aus der integrierten Analyse

Okulare TEAEs im Studienauge nach 52 Wochen

Tabelle 4-94: Integrierte Analyse - Behandlungsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 5% der Patienten pro Behandlungsgruppe nach 52 Wochen (SAF, SOC/PT)

Primäre System- Organklasse (SOC) Preferred Term MedDRA Version 13.1	RQ4 (N=595) n (%)	2Q4 (N=613) n (%)	0,5Q4 (N=601) n (%)	2Q8 (N=610) n (%)	VEGF Gesamt (N=1.824) n (%)	Gesamt- summe (N=2.419) n (%)
Augenerkrankungen						
Blutungen der Konjunktiva	167 (28,1%)	133 (21,7%)	157 (26,1%)	161 (26,4%)	451 (24,7%)	618 (100%)
Augenschmerzen	53 (8,9%)	66 (10,8%)	49 (8,2%)	43 (7,0%)	158 (8,7%)	211 (8,7%)
Makuladegeneration	39 (6,6%)	43 (7,0%)	40 (6,7%)	40 (6,6%)	123 (6,7%)	162 (6,7%)
Netzhautblutung	48 (8,1%)	36 (5,9%)	47 (7,8%)	50 (8,2%)	133 (7,3%)	181 (7,5%)
Verringerung der Sehkraft	40 (6,7%)	50 (8,2%)	57 (9,5%)	53 (8,7%)	160 (8,8%)	200 (8,3%)
Glaskörperabhebungen	33 (5,5%)	44 (7,2%)	32 (5,3%)	34 (5,6%)	110 (6,0%)	143 (5,9%)
Glaskörperschlieren	44 (7,4%)	48 (7,8%)	30 (5,0%)	30 (4,9%)	108 (5,9%)	152 (6,3%)
Untersuchungen						
Erhöhung des Augeninnendrucks	41 (6,9%)	38 (6,2%)	27 (4,5%)	30 (4,9%)	95 (5,2%)	136 (5,6%)

Anmerkung: Für jeden Eintrag der Zusammenfassung wurde ein Patient einmal gezählt, falls der Patient von einem Ereignis oder mehr berichtete.

Sämtliche, bei mindestens 5% der Patienten berichtete Ereignisse sind aufgeführt.

In den Studien VIEW 1 und 2 berichteten insgesamt 70,1% der Patienten von behandlungsbedingten okularen UEs im Studienauge. Die Inzidenz war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (72,8% [RQ4], 68,4% [2Q4], 67,9% [0,5Q4] sowie 71,5% [2Q8]).

Wie in Tabelle 4-94 dargestellt, waren in den Studien VIEW 1 und 2 die häufigsten behandlungsbedingten okularen UEs im Studienauge wie folgt:

- Blutungen der Konjunktiva (28,1% [RQ4], 21,7% [2Q4], 26,1% [0,5Q4], 26,4% [2Q8]),
- Augenschmerzen (8,9% [RQ4], 10,8% [2Q4], 8,2% [0,5Q4], 7,0% [2Q8]),
- Makuladegeneration (6,6% [RQ4], 7,0% [2Q4], 6,7% [0,5Q4], 6,6% [2Q8]),
- Netzhautblutung (8,1% [RQ4], 5,9% [2Q4], 7,8% [0,5Q4], 8,2% [2Q8]) sowie
- Verringerung der Sehkraft (6,7% [RQ4], 8,2% [2Q4], 9,5% [0,5Q4], 8,7% [2Q8]).

Sämtliche behandlungsbedingten okularen UEs wurden zwischen den Behandlungsgruppen mit ähnlicher Frequenz beobachtet und waren generell konsistent mit dem Krankheitsverlauf oder entsprachen den erwarteten Reaktionen nach der Injektionsprozedur.

Injektionsbedingte okulare TEAEs im Studienauge nach 52 Wochen

Tabelle 4-95: Integrierte Analyse - Injektionsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 2% der Patienten pro Behandlungsgruppe nach 52 Wochen (SAF, SOC/PT)

System-Organklasse (SOC) Preferred Term MedDRA Version 13.1	RQ4 (N=595) n (%)	2Q4 (N=613) n (%)	0,5Q4 (N=601) n (%)	2Q8 (N=610) n (%)	VEGF gesamt (N=1.824) n (%)	Gesamt- summe (N=2.419) n (%)
Augenerkrankungen						
Blutung der Konjunktiva	161 (27,1%)	128 (20,9%)	154 (25,6%)	156 (25,6%)	438 (24,0%)	599 (24,8%)
Reizung des Auges	12 (2,0%)	11 (1,8%)	16 (2,7%)	10 (1,6%)	37 (2,0%)	49 (2,0%)
Augenschmerzen	50 (8,4%)	57 (9,3%)	36 (6,0%)	36 (5,9%)	129 (7,1%)	179 (7,4%)
Fremdkörpergefühl im Auge	18 (3,0%)	16 (2,6%)	12 (2,0%)	17 (2,8%)	45 (2,5%)	63 (2,6%)
Okulare Hyperämie	25 (4,2%)	18 (2,9%)	17 (2,8%)	7 (1,1%)	42 (2,3%)	67 (2,8%)
Glaskörperschlieren	30 (5,0%)	24 (3,9%)	15 (2,5%)	14 (2,3%)	53 (2,9%)	83 (3,4%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle						
Schmerzen an der Injektionsstelle	19 (3,2%)	20 (3,3%)	16 (2,7%)	19 (3,1%)	55 (3,0%)	74 (3,1%)
Untersuchungen						
Erhöhung des Augeninnendrucks	27 (4,5%)	22 (3,6%)	17 (2,8%)	20 (3,3%)	59 (3,2%)	86 (3,6%)

Anmerkung: Für jeden Eintrag in der Zusammenfassung wurde ein Patient einmal gezählt, falls der Patient von einem Ereignis oder mehr berichtete.

Sämtliche von mindestens 2% der Patienten berichteten Ereignisse sind aufgeführt.

Insgesamt berichteten 1.019 Patienten (42,1%) von injektionsbedingten okularen UEs im Studienauge: 275 Patienten (46,2%) in der RQ4-Gruppe, 251 Patienten (40,9%) in der 2Q4-Gruppe, 241 Patienten (40,1%) in der 0,5Q4-Gruppe sowie 252 Patienten (41,3%) in der 2Q8-Gruppe.

Die am häufigsten aufgetretenen injektionsbedingten okularen (behandlungsbedingten) UEs im Studienauge (aus dem gesamten Patientenpool) waren Blutungen der Konjunktiva (n=599 [24,8%]), Augenschmerzen (n=179 [7,4%]), Erhöhung des Augeninnendrucks (n=86 [3,6%]), Glaskörperschlieren (n=83 [3,4%]), Schmerzen an der Injektionsstelle (n=74 [3,1%]), okulare Hyperämie (n=67 [2,8%]), Fremdkörpergefühl im Auge (n=63 [2,6%]) sowie Reizung des Auges (n=49 [2,0%]); siehe Tabelle 4-95.

Sämtliche aufgetretenen injektionsbasierten okularen UEs traten zwischen den Behandlungsgruppen generell gleich häufig auf, mit Ausnahme der okularen Hyperämie und der Glaskörperschlieren, welche in geringfügig geringerem Anteil bei den Patienten der 2Q8-Gruppe (1,1% und 2,3%) und in geringfügig höherem Anteil bei den Patienten der RQ4-Gruppe (4,2% und 5,0%) auftraten (siehe Tabelle 4-95). Alle anderen okularen, mit der Injektion zusammenhängenden UEs traten in jeder Behandlungsgruppe bei weniger als 2% der Patienten auf.

Okulare SUEs im Studienauge nach 52 Wochen

Tabelle 4-96: Integrierte Analyse - Behandlungsbedingte okulare SUEs im Studienauge nach 52 Wochen (SAF, SOC/PT)

System-Organklasse (SOC) Preferred Term MedDRA Version 13.1	RQ4 (N=595) n (%)	2Q4 (N=613) n (%)	0,5Q4 (N=601) n (%)	2Q8 (N=610) n (%)	VEGF gesamt (N=1.824) n (%)	Gesamtsumme (N=2.419) n (%)
Patientenzahl mit mindestens 1 okularen SUE	20 (3,4%)	14 (2,3%)	12 (2,0%)	13 (2,1%)	39 (2,1%)	59 (2,4%)
Augenerkrankungen	17 (2,9%)	11 (1,8%)	11 (1,8%)	12 (2,0%)	34 (1,9%)	51 (2,1%)
Engwinkelglaukom	0	1 (0,2%)	0	0	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
Katarakt	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	3 (0,2%)	4 (0,2%)
Kortikaler Katarakt	1 (0,2%)	0	0	0	0	1 (<0,1%)
Nukleärer Katarakt	0	1 (0,2%)	0	0	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
Hyphaema	1 (0,2%)	0	0	0	0	1 (<0,1%)
Makulazyste	0	0	0	1 (0,2%)	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
Degeneration der Makula	0	1 (0,2%)	0	1 (0,2%)	2 (0,1%)	2 (<0,1%)
Posteriore Kapselopazifikation	2 (0,3%)	0	0	0	0	2 (<0,1%)
Netzhaut-Degeneration	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	0	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Netzhautablösung	2 (0,3%)	0	2 (0,3%)	0	2 (0,1%)	2 (<0,1%)
Netzhautblutung	3 (0,5%)	2 (0,3%)	2 (0,3%)	3 (0,5%)	7 (0,4%)	10 (0,4%)
Netzhautödem	1 (0,2%)	0	1 (0,2%)	0	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Riss im retinalen Pigmentepithel	1 (0,2%)	0	1 (0,2%)	2 (0,3%)	3 (0,2%)	4 (0,2%)
Retinale Pigmentepithelopathie	0	1 (0,2%)	0	0	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
Riss in der Retina	1 (0,2%)	0	1 (0,2%)	0	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Verringerung der Sehkraft	5 (0,8%)	2 (0,3%)	3 (0,5%)	5 (0,8%)	10 (0,5%)	15 (0,6%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (0,5%)	3 (0,5%)	0	0	3 (0,2%)	6 (0,2%)
Endophthalmitis	3 (0,5%)	3 (0,5%)	0	0	3 (0,2%)	6 (0,2%)
Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	0	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Verabreichung der falschen Dosis	1 (0,2%)	0	0	0	0	1 (<0,1%)
Makulanarbe	0	1 (0,2%)	0	0	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
Untersuchungen	1 (0,2%)		1 (0,2%)	1 (0,2%)	2 (0,1%)	3 (0,1%)
Erhöhung des Augeninnendrucks	1 (0,2%)		1 (0,2%)	1 (0,2%)	2 (0,1%)	3 (0,1%)

Anmerkung: Für jeden Eintrag bei der Zusammenfassung wurde ein Patient einmal gezählt, falls der Patient von einem Ereignis oder mehr berichtete.

Sämtliche von mindestens 2% der Patienten berichteten Ereignisse sind aufgeführt.

Die Häufigkeit behandlungsbedingter okulärer SUEs im Studienauge war gering (59 Patienten, [2,4%]) und vergleichbar zwischen den Studiengruppen (siehe Tabelle 4-96). Die meisten SUEs im Studienauge waren auf die Injektionsprozedur oder den Krankheitsverlauf zurückzuführen. Die am häufigsten aufgetretenen okulären SUEs im Studienauge waren eine Verringerung der Sehkraft (15 Patienten [0,6%]), Netzhautblutung (10 Patienten [0,4%]) sowie Endophthalmitis (6 Patienten [0,2%]).

Injektionsbedingte SUEs im Studienauge nach 52 Wochen

Tabelle 4-97: Integrierte Analyse - Injektionsbedingte okuläre behandlungsbedingte SUEs (TESAEs) im Studienauge nach 52 Wochen (SAF, SOC/PT)

System-Organklasse (SOC) Preferred Term MedDRA Version 13.1	RQ4 (N=595) n (%)	2Q4 (N=613) n (%)	0,5Q4 (N=601) n (%)	2Q8 (N=610) n (%)	VEGF gesamt (N=1.824) n (%)	Gesamt (N=2.419) n (%)
Patientenzahl mit mindestens 1 okulären SUE	8 (0,01%)	6 (0,01%)	1 (<0,01%)	1 (<0,01%)	8 (<0,01%)	16 (<0,01%)
Augenerkrankungen	3 (<0,01%)	3 (<0,01%)	1 (<0,01%)	0	4 (<0,01%)	7 (<0,01%)
Engwinkelglaukom	0	0	0	0	0	
Katarakt	1 (<0,01%)	1 (<0,01%)	0	0	1 (<0,01%)	2 (<0,01%)
Kortikaler Katarakt	1 (<0,01%)	0	0	0	0	1 (<0,01%)
Nukleärer Katarakt	0	0	0	0	0	
Hyphaema	1 (<0,01%)	0	0	0	0	1 (<0,01%)
Keratitis	0	1 (<0,01%)	0	0	1 (<0,01%)	1 (<0,01%)
Makulaloch	0	0	1 (<0,01%)	0	1 (<0,01%)	1 (<0,01%)
Netzhautblutung	0	1 (<0,01%)	0	0	1 (<0,01%)	1 (<0,01%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (<0,01%)	3 (<0,01%)	0	0	3 (<0,01%)	6 (<0,01%)
Endophthalmitis	3 (<0,01%)	3 (<0,01%)	0	0	3 (<0,01%)	6 (<0,01%)
Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	1 (<0,01%)	0	0	0	0	1 (<0,01%)
Verabreichung der falschen Dosis	1 (<0,01%)	0	0	0	0	1 (<0,01%)
Untersuchungen	1 (<0,01%)	0	0	1 (<0,01%)	1 (<0,01%)	2 (<0,01%)
Erhöhung des Augeninnendrucks	1 (<0,01%)	0	0	1 (<0,01%)	1 (<0,01%)	2 (<0,01%)

Anmerkung: Für jeden Eintrag der Zusammenfassung wurde ein Patient einmal gezählt, falls der Patient von einem Ereignis oder mehr berichtete.

In den Studien VIEW 1 und 2 wurden 16 okuläre SUEs im Studienauge berichtet, die in Zusammenhang mit der Injektionsprozedur betrachtet wurden (siehe Tabelle 4-97). Acht davon ereigneten sich in der Ranibizumab-Gruppe, und 8 in den VEGF Trap-Eye-Gruppen. Innerhalb der Systemorganklassen (SOC) der Augenerkrankungen zählten zu den injektionsbedingten SUEs: Katarakt, kortikaler Katarakt, Hyphaema, Keratitis, Makulaloch

und Netzhautblutung. Innerhalb der Systemorganklasse von „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wurde lediglich Endophthalmitis diagnostiziert. Zudem wurde bei 1 Patienten eine falsche Dosis der Studienmedikation verabreicht, und 2 Patienten litten unter einer Erhöhung des Augeninnendrucks (bei einem davon handelte es sich um den Patienten, welcher die falsche Dosis der Studienmedikation erhalten hatte). Die genannten injektionsbedingten SUEs traten bei weniger als 1 von 1.000 Patienten auf (siehe Tabelle 4-97), dies entspricht einem Verhältnis von weniger als 1 von 1.000 intravitrealen Injektionen mit VEGF Trap-Eye oder Ranibizumab (siehe auch Tabelle 57 in (38)).

4.3.1.3.1.9.5 Unerwünschte Ereignisse (UEs) in Woche 96 aus der integrierten Analyse

Gesamtprofil der UEs nach 96 Wochen

Tabelle 4-98: Integrierte Analyse - Gesamtprofil der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (UEs) aus der gesamten Studienperiode von Beginn (Baseline) bis Woche 96 / 100 aus den Studien VIEW 1 und 2 (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

-> siehe Tabelle 16 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Die behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignisse auf Basis der integrierten Analyse, welche im Verlauf der 96-wöchigen Studienphase eingetreten waren, sind in Tabelle 4-98 dargestellt. Generell konnten keine numerischen Unterschiede von mindestens 5,0% zwischen der Ranibizumab-Gruppe und der kombinierten VEGF Trap-Eye-Gruppe festgestellt werden. Im Allgemeinen war die Häufigkeit des Vorkommens jeglicher Arten unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Schlussfolgerungen

Insgesamt konnten weder in den Einzelstudien noch in der integrierten Analyse signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden. Bei den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten konnte keine Dosis-Wirkungsbeziehung festgestellt werden. Das Sicherheitsprofil von VEGF Trap-Eye über 96 Wochen entsprach dem Sicherheitsprofil von Ranibizumab. In Bezug auf die Sicherheit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.1.9.6 Okulare unerwünschte Ereignisse (UEs) in Woche 96 aus der integrierten Analyse

Okulare TEAEs im Studienauge nach 96 Wochen

Tabelle 4-99: Integrierten Analyse - Behandlungsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 5% der Patienten in allen Behandlungsgruppen im Verlauf der gesamten Studienphase von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)

-> siehe Tabelle 17 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Bei den fünf häufigsten behandlungsbedingten okularen UEs im Studienauge in der gepoolten Gesamt-Studienpopulation (N=2.419) handelte es sich um die folgenden (s. (39)):

- „konjunktivale Blutung“ (27,5%),
- „Netzhautblutung“ (14,5%),
- „verringerte Sehkraft“ (12,3%),
- „Augenschmerzen“ (10,3%) und
- „Makuladegeneration“ (8,8%).

In beiden Studien VIEW 1 und 2 traten weder bezüglich der Häufigkeit noch der Art behandlungsbedingter okulärer UEs im Studienauge signifikante Unterschiede zwischen den mit VEGF Trap-Eye und Ranibizumab behandelten Patienten auf.

Die Häufigkeit der behandlungsbedingten okularen UEs im Studienauge innerhalb der gepoolten Behandlungsgruppen variierte zwischen 77,5% (2Q4) und 81,7% (RQ4)

Tabelle 4-99 fasst das Auftreten behandlungsbedingter okulärer UEs im Studienauge zu den gepoolten Daten aus den beiden Studien VIEW 1 und 2 über den gesamten Studienverlauf bis Woche 96 (mit einem Inzidenzschwellenwert von $\geq 5,0\%$ in allen Behandlungsgruppen) zusammen. Wie ebenso in den Einzelstudien beobachtet, traten die Ereignisse in der Ranibizumab-Gruppe numerisch zwar etwas häufiger auf, aber insgesamt wurden jedoch keine klinisch signifikanten Unregelmäßigkeiten zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Ereignismusters und der Verteilungshäufigkeit behandlungsbedingter okulärer UEs im Studienauge beobachtet. Die Gesamthäufigkeit an Fällen mit „Endophthalmitis“ lag in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe bei 0,3% (5 Patienten) und bei 0,8% (5 Patienten) in der Ranibizumab-Gruppe.

Schlussfolgerungen

Allgemeines ergab die Analyse der integrierten Daten ein zu erwartendes Ereignismuster der behandlungsbedingten okularen UEs im Studienauge, welche überwiegend auf die Injektionsprozedur oder die zugrundeliegende Erkrankung zurückzuführen waren.

Die Analysen der behandlungsbedingten okularen UEs im Studienauge über 96 Wochen zeigten demnach in allen Behandlungsgruppen vergleichbare Ereignismuster und Häufigkeiten.

Injektionsbedingte okulare TEAEs im Studienaugh nach 96 Wochen

Tabelle 4-100: Integrierte Analyse - Injektionsbedingte okulare behandlungsbedingte UEs (TEAEs) im Studienaugh bei $\geq 1,0\%$ der Patienten in allen Behandlungsgruppen im Verlauf der gesamten Studienphase von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)

-> siehe Tabelle 18 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Die integrierte Analyse ergab insgesamt 1.117 Patienten (46,2%) mit mindestens einem injektionsbedingten okularen UE im Studienaugh (siehe (39)). Die Häufigkeit in den Behandlungsgruppen lag zwischen 44,5% (2Q4) und 49,4% (RQ4).

Eine Zusammenfassung der injektionsbedingten okularen UEs im Studienaugh (PT), welche mindestens 1,0% der Patienten pro Behandlungsgruppe betrafen, ist in Tabelle 4-100 aufgeführt. Die integrierte Analyse der gepoolten Daten zeigte ebenfalls keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit oder der Ereignismuster der berichteten injektionsbedingten UEs.

Die entsprechenden Ergebnisse für alle 2.235 an der explorativen Studienphase (Woche 52-96) teilnehmenden Patienten sind aus (38) zu entnehmen. Die gepoolte Gesamtrate injektionsbedingter okulärer UEs im Studienaugh in der explorativen Studienphase betrug 17,3% und reichte in den Behandlungsgruppen von 15,9% (2Q4) bis 18,7% (RQ4).

Okulare SUEs im Studienaugh nach 96 Wochen

Tabelle 4-101: Integrierte Analyse - Behandlungsbedingte okulare SUEs im Studienaugh im Verlauf der gesamten Studienphase von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)

-> siehe Tabelle 19 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Im Rahmen der integrierten Analyse wurden bei 91 Patienten (3,8%) okulare SUEs im Studienaugh am Ende der explorativen Studienphase (Woche 52-96) festgestellt. Die zwischen Studienbeginn und dem Ende der explorativen Studienphase (Woche 52-96) verzeichneten okularen SUEs (PT) sind in Tabelle 4-101 zusammenfassend dargestellt.

Schlussfolgerungen

Sowohl in der Studie VIEW 1, als auch in VIEW 2 waren die Häufigkeit und die Ereignismuster okulärer SUEs im Studienaugh zwischen den mit VEGF Trap-Eye und Ranibizumab behandelten Patienten vergleichbar. Die meisten dieser Ereignisse waren mit der Studienprozedur oder der zugrundeliegenden Erkrankung (AMD) assoziiert.

Die Analyse der integrierten Daten ergab Ergebnisse, welche mit denjenigen aus den Analysen der Einzelstudien konsistent waren. Es wurden statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Ranibizumab vs. VEGF Trap-Eye oder zwischen den verschiedenen Dosierungsgruppen mit VEGF Trap-Eye) beobachtet.

Insgesamt lieferte die Analyse der okularen SUEs im Studienauge sowohl innerhalb als auch zwischen den Studien bei den mit VEGF Trap-Eye und mit Ranibizumab behandelten Patienten vergleichbare Ergebnisse.

Injektionsbedingte okulare SUEs im Studienauge nach 96 Wochen

Tabelle 4-102: Integrierte Analyse - injektionsbedingte okulare SUEs (TESAEs) im Studienauge im Verlauf der gesamten Studienphase von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, SOC)

-> siehe Tabelle 20 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Tabelle 4-102 zeigt eine Übersicht zu den 24 Patienten (je 12 Patienten in Studie VIEW 1 und VIEW 2) mit injektionsbedingten okularen SUEs im Studienauge zwischen Studienbeginn und Ende der explorativen Studienphase. Die Häufigkeit injektionsbedingter okulärer SUEs im Studienauge war gering und zwischen den Behandlungsgruppen in jeder Einzelstudie vergleichbar. Numerisch traten in der VIEW 1-Studie mehr Endophthalmitis-Fälle auf, während im Lauf der VIEW 2-Studie mehr Fälle von Katarakt gemeldet wurden. In der 2Q8-Gruppe trat in beiden VIEW-Studien keine Endophthalmitis auf.

Schlussfolgerungen

Die Analyse der integrierten Daten zeigte, dass die Inzidenz injektionsbedingter okulärer SUEs im Studienauge gering und zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar war. Dieses Ergebnis war mit den Ergebnissen aus den Einzelstudien konsistent. Numerisch zeigte sich eine geringfügig höhere Ereignisrate in der Ranibizumab-Gruppe als in den einzelnen VEGF Trap-Eye-Gruppen. In den einzelnen VEGF Trap-Eye-Gruppen betrug die Ereignisrate weniger als 1 Fall bei 1.000 Injektionen (0,53 Fälle pro 1.000 Fälle für die gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe) sowie 1,33 Fälle pro 1.000 Injektionen für die Ranibizumab-Gruppe. Insgesamt waren die Ereignismuster und Inzidenzen der injektionsbedingten okularen SUEs im Studienauge über die gesamte Studienphase (d. h. von Studienbeginn bis Ende der explorativen Studienphase) ähnlich zwischen allen Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.1.9.7 Anzahl an Injektionen (integrierte Analyse)**Anzahl verabreichter Injektionen im Zeitraum zwischen Studienbeginn und Woche 52**

Die mittlere Zahl verabreichter Injektionen war zwischen den monatlichen Dosierungsregimes ähnlich (12,3 Injektionen in der RQ4-, 12,3 Injektionen in der 2Q4- und 12,2 Injektionen in der 0,5Q4-Gruppen) und etwa halb so hoch in der 2Q8-Gruppe: 7,5 Injektionen (s. Tabelle 4-103).

Tabelle 4-103: Integrierte Analyse - Anzahl Injektionen zwischen Studienbeginn und Woche 52, ausgenommen Scheininjektionen (SAF)

Anzahl Injektionen zw. Studienbeginn und Woche 52 [n (%)]	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye	
	0,5Q4 (N=595)	2Q4 (N=613)	0,5Q4 (N=601)	2Q8 (N=610)
1	4 (0,7)	3 (0,5)	5 (0,8)	5 (0,8)
2	2 (0,3)	1 (0,2)	7 (1,2)	4 (0,7)
3	4 (0,7)	3 (0,5)	3 (0,5)	6 (1,0)
4	4 (0,7)	4 (0,7)	5 (0,8)	15 (2,5)
5	2 (0,3)	3 (0,5)	4 (0,7)	15 (2,5)
6	6 (1,0)	3 (0,5)	2 (0,3)	17 (2,8)
7	3 (0,5)	5 (0,8)	3 (0,5)	69 (11,3)
8	4 (0,7)	7 (1,1)	4 (0,7)	476 (78,0)
9	8 (1,3)	2 (0,3)	8 (1,3)	3 (0,5)
10	8 (1,3)	9 (1,5)	8 (1,3)	0
11	23 (3,9)	27 (4,4)	22 (3,7)	0
12	90 (15,1)	87 (14,2)	94 (15,6)	0
13	437 (73,4)	459 (74,9)	436 (72,5)	0
Mean ± SD	12,3 (1,9)	12,3 (1,8)	12,2 (2,2)	7,5 (1,2)
Median	13,0	13,0	13,0	8,0
Min-Max	1-13	1-13	1-13	1-9

Anzahl verabreichter Injektionen im Zeitraum zwischen Studienbeginn und Woche 96

Die in den Studien VIEW 1 und 2 im Studienzeitraum zwischen Studienbeginn und Woche 96 verabreichten Injektionszahlen sind in Tabelle 4-104 aufgeführt. Die Ergebnisse entsprechen denjenigen aus den Einzelstudien: Die Exposition der monatlich behandelten Patienten war ähnlich (Ranibizumab, 0,5Q4 oder 2Q4), wobei in der 2Q4-Gruppe ein leichter Trend zu weniger Injektionen bestand (Mittelwert: $16,0 \pm 3,2$ Injektionen vs. $16,2 \pm 4,0$ Injektionen [0,5Q4] und $16,5 \pm 3,7$ Injektionen [RQ4]). In der 2Q8-Gruppe wurden deutlich weniger (aktive) Injektionen verabreicht ($11,2 \pm 2,9$ Injektionen).

Tabelle 4-104: Integrierte Analyse - Anzahl Injektionen zwischen Studienbeginn und Woche 96, ausgenommen Scheininjektionen (SAF)

Anzahl Injektionen zw. Studienbeginn und Woche 96/100 [n (%)]	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye		
	0,5Q4 (N=595)	2Q4 (N=613)	0,5Q4 (N=601)	2Q8 (N=610)
1	4 (0,7)	3 (0,5)	5 (0,8)	5 (0,8)
2	2 (0,3)	1 (0,2)	7 (1,2)	3 (0,5)
3	4 (0,7)	3 (0,5)	3 (0,5)	7 (1,1)
4	4 (0,7)	4 (0,7)	5 (0,8)	14 (2,3)
5	3 (0,5)	3 (0,5)	4 (0,7)	14 (2,3)
6	4 (0,7)	3 (0,5)	2 (0,3)	6 (1,0)
7	3 (0,5)	6 (1,0)	3 (0,5)	9 (1,5)
8	5 (0,8)	5 (0,8)	4 (0,7)	13 (2,1)
9	7 (1,2)	2 (0,3)	5 (0,8)	12 (2,0)
10	2 (0,3)	4 (0,7)	5 (0,8)	41 (6,7)
11	2 (0,3)	8 (1,3)	7 (1,2)	226 (37,0)
12	9 (1,5)	7 (1,1)	7 (1,2)	119 (19,5)
13	9 (1,5)	13 (2,1)	12 (2,0)	64 (10,5)
14	16 (2,7)	20 (3,3)	21 (3,5)	27 (4,4)
15	54 (9,1)	57 (9,3)	50 (8,3)	20 (3,3)
16	190 (31,9)	251 (40,9)	201 (33,4)	14 (2,3)
17	88 (14,8)	110 (17,9)	87 (14,5)	3 (0,5)
18	62 (10,4)	43 (7,0)	54 (9,0)	5 (0,8)
19	38 (6,4)	20 (3,3)	38 (6,3)	8 (1,3)
20	22 (3,7)	16 (2,6)	21 (3,5)	0 (0,0)
21	26 (4,4)	12 (2,0)	15 (2,5)	0 (0,0)
22	15 (2,5)	8 (1,3)	16 (2,7)	0 (0,0)
23	9 (1,5)	6 (1,0)	12 (2,0)	0 (0,0)
24	17 (2,9)	8 (1,3)	17 (2,8)	0 (0,0)
Mean \pm SD	$16,5 \pm 3,7$	$16,0 \pm 3,2$	$16,2 \pm 4,0$	$11,2 \pm 2,9$
Median	16,0	16,0	16,0	11,0
Min-Max	1-24	1-24	1-24	1-19

Min-Max=Minimum – Maximum; SD=Standardabweichung

4.3.1.3.1.9.8 Risikofaktor Endophthalmitis (integrierte Analyse)**Nachgewiesene Risiken**

Die im Folgenden aufgeführten Symptome/Erkrankungen werden als relevante nachgewiesene Risiken in Zusammenhang mit intravitrealer Injektion bei neovaskulärer AMD erachtet: Endophthalmitis, vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks, Blutung der Konjunktiva, Augenschmerzen, Glaskörperabhebung, Glaskörperschlieren sowie Risse im retinalen Pigmentepithel.

Als das wichtigste und meistgefürchtete Risiko in Verbindung mit der intravitrealen Injektion ist die Entwicklung einer Endophthalmitis im Auge zu sehen, so dass daher an dieser Stelle die Darstellung der Gesamtereignisrate für Endophthalmitis erfolgt.

Endophthalmitis

Gemäß der klinischen Studien VIEW 1 und 2 betrug die potenziell mit der intravitrealen Injektionsprozedur in Zusammenhang stehende Inzidenz von Endophthalmitis innerhalb der gesamten Studiendauer von 96 Wochen 0,3% in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe sowie 1,0% in der Ranibizumab-Gruppe (siehe nachfolgende Tabelle 4-105). In der VEGF Trap-Eye 2Q8-Gruppe wurden in beiden VIEW-Studien über die komplette Studiendauer keine Endophthalmitis-Fälle berichtet.

Tabelle 4-105: Integrierte Analyse – Anzahl an Patienten mit behandlungsbedingten okularen UEs (TEAEs) im Studienauge gruppiert nach Endophthalmitis (SAF, PT)

MedDRA Version 14.0 Preferred Term	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye			Gesamt (N=1.824) n (%)
	0,5Q4 (N=595) n (%)	2Q4 (N=613) n (%)	0,5Q4 (N=601) n (%)	2Q8 (N=610) n (%)	
Endophthalmitis	6 (1,0%)	4 (0,7%)	1 (0,2%)	0 (0%)	5 (0,3%)
Preferred Term					
Endophthalmitis	5 (0,8%)	4 (0,7%)	1 (0,2%)	0 (0%)	5 (0,3%)
Pseudoendophthalmitis	1 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Endophthalmitis trat in den VEGF Trap-Eye-Behandlungsarmen äußerst selten auf (0,3%; s. Tabelle 4-105), wobei diese Frequenz unterhalb dem in der Literatur für intravitreale Injektionen mit VEGF-Inhibitoren berichteten Wert liegt (1,0–1,1%, s. Abschnitt 1.7.3.1.1 in (40)).

Insgesamt wurden den mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten 26.366 Injektionen (ohne Scheininjektionen) innerhalb der 96-wöchigen Studiendauer von VIEW 1 und 2 verabreicht. Die Gesamtereignisrate für Endophthalmitis betrug 0,02% pro Injektion. Das Auftreten von Infektionen ist generell so selten, dass Unterschiede in der Studienpopulation nicht erwartet werden können (s. Abschnitt 4.3.2.3 mittlere Endophthalmitisrate von 0,044).

4.3.1.3.1.9 Ergebnisse zusätzlich erhobener explorativer Endpunkte

Tabelle 4-106: Integrierte Analyse – Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn oder Visusverlust in Woche 96 / 100 aus den Studien VIEW 1 und 2 (RCT; LOCF, FAS)

-> siehe Tabelle 21 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

In Tabelle 4-106 ist mit Hilfe der integrierten Analyse der ermittelte Anteil an Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß an Visusgewinn oder Verlust zusammengefasst.

In der integrierten Analyse war die Langzeitbehandlung mit VEGF Trap-Eye ebenso wirksam in Bezug auf die Veränderungen der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) wie die Behandlung mit Ranibizumab. Bemerkenswerterweise erzielte die 2Q8-Gruppe klinisch äquivalente Ergebnisse über 96 Wochen, obwohl im Mittel 5,3 Dosen weniger verabreicht wurden.

Ergebnisse zum explorativen Endpunkt: Änderung der zentralen Netzhautdicke (μm) vom Anfangswert bis Woche 96

Tabelle 4-107: Integrierte Analyse – Änderung der zentralen Retinadicke von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 96/100 aus den Studien VIEW 1 und 2 (RCT; LOCF, FAS)

-> siehe Tabelle 22 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Einzelstudien betrug die mit gepoolten Daten ermittelte, durchschnittliche Abnahme der zentralen Netzhautdicke vom Ausgangswert bis Woche 96/100 in allen Gruppen etwa 110–130 μm , wobei die größte Abnahme in den 2mg VEGF Trap-Eye-Gruppen beobachtet werden konnte (siehe Tabelle 4-107). Obwohl der Unterschied der Veränderungen der LS-Mittelwerte bei den paarweisen Vergleichen von RQ4 und 2Q4 nach wie vor zugunsten der 2Q4-Behandlung lag, war dieser weniger deutlich als in der VIEW 2-Studie (siehe Tabelle 4-56 und Tabelle 4-57). In beiden Studien nahm die durchschnittliche CRT in allen Behandlungsgruppen im Verlauf der primären Studienphase (Woche 0-52) deutlich ab, wobei der Effekt in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) weitestgehend aufrechterhalten wurde. Obwohl sich in beiden Studien eine prägnante absolute Abnahme zeigte, war diese in der VIEW 2-Studie deutlicher. Auch wenn die Abnahme der durchschnittlichen CRT in Woche 96 numerisch geringfügig größer unter VEGF Trap-Eye als unter Ranibizumab war, kann es sich bei diesen Unterschieden möglicherweise um eine Variabilität in den Daten handeln.

Anteil an Patienten ohne intraretinales zystisches Ödem und/oder subretinale Flüssigkeit (trockene Netzhaut) in der OCT

Tabelle 4-108: Integrierte Analyse – Anteil an Patienten mit trockenem retinalem Flüssigkeitsstatus im OCT in Woche 52 und Woche 96/100 – beobachtete Werte (FAS)

-> siehe Tabelle 23 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Der Vergleich der Ergebnisse der Studien VIEW 1 und 2 hat bereits einige Unterschiede bei den paarweisen Vergleichen zwischen den VEGF Trap-Eye-Gruppen und der RQ4-Gruppe im Hinblick auf den Anteil an Patienten mit trockenem, retinalem Flüssigkeitsstatus sowohl in Woche 52 als auch in Woche 96 gezeigt. Diese Unterschiede wurden anhand von Homogenitätstests der *Odds Ratios* über die Studien bestätigt (s. Tabelle 4-108). Das Ausmaß der Unterschiede bezüglich der Anteile an Patienten mit trockenem, retinalem Flüssigkeitsstatus zwischen den 2mg VEGF Trap-Eye-Gruppen und der RQ4-Gruppe, wie es in der Studie VIEW 2 beobachtet werden konnte, war hoch und zeigte sich ebenfalls in den Ergebnissen der integrierten Analyse.

Sowohl in Woche 52, als auch in Woche 96 lagen die paarweisen Vergleiche der Anteile in den 2Q4- und RQ4-Gruppen numerisch zugunsten der 2Q4-Behandlung. Gleiches zeigte sich bei den paarweisen Vergleichen zwischen den Gruppen 2Q8 und RQ4, wobei der Unterschied hier in Woche 96 weniger deutlich war.

In beiden Studien war bei bis zu 50% der Patienten am Ende der explorativen Studienphase nach wie vor retinale Flüssigkeit vorhanden. In der integrierten Analyse zeigten die 2mg VEGF Trap-Eye-Gruppen bessere Ergebnisse als die Gruppen 0,5Q4 und RQ4. Darüber hinaus nahm in allen Behandlungsgruppen der Anteil an Patienten mit trockenem Flüssigkeitsstatus von Woche 52 bis Woche 96 ab. Dies deutet darauf hin, dass das in der primären Studienphase (Woche 0-52) angewendete definierte proaktive Anwendungsschema zur Kontrolle der Erkrankung besser geeignet ist, als das in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) angewendete modifizierte vierteljährliche Anwendungsschema mit bedarfsorientierter Komponente.

Anteil an Patienten mit einer Wiederbehandlung innerhalb der ersten 12 Wochen in der explorativen Studienphase (Woche 52-96)

Tabelle 4-109: Integrierte Analyse – Anteil an Patienten mit erster (Wiederbehandlungs-) Injektion in Woche 52 oder Woche 56 (LOCF; Patienten mit Studieneintritt in die explorative Studienphase)

-> siehe Tabelle 24 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Die letzte obligatorische IVT-Injektion musste in der primären Studienphase (Woche 0-52) in Woche 48 vorgenommen werden. Alle nachfolgenden Injektionen wurden entweder durchgeführt, sobald mindestens eines der Kriterien für die Wiederbehandlung erfüllt wurde (bedarfsorientierte, reaktive Komponente) oder spätestens 12 Wochen nach der letzten Injektion (proaktive, definierte Komponente).

Wie bereits bei den Analysen der Einzelstudien gezeigt werden konnte, war der Anteil an Patienten, welche ihre erste Wiederbehandlungsinjektion vor der obligatorischen Dosis nach 12 Wochen in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) erhielten, 10% höher in den Gruppen RQ4 und 0,5Q4 als in den 2mg VEGF Trap-Eye-Gruppen (ca. 40% versus ca. 30%; siehe Tabelle 4-109).

In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) beider Studien erhielten weniger Patienten in den 2mg VEGF Trap-Eye-Gruppen als in der RQ4-Gruppe ihre erste Behandlung vor dem obligatorischen Behandlungsintervall von 12-Wochen.

Zusammenfassung aus den Ergebnissen der integrierten Analyse

Die Ergebnisse aus der integrierten Analyse der gepoolten Daten zeigten, dass alle eingeschlossenen Dosisregimes von VEGF Trap-Eye gegenüber dem wirksamsten Ranibizumab-Anwendungsschema mit Ranibizumab in monatlicher 0,5mg Dosis (RQ4) im primären Endpunkt nicht unterlegen und bezüglich aller sekundären Wirksamkeitsendpunkte vergleichbar mit RQ4 waren.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die 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.

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.

Tabellarische Übersicht zu den Ergebnissen aus den Subgruppenanalysen

Tabelle 4-110: Relevante Subgruppen für die Wirksamkeitsanalysen (FAS) zu VIEW 1, VIEW 2 und der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Pivotalstudien

-> siehe Tabelle 25 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Die Darstellung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen mittels Forest-Plots erfolgen in den Tabellen 33-37 im Tabellenband zu den unveröffentlichten Daten (37).

Tabelle 4-111: VIEW 2 - „Geographische“ Regionen

Regionnummer/ Name		Eingeschlossene Länder	Randomisierte Patienten	FAS	PPS
1/	Indien	Indien	130	123	110
2/	Asien/Pazifik	Japan, Südkorea, Singapur	136	134	124
3/	Südamerika	Argentinien, Brasilien, Kolumbien, Mexico	141	140	124
4/	Zentraleuropa	Österreich, Deutschland, Schweiz	165	159	136
5/	Osteuropa	Tschechien, Lettland, Polen, Slowakei	138	133	125
6/	Ungarn	Ungarn	121	117	114
7/	Nordwesteuropa/ Israel/ Australien	Australien, Belgien, Israel, Schweden, Niederlande, Großbritannien	196	193	162
8/	Südwesteuropa	Frankreich, Italien, Portugal, Spanien	213	203	186

Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

Insgesamt stimmten alle Wirksamkeitsergebnisse aller auswertbaren Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, Abstammung, Sehkraft zu Studienbeginn, Läsionstyp, Läsionsgröße zu Studienbeginn) in jeder der Zulassungsstudien mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation überein. Während die Subgruppenanalysen in den individuellen Studien überwiegend alle eine Verbesserung unter VEGF Trap-Eye mit der gleichen Variabilitätsspanne wie in den Ranibizumab-Subgruppen zeigten, konnte in einigen VEGF Trap-Eye-Subgruppen eine deutlichere Verbesserung im Vergleich zu Ranibizumab festgestellt werden, als in der Gesamtpopulation. Die klinische Signifikanz dieser Unterschiede ist unklar.

Detaillierte Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen sind in den CSRs für VIEW 1 und View 2 dargestellt (32, 41). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien sind in den folgenden Unterabschnitten aufgeführt. Eine Zusammenfassung der zwischen den Subgruppen der integrierten Analyse aus den gepoolten Daten der Zulassungsstudien erfassten Unterschiede ist am Ende dieses Abschnitts in Tabelle 4-112 dargestellt.

Anteil an Patienten mit einem Erhalt der Sehkraft in Woche 52

In der Studie VIEW 1 stimmten die Ergebnisse der Subgruppenanalysen des PPS und des FAS mit denen der Gesamtpopulation überein. Zu beachten ist hierbei, dass keine nennenswerten Unterschiede in Bezug auf die Ergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen abhängig von Läsionstyp und -größe zu Studienbeginn oder Anfangswert der Sehkraft auftraten. Tendenziell schienen kleinere Läsionen in allen 4 Behandlungsgruppen besser anzusprechen als größere Läsionen. In der Studie VIEW 2 zeigten sich in der Analyse der Wirksamkeitsergebnisse aller auswertbaren Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, Anfangswert der Sehkraft, Läsionstyp, Läsionsgröße) und aller in Betracht gezogenen Analysesets vergleichbare Ergebnisse wie in der Gesamtpopulation.

In VIEW 2 deutete der *Breslow-Day*-Test auf Homogenität der *Odds Ratio* über die geographischen Regionen keine relevanten regionalen Unterschiede in Bezug auf den Anteil an Patienten mit einem Erhalt der Sehkraft in Woche 52 an.

In der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien zeigten sich im Rahmen der Subgruppenanalysen sowohl im FAS als auch im PPS keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (RQ4 im Vergleich zu den VEGF Trap-Eye-Gruppen) hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einem Erhalt der Sehkraft am Endpunkt nach 52 Wochen.

Ferner ergab die integrierte Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien, dass unabhängig von der Behandlungsgruppe ein geringfügig höherer Anteil an Patienten mit schlechterer Sehkraft zu Beginn der Studie einen Visuserhalt in Woche 52 zeigten, als Patienten mit besserer Sehkraft zu Studienbeginn.

Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) vom Ausgangswert in Woche 52

In VIEW 1 stimmten die Ergebnisse der Subgruppenanalyse qualitativ mit denen der Gesamtpopulation überein, obwohl in einigen Subgruppen (d. h. Patienten mit einem Alter von 65 bis 74 Jahren, Patienten mit der schlechtesten Sehkraft zu Beginn der Studie und Patienten mit überwiegend klassischen Läsionen) quantitativ größere Unterschiede zwischen den 2Q4- und RQ4-Gruppen (zugunsten von VEGF Trap-Eye) auftraten als zwischen RQ4 und den anderen Gruppen. Unabhängig von der Behandlungsgruppe hatten Patienten mit moderater/schwerwiegender Nierenbeeinträchtigung nicht so einen großen Zugewinn an Anzahl Buchstaben als Patienten mit normaler oder leichter Beeinträchtigung, Patienten mit kleineren Läsionen zu Beginn der Studie erzielten ein besseres Behandlungsergebnis als solche mit größeren Läsionen und, wie im Allgemeinen in Studien zur feuchten AMD beobachtet, wurden bei Patienten mit schlechterer Sehkraft zu Studienbeginn deutlichere Verbesserungen als bei Patienten mit besseren Anfangswerten der Sehkraft erreicht.

In der Studie VIEW 2 traten offensichtliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Patienten europäischer Abstammung, Patienten mit einem ETDRS-Score von 35 bis 50 Buchstaben zu Beginn der Studie und Patienten mit minimal klassischen Läsionen auf (alle geringfügig zugunsten von RQ4 gegenüber 2Q4). Dennoch ist eine klinische Relevanz dieser Unterschiede fraglich, da keine Unterschiede zwischen Ranibizumab und den anderen VEGF Trap-Eye-Gruppen beobachtet werden konnten, in denen entweder eine geringere Dosis verabreicht oder die gleiche Dosis (d. h. 2mg) seltener gegeben wurde. Es war kein Einfluss der Region festzustellen.

In den Subgruppenanalysen wurden in der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (RQ4 im Vergleich zu den VEGF Trap-Eye-Gruppen) beobachtet. Bei der integrierten Analyse wurden numerische Unterschiede wie folgt festgestellt: Jüngere Patienten zeigten eine stärkere Verbesserung als ältere Patienten; asiatische Patienten zeigten eine stärkere Verbesserung als Patienten europäischer Abstammung; Patienten mit einer schlechteren Sehkraft zu Studienbeginn wiesen eine deutlich verbesserte Sehkraft auf als Patienten mit besseren Anfangswerten; Patienten mit einer initial kleineren CNV-Fläche verbesserten sich stärker als Patienten mit einer initial größeren CNV-Fläche, und Patienten mit überwiegend klassischen Läsionen zeigten eine stärkere Verbesserung als Patienten mit anderen Läsionstypen.

Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von 15 oder mehr Buchstaben gegenüber dem Wert zu Studienbeginn

In der Studie VIEW 1 stimmten die Ergebnisse der Subgruppenanalyse qualitativ mit denen der Gesamtpopulation überein, obwohl in einigen Subgruppen quantitativ größere Unterschiede zwischen einer oder mehreren VEGF Trap-Eye-Gruppen und Ranibizumab auftraten. Bei Patienten mit einem Alter von 65 bis 74 Jahren erzielte ein größerer Anteil an Patienten in der 2Q4-Gruppe einen Zugewinn von 15 oder mehr Buchstaben als Patienten der RQ4-Gruppe, und von den Patienten mit einer normalen Nierenfunktion erzielte ein größerer Anteil an Patienten in beiden mit 2mg dosierten VEGF Trap-Eye-Gruppen einen Zugewinn von 15 oder mehr Buchstaben als Patienten der RQ4-Gruppe.

In der Studie VIEW 2 waren die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen im Allgemeinen - auch unter Einschluss der „geographischen“ Region - mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation vergleichbar. In allen Behandlungsgruppen war der Anteil an Patienten mit einem Zugewinn von ≥ 15 Buchstaben kleiner in den Gruppen mit Patienten höheren Alters, größer bei asiatischen Patienten und etwas kleiner bei Patienten mit einem ETDRS-Buchstaben-Score von mehr als 50 Buchstaben als Ausgangswert zu Beginn der Studie. In VIEW 2 ergab der paarweise Vergleich zwischen RQ4 und 2Q4 in den Subgruppen der Patienten mit minimal klassischer CNV einen Behandlungsunterschied zugunsten von RQ4. Auf dem Läsionstyp basierende Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen konnte weder in der VIEW 1 noch in der integrierten Analyse der gepoolten Daten der Zulassungsstudien beobachtet werden, so dass die Beobachtung in VIEW 1 dem Zufall zugesprochen und als klinisch nicht relevant betrachtet wurde.

In der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien spiegelten die Subgruppenanalysen des Anteils an Patienten mit einem Zugewinn von 15 oder mehr Buchstaben in Woche 52 die Ergebnisse der Gesamtpopulation wieder. Bei keiner der Subgruppenanalysen anhand des FAS traten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Innerhalb der Subgruppen erzielte jeweils ein größerer Anteil jüngerer Patienten, asiatischer Patienten, Patienten mit einer schlechteren Sehkraft zu Studienbeginn und Patienten mit kleineren CNV-Flächen zu Studienbeginn einen Zugewinn von 15 oder mehr Buchstaben in Woche 52.

Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscores

In der VIEW 1-Studie stimmten die Ergebnisse der Subgruppenanalyse qualitativ mit denen der Gesamtpopulation überein, obwohl in einigen Subgruppen quantitativ größere Unterschiede zwischen einer oder mehreren VEGF Trap-Eye-Gruppen und Ranibizumab auftraten. Eine deutlichere Verbesserung des NEI VFQ-25-Gesamtscores wurde in den mit 2mg dosierten VEGF Trap-Eye-Gruppen gegenüber der RQ4-Gruppe bei Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren und bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion beobachtet. Darüber hinaus zeigte sich eine deutlichere Verbesserung des NEI VFQ-25-Gesamtscores bei Patienten mit größeren Läsionen zu Studienbeginn in der Gruppe 2Q4 gegenüber RQ4.

In der VIEW 2-Studie entsprach die Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscores aus den Subgruppenanalysen ebenfalls dem allgemeinen, in der Analyse der Gesamtpopulation beobachteten Trend. Die Analyse der Daten nach „geographischer“ Region zeigte die deutlichste Verbesserung des NEI VFQ-25-Gesamtscores für Indien und Südamerika und weniger ausgeprägt für Asien/Pazifik und Osteuropa, ohne erkennbare Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb dieser oder anderer Regionen.

Bei der Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien spiegelten die Subgruppenanalysen der Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscores die in der Gesamtpopulation beobachteten Ergebnisse ohne einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wieder. Insgesamt waren die durchschnittlichen Veränderungen bei jüngeren Patienten und asiatischen Patienten am größten, obwohl die Veränderungen in allen Subgruppen als klinisch relevant angesehen wurden.

Veränderung der CNV-Fläche

In VIEW 1 bekräftigte die Subgruppenanalyse der Veränderung der CNV-Fläche vom Wert zu Studienbeginn bis Woche 52 die Analyse der Gesamtpopulation ohne nennenswerte Unterschiede. Ebenso unterstützte die Subgruppenanalyse der Veränderung der CNV-Fläche vom Wert zu Studienbeginn bis Woche 52 in VIEW 2 die Analyse der Gesamtpopulation. In dieser Studie konnte ein möglicher Effekt auf die Veränderung der CNV-Fläche anhand der ANCOVAs für Alter, Abstammung und Anfangswert der Sehkraft beobachtet werden. Jedoch zeigte keine der ANCOVAs eine Interaktion zwischen diesen Faktoren und der Behandlung. Die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche stimmten mit denen der Gesamtpopulation überein, und keiner der Vergleiche bekräftigte einen nennenswerten Unterschied zugunsten von RQ4 gegenüber den VEGF Trap-Eye-Gruppen. Die Analyse der Daten nach „geographischer“ Region zeigte die deutlichste Veränderung der CNV-Fläche für Indien und die geringste Veränderung für Zentraleuropa, wiederum ohne Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der Regionen.

Die Subgruppenanalysen aus der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien spiegelten die in der Gesamtpopulation beobachteten Ergebnisse wieder. In der nach Geschlecht stratifizierten Subgruppenanalyse stimmten die Ergebnisse mit VEGF Trap-Eye deutlicher überein als mit denjenigen aus der RQ4-Gruppe. Bei männlichen Patienten wurden Unterschiede zwischen RQ4 und 2Q4 (zugunsten von 2Q4) und bei weiblichen Patienten zwischen RQ4 und 0,5Q4 (zugunsten von RQ4) beobachtet. Diese inkonsistenten Unterschiede wurden als klinisch nicht relevant betrachtet. Insgesamt waren die Unterschiede jeweils am größten bei asiatischen Patienten, Patienten mit schlechterer Sehkraft zu Beginn der Studie und bei Patienten mit okkulten oder minimal klassischen Läsionen.

Veränderung der zentralen Netzhautdicke (CRT)

In der Studie VIEW 1 entsprach die Subgruppenanalyse der Veränderung der CRT dem allgemeinen, in der FAS-Gesamtpopulation beobachteten Trend. Obwohl numerische Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auftraten, wurden keine Konfidenzintervalle für diese bestimmt. Durchschnittlich wurden im Vergleich zu RQ4 größere Abnahmen in der

2Q8-Gruppe bei Patienten mit milder Nierenbeeinträchtigung, bei Patienten der 0,5Q4-Gruppe mit schlechterer Sehkraft zu Beginn der Studie und in der 0,5Q4-Gruppe mit überwiegend klassischen Läsionen beobachtet.

In VIEW 2 stimmten die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, einschließlich der „geographischen“ Region, im Allgemeinen mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation überein. Dennoch schien bei einigen Vergleichen im RQ4-Behandlungsarm eine wirkungsvollere Reduktion der CRT erzielt zu werden als im 2Q4-Behandlungsarm. Bei keiner der Subgruppenanalysen wurde eine Interaktion zwischen der Behandlung und den untersuchten Faktoren beobachtet. Die Unterschiede wurden als klinisch nicht relevant eingestuft, da keine Unterschiede zwischen Ranibizumab und den VEGF Trap-Eye-Gruppen, in denen entweder eine geringere Dosis VEGF Trap-Eye verabreicht wurde oder die gleiche Dosis (d. h. 2mg) seltener gegeben wurde, beobachtet wurden.

Die Subgruppenanalysen hinsichtlich der Veränderung der CRT aus der integrierten Analyse spiegelten die in der Gesamtpopulation beobachteten Ergebnisse wieder. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden zwischen RQ4 und 2Q4 bei jüngeren Patienten (zugunsten von RQ4), asiatischen Patienten (zugunsten von 2Q4), Patienten mit minimalen klassischen Läsionen (zugunsten von 2Q4) und Patienten mit einer besseren Sehkraft zu Studienbeginn (zugunsten von 2Q4) beobachtet sowie zwischen RQ4-, 0,5Q4- und 2Q8-Patienten mit kleineren CNV-Flächen zu Beginn der Studie (beide zugunsten von RQ4). Aufgrund der Tatsache, dass diese Unterschiede keinen konsistenten Vorteil zugunsten einer Behandlung zeigten, wurden sie als klinisch nicht relevant eingestuft.

Tabelle 4-112: Integrierte Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien – Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

-> siehe Tabelle 26 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Schlussfolgerungen

In den beiden Zulassungsstudien (VIEW 1 und 2) und der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den beiden Zulassungsstudien stimmten die auf den demographischen Daten (z. B. Alter, Geschlecht, Abstammung) und den Charakteristika der Erkrankung (z. B. Sehkraft, Läsionstyp, Läsionsgröße) zu Beginn der Studie basierenden Subgruppenanalysen mit den Analysen der Gesamtpopulation überein. Auch wenn einige Subgruppenvergleiche aufgrund der geringen Patientenzahlen in den Subgruppen eingeschränkt waren, stimmten diese ebenfalls im Allgemeinen mit der Gesamtpopulation überein. Häufig traten Unterschiede in bestimmten Subgruppen innerhalb aller Behandlungsgruppen und unabhängig von der zugewiesenen Behandlung auf. Demzufolge schienen hinsichtlich einiger erhobener Parameter jüngere Patienten und Patienten asiatischer Abstammung besser auf die Behandlung anzusprechen als ältere Patienten und Patienten europäischer Abstammung, sowie auch Patienten zu Studienbeginn, die weniger Buchstaben lesen konnten oder kleinere CNV-Flächen aufwiesen. Unterschiede zwischen den Subgruppen wurden keinen formalen statistischen Testverfahren unterzogen, und es wurde im Allgemeinen kein konsistentes Muster klinisch relevanter Unterschiede beobachtet.

4.3.1.3.3 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.

Das VIEW-Studienprogramm umfasste 2.457 Patienten (VIEW 1: n=1.217, VIEW 2: n=1.240). Die einzuschließenden Studienteilnehmer mussten einen mit neovaskulärer AMD assoziierten und diagnostizierten Verlust der Sehkraft aufweisen. Insgesamt wurden in den zwei Studien 2.412 Patienten behandelt und waren für die Wirksamkeitsanalyse auswertbar (n=1.817 mit VEGF Trap-Eye). In jeder Studie wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 zufällig zu einer der vier oben genannten Dosisregimes (2Q8, 2Q4, 0,5Q4 und RQ4) zugewiesen. Das Alter der Patienten lag zwischen 49 bis 99 Jahre und betrug im Mittel 76 Jahre.

Zusammenfassung der primären Ergebnisse nach 52 Wochen

VIEW 1 und VIEW 2-Studie

Der angegebene primäre Endpunkt nach 52 Wochen wurde in der VIEW 1- und VIEW 2-Studie vollständig erreicht. Der Anteil an Patienten mit Erhalt der Sehkraft in den verschiedenen VEGF Trap-Eye-Gruppen übertraf in beiden Studien 94%. Bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunkts zeigten sich alle VEGF Trap-Eye-Gruppen als nicht unterlegen und klinisch äquivalent im Vergleich zu Ranibizumab (93,8% in VIEW 1 und 94,85% in VIEW 2), auch die 2Q8-Gruppe mit einer Dosierung in 2-monatigen Intervallen (94,4% in VIEW 1 und 95,42% in VIEW 2). Die Nicht-Unterlegenheit der verschiedenen Dosisregimes in den VEGF Trap-Eye-Gruppen wurde in allen Sensitivitätsanalysen bestätigt und war selbst für die WOCF-Methode zutreffend.

Die Ergebnisse der geplanten sequentiellen Testverfahren zu den sekundären Endpunkten zeigten, zusätzlich zu der Nicht-Unterlegenheit gegenüber RQ4, eine Überlegenheit der 2Q4-Gruppe gegenüber RQ4 in Bezug auf den ETDRS-Buchstaben-Score in Woche 52 in der VIEW 1-Studie. Alle weiteren Analysen zu den sekundären Endpunkten bekräftigten die vergleichbare Wirksamkeit von Ranibizumab mit allen drei VEGF Trap-Eye-Gruppen in beiden VIEW-Studien. Die FAS-Analysen ergaben eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen Ranibizumab in der monatlichen Dosierung von 0,5mg und VEGF Trap-Eye in einer Dosis von 2mg alle 2 Monate hinsichtlich einer Verbesserung des ETDRS-Buchstaben-Scores (sek. EP 1), dem Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben (sek. EP 2) und der Verbesserung des NEI VFQ-25-Gesamtscores (sek. EP 3). Die durchschnittliche CNV-Fläche (sek. EP 4) nahm in allen Behandlungsgruppen bis Woche 52 ab. Bei den meisten der zusätzlich erhobenen Wirksamkeitsendpunkte waren Ranibizumab in monatlicher Dosierung von 0,5mg und VEGF Trap-Eye verabreicht als 2mg Dosis alle 2 Monate vergleichbar wirksam (z. B. Veränderung der BCVA in Woche 12, Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 , 10 oder 30 Buchstaben in Woche 52, Anteil an Patienten mit einem

Verlust von ≥ 15 oder 30 Buchstaben in Woche 52 und Veränderungen im NEI VFQ-25-Subscore).

Bei beiden Präparaten konnte ein früher Wirkeintritt beobachtet werden. Verbesserungen der Sehkraft zeigten sich bereits in Woche 1 und setzen sich bis Woche 12 fort. Die durchschnittlichen Werte der BCVA stiegen innerhalb der ersten 3 Monate nahezu bis auf ein maximales Level, und diese Anstiege gingen parallel mit den Abnahmen der durchschnittlichen CRT einher. Die Verbesserungen der jeweils durchschnittlichen BCVA und CRT setzten sich bis in Woche 52 fort. Die Ergebnisse der Veränderungen von Gesamtläsionsgröße und CRT ergaben keinen Unterschied zwischen Ranibizumab bei monatlicher Dosierung von 0,5mg (RQ4-Gruppe) und VEGF Trap-Eye verabreicht als 2mg Dosis alle 2 Monate (2Q8-Gruppe).

Das Muster von Visusgewinn und Visusverlust war ähnlich mit beiden Präparaten. Beide Präparate waren bei einem Großteil der Patienten ($\geq 97\%$ in allen Behandlungsgruppen) wirksam zur Vorbeugung schwerer Sehverluste (Verlust von ≥ 30 Buchstaben). Die morphologischen Charakteristika der Läsionen (durchschnittliche Gesamtläsionsgröße, CNV-Fläche, klassische CNV-Fläche und Fläche der FA-Leckage) verbesserte oder normalisierte sich in allen Behandlungsgruppen. Bei mehr als 50% der Patienten in jeder Behandlungsgruppe wurde eine komplette Rückbildung der FA-Leckage innerhalb der primären Studienphase (Woche 0-52) erreicht.

Funktionelle und strukturelle Verbesserungen gingen mit einer deutlichen Verbesserungen der visusbezogenen Lebensqualität (QOL) einher, wie mittels des NEI VFQ-25-Gesamtscores und der Subskalen (Aktivitäten in der Nähe, Aktivitäten in der Ferne und Visusabhängigkeit) bestimmt.

Im Allgemeinen stimmten die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen mit denen der Gesamtpopulation überein. Dennoch zeigte sich in einigen Subgruppen eine deutlich stärkere Verbesserung in den VEGF Trap-Eye-Gruppen im Vergleich zur Ranibizumab-Gruppe, als es in der Gesamtpopulation beobachtet wurde. Die klinische Signifikanz dieser Unterschiede ist dennoch unklar.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der VIEW 1-Studie sehr deutlich eine vergleichbare Wirksamkeit der 2Q8-Behandlungsgruppe mit der derzeit morphologisch und funktionell wirksamsten monatlichen Ranibizumab-Behandlung RQ4 (s. Abschnitt 3.2). Die Feststellung, dass die 2-monatliche Verabreichung von 2mg VEGF Trap-Eye gegenüber monatlich verabreichtem Ranibizumab 0,5mg bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunktes nicht unterlegen und klinisch äquivalent ist und, dass aus diesen beiden Behandlungen nahezu identische Ergebnisse in Bezug auf alle weiteren funktionellen und morphologischen Wirksamkeitsendpunkte hervorgehen zeigt, dass Patienten unter VEGF Trap-Eye bei gleichbleibender Wirksamkeit, insbesondere in Bezug auf den klinisch bedeutsamsten Endpunkt der Sehschärfe weniger häufig intravitreale Injektionen bekommen haben (intravitreale Injektion ist ein ambulanter operativer Eingriff, s. Abschnitt 3.2) als es mit der derzeit morphologisch und funktionell wirksamsten monatlichen Ranibizumab-Anwendungsschema erforderlich war (s. Abschnitt 3.2).

Meta-Analyse aus den beiden VIEW-Zulassungsstudien

In beiden Zulassungsstudien und der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien wurde der angegebene primäre Endpunkt vollständig erreicht. Der Anteil an Patienten mit Erhalt der Sehkraft in den verschiedenen VEGF Trap-Eye-Gruppen übertraf jeweils 95% und war somit dem Anteil an Patienten in der Ranibizumab-Gruppe (94,4%) nicht unterlegen. **Dies traf auch für die VEGF Trap-Eye-Gruppe mit 2-monatlicher Dosierung (95,3%) zu.** Obwohl in den statistischen Analyseplänen eine Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 10% vorgegeben war, etablierte sich die Nicht-Unterlegenheit deutlich unterhalb dieser Grenze (<10%). Die Nicht-Unterlegenheit der verschiedenen VEGF Trap-Eye-Dosisregime wurde in allen Subgruppenanalysen und auch denjenigen mit der WOFC-Methode bestätigt. Demnach können bezüglich der Wirksamkeit beide Präparate, VEGF Trap-Eye und Ranibizumab, als klinisch äquivalent betrachtet werden, wobei diese Ergebnisse bei VEGF Trap-Eye auch mit einer Behandlung alle 2 Monate (2Q8) erreicht wurden.

Am primären Endpunkt nach 52 Wochen zeigte sich in beiden Zulassungsstudien und der Meta-Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien, dass mittels VEGF Trap-Eye verabreicht alle 2 Monate nach 3 initialen monatlichen Dosen mit durchschnittlich 7,6 intravitrealen Injektionen gleiche Ergebnisse in sämtlichen Sehkraft-bezogenen Endpunkten und auch in allen morphologischen Endpunkten wie mit monatlich dosiertem Ranibizumab mit durchschnittlich 12,3 intravitrealen Injektionen erzielt wurden.

Hier gilt es ferner zu erwähnen, dass bei der Behandlung mit Ranibizumab hinsichtlich Sehschärfe und anderer visusbezogener Endpunkte vergleichbare Ergebnisse wie in den Zulassungsstudien von Ranibizumab erzielt wurden. Innerhalb der VEGF Trap-Eye Behandlungsarme war keine einheitliche Dosis-Wirkungsbeziehung bei den Endpunkten zur Sehschärfe feststellbar. In allen VEGF Trap-Eye-Gruppen und der Ranibizumab-Gruppe stellten sich die schnellsten Verbesserungen der Sehschärfe innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate ein.

Die Ergebnisse zur Sehschärfe wurden durch robuste Daten aus Messungen zur Abnahme der zentralen Retinadicke (CRT; gemessen mittels OCT) und Abnahme der CNV-Fläche (gemessen mittels FA) ergänzt. Eine Abnahme der zentralen Netzhautdicke wurde im Allgemeinen bereits im Rahmen der ersten Bewertung direkt nach der ersten Behandlung festgestellt, was auf die schnelle Auflösung der makularen Flüssigkeitsansammlung hindeutet. Die Effekte auf die CRT waren dauerhaft und maximale Reduktionen wurden im Allgemeinen innerhalb der ersten drei Monate der Behandlung erzielt. Im VEGF Trap-Eye Behandlungsarm 2Q8 waren die CRT-Veränderungen zwischen den Verabreichungen der Studienmedikationen minimalen periodischen Schwankungen unterlegen, dennoch waren diese Schwankungen nicht durch solche der Sehschärfe überlagert. Ferner nahm die Höhe dieser Schwankungen im Verlauf der Studien ab, und die monatlich und alle zwei Monate behandelten Patienten unterschieden sich weder in der Sehschärfe noch in den CRT-Endpunkten. Letztendlich waren die CRT-Ergebnisse in den VEGF Trap-Eye-Behandlungsgruppen abhängig von der Dosis, d. h. die CRT-Abnahme war in der 0,5mg-Gruppe geringer im Vergleich zu 2mg-Gruppen.

In allen Behandlungsgruppen zeigten sich anhand der NEI VFQ-25-Skala klinisch relevante Verbesserungen in der Lebensqualität (QoL).

Im Allgemeinen stimmten die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit denen der Gesamtpopulation überein und es konnten keine klinisch relevanten oder konsistenten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Innerhalb der Behandlungsgruppen tendierten jüngere Patienten asiatischer Abstammung zu einem besseren Ansprechen in Bezug auf einige der erhobenen Parameter im Vergleich zu älteren Patienten und Patienten mit europäischer Abstammung. Dies galt auch für Patienten, die zu Studienbeginn weniger Buchstaben lesen konnten oder eine kleinere CNV-Fläche aufwiesen.

Schlussendlich wurde durch die Verabreichung von 2mg VEGF Trap-Eye alle zwei Monate die gleiche Wirksamkeit wie mit einer monatlichen Dosis von 2mg VEGF Trap-Eye oder monatlich 0,5mg Ranibizumab erzielt. Insbesondere wurde dies im primären und klinisch wichtigsten Messwert der pivotalen Phase III-Studie deutlich, nämlich der Sehschärfe. Generell war die niedrigste getestete Dosis VEGF Trap-Eye 0,5mg mit einer etwas geringeren Verbesserung der morphologischen Charakteristika einer Läsion verbunden.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus den Phase III-Zulassungsstudien ergaben, dass bei Patienten mit feuchter AMD durch die 2-monatige Verabreichung von 2mg VEGF Trap-Eye, ohne Beeinträchtigung der Wirksamkeit, weniger häufig, mit verschiedenen Risiken verbundene, intravitreale Injektionen notwendig sind als bei derzeit wirksamsten monatlichen Lucentis-Behandlung.

Monatliche Kontrollen sind nicht notwendig

Gemäß der Studienprotokolle der beiden Zulassungsstudien VIEW 1 und 2 war den Patienten im 2Q8-Behandlungsarm eine Nachdosierung an den Interimsvisiten (d. h. Scheininjektion) zwischen den Injektionen alle 2 Monate nicht gestattet, aber trotzdem hatten diese Patienten den gleichen Nutzen, wie die Patienten im RQ4-Behandlungsarm, was wiederum die fehlende Nützlichkeit oder Notwendigkeit für die Interimsvisiten bestätigt.

Darüber hinaus zeigte die Beurteilung der Daten aus der 2Q8-Gruppe keine klinisch relevanten Veränderungen bezüglich der Wirksamkeitsvariablen zwischen den aktiven Injektionen alle 2 Monate. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass bei Patienten unter 2mg VEGF Trap-Eye neben der alle 2 Monate erforderlichen Behandlung auch das Monitoring lediglich alle 2 Monate notwendig ist. Begründet wird dies mit der Tatsache, dass in den 2 Monaten zwischen den aktiven Injektionen kein Nachlassen der Wirksamkeit beobachtet werden konnte, welches eine Wiederbehandlung erforderlich gemacht hätte.

Die Daten aus VIEW zeigen, dass eine Visite im Abstand von 2 Monaten bei VEGF Trap-Eye ausreichend ist, wohingegen die Behandlung mit Ranibizumab nach dem aktuellen TTT-Label monatliche Visiten für die Bewertung oder eine Wiederbehandlung erfordert. Demzufolge kann mit einem 2Q8-Behandlungsregime eine substantielle Verlängerung des derzeitigen Intervalls zwischen belastenden und risikoreichen IVT-Injektionen ohne kompromittierende Wirksamkeit erzielt werden.

Fluktuationen der zentralen Netzhautdicke (CRT) unter Therapie in den VIEW-Studien

Obwohl sich in jedem Behandlungsarm der VIEW-Studien eine rasche Verminderung der Netzhautdicke zeigte, und auch der 2Q8-Behandlungsarm in beiden Studien eine numerisch stärkere Verminderung der Netzhautdicke als bei der monatlichen Behandlung mit Ranibizumab nach 52 Wochen aufwies, zeigte dieses Dosisregime eine minimale Fluktuation der durchschnittlichen Netzhautdicke als es zu den Zeitpunkten zwischen Woche 4 und 8 nach einer Injektion beobachtet werden konnte. Dieses Muster zeigte sich in VIEW 2 aufgrund der Verfügbarkeit monatlicher OCT-Daten, welche für VIEW 1 nicht vorlagen. Die sorgfältige Analyse dieser Fluktuationen deutet darauf hin, dass die durchschnittliche initiale Netzhautdicke lediglich 17µm im Intervall zwischen den Visiten in Woche 12 und 16 betrug und bis zum Ende der primären Studienphase (Woche 0-52) stetig bis auf 8µm abnahm (s. Abbildung 4-16). Die minimalen Fluktuationen der CRT, welche in der 2Q8-Gruppe beobachtet werden konnten, hatten keine nachteiligen Auswirkungen auf das Ergebnis der Sehschärfe bei keinem der Messpunkte in der gesamten Gruppe. Das Ergebnis der Sehschärfe der 2Q8-Gruppen nach 52 Wochen entsprach nahezu vollständig dem der anderen Behandlungsregimes, einschließlich dem mit monatlich verabreichtem Ranibizumab (8,7 Buchstaben vs. 8,4 Buchstaben bei der integrierten BCVA-Analyse). Da sich die minimale Schwankung der durchschnittlichen Netzhautdicke nicht auf dem Verlauf der bestkorrigierte Sehschärfe zeigt, ist diese Beobachtung klinisch nicht relevant.

In Zusammenhang mit den minimalen Fluktuationen kamen weiterhin die Bedenken auf, ob sich diese Fluktuationen lediglich in einer kleinen Untergruppe von Patienten widerspiegeln, für die das zweimonatige Dosisintervall zu lang war und in der sehr große und wiederholte OCT-Fluktuationen auftraten, welche mit schlechteren Ergebnissen der Sehschärfe korreliert sein könnten, die nicht das Ergebnis der Gesamtgruppe widerspiegeln. Um diesen Bedenken nachzugehen wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt (s. Abbildung 4-16). In dieser Analyse wurde untersucht, wie oft Patienten in jeder Dosierungsgruppe eine Zunahme der CRT von > 50µm in der OCT im ersten Behandlungsjahr hatten. Die Ergebnisse dieser Analyse zeigten sehr ähnliche Verteilung derartiger Veränderungen in allen Behandlungsgruppen (s. Abbildung 4-16). Die Schwankungen kommen daher auch in Behandlungsgruppen mit monatlichen intravitrealen Injektionen vor.

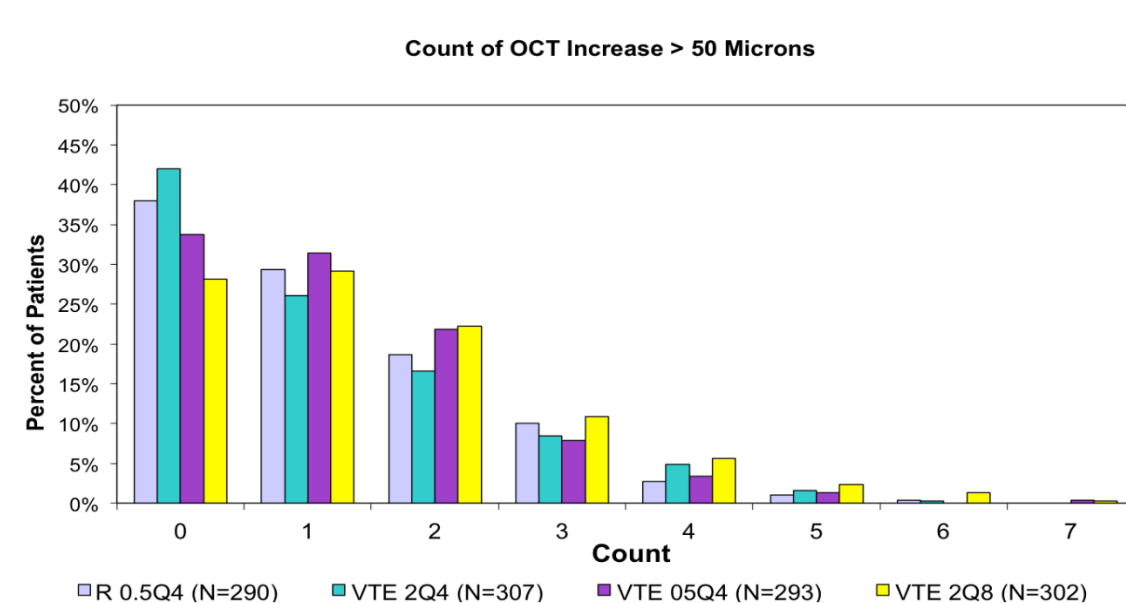


Abbildung 4-16: VIEW 2 – Verteilung des Auftretens von Zunahmen >50µm in der OCT

Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der Sehschärfe in Woche 52 für alle Patienten gegenüber der Häufigkeit einer Zunahme von $>50\mu\text{m}$ der CRT für jeden Patienten ausgewertet (s. Abbildung 4-17).

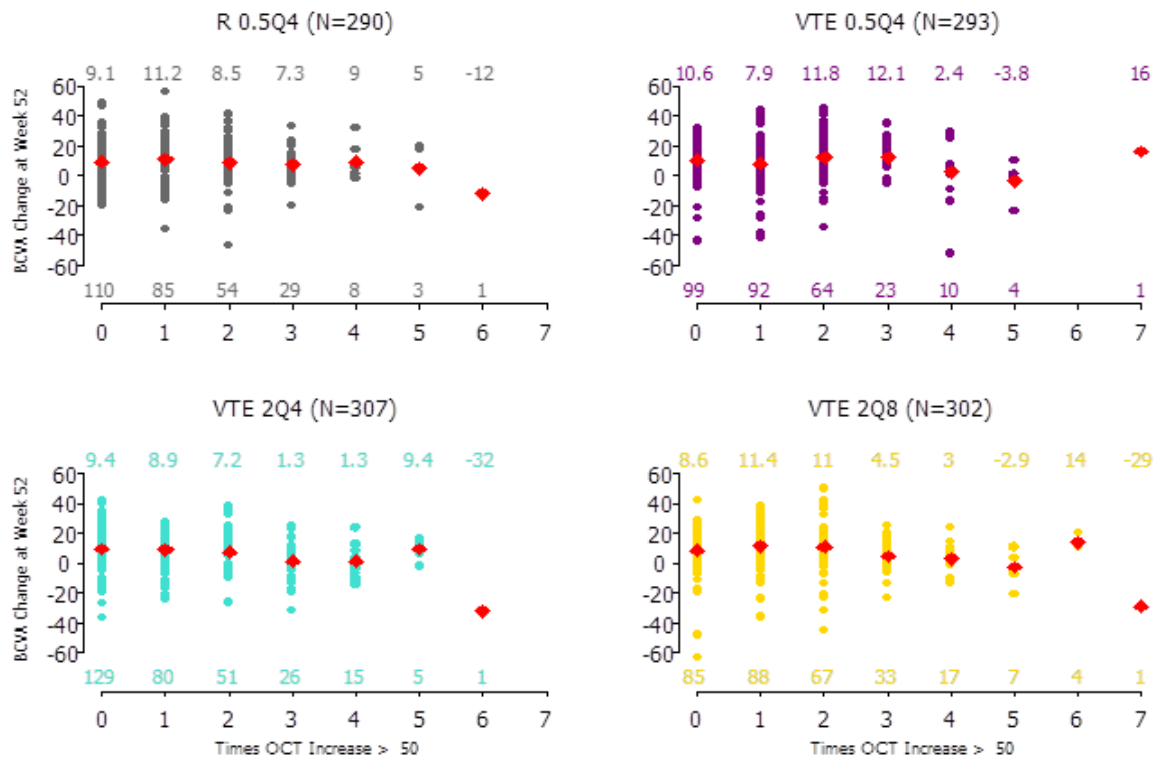


Abbildung 4-17: VIEW 2: Veränderung der bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) in Woche 52 (Zahlen oberhalb der Punktdarstellungen) vs. Anzahl an OCT-Zunahmen von $>50\mu\text{m}$ (Zahlen unterhalb der Y-Achse stellen die Anzahl der CRT-Zunahmen von $>50\mu\text{m}$ dar)

Wie die Abbildung zeigt, korrelierten diese CRT-Veränderungen in der OCT von $>50\mu\text{m}$ nicht mit einem schlechteren Ergebnis der Sehschärfe in Woche 52. Dies traf auch nicht für Patienten zu, welche mehrfach eine Zunahme der CRT von $>50\mu\text{m}$ aufwiesen. In einer Post-hoc-Bewertung der Zunahmen der CRT auf $>50\mu\text{m}$ zwischen den Visiten zeigten nicht nur alle Behandlungsgruppen derartige Fluktuationen (d.h. diese Fluktuationen der CRT zwischen den Visiten wurden in den Dosisregimes Q4 und Q8 beobachtet), sondern auch die Ergebnisse der Sehschärfe in Woche 52 gegenüber der Häufigkeit der Zunahme der CRT auf $>50\mu\text{m}$, zeigten keine direkte Korrelation dieser Veränderungen im OCT mit schlechteren Ergebnissen der Sehschärfe in Woche 52. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei den Analysen der CRT-Zunahmen von $>25\mu\text{m}$ oder $>100\mu\text{m}$ beobachtet.

Die minimalen Fluktuationen im 2Q8-Arm sind wahrscheinlich auf folgenden Verlauf zurückzuführen: nach einer VEGF Trap-Eye Injektion und einer CRT-Messung nach 4 und nach 8 Wochen ergibt sich nach 4 Wochen ein niedrigerer CRT-Durchschnittswert als nach 8 Wochen. Das liegt daran, dass nach 4 Wochen die Wirkung stärker ausgesprägt ist als nach 8 Wochen. Damit erfasste man im Fall von 2Q8 einen „besseren“ Durchschnittswert nach 4 Wochen und einen nur minimal niedrigeren Wert nach 8 Wochen was zu erwarten ist. Dieser

Effekt wurde nur in 2Q8 beobachtet und teilweise als ein Warnzeichen interpretiert, weil in der Ranibizumab-Gruppe bzw. in monatlichen Gruppen keine CRT Messungen 2 Wochen nach der Injektion durchgeführt wurden und solche Daten generell für Ranibizumab nicht vorliegen. Im Fall von Ranibizumab (TTT-Label erfordert monatliche Untersuchungen, da längere Intervalle nicht belegt sind) würde man bei einer CRT-Messung nach 2 und 4 Wochen wahrscheinlich genauso nach 2 Wochen ein niedrigeren CRT-Durchschnittswert beobachten als nach 4 Wochen. Das liegt daran, dass nach 2 Wochen die Wirkung stärker ausgeprägt ist als nach 4 Wochen. Ein Beleg für diese Ausführungen liegen nicht vor, da wie bereits geschildert, die CRT-Messungen in den monatlichen Gruppen in den VIEW-Studien nicht alle 2 Wochen durchgeführt wurden und generell solche Daten für Ranibizumab nicht vorliegen. Da sich die minimale Schwankung der durchschnittlichen Netzhautdicke nicht auf dem Verlauf der bestkorrigierte Sehschärfe zeigt, ist diese Beobachtung klinisch nicht relevant.

Demnach hat die 2Q8-Gruppe keine wesentliche Untergruppe von Patienten, die in der OCT wiederholt große Zunahmen im Vergleich zu anderen monatlichen Behandlungsgruppen aufweisen. Unabhängig vom Behandlungsregime scheint es für Patienten mit solchen Zunahmen keinen direkten Zusammenhang mit schlechteren Ergebnissen in Bezug auf die Sehschärfe zu geben.

VIEW 1, VIEW 2 und VIEW Meta-Analyse

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der VIEW-Studien sehr deutlich eine vergleichbare Wirksamkeit der 2Q8-Behandlungsgruppe mit der derzeit morphologisch und funktionell wirksamsten monatlichen Ranibizumab-Behandlung RQ4 (s. Abschnitt 3.2). An dieser Stelle soll noch einmal betont werden, dass das aktuelle Ranibizumab Label nicht dem wirksamsten monatlichen Ranibizumab Anwendungsschema entspricht. Die Feststellung, dass die 2-monatliche Verabreichung von 2mg VEGF Trap-Eye gegenüber monatlich verabreichtem Ranibizumab 0,5mg bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunktes nicht unterlegen und klinisch äquivalent ist und, dass aus diesen beiden Behandlungen nahezu identische Ergebnisse in Bezug auf alle weiteren funktionellen und morphologischen Wirksamkeitsendpunkte hervorgehen zeigt, dass Patienten unter VEGF Trap-Eye bei gleichbleibender Wirksamkeit, insbesondere in Bezug auf den klinisch bedeutsamsten Endpunkt der Sehschärfe weniger häufig intravitreale Injektionen bekommen müssen (intravitreale Injektion ist ein ambulanter operativer Eingriff, s. Abschnitt 3.2) als es mit der derzeit wirksamsten fix-monatlichen Lucentisbehandlung erforderlich ist (s. Abschnitt 3.2).

Da es sich bei den größten Sicherheitsrisiken der Anti-VEGF-Therapie bei feuchter AMD in erster Linie um UEs in Folge der IVT-Injektion handelt (z. B. Endophthalmitis, Netzhautablösung, traumatischer Katarakt und erhöhter Augeninnendruck) geht auch die Zulassungsbehörde EMA davon aus (s. Abschnitt 4.2), dass eine Reduktion der Anzahl an IVT-Injektionen kumulativ eine entsprechende Reduktion der UEs zur Folge hat. Darüber hinaus kann durch das Wegfallen des Bedarfs für sowohl monatliche intravitreale Injektionen als auch monatliche Kontrollen der Patienten im ersten Behandlungsjahr, die Belastung durch die Behandlung für den Patienten, die Betreuer und das Gesundheitssystem reduziert werden.

Wirksamkeit aus der explorativen VIEW-Studienphase nach 96 Wochen

- In allen Behandlungsgruppen wurden im Verlauf der primären Studienphase (Woche 0-52) deutliche funktionelle und morphologische Verbesserungen erzielt. Die Verbesserungen konnten in VIEW in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) überwiegend erhalten werden, wobei eine geringfügige Abnahme der Sehschärfe und eine Zunahme an Patienten mit Flüssigkeit (in der OCT nachgewiesen) beobachtet werden konnten, nachdem der Wechsel von einer proaktiven Behandlung (geplante Dosierung) in der primären Studienphase (Woche 0-52) zu einem modifizierten, vierteljährigen Anwendungsschema mit einer reaktiven Komponenten „nach Bedarf“ in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) erfolgt war. Ein großer Anteil an Patienten der 2mg-Gruppe (~50%) benötigte nur eine geringe Anzahl an Injektionen (≤ 3). Im Durchschnitt konnte kein bedeutender Verlust der Sehschärfe bei diesen Patienten beobachtet werden. Es waren mehr Patienten unter 2mg VEGF Trap-Eye in dieser Subgruppe, zugunsten des Vergleichs vs. Ranibizumab.
- Wie auch in der primären Studienphase (Woche 0-52) zeigten die Q4 und Q8 verabreichten 2mg VEGF Trap-Eye-Dosen auch im Verlauf der explorativen Studienphase (Woche 52-96) vergleichbare Wirksamkeitsergebnisse nach dem Wechsel zu einem anderen Behandlungsschema. Von Bedeutung war hier, dass die Patienten der ursprünglichen VEGF Trap-Eye 2Q8-Gruppe nach der explorativen Studienphase gleiche Wirksamkeitsergebnisse zeigten, wie die Patienten der ursprünglichen Q4-Gruppen, jedoch mit 5,3 Behandlungen weniger im Verlauf 96-wöchigen Studiendauer.
- Etwa 70% der mit 2mg VEGF Trap-Eye behandelten Patienten und etwa 60% der mit 0,5mg VEGF Trap-Eye oder Ranibizumab behandelten Patienten erhielten in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) ihre erste Behandlung nicht vor der obligatorischen Behandlung nach 12 Wochen.
- Das definierte, proaktive Anwendungsschema scheint besser zur Kontrolle der AMD geeignet als das modifizierte, vierteljährige Anwendungsschema, welches in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) mit einer reaktiven Komponente „nach Bedarf“ in jeglichen Behandlungsarmen angewendet wurde.
- Die Analyse der Veränderungen der BCVA vom Ausgangswert zu Woche 96 in den verschiedenen Subgruppen zeigte keine bedeutenden Unterschiede in den Behandlungsgruppen und Subgruppen.

Schlußfolgerungen aus den VIEW-Studien

Proaktive („definierte“) vs. reaktive („aktivitätsbezogene“) Dosierung

Es existieren zwei grundsätzlich verschiedene Paradigmen zur Behandlung der neovaskulären AMD mit Anti-VEGF-Medikamenten. Auf der einen Seite steht die definierte Dosierung basierend auf der erwarteten Wirkdauer des Medikaments, bei der die Erkrankung „proaktiv“ und unabhängig von der derzeitigen Aktivität der Erkrankung behandelt wird. Diese erzielt im Mittel bessere Langzeitergebnisse als die reaktive Methode. Die proaktive Injektion erfolgt also idealerweise vor dem Neuaufreten der Krankheitsaktivität. Der zweite Behandlungsansatz folgt einem „reaktiven“ oder „aktivitätsbezogenen“ PRN (bei Bedarf)-Schema, bei dem der Patient eine Injektion erst dann erhält, wenn eine erkennbare Verschlechterung der Erkrankung eintritt. Die reaktive (PRN) Behandlung erfolgt also erst nach dem Neuaufreten der Krankheitsaktivität. Dieses Schema umfasst ebenfalls Regimes, bei denen solange injiziert wird, bis ein vordefiniertes Behandlungsziel erreicht wird und eine weitere Injektion (d. h. Reinjektion) nur dann erfolgt, wenn Anzeichen für eine Reaktivierung der Erkrankung vorliegen. Das Behandlungsschema in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) der VIEW-Studien folgte weder einem rein proaktiven Ansatz, noch spiegelte es einen rein reaktiven PRN-Ansatz wieder, wie er in der klinischen Praxis angewendet wird. Die Behandlung in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) umfasste insofern proaktive Komponenten, als dass Patienten mindesten alle 12 Wochen (3 Monate) injiziert werden mussten. Die reaktive Komponente der Behandlung in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) erlaubte eine bis zu monatliche Injektion, sofern im Protokoll definierte Kriterien für eine Reinjektion erfüllt wurden.

Bei der Betrachtung der gesamten Studienpopulation zeigten alle Behandlungsgruppen in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) eine leichte Sehverschlechterung nachdem auf ein nicht rein proktives Behandlungsschema in der explorativen Studienphase gewechselt wurde (s. Abbildung 4-18).

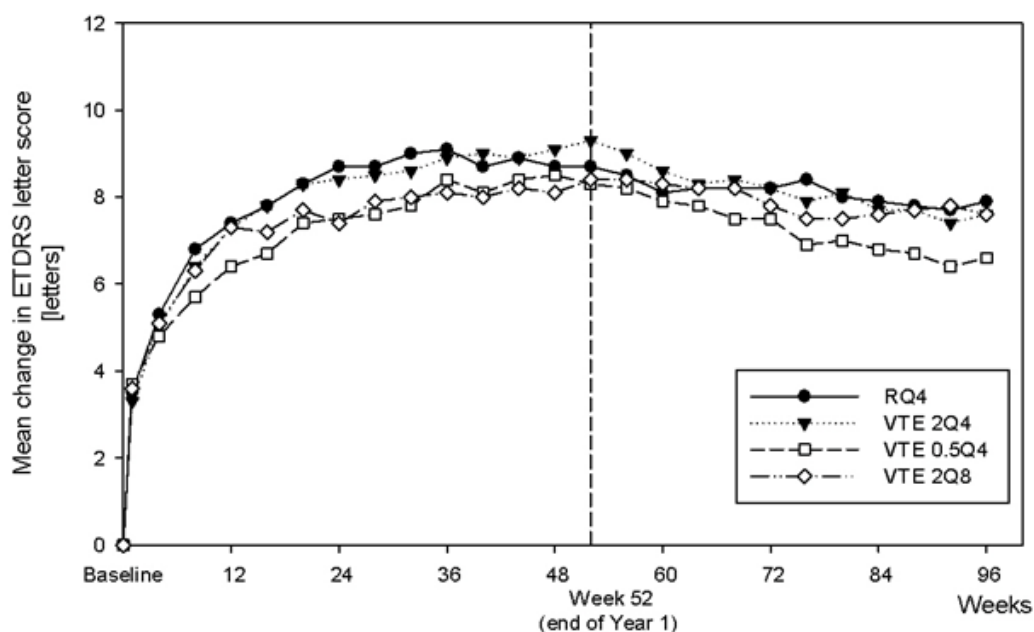


Abbildung 4-18: Integrierte Analyse: Durchschnittliche Veränderung des ETDRS-Buchstabenscores vom Ausgangswert (Baseline) zu Woche 96 (LOCF/FAS)

Darüber hinaus hatten mehr Patienten zum Ende der explorativen Studienphase (Woche 96) in der OCT subretinale/retinale Flüssigkeit als zum Ende der primären Studienphase (Woche 0-52; Woche 52; s. Tabelle 4-113). Basierend auf diesen Beobachtungen wurde ein Vergleich der Ergebnisse des proaktiven Behandlungsschemas mit den Ergebnissen des reaktiven Behandlungsschemas angestellt. Zu beachten ist, dass die VIEW-Studien, und hier insbesondere die explorative Studienphase nicht prospektiv angelegt wurden, um dies zu untersuchen. Dennoch war es aufgrund der Größe der Studienpopulation und der praktischen Bedeutung dieser Fragestellung lohnenswert, diese Post hoc-Analyse durchzuführen und die Ergebnisse zu diskutieren.

Tabelle 4-113: Integrierte Analyse – Anzahl (%) an Patienten mit trockenem retinalem Flüssigkeitsstatus in der OCT in den Wochen 52 und 96 (beobachtete Werte/FAS)

	R0,5Q4 N=595	VTE2Q4 N=613	VTE0,5Q4 N=597	VTE2Q8 N=607
Retinaler Flüssigkeitsstatus in Woche 52 (n)	537	558	527	539
trocken	333 (62,01)	404 (72,40)	318 (60,34)	365 (67,72)
nicht trocken	181 (33,71)	130 (23,30)	188 (35,67)	156 (28,94)
unbestimmt	23 (4,28)	24 (4,30)	21 (3,98)	18 (3,34)
Retinaler Flüssigkeitsstatus in Woche 96 (n)	508	522	493	505
trocken	231 (45,47)	284 (54,41)	220 (44,62)	253 (50,10)
nicht trocken	239 (47,05)	197 (37,74)	243 (49,29)	217 (42,97)
unbestimmt	38 (7,48)	41 (7,85)	30 (6,09)	35 (6,93)

Je mehr Injektionen die Patienten in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) erhielten, umso stärker war die reaktive Behandlungskomponente. Hingegen wurden die Patienten, welche lediglich die drei vorgeschriebenen Injektionen erhielten, nach einem rein proaktiven Regime behandelt.

In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurden die besten Ergebnisse in Bezug auf die BCVA im Fall derjenigen Patienten erzielt, welche Injektionen im vorgeschriebenen Intervall von 12 Wochen (3 Monate) erhielten (s. Abbildung 4-19). Die Patienten, welche bezogen auf die Häufigkeit der Injektionen die intensivste Therapie erhielten (d. h. ≥ 7 Injektionen in der explorativen Studienphase (Woche 52-96)), wiesen eine instabilere Sehkraft auf und tendierten in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) zu einem Verlust der Sehkraft, obwohl sie in der primären Studienphase (Woche 0-52) eine deutliche und anhaltende Verbesserungen unter den Behandlungsregimes 2Q4 und 2Q8 aufgewiesen hatten. Dies deutet darauf hin, dass die Patienten mit einem hohen Therapiebedarf optimaler mit einem proaktiven als mit einem reaktiven Therapieansatz versorgt zu sein schienen und hier mit einer 2Q8 Behandlung äquivalente Ergebnisse wie in monatlichen Behandlungsgruppen erzielt werden können.

Proaktiv behandelte Gruppe: Patienten mit 3 Injektionen** in der explorativen Studienphase (Woche 52-96)

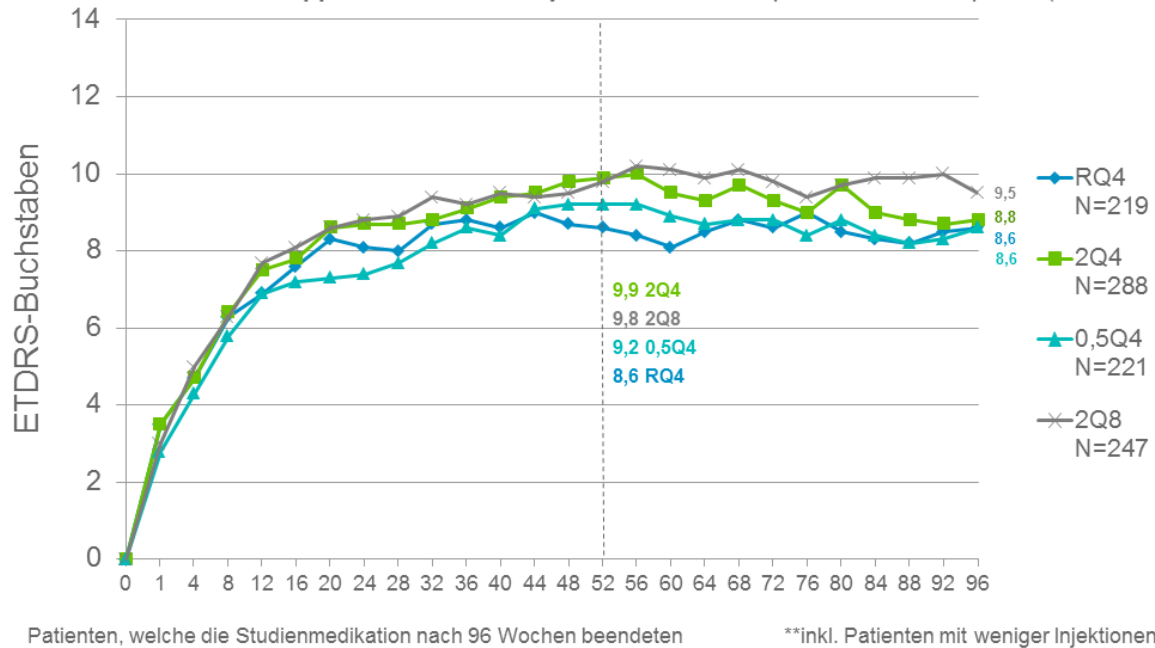


Abbildung 4-19: VIEW-Studien – integrierte Analyse – Veränderung des BCVA-Buchstabenscores bei Patienten, welche in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) drei Injektionen erhielten (d. h. Patienten, welche entsprechend dem proaktiven Q12-Dosisregime [quartalsweise Behandlung] behandelt wurden)

Um den Grund für die Tendenz des Verlusts der Sehkraft in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) zu ergründen, wurden zwei weitere Analysen durchgeführt. Die erste Analyse untersuchte Patienten, welche 5 oder mehr ETDRS-Buchstaben zwischen den Wochen 52 und 96 verloren hatten. Diese Subgruppe war sehr groß und umfasste etwa 20% der Patienten in allen Behandlungsgruppen. Durchschnittlich verlor diese Subgruppe in allen Behandlungsgruppen mehr als 11 ETDRS-Buchstaben im Verlauf der 96-wöchigen Studienphase (s. Abbildung 4-20). Trotz dieses Visusverlusts erhielten die Patienten dieser Subgruppe in allen Behandlungsgruppen durchschnittlich die gleiche Anzahl an Injektionen wie die gesamte Studienpopulation (s.

Tabelle 4-114). Folglich waren die Kriterien für die Wiederbehandlung, auch wenn diese viel strenger waren als in der klinischen Praxis allgemein üblich, nicht in der Lage eine optimale Anpassung der Behandlung (sowohl in der Ranibizumab als auch in den Aflibercept-Gruppen) bei diesen Patienten vorzunehmen.

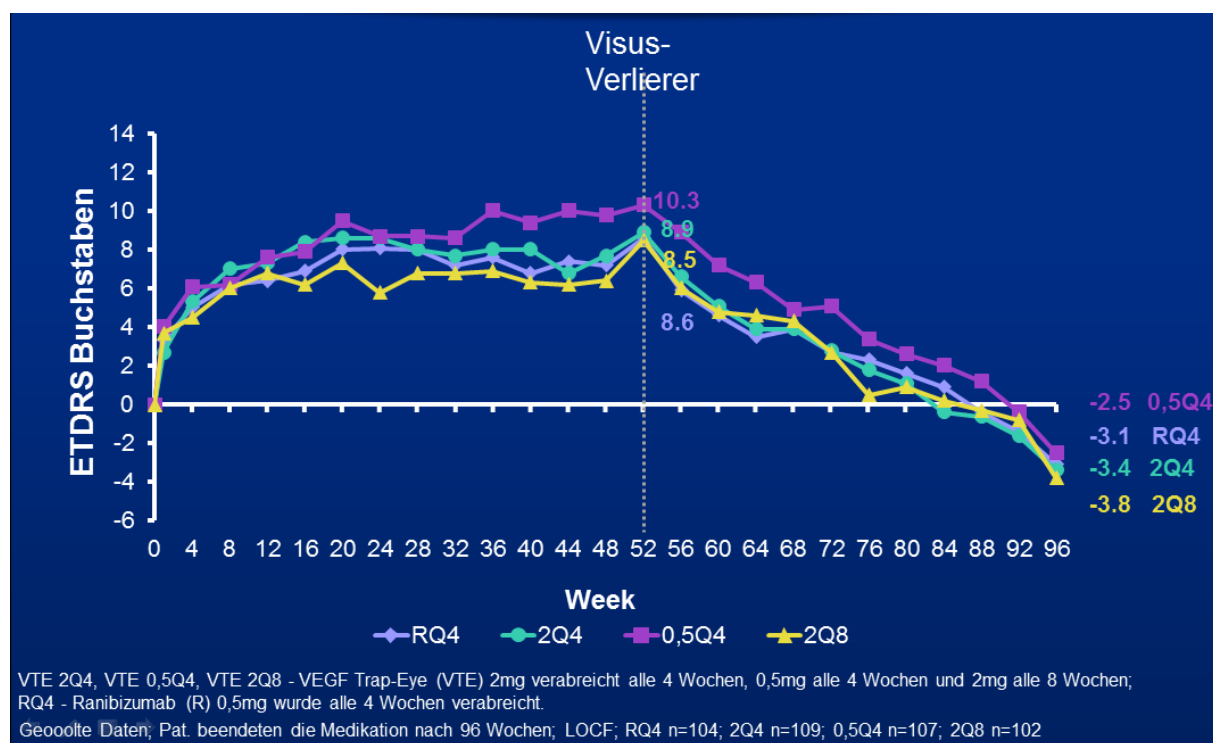


Abbildung 4-20: VIEW-Studien – integrierte Analyse – Veränderung des BCVA-Buchstabenscores bei Patienten mit einem Buchstabenverlust von ≥ 5 in der explorativen Studienphase (Woche 52-96)

Tabelle 4-114: Anzahl der in der explorativen Studienphase verabreichten Injektionen – Subgruppe der Patienten mit einem Buchstabenverlust von ≥ 5 zwischen den Wochen 52 und 96 und Gesamtstudienpopulation in der explorativen Studienphase (Woche 52-96)

	Subgruppenpopulation	Gesamtstudienpopulation
VEGF Trap-Eye 2Q4	4,3	4,2
VEGF Trap-Eye 2Q8	4,2	4,1
Ranibizumab 0,5Q4	4,8	4,7

Die zweite Analyse schloss alle Patienten mit ein, die fünf oder mehr ETDRS-Buchstaben gegenüber ihrer besten vorausgegangen bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) zu irgendeinem Zeitpunkt nach Woche 24 verloren hatten. Bei dieser Analyse wurde Woche 24 als *Cut-Off*-Zeitpunkt gewählt, da nach dem anfänglichen Visusgewinn, welcher unter der VEGF Trap-Eye-Behandlung beobachtet werden konnte, die Sehkraft ab Woche 24 relativ stabil blieb, insbesondere beim proaktiven Behandlungsregime, welches bis Woche 52 angewendet wurde. Im Gegensatz zu den vorhergehenden Subgruppen umfasste diese Subgruppe Patienten, welche nur temporär die Sehschärfe verloren hatten und deren Sehschärfe sich in Folge wieder gebessert hatte. Diese Subgruppe war ebenfalls sehr groß und umfasste etwa 50% der Patienten in allen Behandlungsgruppen. In dieser Subgruppe konnte ein Knick in der BCVA-Kurve zu Beginn der explorativen Studienphase (Woche 52-96) beobachtet werden, obwohl die Sehkraft in der zweiten Hälfte der primären Studienphase unter proaktiver Therapie weitestgehend stabil geblieben war. Im Allgemeinen lag der Verlust der BCVA in dieser Gruppe am Ende der explorativen Studienphase bei etwa einer ETDRS-Linie (d. h. 5 Buchstaben; s. Abbildung 4-21).

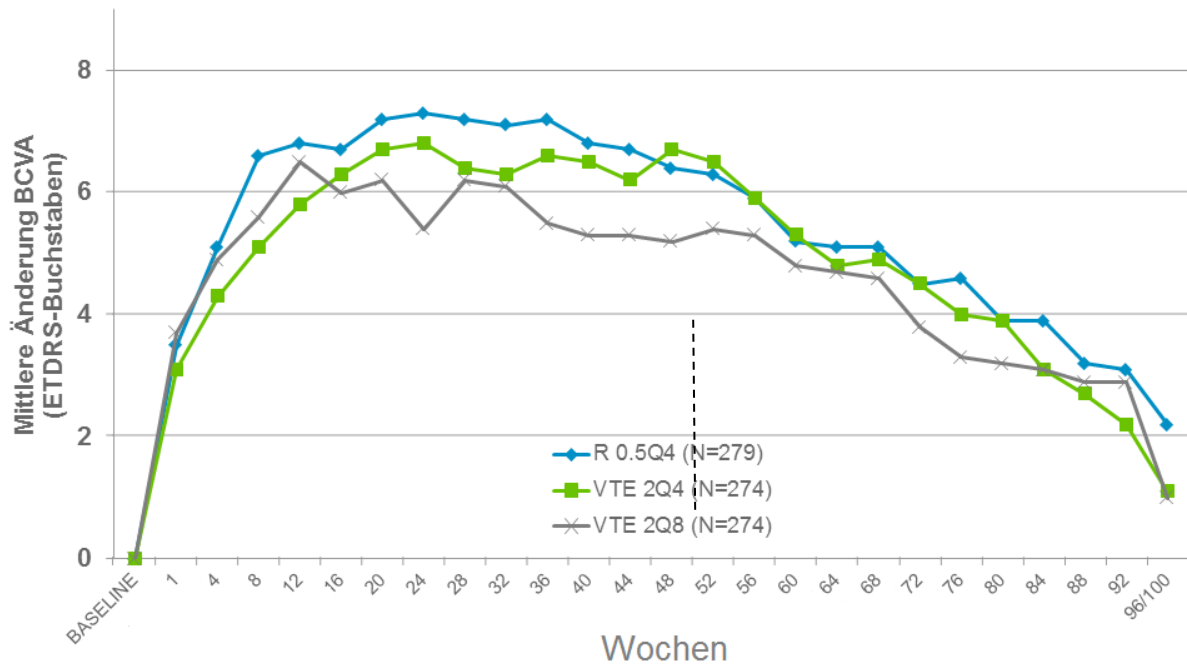


Abbildung 4-21: VIEW-Studien – integrierte Analyse – Veränderung des BCVA-Buchstabenscores bei Patienten mit einem Verlust von ≥ 5 Buchstaben zwischen den Wochen 24 und 96 gegenüber ihrer persönlichen, besten BCVA (Patienten, welche die Behandlung in der explorativen Studienphase [Woche 52-96] abschlossen)

Alle drei Subgruppenanalysen (d. h. die Dosierungssubgruppen-Analyse, die Analyse der Patienten mit einem Visusverlust in der explorativen Studienphase [Woche 52-96] und die Analyse der Patienten mit einem Visusverlust zu irgendeinem Zeitpunkt nach Woche 24) deuten darauf hin, dass große Subgruppen unter dem veränderten Behandlungsschema in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) schlechter abschneiden, als in der primären Studienphase (Woche 0-52) mit einer rein proaktiver Behandlung. Dies führte zu der Schlussfolgerung basierend auf den VIEW-Studien, dass das proaktive Behandlungsregime zu vorhersehbareren und uneingeschränkteren Wirksamkeitsergebnissen führt als sie mit dem reaktiven Anwendungsschema erzielt werden.

Insofern ist es gut, dass mit VEGF Trap-Eye nach Label eine proaktive Behandlung mit Injektionen im Abstand von 2 Monaten durchgehend möglich ist und so im ersten Jahr 7 Injektionen verabreicht werden und ab dem zweiten Jahr die Zahl der Injektionen je nach funktionellen und morphologischen Verlauf weiter reduziert werden kann.

Letztendlich kann festgehalten werden, dass in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) etwa 40-50% der Patienten gute Ergebnisse mit der rein proaktiven Dosierung im verlängerten Intervall alle 12 Wochen (3 Monate) erzielten. Das Anwendungsschema von Aflibercept erlaubt somit eine Erweiterung der Dosierungsintervalle, wenn es die Aktivität der Erkrankung erlaubt. Wichtig ist die Anpassung des Behandlungsintervalls so vorzunehmen, dass das proaktive Behandlungsparadigma erhalten bleibt.

Eine zusätzliche Analyse der VIEW-Daten wurde durchgeführt, um die Patienten zu bewerten, welche im ersten Viertel der explorativen Studienphase einen Visusverlust von ≥ 5 Buchstaben zwischen zwei aufeinanderfolgenden Visiten erlitten und in Folge dessen eine reaktive Behandlung erhielten. Die Subgruppe umfasste etwa 120 Patienten pro Behandlungsgruppe (in der integrierten Studienpopulation von Patienten, welche die Behandlung in der explorativen Studienphase [Woche 52-96] abschlossen). Die Sehschärfe Ergebnisse in Abbildung 4-17 dargestellt. Die BCVA verschlechterte sich im ersten Viertel der explorativen Studienphase (Woche 52-96). Besonders bedeutend war hier, dass der Visusverlust bei diesen Patienten trotz der Möglichkeit einer bis zu monatlichen reaktiven (PRN) Behandlung im weiteren Verlauf der explorativen Studienphase nicht wieder hergestellt werden konnte.

Darüber hinaus kann ein Verlust von 5 Buchstaben gegenüber der BCVA im klinischen Praxisalltag häufig nicht verlässlich ermittelt werden. Dies beruht auf dem weit verbreiteten Gebrauch von Snellen-Tafeln, welche eine geringere Auflösung als ETDRS-Tafeln haben, und der normalen Variabilität der Sehschärfe in einem Setting, welches im Vergleich zu klinischen Studien weniger standardisiert ist.

Die *Post hoc*-Analyse der VIEW-Daten impliziert, dass ein Mangel an geeigneten Wiederbehandlungskriterien vorherrscht, um das Fortschreiten der Erkrankung unter einem reaktiven Behandlungsschema angemessen erkennen zu können. Die Aussagen der VIEW-Studien unterstützen demnach besser ein proaktives Behandlungsregime und dass sich dieses als Behandlungsparadigma für Aflibercept am besten eignet.

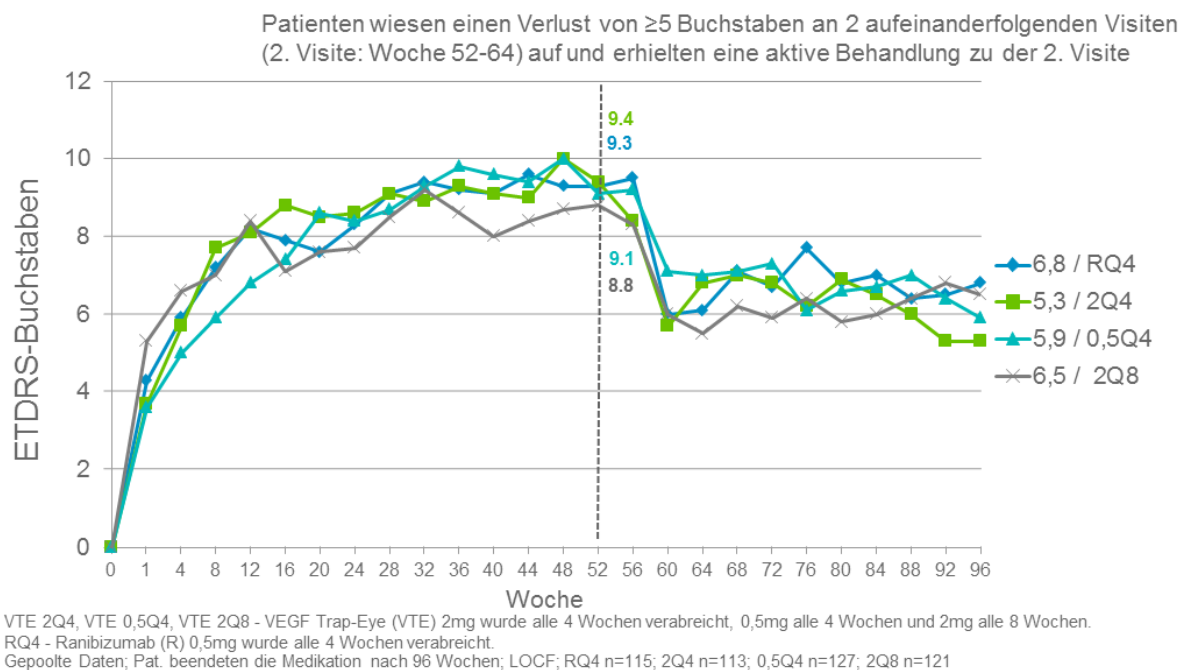


Abbildung 4-22: VIEW-Studien – integrierte Analyse: Sehschärfeverlauf von Patienten mit einem Verlust von ≥ 5 Buchstaben zwischen 2 aufeinanderfolgenden Visiten im ersten Viertel der explorativen Studienphase und die nachfolgend eine reaktive (PRN) Behandlung erhielten

Regeln für den Abbruch der Therapie

Nach der Auffassung der Zulassungsbehörde bedarf eine chronische Erkrankung wie die AMD einer lebenslangen Behandlung (12). Zusätzlich soll hier Bezug auf publizierte Studien zu verschiedenen Anti-VEGF-Medikamenten genommen werden. Aktuelle Hinweise aus der CATT-Studie führten zu dem Ergebnis, dass auch nach der 1-jährigen intensiven Vorbehandlung mit einer proaktiven (d. h. definierten) monatlichen Therapie ein Wechsel zum PRN-Schema mit einem Verlust der Wirksamkeit einhergeht (s. Abbildung 4-23; (42, 43). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Erkrankung auch nach einer 1-jährigen intensiven Vorbehandlung mit einem proaktiven monatlichen Behandlungsschema nicht optimal behandelt wird, da nach wie vor für die Möglichkeit einer Reaktivierung der Erkrankung besteht, die somit wiederum zu einem erneuten Visusverlust führen kann.

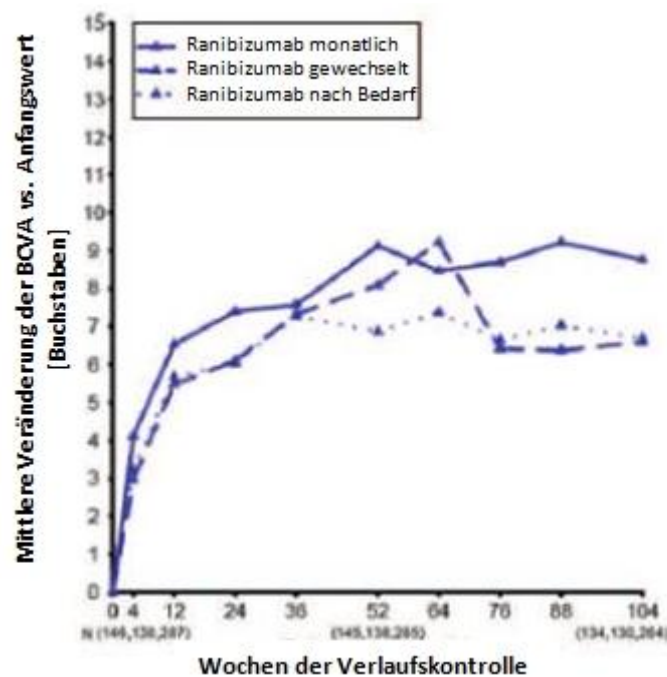


Abbildung 4-23: Veränderung des BCVA-Buchstabenscores in der CATT-Studie vor und nach dem Wechsel zu einer PRN-Dosierung von einem definierten, monatlichen Ranibizumab Dosisregime

Langfristigere Erfahrungen wurden aus der HORIZON-Studie gewonnen (44). In dieser Erweiterungsstudie der pivotalen Phase III-Studien von Ranibizumab wurden die Patienten nach dem PRN-Schema behandelt. Bis heute stehen Daten von 60 Monaten zur Verfügung. In der HORIZON-Studie deutete der Visusverlust im Verlauf der Zeit (s. Abbildung 4-24) auch nach einer intensiven Vorbehandlung von zwei Jahren darauf hin, dass die AMD nicht heilbar ist und eine andauernde Behandlung erforderlich ist. Die SEVEN-UP-Studie, welche kürzlich beim ARVO vorgestellt wurde, untermauert dieses Ergebnis mit einer Gesamtbeobachtungsphase von 7 Jahren. Die Ergebnisse der SEVEN-UP Studie zeigten, dass die Mehrheit der Patienten nach 7 Jahren weiterhin eine aktive Erkrankung aufweist, die weiter behandelt werden sollte (45).

Die deutschen ophthalmologischen Fachgesellschaften empfehlen die Behandlung der neovaskulären AMD erst zu beenden bzw. abubrechen, wenn die folgenden klinischen Kriterien vorliegen (16):

- wenn der behandelnde Arzt die morphologische Situation derart einschätzt, dass ein weiterer positiver Behandlungsverlauf nicht zu erwarten ist (z. B. fibröse Umwandlung der CNV oder RPE-Atrophie)
- Verlust des Sehvermögens auf $< 0,05$ ohne eindeutige Möglichkeit einer Verbesserung (Ausnahme: z. B. frische subretinale Blutung, die den Visusabfall erklärt),

Folglich stehen derzeit keine Daten zur Verfügung, welche einen generellen Abbruch der Therapie nach einem bestimmten Zeitraum unterstützen.

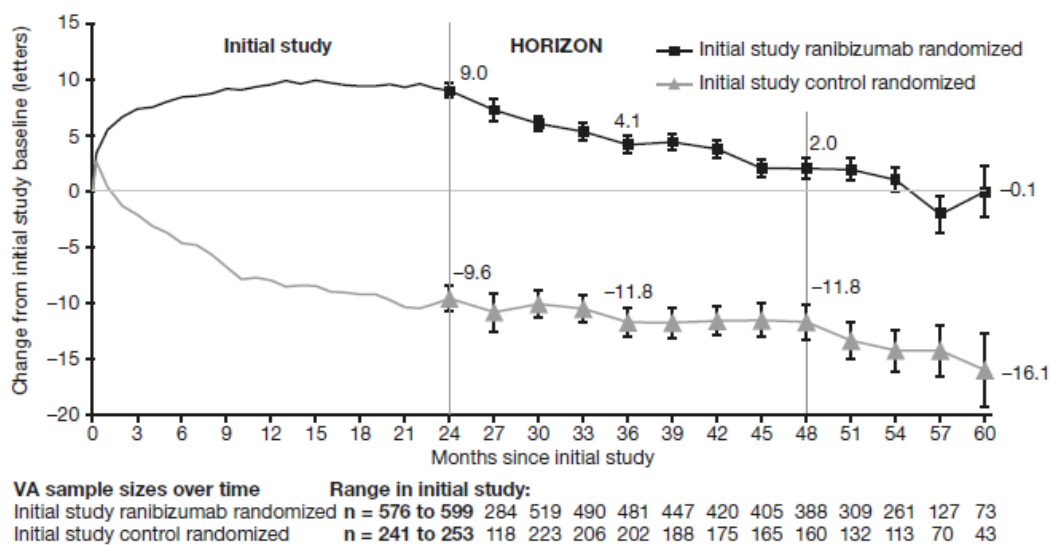


Abbildung 4-24: Verschlechterung des BCVA-Buchstabenscores in der HORIZON-Studie

Zu Aussagen zum Abbruch der Therapie können aus den VIEW-Daten keine Informationen gewonnen werden, da diese Fragestellung laut Studienprotokoll nicht bestand. Die medizinischen Gründe für ein vorübergehendes Aussetzen der Therapie sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Aflibercept unter Abschnitt 4.4 angeführt (15):

„Wie bei anderen intravitrealen Anti-VEGF-Behandlungen einer AMD gilt auch Folgendes:

...

- Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung ausgesetzt werden.
- Im Falle eines Einriss der Retina sollte die Behandlung unterbrochen und erst wieder aufgenommen werden, wenn der Riss adäquat verheilt ist.
- In folgenden Fällen sollte die Behandlung ausgesetzt und nicht vor dem nächsten geplanten Termin fortgesetzt werden:

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

- bei Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehschärfe;
 - bei subretinaler Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung ≥ 50 % der gesamten betroffenen Läsion ausmacht.
- Die Behandlung sollte 28 Tage vor oder nach einem durchgeführten oder geplanten intraokularen Eingriff ausgesetzt werden.“

Sie entsprechen damit denen von Ranibizumab (9).

Vergleich von Aflibercept mit Ranibizumab monatlich und TTT

Wie bereits im Abschnitt 3.2 ausführlich dargestellt, handelt es sich bei dem monatlichen Ranibizumab-Behandlungsschema um das bis jetzt morphologisch und funktionell wirksamste Schema von Ranibizumab. Der Vergleich in den VIEW-Studien erfolgte dementsprechend gegen dieses wirksamste Ranibizumab-Behandlungsschema. Ebenfalls wurde in Abschnitt 3.2 und 4.3.2.3.3 ausgeführt, dass das aktuelle EMA-Label vom Ranibizumab davon abweicht und auf einer Reihe mathematischer Simulationen mit Daten aus mehreren unterschiedlichen Ranibizumab-Studien basiert. Entsprechend des BAYER vorliegenden EMA Assessment-Report wurde dieses TTT-Schema, das monatliche Arztbesuche erfordert und mit 8,4 Injektionen im ersten Jahr rechnet, gewählt, um die Anzahl der Ranibizumab-Injektionen und damit verbundenen injektionsbedingten Nebenwirkungen zu reduzieren, möglichst ohne dabei in gleichem Maße an Wirksamkeit zu verlieren.

Auf Basis der in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aflibercept im zugelassenen Anwendungsschema und den tabellarischen Auswertungen und Simulationsergebnissen der EMA zu Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema - dargestellt in Abschnitt 4.3.2.3 - wird deshalb in Abschnitt 4.4.2 ein deskriptiver Vergleich ausführlich beschrieben, um den Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab nach aktuellem EMA-Label darzustellen. Auch wenn das Verzerrungspotenzial dieses „indirekten“ Vergleichs – wie schon die diesem Vergleich zugrundeliegende Bewertung der EMA zu Ranibizumab – als hoch einzuschätzen ist, hält BAYER diese Darstellung dennoch für adäquat, weil sie auf der einzig verfügbaren Evidenz und den Bewertungen und Entscheidungen der Zulassungsbehörde beruht.

VIEW-Studien und Aflibercept EMA-Label

Die aktuelle Dosierungsempfehlung für Aflibercept lautet gemäß der Fachinformation (s. Abbildung 4-25) folgendermaßen (8):

- Die Behandlung mit Aflibercept wird initiiert mit drei Injektionen im monatlichen Abstand, gefolgt von einer Injektion alle 2 Monate.
- Eine monatliche Kontrolle zwischen den Injektionen ist nicht notwendig.
- Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Aflibercept kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. In diesem Fall sollte das Kontrollintervall durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein, als das Injektionsintervall.

DOSIERUNGSEMPFEHLUNG ZUR EYLEA®-THERAPIE

Die empfohlene Dosierung für EYLEA® beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 50 Mikroliter.¹

Die Behandlung mit EYLEA® wird mit 3 Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Eine Kontrolle zwischen den Injektionen ist nicht notwendig.¹

Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit EYLEA® kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. In diesem Fall sollte das Kontrollintervall durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein, als das Injektionsintervall.¹

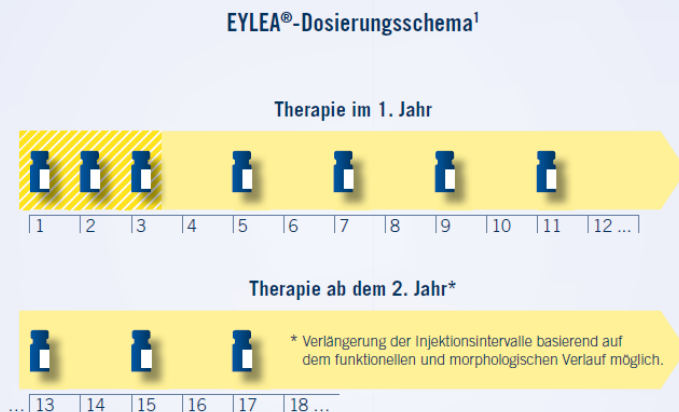


Abbildung 4-25: Dosierungsempfehlung zur Therapie mit Eylea® gemäß Fachinformation

Die primäre Behandlungsempfehlung mit Aflibercept basiert komplett auf den Ergebnissen aus den zwei identischen, bis dato größten kontrollierten, randomisierten VIEW-Zulassungsstudien in der Indikation nAMD (n=2.457 Patienten). Diese Studien liefern die Ia-Evidenz für die äquivalente klinische Wirksamkeit von Aflibercept zweimonatlich (nach 3 monatlichen Dosen) im Vergleich zu Ranibizumab monatlich. Bei diesem proaktiven Aflibercept-Behandlungsschema ist – erstmalig in der Behandlung mit Anti-VEGF-Hemmern – eine Kontrolle zwischen den 2 monatigen Injektionen nicht notwendig. Die Kontrolle des funktionellen und morphologischen Verlaufs kann aber idealerweise am gleichen Tag vor jeder Injektion stattfinden.

Aflibercept bietet als einziges Medikament eine mit klinischen Studien belegte und optimal wirksame Behandlungsmöglichkeit (äquivalente Wirksamkeit zu Ranibizumab monatlich) mit 7 Injektionen im ersten Studienjahr. Die Anzahl der Injektionen kann je nach klinischem Verlauf der Erkrankung weiter reduziert werden.

Ebenfalls auf den VIEW-Studienergebnissen basierend ermöglicht die Empfehlung eine Anpassung des proaktiven Behandlungsintervalls an den individuellen Verlauf der Erkrankung nach den ersten 12 Monaten. Da die Entscheidung für die Anpassung auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf basiert, ist es erforderlich, den Verlauf der Erkrankung unter proaktiver Aflibercept-Behandlung mit entsprechender Diagnostik (OCT, FP, FA, Visus), wie von ophthalmologischen Fachgesellschaften empfohlen (16, 29), regelmäßig zu erfassen. Um die Belastung durch häufige Klinikbesuche zu reduzieren, lautet die Empfehlung des Aflibercept-Labels, die Diagnostik idealerweise jedesmal am Tag der proaktiven Aflibercept-Behandlung durchzuführen, wobei es schlussendlich immer im Ermessen des behandelnden Arzt liegt, wann und wie häufig die Diagnostik durchgeführt werden soll. Es ist daher bei der proaktiven Aflibercept-Behandlung essentiell, eine

entsprechende begleitende Diagnostik (OCT, FP, FAG, Visus) wie von ophthalmologischen Fachgesellschaften empfohlen (16, 29), durchzuführen, um den Verlauf zu kontrollieren und ggf. das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Aflibercept verlängern zu können.

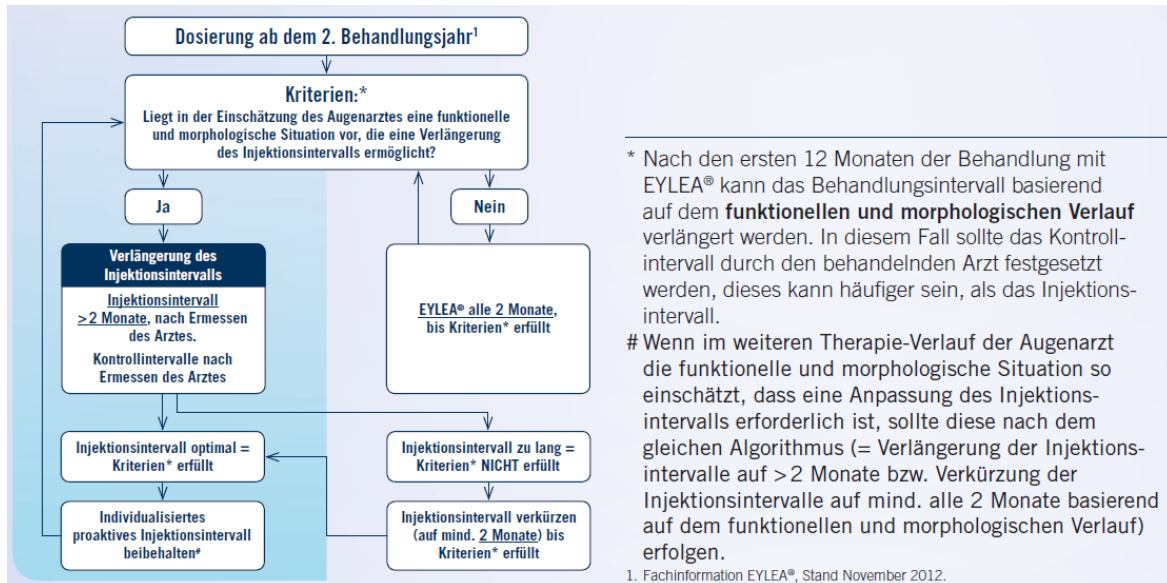


Abbildung 4-26: Eylea®-Dosierung ab dem 2. Behandlungsjahr

Arztbesuche müssen basierend auf den Erfahrungen aus den Zulassungsstudien und gemäß Aflibercept- Label im ersten Behandlungsjahr mit Aflibercept nicht monatlich erfolgen sondern können idealerweise am gleichen Tag wie die intravitreale Injektionen erfolgen und zwar nur alle 2 Monate (abgesehen von den ersten drei Monaten). Bei der Behandlung mit Ranibizumab müssen die Patienten laut aktuellem EMA-Label von Anfang an und langfristig monatlich einen Arzt aufsuchen, um den Visus untersuchen zu lassen und einen eventuellen Bedarf festzustellen (7 vs. 12 Arztbesuche im ersten Jahr). Gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erreichen im Durchschnitt nur 50 % der Patienten eine gute Adhärenz zu dem mit einem Therapeuten vereinbarten Behandlungsplan (46). Ein komplexes Therapieschema oder auch häufige Arztbesuche können einen negativen Einfluss auf die Patientenadhärenz haben. Insbesondere für einen an AMD erkrankten Patienten stellen häufige Arztbesuche eine erhebliche Belastung dar, da die Patienten selber durch die Einschränkung ihres Sehvermögens beeinträchtigt und weniger beweglich sind. Ferner ist oftmals die Begleitung durch einen Angehörigen zum Arzt erforderlich, wodurch die Angehörigen und die Patienten selber zeitlich sowie in ihrem freien Handeln eingeschränkt sind (47, 48). Die Anzahl an Arztbesuchen pro Patient wird daher als patientenrelevantes Ergebnis der VIEW-Studien betrachtet, da weniger Arztbesuche für einen an einer feuchten AMD erkrankten Patienten eine geringere Belastung bedeuten und die Adhärenz der Patienten erhöhen, wodurch wiederum das Therapieergebnis und der Therapieerfolg für den Patienten optimiert werden kann.

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.

Seitens BAYER wurde, wie beschrieben, ein indirekter Vergleich zum Nachweis des Zusatznutzens angestrebt. Allerdings konnte kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt werden, da es keine Studien von Ranibizumab mit einem Anwendungsschema gemäß Fachinformation gibt (s. Abschnitt 4.2.3).

Die einzig vorliegende und damit die best verfügbare Evidenz ist die Modellierung der aktuellen Posologie von Ranibizumab durch die EMA (11), die ihrerseits auf sechs abgeschlossenen randomisiert kontrollierten Ranibizumab-Studien beruht. Auf Basis der in Modul 4 dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aflibercept im zugelassenen Anwendungsschema und den tabellarischen Auswertungen und Simulationsergebnissen von Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema kann zumindest ein deskriptiver indirekter Vergleich durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4.2 sowie 4.1), auch wenn das Verzerrungspotenzial dieses indirekten Vergleichs – wie schon die diesem Vergleich zugrundeliegende Bewertung der EMA – als hoch einzuschätzen ist.

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

Ein indirekter Vergleich zum Nachweis des Zusatznutzens wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers angestrebt. Allerdings konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden, da es keine Studien der ZVT mit einem Anwendungsschema gemäß Fachinformation gibt.

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.

Nicht relevant.

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 4-115: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht relevant.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

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

Tabelle 4-116: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Nicht relevant.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht relevant.

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 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Nicht relevant.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-119: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht relevant.

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.*

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

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Nicht relevant.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht relevant.

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.

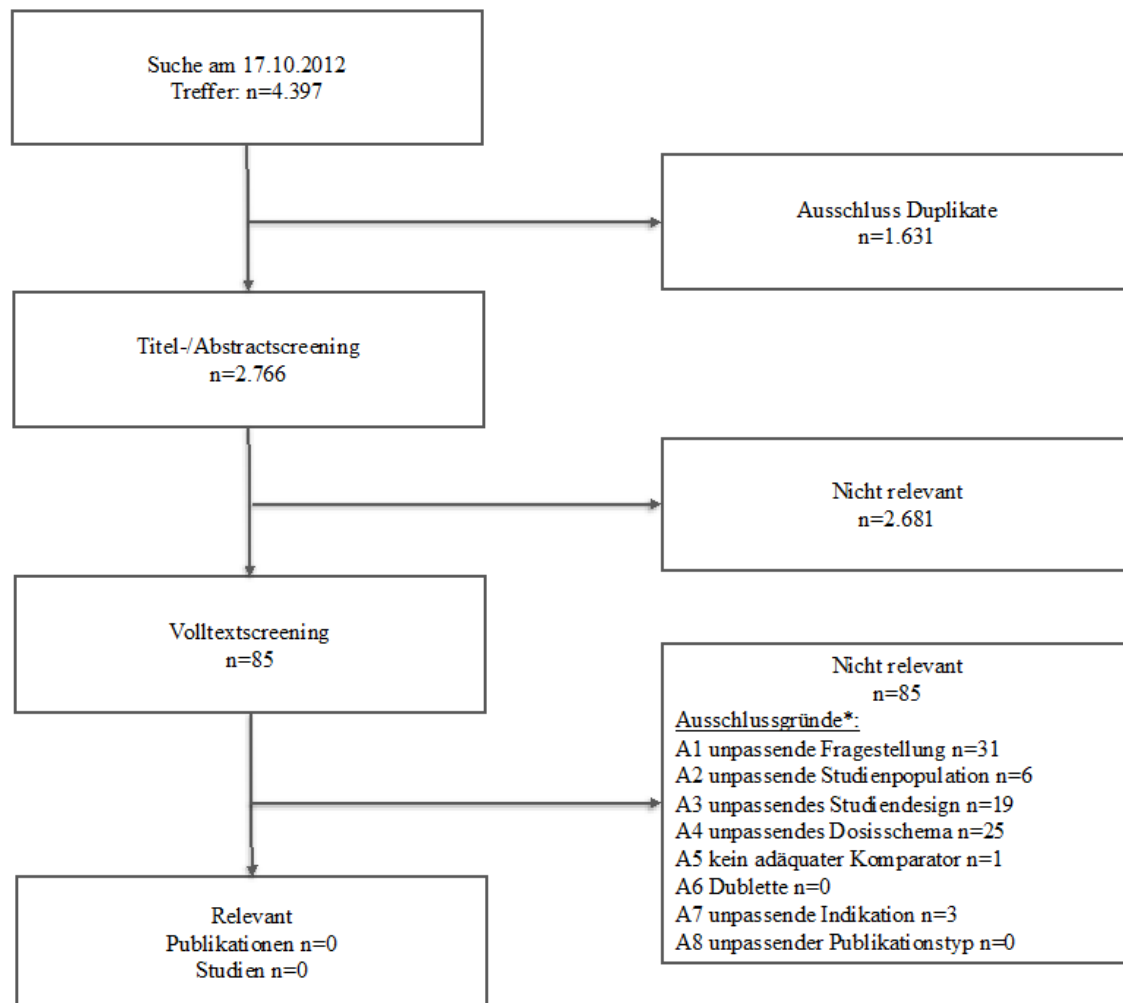
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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*

In der bibliographischen Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) wurden ebenfalls nicht randomisierte, vergleichende Studien identifiziert, die nun aufgeführt werden sollen.

In der nachfolgenden Abbildung 4-27 ist das Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche dargestellt.



* Bei verschiedenen Publikationen ist ein Ausschluss aufgrund von mehreren Gründen möglich, hier wurde der chronologisch erste relevante Grund aufgelistet.

Abbildung 4-27: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten, vergleichenden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ranibizumab)

Von den identifizierten 4.397 Studien (Cochrane Library: 211; EMBASE: 2.416 und MEDLINE: 1.770) (20-22) verblieben nach Durchsicht auf doppelt vorliegende Treffer (Duplikate) in der Endnote Datei 2.766 Literaturstellen, von denen 2.681 als nicht relevant eingestuft werden konnten. Die randomisierten, kontrollierten Studien wurden in diesem Fall als nicht relevant eingestuft, da sie bereits in Abschnitt 4.3.1.1.2 bewertet wurden. Von den verbliebenen und im Volltext bewerteten nicht randomisierten, vergleichenden Studien konnte entsprechend der definierten Ein- und Ausschlusskriterien keine Studie in die Bewertung des Zusatznutzen von Aflibercept für einen indirekten Vergleich eingeschlossen werden.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-120: 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 4-121: 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 4-122: 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

Nicht relevant.

1) *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 4.3.1.3.2.

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.

Wie in Abschnitt 4.2.3 (4.2.3.2 bis 4.2.3.4) im Rahmen der systematischen Recherche dargestellt, hat weder die Firma Novartis Pharma GmbH (NOVARTIS) noch jemand anderer bis zum jetzigen Zeitpunkt eine Studie durchgeführt, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema untersucht hat.

Weitere Untersuchungen, die 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 und müssen, da die Nachweise einer höheren Evidenz fehlen, sind wie bereits mehrfach von BAYER ausgeführt:

1. EMA CHMP Variation Assessment Report für Ranibizumab
2. Zusammenhang zwischen intravitrealen Injektionen und Endophthalmitiden

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*

1. EMA CHMP Variation Assessment Report für Ranibizumab

Auf Basis von 6 abgeschlossenen Ranibizumab-Studien wurden Analysen zur Entwicklung einer alternativen Posologie durchgeführt. BAYER hat den unveröffentlichten CHMP Variation Assessment Report der EMA entsprechend den Bestimmungen der europäischen Transparenzrichtlinie angefordert und erhalten. Da dieser Bericht die einzige vorhandene Evidenz ist, stellt sie gleichzeitig auch die best verfügbare Evidenz dar und wird deshalb in der Nutzenbewertung von Aflibercept von BAYER als Bewertungsgrundlage vorgelegt.

2. Zusammenhang zwischen intravitrealen Injektionen und Endophthalmitiden

Es wurde eine orientierende Suche in PubMed durchgeführt, um die Endophthalmitis-Raten bei der Therapie mit intravitrealen Anti-VEGF-Medikamenten zu beschreiben. Die Suche wurde auf Reviews fokussiert. Es wurde darüber hinaus auf Primärliteratur zurückgegriffen, die in Review-Arbeiten identifiziert wurde sowie auf Kongressbeiträge (Poster), die aus den relevanten Publikationen (Review und Primärliteratur) identifiziert wurden.

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

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

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 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht relevant

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.

1. EMA CHMP Variation Assessment Report für Ranibizumab

Wie in Abschnitt 4.2.3 (4.2.3.2 bis 4.2.3.4) im Rahmen der systematischen Recherche dargestellt, hat weder die Firma Novartis Pharma GmbH (NOVARTIS) noch jemand anderer bis zum jetzigen Zeitpunkt eine Studie durchgeführt, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema untersucht hat. Vielmehr wurden und werden mit Verweis auf eine notwendige Individualisierung der Behandlung sehr unterschiedliche Angaben zur Anzahl der erforderlichen Injektionen gemacht:

- Gegenüber DIMDI und WIdO erläuterte NOVARTIS unter Bezug auf die damals gültige Fachinformation, dass „statistische Analysen ... durchschnittlich 8,1 Injektionen im Jahr [ergeben].“ (49)
- Im gleichen Verfahren argumentierte NOVARTIS, dass „neuere Studien wie PRONTO (50) oder SUSTAIN (nicht publizierte Zwischenauswertung) zeigen, dass sich das therapiefreie Intervall noch verlängert und somit pro Jahr lediglich 5-6 Injektionen erforderlich sind.“ (49)
- In 2008 konkretisierte NOVARTIS dies DIMDI und WIdO gegenüber dahingehend, dass „ausgehend von den beigefügten Publikationen im Durchschnitt lediglich 5,5 Injektionen pro Patient und Jahr erforderlich sind.“ (51)
- In 2012 verweist NOVARTIS auf Basis eines Computermodells auf eine Vorhersage von durchschnittlich 8,4 Injektionen (52).
- Die Divergenz zwischen Studienergebnissen und Ergebnissen in der Realität ist bereits in Abschnitt 3.2.2 beschrieben.
- Die Zahl von 8,4 Injektionen entspricht schließlich genau der Zahl von Injektionen, die Basis der Entscheidung der EMA zur Änderung der Fachinformation in 2011 war, allerdings wird darin konkretisiert, dass dies die durchschnittlich erwartete Zahl von Injektionen nur im ersten Jahr ist (53).

Wie in Abschnitt 4.5.2 ausgeführt, liegt als einzige und damit gleichzeitig als best verfügbare Evidenz zur Definition der durchschnittlich erforderlichen Zahl von Injektionen im zugelassenen Anwendungsschema und zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab der CHMP Variation Assessment Report vor. Da gemäß § 7 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung die Bewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf, beantragt BAYER hiermit die Anerkennung dieses Dokuments als die bestverfügbare Evidenz. Die Inhalte dieses 14-seitigen Reports (11) sollen im Folgenden zusammenfassend dargestellt werden:

Beginn der Injektionen

In MARINA, ANCHOR und DENALI erreichten unter monatlicher Injektion die Mehrheit der mit Ranibizumab behandelten Patienten (74-80%, abhängig von der Studie) das definierte Stabilitätskriterium (d. h. Visusschwankung von nicht mehr als drei Buchstaben während dreier aufeinanderfolgender Besuche) im ersten Jahr. Weniger als 20% der Patienten erreichten diese Stabilität bis zum dritten Monat, d. h. bis zum Ende der bis dahin

empfohlenen Loadingphase. Die Auswertung zeigte auch, dass selbst nach sechs aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen nur etwa die Hälfte der Patienten einen stabilen Visus erreichte (siehe Tabelle 4-124).

Tabelle 4-124: Übersicht zu Patienten mit Erreichen einer Stabilität der Sehkraft (VA; Studien ANCHOR, MARINA und DENALI)

Stabile Sehkraft (VA) (Max–Min ≤3 Buchstaben)	ANCHOR 0,3/0,5mg N=280 n (%)	MARINA 0,3/0,5mg N=478 n (%)	DENALI 0,5mg N=110 n (%)
Monat 3	55 (19,6)	89 (18,6)	21 (19,1)
bis Monat 6	133 (47,5)	248 (51,9)	61 (55,5)
bis Monat 12	206 (73,6)	381 (79,7)	88 (80,0)

N ist die Anzahl an Patienten im Full Analysis Set.

Die Max-, Min-VA basiert auf 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Visiten mit einer Behandlung bei den ersten beiden Visiten mit VA-Beurteilung nach mindestens 3 Injektionen.

n ist die Anzahl an Patienten, welche die Stabilitätskriterien erfüllen, d. h. stabile Patienten.

Ein Patient wird als stabil betrachtet insofern das Stabilitätskriterium mindestens einmal erfüllt wurde.

Nur die erste Visite jedes Patienten, der einen stabilen Zustand erreicht hat, wird dargestellt.

Nach erstmaligem Erreichen des Stabilitätskriteriums wurde durchschnittlich keine weitere Verbesserung des Visus erreicht, so dass ein Fortsetzen der monatlichen Injektion nicht zu empfehlen war (siehe Tabelle 4-125).

Tabelle 4-125: Statistische Zusammenfassung der Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) nach 1 Monat infolge einer Injektion zum Zeitpunkt der ersten Visite mit Visusstabilität (Studien ANCHOR, MARINA, DENALI)

Studie	Mittlere Veränderung der VA (SD)
ANCHOR 0,3/0,5mg, N=206, n=191	-0,2 (4,52)
MARINA 0,3/0,5mg, N=381, n=348	0,3 (5,50)
DENALI 0,5mg, N=88, n=80	0,1 (3,94)

Die monatlichen Visiten von Monat 3 bis Monat 12 sind eingeschlossen.

N ist die Anzahl an Patienten, welche das Stabilitätskriterium erfüllen.

Stabilität basiert auf einem Vergleich der VA-Werte (Max–Min ≤3 Buchstaben) an 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Visiten mit einer Behandlung bei den ersten beiden Visiten mit VA-Beurteilung nach mindestens 3 Injektionen.

Nur stabile Patienten mit einer Injektion bei den letzten (der 3) Visiten und bei denen eine Veränderung der VA bei der nächsten Visite festgestellt werden konnte, wurden beurteilt.

Durchschnittlich wurden nach Abschluss der 3-monatigen Loadingphase durch ein Fortsetzen der monatlichen Injektionen weitere Visusgewinne beobachtet, bei mehr als 20% der Patienten nochmals 3 oder mehr Buchstaben (siehe Tabelle 4-126). Trotz eines im Durchschnitt nur um 1,1 bis 1,4 Buchstaben gestiegenen durchschnittlichen Visus beurteilte das CHMP einen potentiellen Visusgewinn von ≥ 5 Buchstaben bei im Mittel 18% der Patienten und von ≥ 10 Buchstaben bei im Mittel 10% der Patienten in einer degenerativen Erkrankung wie der feuchten AMD als ermutigend.

Tabelle 4-126: Statistische Zusammenfassung und kategorisierte Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) von Monat 3 an bis zur erstmaligen Visusstabilität (Studien ANCHOR, MARINA, DENALI)

Studie	Mittlere Veränderung der VA (SD)	% der Patienten mit einer kategorisierten Veränderung der VA ≥ 5 (3) Buchstaben
ANCHOR 0,3/0,5mg, n=206	1,1 (6,15)	19,9% (27,7%)
MARINA 0,3/0,5mg, n=374	1,3 (5,54)	18,7% (26,5%)
DENALI 0,5mg, n=84	1,4 (4,45)	15,5% (21,4%)

Die monatlichen Visiten von Monat 3 bis Monat 12 sind eingeschlossen.

n ist die Anzahl an Patienten, welche das Stabilitätskriterium erfüllen und einen BCVA-Wert in Monat 3 haben.

Stabilität basiert auf einem Vergleich der VA-Werte (Max–Min ≤ 3 Buchstaben) an 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Visiten mit einer Behandlung bei den ersten beiden Visiten mit VA-Beurteilung nach mindestens 3 Injektionen.

Zusammenfassend zeigten diese Ergebnisse, dass der maximale Behandlungseffekt bei den meisten Patienten mit drei monatlichen Loadinginjektionen nicht erreicht wurde und deshalb die Fortsetzung monatlicher Ranibizumab-Injektionen bis zum Erreichen des Stabilitätskriteriums, d. h. einem stabilen Visus während drei aufeinanderfolgender monatlicher Kontrollen, sinnvoll ist.

Aussetzen der Injektionen

Zur Validierung des Behandlungskonzepts wurde eine Auswertung der Patienten in SUSTAIN, MONT BLANC und EXCITE durchgeführt, bei denen nach Erreichen des Stabilitätskriteriums die monatlichen Injektionen ausgesetzt wurden. Die Mehrheit (59-78%) der Patienten, bei denen nach 3 monatlichen Injektionen ein stabiler Visus erreicht und die Injektionen dann ausgesetzt wurden, behielten einen stabilen Visus auch 2 Monate nach der letzten Injektion (siehe Tabelle 4-127). Daraus folgerte das CHMP, dass für die Mehrheit der Patienten ein Aussetzen der Therapie nicht zu einer sofortigen Instabilität führte und dass monatliche Injektionen nicht bei allen Patienten erforderlich sind. Gleichzeitig folgert daraus aber auch, dass eine Gruppe von über 20% der Patienten einen stabilen Visus behalten hätte, wenn mit Erreichen des Stabilitätskriteriums die monatlichen Injektionen fortgesetzt worden wären.

Tabelle 4-127: Sehkraft (VA) nach Unterbrechung der Behandlung infolge Visusstabilität (Studien SUSTAIN, MONT BLANC, EXCITE)

Studie	Anzahl (%) weiterhin stabiler Patienten in Monat 4 / Monat 4 und 5	
Monat 4		
SUSTAIN		
0,3/0,5mg, N=59	- n (%)	35 (59,3)
MONT BLANC		
0,5mg, N=27	- n (%)	21 (77,8)
EXCITE		
0,3/0,5mg, N=66	- n (%)	51 (77,3)
Monat 4 und 5		
EXCITE (*)		
0,3 / 0,5mg, N=66	- n (%)	40 (60,6)

(*) gepoolte vierteljährliche Behandlungsarme

Monatliche Visiten von Monat 3 bis Monat 4 sind eingeschlossen. N ist die Anzahl stabiler Patienten (in Monat 3), welche keine Injektion in Monat 3 erhielten.

Stabilität in Monat 3 basiert auf einem Vergleich der VA-Werte (Max-Min ≤ 3 Buchstaben) an 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Visiten mit einer Behandlung bei den ersten beiden Visiten mit VA-Beurteilung nach mindestens 3 Injektionen.

Stabilität der Sehschärfe (kein Verlust) in Monat 4 basiert auf den Unterschied (≤ 3 Buchstaben) zwischen dem maximalen VA-Score bei den beiden vorausgegangenen Visiten und dem VA-Score in Monat 4.

n ist die Anzahl an Patienten, welche die VA-Stabilitätskriterien (kein Verlust) erfüllen.

Weil sich der Visus bei einigen Patienten bereits innerhalb eines Monats nach Aussetzen der Injektionen verschlechterte, blieb aus Sicht des CHMP die Empfehlung häufiger Kontrollen gerechtfertigt.

Wiederbeginn der Injektionen

Zur Bestimmung des Zeitpunkts der Wiederaufnahme der Injektionen wurden Studien mit bedarfsorientiertem und festem quartalsweisem Behandlungsschema hinsichtlich der Visusverläufe von Patienten mit stabilem und instabilem Visus nach der ersten Reinjektion verglichen. Dabei zeigte sich in allen Studien, dass eine Wiederaufnahme der Injektionen nach vorherigem Visusabfall bis zur nächsten monatlichen Kontrolle zu einem durchschnittlichen Visusgewinn von 3-4 Buchstaben führte, wohingegen eine Wiederaufnahme bei stabilen Patienten im Mittel keine weitere Verbesserung ergab (siehe Tabelle 4-128).

Tabelle 4-128: Statistische Zusammenfassung der Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) nach 1 Monat infolge einer Re-Injektion mit Ranibizumab (Studien SUSTAIN, EXCITE, MONT BLANC)

Sehschärfe (Buchstaben)	Statistik	SUSTAIN 0,3/0,5mg	Ranibizumab EXCITE 0,3/0,5mg (*)	MONT BLANC 0,5mg
Sehschärfeverlust >3 Buchstaben	N	197	92	47
Veränderung von der Behandlung bis 1 Monat nach der Behandlung	n	186	91	46
	Mittelwert (SD)	4,3 (6,29)	2,8 (7,12)	3,0 (7,22)
	SE	0,46	0,75	1,06
	Median	5,0	3,0	2,5
	Min–Max	-18,0–30,0	-30,0–18,0	-14,0–25,0
	1.–3. Quartil	0,0–7,0	-2,0–7,0	-1,0–6,0
Sehschärfeverlust ≤3 Buchstaben	N	95	127	42
Veränderung von der Behandlung bis 1 Monat nach der Behandlung	n	86	126	40
	Mittelwert (SD)	-0,9 (4,68)	-0,1 (4,75)	-1,8 (4,58)
	SE	0,50	0,42	0,72
	Median	-1,0	0,0	-1,0
	Min–Max	-21,0–19,0	-23,0–14,0	-15,0–5,0
	1.–3. Quartil	-3,0–2,0	-2,0–2,0	-4,5–1,0

(*) gepoolte vierteljährliche Behandlungsarme

Visiten mit erster Wiederaufnahme der Behandlung von Monat 4 bis Monat 11 sind eingeschlossen.

N ist die Anzahl an Visiten mit Wiederaufnahme der Behandlung innerhalb der Kategorie.

n ist die Anzahl Wiederaufnahmen, bei denen der Patient in Bezug auf die VA auswertbar war.

„Sehschärfeverlust“ basier auf dem Unterschied zwischen dem VA-Score der Visite zur Wiederaufnahme und dem maximalen VA-Score der beiden vorausgegangenen Visiten.

Die Zuordnung zu „≤3 Buchstaben“ erfordert nicht-fehlende Werte bei beiden vorausgegangenen Visiten; die Zuordnung zu „>3 Buchstaben“ erfordert mindestens einen nicht-fehlenden Wert.

Daraus leitete das CHMP ab, dass die Wiederaufnahme der Injektionen bei Visusverlust gerechtfertigt sei. Gleichzeitig zeigte sich in den Auswertungen aber auch, dass innerhalb der durchgeführten Durchschnittsbetrachtung die individuelle Variabilität sehr hoch war. **So gewannen einige Patienten mit stabilem Visus durch eine Injektion bis zur nächsten monatlichen Kontrolle zusätzlich 14 bis 19 Buchstaben.**

Simulationsergebnisse

Unter der Annahme, dass

- sich der Visusverlust bei einem unbehandelten Patienten mit feuchter AMD Patientenspezifisch mit einer konstanten Rate entwickelt,
- für die Verteilung der Patienten-spezifischen Raten die Verläufe aus den Sham-Gruppen von MARINA und PIER angesetzt werden können,

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

- der Einfluss der vitrealen Konzentration von Ranibizumab auf die Krankheitsentwicklung bei jedem Patienten identisch ist und
- die vitreale Konzentration von Ranibizumab bei allen Patienten mit gleichem Dosierschema identisch ist

wurde mit der neuen Posologie eine Verbesserung der 1-Jahres-Visus-Ergebnisse vorausberechnet (im Vergleich zur bisherigen Posologie):

- Bei einer Behandlung mit einer Loadingphase von drei monatlichen Injektionen und daran anschließenden Reinjektionen im Falle eines Visusverlustes von >5 Buchstaben, wird das Erreichen des maximalen Visus nach 3 Monaten und danach ein Visusverlust von 0,25 Buchstaben pro Monat vorausberechnet.
- Bei einer Behandlung mit dem neuen Dosierschema werden ein weiteres Ansteigen des Visus bis zum fünften Monat (im Vergleich zur bisherigen Posologie: +6,3 vs. 6,0 Buchstaben gegenüber dem Ausgangsvisus) und ein verlangsamter Visusverlust (um ungefähr 0,03 Buchstaben pro Monat) vorausberechnet.
- Im Weiteren werden unter dem neuen Behandlungsschema bei einem durchschnittlichen feuchten AMD Patienten 8,4 Injektionen im ersten Jahr vorausberechnet, im Vergleich zu 6,4 Injektionen im bisherigen Dosierschema.

Obwohl das CHMP feststellte, dass die Modellannahmen die Variabilität unterschätzten, bestätigte es, dass mit zwei zusätzlichen Injektionen im ersten Jahr die Möglichkeit für eine zusätzliche Verbesserung der Visusverläufe bei Patienten mit feuchten AMD besteht.

Risiko-Nutzen-Verhältnis

Das CHMP schloss unter dem neuen Behandlungsschema eine Zunahme der Injektionen (im ersten Jahr zwei zusätzliche Injektionen im Vergleich zur ursprünglichen Posologie) und infolgedessen auch eine Zunahme der Risiken nicht aus. Insgesamt, auch aufgrund der erheblichen Erfahrung mit monatlichen Injektionen, wurde jedoch der zusätzliche Nutzen höher bewertet als das erhöhte Risiko durch die höhere Anzahl an Injektionen.

Wie bereits in der ersten Bewertung des Risiko-Nutzen-Profiles von Ranibizumab bestätigte das CHMP auch in dieser Bewertung, dass ein weniger häufiges Injektionsschema (trotz einer reduzierten Wirksamkeit) zu einer gesteigerten Sicherheit und Patientenfreundlichkeit führt:

„Darüber hinaus wurde eine bessere Sicherheit erzielt, wenngleich eine verminderte Wirkung bei geringerer Dosierungshäufigkeit (PIER) beobachtet wurde. In Kombination mit einem höheren Patientenkomfort bestärkt dies das Konzept eines individualisierten Dosierungsregimes.“ (53)

Unter Berücksichtigung des besseren Sicherheitsoutcomes sowie des höheren Patientenkomforts bei weniger häufigen Dosierungen wurde das Konzept des individualisierten Behandlungsregimes akzeptiert.“ (11)

Ausblick

Davon, dass mit der neuen Posologie von Ranibizumab ein optimaleres Behandlungseffekt erreichbar ist, ist sein Zulassungsinhaber in der zusammenfassenden Bewertung nicht vollständig überzeugt:

„Die vorgeschlagene neue, auf der Stabilität der Sehschärfe basierende Posologie bei feuchter AMD ermöglicht eher als das derzeitige Regime den maximalen Behandlungseffekt für jeden Patienten zu erzielen und diesen nachfolgend aufrecht zu erhalten.“

Aus Sicht des CHMP ergaben die Auswertungen einen Anhaltspunkt dafür, dass Visus-basierte Wiederbehandlungskriterien nicht optimal sein könnten. Die Firma NOVARTIS hat deshalb der Durchführung einer Studie zugestimmt, die den Nutzen eines OCT-basierten Reinjektionsansatzes untersuchen wird. Ergebnisse hierzu werden in einigen Jahren erwartet.

2. Zusammenhang zwischen intravitrealen Injektionen und Endophthalmitiden

Wie die VIEW-Studien belegen, sind mit Aflibercept die gleichen funktionellen und morphologischen Behandlungsergebnisse wie mit dem morphologisch und funktionell wirksamsten monatlichen Ranibizumab-Anwendungsschema zu erreichen, allerdings mit dem Unterschied, dass VEGF Trap-Eye 2Q8 weniger Injektionen bei äquivalentem klinischen Ergebnis in den VIEW-Studien erzielte und damit ebenfalls kumulativ gesehen die injektionsbedingten Nebenwirkungen unter Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab nach aktuellem EMA-Label *reduziert* werden können. Da insbesondere die Endophthalmitis als meistgefürchtete okuläre Nebenwirkung einer intravitrealen Injektion angesehen wird, stellt BAYER an dieser Stelle insbesondere am Beispiel der Endophthalmitis die Risiken einer intravitrealen Injektion dar. Dies ist wichtig, da jede intravitreale Injektion unabhängig vom injizierten Medikament ein Spektrum von Risiken insbesondere für okuläre Nebenwirkungen trägt. Daher können basierend auf den Risikoraten pro intravitrealer Injektion die kumulativen Raten für injektionsbedingte Nebenwirkungen für die Zielpopulation in Deutschland sowohl für Aflibercept als auch für Ranibizumab hochgerechnet werden. In Abschnitt 4.4.2 wird BAYER die kumulativen Raten von injektionsbedingten Nebenwirkungen am Beispiel der Endophthalmitiden sowohl für Aflibercept nach aktuellem Label als auch für Ranibizumab nach aktuellem Label darstellen. Da es keine Studien von Ranibizumab mit einem Anwendungsschema gemäß Fachinformation gibt (s. Abschnitt 4.2.3) sondern lediglich die Anzahl der Ranibizumab-Injektionen im ersten Jahr bekannt ist (s. Abschnitt 4.3.2.3), kann seitens BAYER – unabhängig der Frage einer besseren Wirksamkeit – auch nur basierend auf einer kumulativen Berechnung der injektionsbedingten Nebenwirkungen ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab durch die Reduzierung der Anzahl der Injektionen dargestellt werden. Diese Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.4.2.

Im Folgenden wird basierend auf den Ergebnissen eigener bibliographischer Recherchen dargestellt, dass jede intravitreale Injektion das gleiche Risiko für okuläre Nebenwirkungen mit sich trägt. Außerdem werden die mittleren Endophthalmitis-Raten mit intravitrealen Anti-VEGF-Medikamenten dargestellt, die für die kumulative Berechnungen in Abschnitt 4.4.2 benutzt werden.

Risiken einer intravitrealen Injektion

Die intravitreale Injektion (IVI) hat sich in der Behandlung vielfältiger vitreoretinaler Grunderkrankungen als minimalinvasiver Eingriff etabliert (54). Durch die lokale Applikation (intravitreale Injektion) von pharmakologischen Wirkstoffen direkt in das Auge kann im Glaskörperraum ein hoher Wirkspiegel erzielt werden. Das Medikament befindet sich unmittelbar am Wirkungsort und induziert bei maximaler Konzentration wenige systemische Nebenwirkungen. Ein wesentlicher Nachteil der intravitrealen Applikation ist ihr invasiver Charakter, der mit einer Reihe von potenziellen Komplikationen wie Endophthalmitis, Netzhautablösung (*Amotio retinae*) oder Uveitis einhergehen kann (55). Daneben ist das Volumen des Glaskörperraums begrenzt, wodurch die applizierte Menge und damit die Dosis des Wirkstoffes limitiert sind. Schließlich weisen die meisten bisher applizierten Medikamente als Lösung oder Suspension eine schnelle Elimination aus dem Glaskörperraum auf. Aus diesem Grund sind bei neovaskulärer AMD bisher regelmäßige Wiederholungen der intravitrealen Injektionen nötig, um einen ausreichenden Medikamentenspiegel im Glaskörperraum und eine bestmögliche Verbesserung und Stabilisierung der Sehkraft zu erreichen. Die nötigen periodischen Re-Injektionen zeigen ein Spektrum potenzieller Komplikationen (55).

Zu den häufigsten und leichten Nebenwirkungen nach der intravitrealen Injektion gehören milde Schmerzen, Fremdkörpergefühl, Keratitis punctata, Glaskörperverflüssigung, symptomatische Mouche volantes, temporärer Augendruckanstieg und kleine subkonjunktivale Blutungen, sowie leichte Vernarbungen der Bindehaut nach multiplen Injektionen. Die Endophthalmitis gilt als gefährlichste Komplikation einer intravitrealen Injektion, die potenziell zu Erblindung führen kann. Netzhautablösungen sind nach intravitrealen Eingriffen nicht auszuschließen, ihre Inzidenz ist aber mit $<1/4000$ Injektionen sehr gering wobei auch diese Komplikation potenziell zu Erblindung führen kann (55).

Letzten Endes wird die absolute Anzahl an Injektionen pro Patient das Endophthalmitisrisiko und das Risiko anderer schwerwiegender injektionsbedingter Nebenwirkungen beeinflussen (56). Diese Meinung wird auch von den deutschen ophthalmologischen Fachgesellschaften (DOG, RG, BVA) vertreten, jede intravitreale Injektionen trägt Risiko für okuläre IVT-bedingte Nebenwirkungen in sich (16). Damit erhöht sich das Risiko für die Nebenwirkungen kumulativ mit der steigenden Anzahl an intravitrealen Injektionen (13).

Die europäische Zulassungsbehörde EMA sieht in einer Reduzierung der Anzahl der Injektionen ebenfalls einen Sicherheitsbenefit für die Patienten durch die Reduzierung der injektionsbedingten Nebenwirkungen und strebte daher seit der Zulassung von Ranibizumab ein Anwendungsschema an, bei dem die monatlichen Ranibizumab-Injektionen nicht erforderlich sind (3, 9, 16). Wie bereits ausführlich in Abschnitt 3.2 ausgeführt, ist laut der vorhandenen Evidenz die morphologisch und funktionell wirksamste Ranibizumab-Behandlung eine monatliche, die gleichzeitig auch die meisten Injektionen und damit höchstes Risiko für IVT-bedingte Komplikationen mit sich trägt. Auf der anderen Seite erreichen die besten PRN Ranibizumab-Regime, wie z. B. in der CATT- und IVAN-Studie, zwar eine Reduzierung der Anzahl der Injektionen, aber nur unter der strikten Einhaltung der monatlichen Kontrollen – und trotzdem führen auch dieses Ranibizumab PRN-Schemata langfristig (s. 2-Jahresergebnisse der CATT-Studie) zu suboptimalen funktionellen und

morphologischen Ergebnissen im Vergleich zu monatlichen Injektionen. Ein monatliches bedarfsorientiertes Anwendungsschema scheint sich in der klinischen Praxis nicht optimal etablieren zu können. Die PRN-Ergebnisse aus der klinischen Praxis in Deutschland blieben, wie die WAVE- und AURA-Studien zeigten, weit hinter den Ergebnissen aus kontrollierten Studien wie CATT und IVAN zurück (s. Abschnitt 3.2).

An dieser Stelle soll noch einmal wiederholt werden, dass die meist befürchteten okularen Nebenwirkungen nicht durch die Anti-VEGF-Medikamente an sich verursacht werden, sondern durch die Prozedur der intravitrealen Injektion bzw. intravitrealen Medikamenteneingabe (54)

Die Reduzierung der Injektionsfrequenz führt generell zu einer Reduktion der potenziell zur Erblindung führenden injektionsbedingten Komplikationen. Im Folgenden wird die Häufigkeit von Endophthalmitis, der gefährlichsten und meist gefürchteten Komplikation einer intravitrealen Injektion, dargestellt.

Endophthalmitis

Als Endophthalmitis wird eine Entzündung der intraokularen Gewebe und Flüssigkeiten bezeichnet. Diese kann als gefürchtete Komplikation nach ophthalmochirurgischen Eingriffen, aber auch endogen und posttraumatisch auftreten (57).

Die Endophthalmitis ist ein medizinischer Notfall und beim Auftreten müssen die Behandlungsabläufe vorbereitet sein und wie ein „Erste-Hilfe-Kurs“ immer wieder bei allen Mitarbeitern, Schnittstellen und kooperierenden Fachbereichen trainiert und wachgerufen werden (58). Die postoperative Endophthalmitis stellt für Patient und Operateur eine der schlimmsten Ereignisse dar, führt sie doch häufig zu einer erheblichen Visusminderung bis hin zum Verlust des Auges (59). Deshalb ist die prompte Diagnose und schnelle und effektive Behandlung für die Prognose entscheidend (57). Trotz einer sofortigen und effektiven Behandlung der Endophthalmitis bleibt nicht selten eine schwere Beeinträchtigung der Sehschärfe zurück. Eine Meta-Analyse (insgesamt 14.866 IVTs in 4.382 Augen) zeigte, dass nahezu 1/3 der Patienten nach dem Gesetz blind ($\text{Visus} \leq 1/50$: 27,6%) wurden und immerhin 4,7% der Augen verloren gingen (60). Außerdem ist jede infektiöse Endophthalmitis nicht nur visus- und bulbusedrohlich, sondern – wenn auch extrem selten - auch über eine mögliche Panophthalmie mit begleitender Sinuscavernosus-Thrombose lebensbedrohend. Die akute postoperative Endophthalmitis ist aufgrund der hohen Anzahl intraokularer Eingriffe die häufigste Form dieser Erkrankung (57). Typischerweise tritt eine akute postoperative Endophthalmitis 2 bis 7 Tage nach einem intraokularen Eingriff auf. Zu einer verzögerten postoperativen Endophthalmitis kommt es nach 6 und mehr Wochen, meist mit dem Absetzen der lokalen antiinflammatorischen Medikation. In diesem Fall kippt die Balance zwischen Immunabwehr des Patienten und den meist niedrig virulenten Erregern. Grundsätzlich kann es nach allen intraokularen Operationen zu einer postoperativen Endophthalmitis kommen. Der klinische Befund ist typischerweise durch Schmerzen, gemischte Bindehaut-Injektionen, Chemosis sowie einen intraokularen Reizzustand unterschiedlichen Schweregrades und daraus folgender Visusminderung gekennzeichnet.

Die Hauptziele in der Behandlung der Endophthalmitis sind die schnellstmögliche Beseitigung der Erreger und die rasche Rückbildung der Immunreaktion. Nur so können sekundäre Komplikationen vermieden und die okuläre Funktion erhalten werden. Meist bedeutet dies eine auf den Glaskörper fokussierte Strategie, denn hier sind die Keime am schwersten zu erreichen, und deren Reservoir ist am größten. Aus diesem Grunde ist es vorteilhaft, den infizierten und mit Entzündungsmediatoren angereicherten Glaskörper mechanisch zu entfernen, therapeutisch wirksame Konzentrationen bakterizid oder fungizid wirksamer Substanzen mit geringer retinaler Toxizität in den Glaskörperraum einzugeben und die Freisetzung von Entzündungsmediatoren zu hemmen. In der Regel wird die Endophthalmitis stationär behandelt.

Das Auftreten einer Endophthalmitis ist mit einem erhöhten Risiko einer erheblichen Visusverschlechterung oder Erblindung assoziiert (61). Eine detaillierte Ausführung zu der Kostenberechnung für das Auftreten einer Endophthalmitis/Erblindung findet sich in Abschnitt 3.3.

Diese Übersicht zum Krankheitsbild der Endophthalmitis beschränkt sich auf Fälle, die mit der intravitrealen Injektion von VEGF-Inhibitoren in Zusammenhang stehen. Hier muss allerdings erneut betont werden, dass die befürchteten okularen Nebenwirkungen nicht durch die Anti-VEGF-Medikamente an sich verursacht werden sondern durch die Prozedur der intravitrealen Injektion bzw. intravitrealen Medikamenteneingabe.

Die Phase-III-Studien zu Ranibizumab - speziell Ranibizumab zur Behandlung der neovaskulären AMD (MARINA) und Ranibizumab im Vergleich zu Verteporfin zur Behandlung einer neovaskulären AMD (ANCHOR) - zeigten eine geringe Endophthalmitis-Rate auf. In der über einen Zeitraum von 2 Jahren durchgeführten MARINA-Studie wurden an 96 Studienzentren in den USA 716 Patienten rekrutiert, von denen 478 Patienten 0,3mg oder 0,5mg Ranibizumab erhielten und n=238 eine Scheininjektion. Die Endophthalmitis-Rate betrug 1,0% (5 von 477 Patienten), oder alternativ als Rate pro Injektion ausgedrückt: 0,05% (5 von insgesamt 10.443 Injektionen; (7)). Eine vergleichbare Inzidenzrate von 1,1% (3 von 277 Patienten) bzw. 0,05% pro Injektion (3 von 5.921 Injektionen) wurde in der ANCHOR-Studie ermittelt (6). Im Rahmen dieser Studie wurden 5.921 Ranibizumab-Injektionen verabreicht und 423 Patienten aus 83 internationalen Studienzentren im Verhältnis 1:1:1 in folgende Studienarme randomisiert: Photodynamische Therapie mit Verteporfin (PDT) zusammen mit einer monatlichen intraokularen Scheininjektion (n=143) oder eine Scheinbehandlung mit Verteporfin-PDT zusammen mit monatlich intravitreal Ranibizumab (0,3mg oder 0,5mg mit jeweils 140 Patienten in den beiden Ranibizumab-Gruppen). Ein von Mitchell et al. 2010 vorgenommener Review zu den Sicherheitsdaten zeigte, dass 3.252 Patienten in den ANCHOR-, MARINA-, PIER- und SAILOR-Studien über 28.500 intravitreale Ranibizumab-Injektionen erhalten hatten (62). Die Gesamtrate des Auftretens einer Endophthalmitis in diesen Studien betrug 0,05% pro Injektion.

In zwei multizentrischen Phase-III-Studien (VISION 1 und 2) wurde die 2-jährige Therapie mit Pegaptanib-Natrium zur Behandlung einer neovaskulären AMD evaluiert und insgesamt wurden 7.545 Injektionen mit Pegaptanib-Natrium sowie 2.557 Scheininjektionen verabreicht (63, 64). Insgesamt wurden 1.190 Patienten randomisiert und erhielten 0,3mg, 1,0mg oder 3,0mg Pegaptanib-Natrium als intravitreale oder Scheininjektionen alle 6 Wochen. Die

ermittelte Endophthalmitis-Inzidenz pro Injektion betrug 0,16%. Die meisten dieser Fälle (75%) waren Folgen der Nichteinhaltung des Protokolls zur Vorbereitung der Injektionen. Nach Einhalten des Protokolls zur sterilen Durchführung im zweiten Studienjahr sank die Inzidenz auf 0,07% (64). Im dritten Jahr der VISION-Studien erhielten 422 Patienten 3.227 Pegaptanib-Injektionen, wobei die Endophthalmitis-Rate pro Injektion 0,06% betrug (65).

Berichte zu Mehrfachindikationen oder nicht-spezifizierten Indikationen und/oder Endophthalmitis-Raten bei der Anwendung von mehr als einem VEGF-Inhibitor

Klein et al. (2009) untersuchten eine Kohorte von 30.736 Injektionen (128x Pegaptanib-Natrium, 8.039x Bevacizumab und 22.579x Ranibizumab), die in 5 gemeindebasierten augenärztlichen Praxen in den USA zwischen dem 1. August 2006 und dem 31. Juli 2007 verabreicht worden waren (66). Unter diesen 30.736 Injektionen wurden 15 Endophthalmitis-Fälle identifiziert (0,049%; 95%-iges KI: 0,03-0,08%). Fünf dieser Fälle erfolgten nach der Gabe von Bevacizumab (5 von 8.039; 0,062%; 95%-iges KI: 0,02-0,15%), zehn nach der Gabe von Ranibizumab (10 von 22.579; 0,044%; 95%-iges KI: 0,02-0,08) und keiner nach der Gabe von Pegaptanib (0,00%; 95%-iges KI: 0,00-2,31%). Die Endophthalmitis-Raten unterschieden sich zwischen diesen drei Arten der intravitreal verabreichten Präparate nicht signifikant voneinander.

In einer weiteren groß angelegten Fallstudie wurden alle verabreichten IVT-Injektionen mit Bevacizumab und Ranibizumab an vier großen klinischen Zentren in den USA zwischen dem 1. Juni 2005 und dem 7. August 2007 untersucht. Die Indikationen zur Behandlung umfassten in erster Linie die neovaskuläre AMD, zusätzlich auch die CNV aufgrund von myopischer Degeneration und okularem Histoplasmose-Syndrom sowie die idiopathische und sekundäre CNV, Makulaödeme aufgrund von Diabetes mellitus, Verschluss der zentralen Netzhautvene (*Central Retinal Vein Occlusion*, CRVO), retinalem Astvenenverschluss (*Branch Retinal Vein Occlusion*, BRVO), Uveitis, proliferative Retinopathien und noch andere. Insgesamt wurden 12.585 IVT-Injektionen mit Bevacizumab sowie 14.320 IVT-Injektionen mit Ranibizumab verabreicht. Die Endophthalmitis-Raten beliefen sich auf 0,02% (95%-iges KI: 0,00-0,07%) pro Injektion in der Bevacizumab-Gruppe sowie 0,02% (95%-iges KI: 0,00-0,06%) pro Injektion in der Ranibizumab-Gruppe mit einer Gesamtrate von 0,02% (95%-iges KI: 0,00-0,05%) pro Injektion. Die Inzidenzrate der mit intravitreal verabreichtem Bevacizumab und Ranibizumab assoziierten Endophthalmitis war niedrig mit einer Inzidenz von etwa 1:4.500 Injektionen (67).

Chen et al. (2011) untersuchten eine Kohorte von 33.580 Injektionen (10x Dexamethason Implantat, 984x Pegaptanib-Natrium, 3575x Triamcinolon, 6.675x Bevacizumab, 22.336x Ranibizumab), die in einer großen Netzhautklinik in den USA zwischen dem Juli 2000 und dem Juli 2010 verabreicht worden waren (68). Unter diesen 33.580 Injektionen wurden 13 Endophthalmitis-Fälle identifiziert (0,04%; 95%-iges KI: 0,02-0,07%). Die Endophthalmitis-Raten unterschieden sich zwischen allen Arten der intravitreal verabreichten Präparate nicht signifikant voneinander ($p=0,91$).

Die folgende Tabelle 4-129 gibt eine Übersicht zu den Endophthalmitis-Raten nach intravitreal verabreichter Substanz aus bereits erwähnten Studien sowie aus weiteren Studien und Meta-Analysen

Tabelle 4-129: Übersicht zu Endophthalmitis-Inzidenzraten

Quelle	Substanz	Fallzahl [# Injektionen]	Endophthalmitis N/ Rate/Injektion (%)
MARINA-Studie (7)	Ranibizumab	10.443	5 (0,05%)
ANCHOR-Studie (6)	Ranibizumab	5.921	3 (0,05%)
ANCHOR-, MARINA-, PIER- und SAILOR- Studien (62)	Ranibizumab	28.500	14* (0,05%)
VISION 1 und 2 (65)	Pegaptanib-Natrium	7.545	11* (0,16%, Jahr 1) 4* (0,07%, Jahr 2)
		3.227	2* (0,06%, Jahr 3)
Chen et al., 2011 (68)	Alle	33.580	13 (0,04%)
	Triamcinolon acetonid konservierungsmittelfreie s Triamcinolon	3.515 60	2 (0,06%) 0 (0,00%)
	Pegaptanib-Natrium	984	0 (0,00%)
	Bevacizumab	6.675	3 (0,05%)
	Ranibizumab	22.336	8 (0,04%)
	Dexamethason-Implant	10	0 (0,00%)
Daten von 2005 bis 2008 (69)	Ranibizumab	16.703	37 (0,09%)
	Bevacizumab	18.491	
	Pegaptanib	5.709	
Meta-Analyse 2005 bis 2009 (70)	Ranibizumab, Bevacizumab, Pegaptanib	105.536	52 (0,049%)
Moshfeghi, 2011b (71)	Bevacizumab, Ranibizumab, Pegaptanib	60.322	12 (0,02%)
Klein et al., 2009 (66)	Alle	30.736	15 (0,049%)
	Bevacizumab	8.039	5 (0,062%)
	Ranibizumab	22.579	10 (0,044%)
	Pegaptanib-Natrium	128	0

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

Fintak et al., 2008 (67)	Alle	26.905	6 (0,02%)
	Bevacizumab	12.585	6* (0,02%)
	Ranibizumab	14.320	7* (0,02%)
Shah et al., 2011 (72)	Bevacizumab, Ranibizumab	27.736	23 (0,083%)
	Bevacizumab	10.958	12
	Ranibizumab	16.778	11
Lyall et al., 2012 (61)	Anti-VEGF	~186.972	47 (0,025%)

*Angaben zur Zahl der mit einer Endophthalmitis assoziierten Injektionen fehlte, Berechnung erfolgte über die Gesamtzahl und die Angabe in Prozent

Basierend auf den in Tabelle 4-129 angeführten Endophthalmitis-Raten beträgt die mittlere Endophthalmitis-Rate nach jeglicher intravitreal verabreichter Substanz **0,044%**.

Diese mittlere Endophthalmitis-Rate, zusammen mit der Prävalenz für neovaskuläre AMD in Deutschland, wird im Abschnitt 4.4.2 von BAYER zur kumulativen Berechnung der zu erwartenden Endophthalmitis-Fälle unter Aflibercept nach aktuellem Label im direkten Vergleich mit Ranibizumab nach aktuellem Label verwendet.

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

Nicht relevant

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht 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.

Die Ergebnisse dieses Abschnitts, in dem die best verfügbare Evidenz zu Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema und zur linearen Abhängigkeit okularer Nebenwirkungen von der Anzahl intravitrealer Injektionen dargestellt wurden, werden gemeinsam und im Kontext der Ergebnisse aus RCTs in Abschnitt 4.4.2 zusammengefasst.

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.

Seitens BAYER wurde sowohl ein direkter als auch ein indirekter Vergleich zum Nachweis des Zusatznutzens angestrebt. Allerdings konnte weder ein direkter noch indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien oder anderer Studien niedrigerer Evidenzstufe durchgeführt werden, da es keine Studien von Ranibizumab mit einem Anwendungsschema gemäß Fachinformation gibt.

Evidenz aus den VIEW-Studien

Die Ergebnisse der primären Nutzenbewertung für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept wurden, soweit verfügbar, auf Grundlage der beiden randomisierten und kontrollierten Zulassungsstudien vorgenommen. Dabei handelte es sich um zwei parallel durchgeführte multizentrische, doppelblinde und aktiv-kontrollierte Phase III-Studien zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit wiederholter Dosierungen von intravitreal verabreichtem Aflibercept bei Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (AMD), die sogenannten VIEW (*VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD*)-Studien 1 und 2 (31, 32, 73).

Die Studienqualität der VIEW-Studien wird hoch eingeschätzt und daher das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Als Endpunkte wurden alle relevanten patientenrelevanten Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird ebenso für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen.

Die Evidenzstufe für die VIEW-Studien und die aus ihr abgeleiteten Aussagen ist insgesamt als Evidenzstufe Ib und für die Meta-Analyse der beiden Studien als Evidenzstufe Ia einzustufen. Die Aussagekraft der Nachweise für Aflibercept nach aktuellem Label ist daher unter Berücksichtigung der Aspekte Studienqualität, Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe Ia/Ib als sehr hoch einzuschätzen.

Evidenz zu Ranibizumab nach aktuellem Label

Die Geschäftsstelle des G-BA hat im Beratungsgespräch darauf verwiesen, „dass der komplexe Sachverhalt von vorhandener Studienlage und nicht kongruentem Zulassungstext durchaus bekannt ist, sich hierbei jedoch über die Bindungswirkung der Zulassung nicht hinweggesetzt werden kann“, der „G-BA ... nur berechtigt und verpflichtet [ist], die Studien zu

berücksichtigen, die Relevanz für den zulassungsgemäßen Einsatz ... haben“ und dass „sollte keine Studie der Evidenzstufe I identifizierbar sein, in der das in der Zulassung angegebene Dosierungsschema zur Anwendung kam, ... auf die best verfügbare Evidenz zurückzugreifen“ ist (10).

Auf Basis der Darstellung unserer Daten aus den beiden Zulassungsstudien VIEW 1 und 2 hat BAYER deshalb im ersten Schritt gezeigt, dass Aflibercept gegenüber Ranibizumab in seiner morphologisch und funktionell wirksamsten Dosierung, nämlich der regelmäßig monatlichen Anwendung, in allen patientenrelevanten Endpunkten nicht unterlegen und klinisch äquivalent ist – bei gleichzeitig verringerter Anzahl von Injektionen. Die verringerte Anzahl der Injektionen führt automatisch kumulativ zu weniger Nebenwirkungen, wie in Abschnitt 4.3.2.3 bereits beschrieben. Die Ergebnisse aus den VIEW-Studien werden daher auch dazu benutzt, um deskriptive indirekte Vergleiche mit Ranibizumab nach aktuellem Label durchführen zu können, und zwar basierend auf der best verfügbaren Evidenz.

Wie hier beschrieben und in Abschnitt 4.2.3.2 dargestellt, wurden weder vom Hersteller der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch von anderen bisher weder randomisierte kontrollierten Studien im zugelassenen Therapieschema noch andere Studien niedrigerer Evidenzstufe durchgeführt.

Die einzig vorliegende und damit die best verfügbare Evidenz für Ranibizumab ist die Modellierung der aktuellen Posologie von Ranibizumab durch die EMA (11), die ihrerseits auf sechs abgeschlossenen randomisiert kontrollierten Ranibizumab-Studien beruht. Darin finden sich formal relevante Feststellungen für wichtige Dimensionen eines „nicht quantifizierbaren“ Zusatznutzens von Aflibercept. Diese Evidenz entspricht Level V, so dass sie – wie schon die EMA selber feststellt – ein hohes Verzerrungspotenzial besitzt. Da sie aber – wie nachgewiesen – die einzige Evidenz ist und BAYER die best verfügbare Evidenz nutzen soll, muss diese Evidenz die Grundlage des Nutzenvergleichs und der Zusatznutzendarstellung sein.

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.

Wie die VIEW-Studien mit allen patientenrelevanten Endpunkten belegen, sind mit Aflibercept die gleichen funktionellen und morphologischen Behandlungsergebnisse wie mit dem morphologisch und funktionell wirksamsten monatlichen Ranibizumab-Behandlungsschema zu erreichen, allerdings mit dem Unterschied, dass VEGF Trap-Eye 2Q8 weniger Injektionen (Endpunkt: Anzahl der Injektionen) bei äquivalentem klinischen Ergebnis in allen patienten relevanten Endpunkten den VIEW-Studien erzielte. Die verringerte Anzahl der Injektionen führt automatisch kumulativ zu weniger Nebenwirkungen wie in Abschnitt 4.3.2.3 bereits beschrieben.

Die Basis für die zweimonatige Aflibercept Anwendungsschema (nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand) lieferten die Ergebnisse der Aflibercept Phase II-Studie (CLEAR-IT2-Studie) in der Indikation nAMD, in der sich gezeigt hatte, dass die Verbesserungen der Sehschärfe nach 2 Monaten nach einer einzelnen 2mg-Dosis mit der durch eine monatliche Gabe von 2mg vergleichbar waren. Diese Beobachtung legte die Vermutung nahe, dass ein längeres und weniger belastenderes Dosisintervall (d. h. alle 2 Monate) ohne Einschränkungen hinsichtlich der Wirksamkeit möglich sein könnte (36).

Außerdem wurde in mathematischen Modellen die biologische Aktivität von Ranibizumab im direkten Vergleich mit Aflibercept und zwar basierend auf der Bindungsaffinität zu VEGF, intravitrealer Halbwertszeit (in Tiermodellen) und der Molekulargröße der beiden Substanzen berechnet. Dieses mathematische Modell ergab, dass die biologische Aktivität von Ranibizumab 0,5mg nach 30 Tagen vergleichbar ist mit der biologischen Aktivität von Aflibercept nach 83 Tagen.

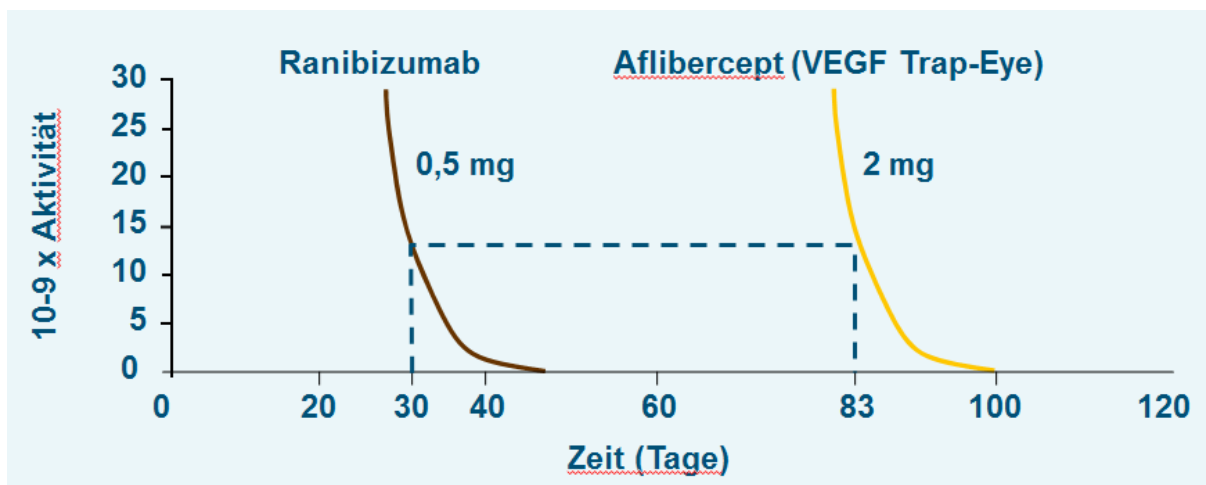


Abbildung 4-28: Zeit-abhängige intravitreale Aktivität von 2mg Aflibercept im Vergleich zu 0,5mg Ranibizumab (modifiziert nach (74))

In den VIEW-Zulassungsstudien wurde an einer großen Studienpopulation gezeigt, dass ein längeres und weniger belastenderes Dosisintervall (d. h. alle 2 Monate) ohne Einschränkungen hinsichtlich der Wirksamkeit möglich ist, was auch zur Zulassung mit entsprechendem Aflibercept-Label geführt hat.

Die europäische Zulassungsbehörde EMA sieht in einer Reduzierung der Anzahl an Injektionen ebenfalls einen Sicherheitsbenefit für die Patienten durch die Reduzierung der injektionsbedingten Nebenwirkungen und strebte daher seit der Zulassung von Ranibizumab ein Label an, bei dem die monatlichen Ranibizumab-Injektionen (beste Wirksamkeit, gleichzeitig höchstes Risiko für injektionsbedingte Nebenwirkungen) nicht erforderlich sind (s. Abschnitt 3.2). Gemäß der erbrachten Nachweise aus den VIEW-Studien und den Ausführungen zu Ranibizumab in Abschnitt 3.2 ist nur mit Aflibercept die Reduzierung der Anzahl an Injektionen möglich ohne dabei die optimale Wirksamkeit (äquivalent zu Ranibizumab monatlich) zu gefährden. Allerdings entspricht Ranibizumab monatlich nicht dem aktuellen Ranibizumab Label.

Bei dieser Labelkonstellation der beiden Substanzen und basierend auf der best verfügbaren Evidenz für Ranibizumab nach aktuellem Label liegt der Zusatznutzen von Aflibercept auf der Reduzierung der Injektionen und kumulativ gesehen der damit verbundenen Nebenwirkungen. Die verringerte Anzahl der Injektionen führt automatisch kumulativ zu weniger Nebenwirkungen wie in Abschnitt 4.3.2.3 bereits beschrieben. Dazu kommt, dass das EMA Ranibizumab CHMP Variation Assessment-Report (best verfügbare Evidenz für Ranibizumab nach aktuellem Label) auch Hinweise liefert, dass Ranibizumab nach aktuellem Label weniger wirksam als Ranibizumab monatlich ist. Da Aflibercept nach aktuellem Label basierend auf VIEW Ergebnissen äquivalente klinische Wirksamkeit wie Ranibizumab monatlich gezeigt hat, liefert die Evidenz aus VIEW-Studien und dem EMA Ranibizumab CHMP Variation Assessment Report den Hinweis, dass Aflibercept nach aktuellem Label wirksamer ist als Ranibizumab nach aktuellem Label. Dies wird im Folgenden in einem indirekten deskriptiven Vergleich dargestellt.

Da die injektionsbedingten Nebenwirkungen für jede einzelne intravitreale Injektion basierend auf durchschnittlichen Raten pro Injektion ausgerechnet werden können (siehe weitere Ausführungen in Abschnitt 4.3.2.3), wird hier deskriptiv der Vergleich zwischen der Anzahl der Injektionen zuerst mit wirksamster monatlicher Ranibizumab Anwendungsschema und dann auch nach Ranibizumab EMA-Label und Aflibercept EMA-Label durchgeführt, um den Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab aufzuzeigen. Da unsere Literaturrecherchen keine Studie mit dem aktuellen TTT Ranibizumab-Behandlungsschema ergeben hat, ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Aflibercept nicht möglich, da der therapeutische Wert der TTT Ranibizumab-Behandlung mit keiner Studie belegt bzw. quantifiziert ist.

In den VIEW-Studien wurden bei dem primären Endpunkt nach 52 Wochen im Aflibercept-Arm mit der zugelassenen Konzentration und zweimonatigem Schema 7,5 Injektionen vs. 12,3 im monatlichen Ranibizumab-Arm verabreicht. Um den Unterschied in der Häufigkeit der injektionsbedingten Nebenwirkungen durch die Reduktion der Anzahl an Injektionen zu veranschaulichen, wird an dieser Stelle anhand der Häufigkeit von Endophthalmitis (als meistbefürchtete Nebenwirkung einer IVT) pro intravitreale Injektionen und auf Basis der

Prävalenzzahlen für nAMD in Deutschland die absolute Zahl der Endophthalmitis-Fälle unter Aflibercept und Ranibizumab auf Basis der aus den VIEW-Studien gewonnen Evidenz dargestellt (s. Tabelle 4-130).

Tabelle 4-130: Vergleich der berechneten Anzahl Endophthalmitiden im ersten Jahr unter Ranibizumab und Aflibercept aus den VIEW-Studien

	Prävalenz der AMD in Deutschland	Anzahl Injektionen pro Patient und Jahr	Mittlere Endophthalmitisrate pro Injektion	Mittlere Zahl der Endophthalmitis-Fälle pro Jahr
Ranibizumab (RQ4)	335.638*	12,3	0,044%**	1.816
VEGF Trap-Eye (2Q8)		7,5		1.108

*siehe Abschnitt 3.2.3

**berechnet als Mittelwert der in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 aufgeführten Endophthalmitis-Raten

Dieser Vergleich zeigt einen Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab basierend auf den Ergebnissen der VIEW-Studien in dem ein Vergleich mit dem morphologisch und funktionell wirksamsten Ranibizumab-Schema erfolgte und nicht mit dem aktuellen Ranibizumab-Schema nach EMA-Label. Der monatliche Ranibizumab-Vergleichsarm in den VIEW-Studien wurde von der europäischen Zulassungsbehörde bei der Planung der Studie für geeignet gehalten (s. Abschnitt 3.2 und (4)). Wenngleich in der Studie ein Vergleichsarm nach EMA Ranibizumab-Label getestet worden wäre, so hätte dieser Vergleich auch nicht die formalen Anforderungen dieser Nutzenbewertung erfüllt, da das EMA Ranibizumab-Label im September 2011 geändert wurde. Im selben Monat, September 2011, wurden auch die VIEW-Studien abgeschlossen.

Nach dem aktuellen TTT Ranibizumab EMA-Label sind für ein optimales Nutzen-/Wirkungsergebnis mit Ranibizumab im ersten Jahr 8,4 Injektionen notwendig (11). Nach dem Aflibercept EMA-Label sind für ein optimales Nutzen-/Wirkungsergebnis mit Aflibercept im ersten Jahr 7,0 Injektionen notwendig (11) mit der Möglichkeit, die Zahl an Injektionen ab dem zweiten Jahr weiter zu reduzieren (maximal 6 Injektionen/Jahr ab dem 2. Behandlungsjahr), um die Therapie dem individuellen Bedarf des Patienten anzupassen.

Um zu veranschaulichen, welchen Unterschied die Reduktion der Anzahl an Injektionen im Fall der Häufigkeit injektionsbedingter Nebenwirkungen ausmacht, wird an dieser Stelle anhand der Häufigkeit von Endophthalmitis (als meistbefürchtete Nebenwirkung einer IVT) pro intravitreale Injektionen und auf Basis der Prävalenz der nAMD in Deutschland die absolute Zahl der Endophthalmitis-Fälle unter Aflibercept und Ranibizumab auf Basis der jeweiligen Zulassung dargestellt (s. Tabelle 4-131).

Tabelle 4-131: Vergleich der Anzahl Endophthalmitiden im ersten Jahr mit Ranibizumab und Aflibercept gemäß Zulassung (Anwendungsschema)

	Prävalenz der AMD in Deutschland	Anzahl Injektionen pro Jahr	Mittlere Endophthalmitisrate pro Injektion	Mittlere Zahl der Endophthalmitis-Fälle pro Jahr
Ranibizumab TTT-Label	335.638*	8,4	0,044%**	1.241
Aflibercept EMA-Label		7,0		1.034

*siehe Abschnitt 3.2.3

**berechnet als Mittelwert der in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 aufgeführten Endophthalmitis-Raten

Bei diesem deskriptiven Vergleich muss man bedenken, dass die Wirksamkeit (bzgl. funktioneller und morphologischer Ergebnisse) bei der Anwendung mit Aflibercept gemäß Zulassung den Ergebnissen der VIEW-Zulassungsstudien für das erste Behandlungsjahr entnommen werden kann und im Fall von Ranibizumab undefiniert bleibt. Um den Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab genau quantifizieren zu können, müssten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab nach TTT-Label vorliegen. Dies ist zum Zeitpunkt der Durchführung der systemischen Recherchen nach Vorgaben der Nutzenbewertung nicht der Fall gewesen. Aus diesem Grund kann BAYER aus formalen Gründen (d. h. dem Fehlen von Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab nach TTT-Label) lediglich einen **nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** von Aflibercept gegenüber Ranibizumab beantragen.

Auf Basis der in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aflibercept im zugelassenen Anwendungsschema und den tabellarischen Auswertungen und Simulationsergebnissen der EMA zu Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema soll hier zusätzlich ein deskriptiver indirekter Vergleich¹⁸ durchgeführt werden, auch wenn das Verzerrungspotenzial dieses ‚indirekten‘ Vergleichs – wie schon die diesem Vergleich zugrundeliegende Bewertung der EMA – als hoch einzuschätzen ist. BAYER hält diese Darstellung dennoch für adäquat, weil sie auf der einzig verfügbaren Evidenz und den Bewertungen und Entscheidungen der Zulassungsbehörde beruht¹⁹:

- (1) Wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt, wird Aflibercept im ersten Jahr pro Patient genau 7 Mal injiziert.

$$n_A = 7,0$$

¹⁸Benutzte Abkürzungen: A = Aflibercept, I = Interventionsrisiko, I = Intervention, K = Komplikationsrisiko, mon = monatlich, N = Nutzen, n = Anzahl der Injektionen, P = Produktrisiko, prn = bedarfsorientiertes (früheres) Label, R = Ranibizumab, S = Schaden, ttt = stabilitätsbasiertes (aktuelles) Label

¹⁹Es sei hier auch darauf hingewiesen, dass die EMA im Bericht zur neuen Posologie von Ranibizumab durchgängig eine Auswertung auf Monatsbasis durchführt.

- (2) Wie in Abschnitt 4.3.1 dargestellt, ist der Nutzen hinsichtlich Patienten-relevanter Endpunkte von Aflibercept äquivalent dem von Ranibuzumab-monatlich.

$$N_A = N_{R_{\text{mon}}}$$

- (3) Wie im CHMP Assessment berechnet, wird Ranibuzumab-stabilitätsbasiert im ersten Jahr pro Patient durchschnittlich 8,4 Mal injiziert.

$$n_{R_{\text{ttt}}} = 8,4$$

- (4) ... und wurde bedarfsorientiert im ersten Jahr pro Patient durchschnittlich 6,4 Mal injiziert.

$$n_{R_{\text{prn}}} = 6,4$$

- (5) Wie im CHMP Assessment dargestellt, besteht durch einen die zusätzlichen Injektionsrisiken überwiegenden Wirksamkeitsvorteil für das stabilitätsbasierte Anwendungsschema insgesamt ein besseres Nutzen-Schaden-Verhältnis als das bedarfsorientierte Anwendungsschema.

$$\frac{N_{R_{\text{ttt}}}}{S_{R_{\text{ttt}}}} > \frac{N_{R_{\text{prn}}}}{S_{R_{\text{prn}}}}$$

- (6) Wie in Abschnitt 4.3.1 dargestellt, hatte Aflibercept in den VIEW-Studien hinsichtlich okularer und nicht-okularer Nebenwirkungen ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie Ranibuzumab-monatlich.

$$P_A = P_{R_{\text{mon}}}$$

- (7) Wie in Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2 dargestellt und von der Zulassungsbehörde EMA bestätigt (12), besteht das Schadensrisiko der intravitrealen Verabreichung von VEGF-Hemmern aus der Summe von Interventionsbedingtem Produkt-unabhängigem okularem Komplikationsrisiko, okularem und nicht-okularem Produktrisiko.

$$S = K + P$$

- (8) Wie in Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2 dargestellt, ist die Relevanz von Produktbedingten okularen und nicht-okularen Nebenwirkungen in den zugelassenen Anwendungsfrequenzen über alle VEGF-Hemmer hinweg einheitlich zu vernachlässigen ...

$$P \approx 0$$

- (9) = (7) + (8) ... so dass das Schadensrisiko im Wesentlichen dem Komplikationsrisiko entspricht.

$$K \approx S$$

- (10) Wie in Abschnitt 4.2 und 4.3.2 dargestellt, sieht die EMA einen inversen Zusammenhang zwischen Häufigkeit der Injektionen und der Patientensicherheit und -bequemlichkeit. Wie von BAYER in Abschnitt 4.3.2.3 erläutert, sehen auch Vertreter des deutschen MDK und der deutschen Cochrane Institutes einen linearen Zusammenhang zwischen Häufigkeit intravitrealer Injektionen und dem Auftreten okularer Nebenwirkungen (13) ...

$$K_n = K_I \times n$$

- (11) = (9) + (10) ... und dass damit das Schadenpotenzial eines VEGF-Hemmers im Wesentlichen von der Häufigkeit der Injektionen abhängt.

$$S_n = S_I \times n$$

Grafisch lässt sich dieser Zusammenhang wie in Abbildung 4-29 gezeigt darstellen.

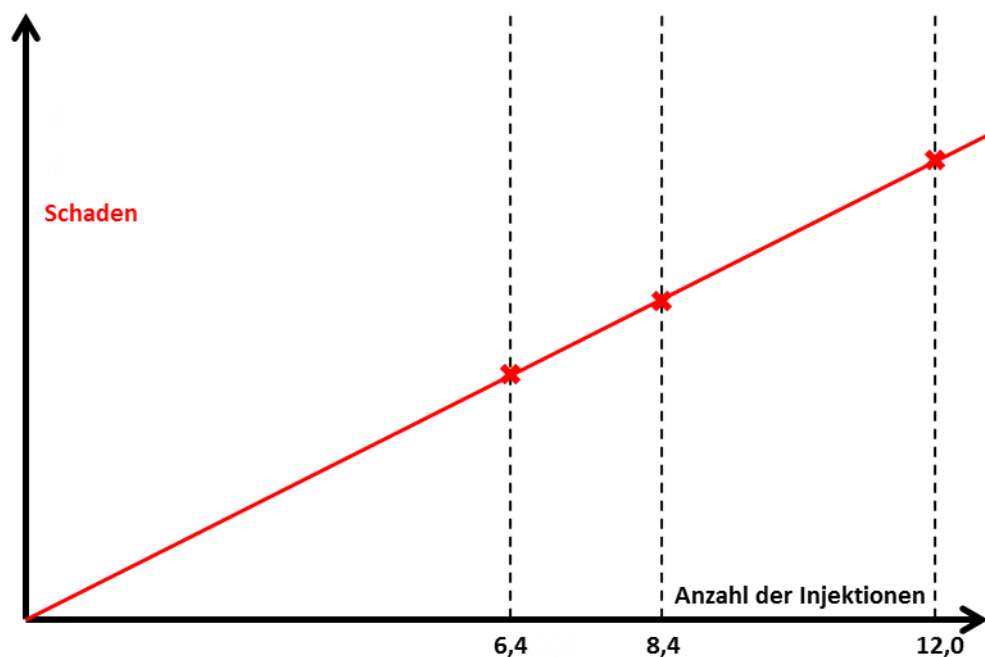


Abbildung 4-29: Zusammenhang zwischen Anzahl der Injektionen und Schadensrisiko auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde

- (12) = (5) Ausgehend von der Feststellung, dass das Nutzen-Schaden-Profil von Ranibizumab-stabilitätsbasiert besser als bedarfsorientiert ist ...

$$\frac{N_{R_{ttt}}}{S_{R_{ttt}}} > \frac{N_{R_{prn}}}{S_{R_{prn}}}$$

... was grafisch einem Nutzen-, ‚Punkt‘ für 8,4 Ranibizumab-Injektionen oberhalb der aus dem ‚Null‘-Punkt und dem Nutzen-, ‚Punkt‘ für 6,4 Injektionen proportionalen Fortsetzung entspricht (siehe Abbildung 4-30)...

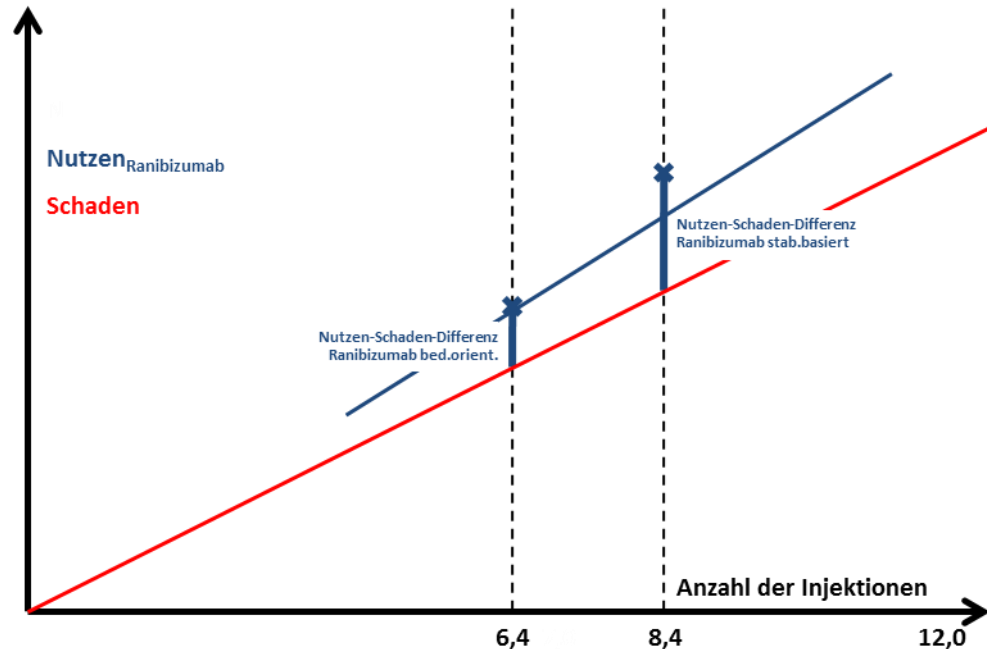


Abbildung 4-30: Zusammenhang des Nutzen-Schaden-Verhältnisses^a des stabilitätsbasierten Ranibizumab im Vergleich zum bedarfsorientierten Schema auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde
(^a in der Grafik vereinfachend als Differenz dargestellt)

(13) = (12) ... ergibt sich über die Umformung in ...

$$\frac{N_{R_{ttt}}}{N_{R_{prn}}} > \frac{S_{R_{ttt}}}{S_{R_{prn}}}$$

(14) = (13) ... das Einsetzen der Injektionszahlen ...

$$\frac{N_{R_{ttt}}}{N_{R_{prn}}} > \frac{8,4 \times S_I}{6,4 \times S_I}$$

(15) = (14) ... und die mathematische Auflösung ...

$$\frac{N_{R_{ttt}}}{N_{R_{prn}}} > 1,3125$$

(16) = (15) ... ein Zusatznutzen von Ranibizumab-stabilitätsbasiert von über 30 Prozent.

$$N_{R_{ttt}} > 1,3125 \times N_{R_{prn}}$$

Im Bewertungsbericht der EMA wird an mehreren Stellen ausgeführt, dass Patienten im stabilitätsbasiertem Behandlungsregime gegenüber durchgehend monatlichen Injektionen ein Nutzen vorenthalten wird:

- Hinsichtlich des Kriteriums „Aussetzen der Injektionen“ führt die EMA aus: „Thus, for the majority of patients, treatment interruption does not result in immediate instability and monthly treatment is not required in all patients. The CHMP acknowledged that the majority of patients that reach stability do not need continued monthly treatment“. Konkret würde eine Gruppe von über 20% der Patienten einen stabilen Visus behalten haben, wenn mit Erreichen des Stabilitätskriteriums die monatlichen Injektionen fortgesetzt worden wären. Bei dieser Gruppe ist damit unter einer TTT Behandlung eine schlechtere Wirksamkeit zu erwarten als wenn diese Gruppe weiter monatliche Injektionen erhalten würde.
- Hinsichtlich des Kriteriums „Wiederbeginn der Injektionen“ führt die EMA aus: „It was noted that the range (max-min) in SUSTAIN and EXCITE studies was large, i.e. some subjects with a stable VA actually gained 14 to 19 letters“, wenn die Injektionen trotz Nichtverlassen der 3-Buchstaben-Verlust-Schwelle wieder begonnen worden wäre. Daraus ergibt sich, dass auch diesbezüglich einige Patienten die ihnen individuell möglichen Behandlungserfolge aufgrund eines fehlenden fixen Wiederbeginns der Injektionen bzw. fehlender kontinuierlicher monatlicher Injektionen, nicht erreichen.
- Schließlich bestehen in der gemeinsamen Wahrnehmung von NOVARTIS und EMA auch hinsichtlich eines alleine Visus-basierten Reinjektionsansatzes Bedenken: „In addition, in the SUSTAIN study, a subgroup analyses based on retreatment based on VA or an increased oedema indicated that the subjects that were re-treated due to an increased oedema had better VA outcome. Although this analysis was confounded, ... the analyses indicate that re-treatment based on VA may not be optimal.“ In einer ergänzenden Studie soll deshalb der Nutzen eines OCT-basierten Reinjektionsansatzes untersucht werden. NOVARTIS hält die bisherigen Erfahrungen eines OCT-Einsatzes schon für so überzeugend, „dass die Ärzte ermutigt werden, zusätzliche morphologische Reinjektionskriterien zu benutzen („[The new posology] encourages the additional use of diagnostic procedures like OCT.“). Diese Unsicherheit des richtigen Reinjektionsansatzes im Behandlungsschema spricht insgesamt ebenfalls für ein weniger wahrscheinliches Erreichen der mit durchgehend monatlichen Injektionen nachgewiesenen Wirksamkeit.

- (17) Hieraus ergibt sich, dass der Nutzen von Ranibizumab-stabilitätsbasiert den von Ranibizumab-monatlich nicht erreicht.

$$N_{R_{ttt}} < N_{R_{mon}}$$

... was sich grafisch durch einen konkaven, von 6,4 bis 8,4 Injektionen stärker zunehmenden und dann bis 12 Injektionen zunehmend grenzwertigem Nutzenverlauf darstellen lässt (siehe Abbildung 4-31).

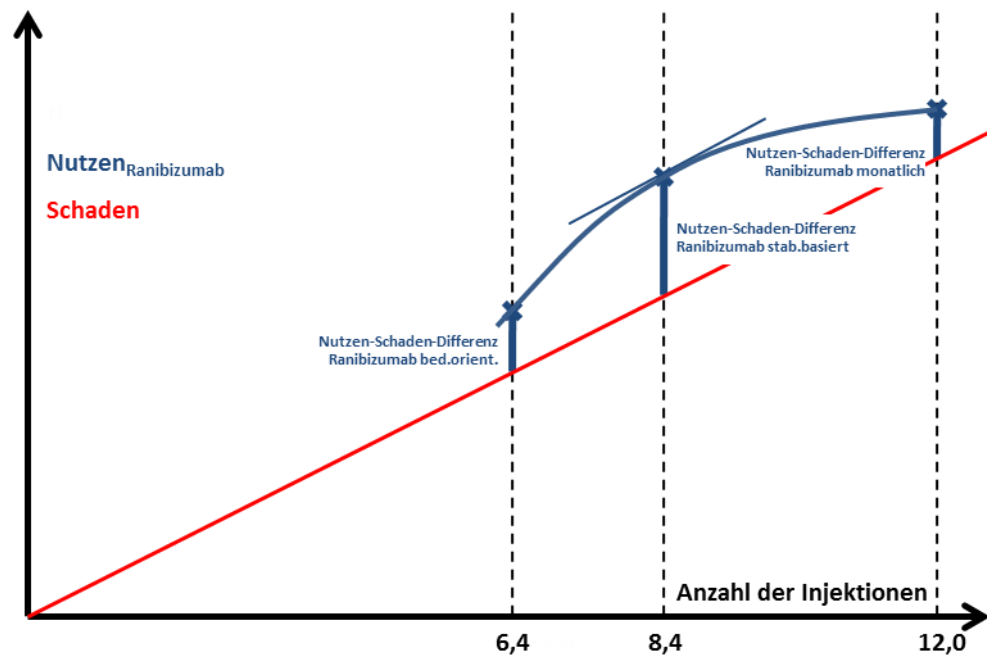


Abbildung 4-31: Zusammenhang des Nutzen-Schaden-Verhältnisses^a des stabilitätsbasierten Ranibizumab im Vergleich zum bedarfsorientierten und zum monatlichen Schema auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde (^a in der Grafik vereinfachend als Differenz dargestellt)

- (18) Gleichzeitig ergibt sich aus der Entscheidung der EMA aber auch, dass das Nutzen-Schaden-Profil von Ranibizumab-stabilitätsbasiert dennoch als besser angesehen wird als das von Ranibizumab-monatlich.

$$\frac{N_{R_{ttt}}}{S_{R_{ttt}}} > \frac{N_{R_{mon}}}{S_{R_{mon}}}$$

- (19) = (2) Hingegen ergibt sich aus der Non-Inferiorität und klinisch äquivalenter Wirksamkeit von Aflibercept gegenüber Ranibizumab-monatlich ...

$$N_{R_{mon}} = N_A$$

(20) = (17) + (19) ... in der Zusammenführung mit der Unterlegenheit von Ranibizumab-stabilitätsbasiert gegenüber Ranibizumab-monatlich

$$N_{R_{ttt}} < N_{R_{mon}} = N_A$$

(21) = (20) ... der zusammenfassende indirekte Vergleich eines Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber Ranibizumab-stabilitätsbasiert.

$$N_{R_{ttt}} < N_A$$

(22) = (3) + (11) Hinsichtlich Interventions-bedingter Risiken ergibt sich aus den obigen Prämissen von ...

$$S_{R_{ttt}} = 8,4 \times S_I$$

(23) = (1) + (11) ... und ...

$$S_A = 7,0 \times S_I$$

(24) = (22) + (23) ... ein Verhältnis von ...

$$\frac{S_{R_{ttt}}}{S_A} = \frac{8,4 \times S_I}{7,0 \times S_I}$$

(25) = (24) ... und durch die mathematischen Auflösung ...

$$\frac{S_{R_{ttt}}}{S_A} = 1,2$$

(26) = (25) ... ein 20 Prozent höheres Schadenpotenzial von Ranibizumab-stabilitätsbasiert gegenüber Aflibercept.

$$S_{R_{ttt}} = 1,2 \times S_A$$

(27) = (21) + (26) Hieraus ergibt sich zusammenfassend, dass Aflibercept durch einen Zusatznutzen (in nicht quantifizierbarer Ausprägung) und ein reduziertes Schadenspotenzial ...

$$\frac{N_A}{1,2 \times S_A} > \frac{N_{R_{ttt}}}{S_{R_{ttt}}}$$

(28) = (27) ... insgesamt mindestens von etwa 9% besseres Nutzen-Schaden-Profil als Ranibizumab-stabilitätsbasiert hat.

$$\frac{N_A}{S_A} > 1,2 \times \frac{N_{R_{ttt}}}{S_{R_{ttt}}}$$

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

(29)=(1)+(4)+(11) Für Aflibercept besteht gegenüber Ranibizumab-bedarfsorientiert zwar ein leicht erhöhtes Schadenspotenzial in Höhe von weniger als 9 Prozent ...

$$\frac{S_A}{S_{R_{prn}}} = \frac{7,0 \times S_I}{6,4 \times S_I} = 1,09375$$

(30) = (16) + (21) ... hingegen durch einen über 30-prozentigen Nutzenvorteil ...

$$N_A > N_{R_{ttt}} > 1,3125 \times N_{R_{prn}}$$

(31) = (30) ... insgesamt durch Zusammenführen beider Verhältnisse ...

$$\frac{N_A}{S_A} > \frac{1,3125 \times N_{R_{prn}}}{1,09375 \times S_{R_{prn}}}$$

(32) = (31) ... ebenfalls ein insgesamt über 20% besseres Nutzen-Schaden-Profil ...

$$\frac{N_A}{S_A} > 1,2 \times \frac{N_{R_{prn}}}{S_{R_{prn}}}$$

... das sich grafisch wie in Abbildung 4-32 darstellen lässt.

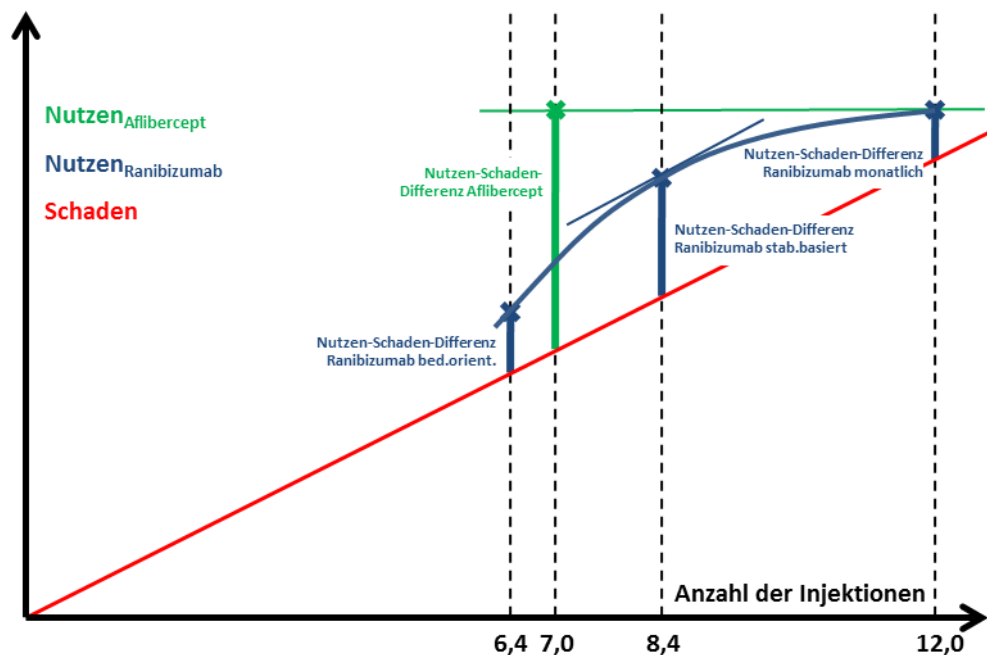


Abbildung 4-32: Vergleichende grafische Darstellung des Nutzens, Schadens und Nutzen-Schaden-Verhältnisses von Aflibercept und Ranibizumab auf Basis der Bewertungen der Zulassungsbehörde (a in der Grafik vereinfachend als Differenz dargestellt)

Ergänzend zu den im bisherigen Vergleich berücksichtigten Auswertungen der EMA zu „Aussetzen der Injektionen“ und „Wiederbeginn der Injektionen“ im stabilitätsbasierten Ranibizumab-Behandlungsschema, soll abschließend auch ein statistischer Vergleich der Auswertung zu „Beginn der Injektionen“ erfolgen.

(33) Aus Tabelle 4-132 ergibt sich über die drei ausgewerteten Studien hinweg, dass unter monatlichen Ranibizumab-Injektionen ...

... bis zum 3. Monat ...

$$\frac{55 + 89 + 21}{280 + 478 + 110} = \frac{165}{868} = 19,01\%$$

... bis zum 6. Monat ...

$$\frac{133 + 248 + 61}{280 + 478 + 110} = \frac{442}{868} = 50,92\%$$

... und bis zum 12. Monat ...

$$\frac{206 + 381 + 88}{280 + 478 + 110} = \frac{675}{868} = 77,76\%$$

... der Patienten das Kriterium der Visusstabilität erreicht haben.

(34) = (33) Grafisch aufgetragen sieht die Verteilung wie folgt aus (Abbildung 4-33):

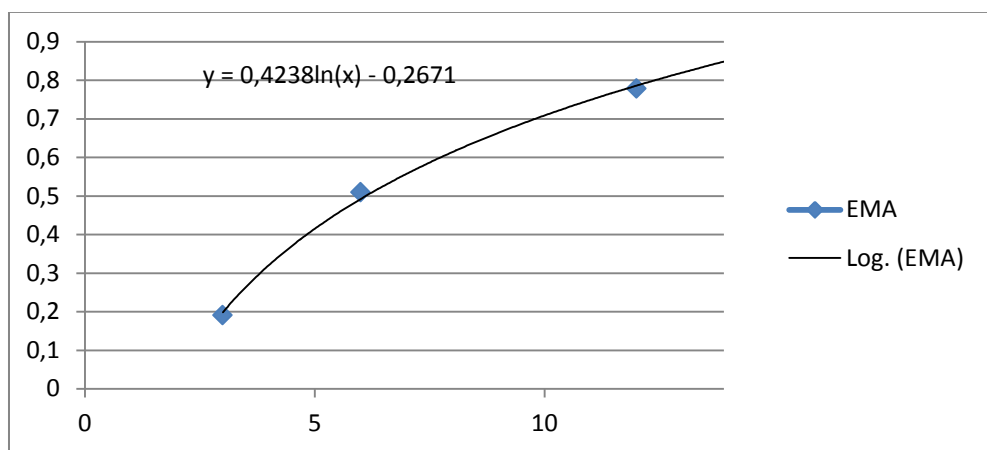


Abbildung 4-33: Anteil von Patienten, die bei monatlicher Dosierung von Ranibizumab im jeweiligen Monat das Stabilitätskriterium erstmals erreicht haben

(35) = (34) und ergibt konservativ die folgende logarithmische Formel:

$$\text{Anteil visusstabiler Patienten} = 0,4238 \ln(\text{Monat}) - 0,2671$$

(36) = (35) Hieraus ergibt sich für eine Patientenpopulation von 100 Patienten, dass durchschnittlich 728,02 Injektionen im ersten Jahr erforderlich sind, um mit Ranibizumab eine erstmalige Visusstabilität zu erreichen.

Tabelle 4-132: Vergleich des Nutzens von 700 Injektionen bei 100 Patienten

Monat, in dem erstmalig das Stabilitätskriterium erreicht wurde	Anteil stabiler Patienten entsprechend EMA Simulation	Anteil stabiler Patienten interpoliert entsprechend (35)	Anteil Patienten, die im betreffenden Monat stabil geworden sind	Anzahl der Injektionen, die für eine Patientenpopulation von 100 stabilen Patienten erforderlich ist
3	19,01%	19,85%	19,85%	59,55
4		32,04%	12,19%	48,77
5		41,50%	9,46%	47,28
6	50,92%	49,22%	7,73%	46,36
7		55,76%	6,53%	45,73
8		61,42%	5,66%	45,27
9		66,41%	4,99%	44,92
10		70,87%	4,47%	44,65
11		74,91%	4,04%	44,43
12	77,76%	78,60%	3,69%	44,25
>12*			21,40%	256,80
Summe				728,02

* Für Patienten, die nach 12 Monaten noch keine Visusstabilität erreicht haben, wird vereinfachend und die Gesamtzahl notwendiger Injektionen unterschätzend eine Visusstabilität zum 12. Monat angenommen

Mit Aflibercept werden bei 100 Patienten mit weniger, nämlich mit 700 Injektionen im ersten Jahr nicht nur ein Visusgewinn bis zum erstmaligen Erreichen der Visusstabilität erreicht, sondern auch eine bis ans Ende des ersten Jahres reichende dauerhafte Visusstabilisierung. Auch dies bestätigt im deskriptiven indirekten Vergleich den Zusatznutzen von Aflibercept.

Insgesamt ergibt sich hierüber mehrfach, dass die EMA in ihrer Bewertung die Auffassung vertritt, dass Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung der monatlichen Anwendung in der Wirksamkeit unterlegen ist. Bei gleichwertiger Wirksamkeit von Aflibercept mit der monatlichen Anwendung von Ranibizumab ergeben sich hieraus für Aflibercept ein höherer Nutzen und ein besseres Nutzen-Schaden-Verhältnis als Ranibizumab in seinem zugelassenen, auf Visus-stabilisierung basierenden Behandlungsschema.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mit einem indirekten deskriptiven Vergleich mit best verfügbarer Evidenz gezeigt wurde, dass Aflibercept einen größeren Zusatznutzen gegenüber Ranibizumab nach aktuellem Label als Gegenüber Ranibizumab monatlich gezeigt hat, der in einer Reduzierung der notwendigen intravitrealen Injektionen und in der kumulativen Reduzierung der damit verbundenen IVT-bedingten Nebenwirkungen sowie in einem um etwa 20% besseren Nutzen-Schaden-Profil besteht. Da eine Studie jeglicher Evidenzstufe mit Ranibizumab nach aktuellem Label fehlt, hat BAYER keine Möglichkeit den oben beschriebenen Zusatznutzen zu quantifizieren.

Darüberhinaus ist es basierend auf dem Aflibercept zugelassenen Behandlungsregime möglich, die Anzahl der Kontrolluntersuchungen im ersten Behandlungsjahr zu reduzieren. Ein monatliches Behandlungsregime, das monatliche Kontrolluntersuchungen notwendig macht, wie im Fall von Ranibizumab, kann zu einer Behandlungs- und Compliance-Belastung für diese Patientenpopulation, die Betreuungspersonen und das Gesundheitssystem führen (s. Abschnitt 3.2 und 3.3). Die Patienten, von denen viele höheren Alters sind, müssen derzeit monatlich ihren darauf spezialisierten Augenarzt für Injektionen oder Kontrollen aufsuchen. Darüber hinaus erfordern PRN-Dosisregimes komplexe Behandlungsentscheidungen bei den monatlichen Kontrolluntersuchungen, welche häufig auf apparativen Messungen der Krankheitsaktivität basieren. Aktuelle Ergebnisse aus nAMD Versorgungsstudien mit Ranibizumab, zeigen dass für Ranibizumab zwischen klinischen Studienergebnissen und Ergebnissen in der Realität relevante Unterschiede hinsichtlich Patienten-relevanter Endpunkte bestehen. Generell sind die Ergebnisse deutlich schlechter als in den klinischen Studien ausgefallen. Das empfohlene 2 Monats-Regime mit Aflibercept (nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand) hat das Potenzial die Behandlungs- und Compliance-Belastung der Patienten zu reduzieren und die Versorgung der Patienten mit nAMD in Deutschland zu verbessern (s. Modul 3).

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 4-133: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene (≥ 50 Jahre) mit neovaskulärer (feuchter) AMD	<i>nicht quantifizierbarer</i> Zusatznutzen (Zusatznutzen, der aufgrund der nicht mit adäquaten Studien belegten absoluten Nutzenhöhe der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Dosierung entsprechend der Fachinformation nicht quantifizierbar ist)

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 4-134: 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.

Aufgrund des Dilemmas zwischen dem aktuell zugelassenen Anwendungsschema von Ranibizumab und dem Fehlen vorhandener Evidenz aus RCTs und auch anderen Studien niedrigerer Evidenzstufen zu diesem Behandlungsschema (s. Abschnitt 4.2.3.4) ist derzeit rein FORMAL weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich von Aflibercept vs. Ranibizumab für den Nachweis eines Zusatznutzens möglich und wurde daher auch nicht durchgeführt (s. Ergebnisse der Recherchen Abschnitt 4.2.3).

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.

Bereits im Beratungsgespräch am 15. Februar 2012 hatte BAYER den G-BA auf das Dilemma zwischen dem zugelassenen Anwendungsschema von Ranibizumab und der vorhandenen Evidenz hingewiesen und um einen Hinweis gebeten, welche Studien für einen (indirekten) Vergleich heranzuziehen wären und welche Injektionsrate für einen Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab der Zulassung am ehesten entsprechen würde. Die Geschäftsstelle des G-BA erläuterte im Beratungsgespräch, dass der komplexe Sachverhalt von vorhandener Studienlage und nicht kongruentem Zulassungstext durchaus bekannt sei, sich hierbei jedoch über die Bindungswirkung der Zulassung nicht hinweggesetzt werden kann. Der G-BA sei in seinen Entscheidungen an die Regelungen der Zulassung

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

gebunden, weshalb bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie die zugelassene Dosierung der Vergleichstherapie zu berücksichtigen sei. **„Sollte keine Studie der Evidenzstufe I identifizierbar sein, in der das in der Zulassung angegeben Dosierungsschema zur Anwendung kam, so ist auf die best verfügbare Evidenz zurückzugreifen.“** (10).

Wie in Abschnitt 4.2.3.2 dargestellt, hat sich diese Situation auch in der Zwischenzeit nicht geändert. BAYER konnte in seiner systematischen Recherche keine Studie identifizieren, in der das zugelassene Dosierschema von Ranibizumab untersucht wurde. Auch NOVARTIS ist sich der Situation bewusst und verweist mit Referenz auf „NOVARTIS Data on File – LUCDOF11-014“ in Presseveröffentlichungen auf ein auf sechs klinischen Ranibizumab-Studien basierendes Computermodell (siehe Tabelle 4-135). Dieses Modell war Grundlage einer im Mai 2011 von NOVARTIS bei der EMA beantragten Änderung der Posologie, die im Juni 2011 vom Rapporteur und im Juli 2011 vom *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) mit der Begründung bestätigt wurde, dass die bisherige Posologie nicht optimal gewesen sei (11).

Tabelle 4-135: Übersicht zu abgeschlossenen AMD-Studien und den in den Auswertungen berücksichtigten Behandlungsgruppen

Studie	Population	Dosierungsregime Ranibizumab	Zu analysierende Behandlungsgruppen / Anzahl an Patienten
FVF2587g - ANCHOR	ITT	Monatlich	1. Ranibizumab 0,5mg (N=140) 2. Ranibizumab 0,3mg (N=140)
FVF2598g - MARINA	ITT	Monatlich	1. Ranibizumab 0,5mg (N=240) 2. Ranibizumab 0,3mg (N=238)
RFB002A2302 - EXCITE	ITT	Je 1 Dosis in den ersten 3 Monaten, dann vierteljährlich	1. Ranibizumab 0,3mg monatlich (N=115) 2. Ranibizumab 0,5mg vierteljährlich (N=118) 3. Ranibizumab 0,3mg vierteljährlich (N=120)
RFB002A2303 – SUSTAIN	ITT	Je 1 Dosis in den ersten 3 Monaten, dann PRN in den Monaten 3 - 11	1. Ranibizumab 0,3 / 0,5mg (N=510; nur behandlungsnaive Patienten, d. h. Nicht-ANCHOR-Patienten)
BPD952A2309 – MONT BLANC	FAS	Je 1 Dosis in den ersten 3 Monaten, dann PRN in den Monaten 3 - 11	1. Ranibizumab 0,5mg (N=132) (nur Monotherapie-Behandlungsarm)
BPD952A2308 - DENALI	FAS	Monatlich	1. Ranibizumab 0,5mg (N=110) (nur Monotherapie-Behandlungsarm)

Auf Basis dieser abgeschlossenen Ranibizumab-Studien wurden Analysen zur Entwicklung einer alternativen Posologie durchgeführt, die im unveröffentlichten *CHMP Variation Assessment Report* der EMA zusammengestellt wurden. BAYER hat diesen Bericht entsprechend den Bestimmungen der europäischen Transparenzrichtlinie angefordert und erhalten. Da dieser Bericht die einzige vorhandene Evidenz ist, stellt sie gleichzeitig auch die best verfügbare Evidenz dar und wird deshalb in der Nutzenbewertung von Aflibercept von BAYER als Bewertungsgrundlage vorlegt.

Eine darüber hinaus gehende, zitierfähige Publikation des Analysemodells ist weder von Seiten der Behörde noch durch die Firma Novartis oder einem unabhängigen wissenschaftlichen Experten erfolgt. Ein Stand der kritischen wissenschaftlichen Diskussion kann auf dieser Grundlage ebenfalls nicht dargelegt werden.

Wie in Abschnitt 3.2 dargestellt, ist BAYER sich bewusst, dass zwischen dem zugelassenen Dosierschema und den Empfehlungen der deutschen Fachgesellschaften für Ranibizumab sowohl Unterschiede in der Anwendung als auch in den erwarteten Ergebnissen hinsichtlich Patienten-relevanter Endpunkte bestehen. Wie beschrieben, bieten entsprechend formaler Vorgaben des G-BA aber weder diese Empfehlungen noch sonstige Studien, in denen andere bedarfsorientierte Dosierschemata von Ranibizumab untersucht wurden, die für Aflibercept in der Nutzenbewertung relevanten Vergleichsmöglichkeiten.

Im Besonderen kann deshalb bspw. auch die CATT-Studie mit durchschnittlich 6,9 Injektionen im ersten Jahr nicht zum Vergleich herangezogen werden, da in dieser Studie ein Behandlungsschema untersucht wurde, dessen Wiederbehandlungskriterien sich deutlich von den Kriterien im aktuellen Ranibizuma EMA-Label unterscheiden. Die Entscheidung der EMA zur Änderung des Labels und die Feststellung der EMA, dass Patienten im bisherigen Dosierschema ihren initialen Visusgewinn nicht ausreichend aufrecht erhielten, erfolgte zudem zu einem Zeitpunkt, als die 1-Jahres-Ergebnisse der CATT-Studie bereits publiziert und in breitem Umfang diskutiert worden waren.

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 der VIEW-Studien ergibt sich ein 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. Der Ranibizumab-Arm in den VIEW-Studien konnte dem aktuell zugelassenen Ranibizumab Anwendungsschema nicht entsprechen, da die Labeländerung im September 2011 erfolgte, genau zu dem Zeitpunkt, zu dem die VIEW-Studien abgeschlossen wurden. Da für Ranibizumab nach Label der Nutzen mit keiner Studie belegt ist und somit auch kein indirekter Vergleich möglich ist, ist BAYER aus formalen, in keinem Fall selbst verschuldeten, Gründen nicht in der Lage, den Zusatznutzen zu quantifizieren.

Auch um reale Unterschiede in IVT-bedingten Nebenwirkungen formal belegen zu können, und nicht auf Basis der bekannten Häufigkeiten hochzurechnen, wären aufgrund der

Seltenheit der besonders relevanten Nebenwirkungen Studien mit enormen Patientenzahlen notwendig. Solche Studien liegen nicht vor.

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 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 2006²²) 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 2006²³) 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

²⁰ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²¹ 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.

²² Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

Nicht 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.

Studienbezeichnung	Quelle
VIEW 1 / VIEW 2	Heier, J. S., D. M. Brown, et al. (2012). "Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration." <i>Ophthalmology</i> 119: 2537-2548 (73). European Medicines Agency [EMA] (2011). "CHMP variation assessment report" (11)

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).

- 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.
- Dixon JA, Oliver SC, Olson JL, Mandava N. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(10):1573-80.
- Novartis Pharma GmbH. Lucentis Fachinformation, Stand der Information 09/2011. 2011.
- 1.2.1 Annex 5.14 Scientific Advice given by CHMP or by member state(s), Scientific Advice VEGF Trap, (2007).
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1432-44.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65 e5.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1419-31.
- Fachinformation - Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information 11/2012, (2012).

9. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Lucentis®, Stand der Information 07/2012. 2012.
10. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-039, Aflibercept zur Behandlung der feuchten altersbedingten Makuladegeneration, (2012).
11. CHMP variation assessment report - Type II variation EMEA/H/C/000715/II/0023, EMA/CHMP/548064/2011 (2011).
12. European Medicines Agency [EMA]. CHMP assessment report Eylea: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)2012 20 September 2012. Report No.: EMA/CHMP/268813/2012 Contract No.: Procedure No. EMEA/H/C/002392.
13. Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, Antes G, Ruecker G, Lelgemann M, et al. A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard. PLoS One. 2012;7(8):e42701.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]. Evidenzbasierte Medizin (EbM). 2009 [updated 2009-09-07; cited 2012 2012-09-12]; Available from: <https://www.iqwig.de/sidaqepg8applmfdra9scad3asbpfrbcu4o/index.939.html>.
15. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Eylea, (2012).
16. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft, Deutschlands BdA. Stellungnahme - Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. Stellungnahme2012 Febr 2012.
17. Bibliographische Literaturrecherche Aflibercept in COCHRANE [database on the Internet]. Cochrane Library. 2012 [cited 2012-10-17].
18. Bibliographische Literaturrecherche Aflibercept in EMBASE [database on the Internet]2012 [cited 2012-10-17].
19. Bibliographische Literaturrecherche Aflibercept in Medline [database on the Internet]. Medline. 2012 [cited 2012-10-17].
20. Bibliographische Literaturrecherche Ranibizumab in COCHRANE [database on the Internet]2012.
21. Bibliographische Literaturrecherche Ranibizumab in EMBASE [database on the Internet]2012 [cited 2012-10-17].
22. Bibliographische Literaturrecherche Ranibizumab in Medline [database on the Internet]2012 [cited 2012-10-17].
23. Suche nach Aflibercept im Studienregister ClinicalTrials.gov [database on the Internet]2012 [cited 2012-10-25].
24. Suche nach Aflibercept im Studienregister WHO ICTRP Search Portal [database on the Internet]2012 [cited 2012-10-25].
25. Suche nach Ranibizumab im Studienregister WHO ICTRP Search Portal [database on the Internet]2012 [cited 2012-10-23].
26. Suche nach Ranibizumab im Studienregister ClinicalTrials.gov [database on the Internet]2012 [cited 2012-10-22].
27. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010;340:c332.
28. Phillips CO, Higginbotham EJ. Multivitamin supplements, ageing, and loss of vision: seeing through the shadows. Arch Intern Med. 2009 Jul 13;169(13):1180-2.
29. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte. Aktuelle Ergänzungsstellungnahme - Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen MakuladegenerationNeue Aspekte in

- der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti-VEGF Therapie 2010 Contract No.: 28.11.2011.
30. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte. Aktuelle Stellungnahme - Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration 2009 Contract No.: 12.12.2011.
 31. Bayer Schering Pharma AG. Clinical Study Report: VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW 1) 2011.
 32. Bayer Schering Pharma AG. Clinical Study Report: VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW 2). 2011 2011-01-14.
 33. ICTRP [WHO] Search Portal. Screenshot ICTRP Search Portal NCT00509795 VIEW 1-Studie. International Clinical Trials Registry Platform [World Health Organization]; 2012 [2012-12-10]; Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>.
 34. ClinicalTrials.gov. Screenshot ClinicalTrials.gov NCT00509795 VIEW 1-Studie. 2012 [2012-12-10]; Available from: www.clinicaltrials.gov.
 35. ClinicalTrials.gov. Screenshot ClinicalTrials.gov NCT00637377 VIEW 2-Studie. 2012 [2012-12-10]; Available from: www.clinicaltrials.gov.
 36. Brown DM, Heier JS, Ciulla T, Benz M, Abraham P, Yancopoulos G, et al. Primary endpoint results of a phase II study of vascular endothelial growth factor trap-eye in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2011 Jun;118(6):1089-97.
 37. Bayer Vital GmbH. Appendix Modul 4, Unveröffentlichte Daten zu Modul 4 - zusätzlicher Tabellenband 2012 2012-12-11.
 38. Regeneron Pharmaceuticals I. Summary of Clinical Safety (2.7.4), Indication: Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Compound: VEGF Trap-Eye 2011 2011-02-02.
 39. Bayer Schering Pharma AG. Two randomized, double masked, active controlled, phase 3 studies of the efficacy, safety, and tolerability of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with neovascular age-related macular degeneration (AMD). 2012 2012-03-17; Version 9.
 40. Bayer HealthCare AG. EU-Safety Risk Management Plan Eylea® (Aflibercept / BAY 86-5321) 2012 2012-08-01. Report No.: Version 4.0 (01-Aug-2012).
 41. Bayer Schering Pharma AG. Clinical Study Report Synopsis: VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW 1) 2011.
 42. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Two-Year Results. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1388-98.
 43. The CATT Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(20):1897-908.
 44. Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Jun;119(6):1175-83.
 45. ARVO Bhisitkul RB. Year 7 Outcomes For Ranibizumab-treated Subjects In Anchor/marina: A Multicenter, Prospective Cohort Study. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); 2012-05-08; ARVO 2012 2012.
 46. Morgan W WCJ. Managing hypertension: beliefs and responses to medication among cultural groups. *Sociology of Health & Illness*. 1988;10(4):561-78.
 47. Finger RPH, F. G.,. Versorgung von älteren Menschen mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration. *Ophthalmologie*. 2012 May;109(5):474-8.

48. Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F, Pohl K, Holz FG. Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study - A noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol.* 2012 Nov 22.
49. Wissenschaftliches Institut der AOK [WIdO]. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V – Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen 2007 [18.10.2012]; Available from: http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/wido_arz_atc-beschluss_1107.pdf
50. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007 Apr;143(4):566-83.
51. Wissenschaftliches Institut der AOK [WIdO]. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V – Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen 2008 [18.10.2012]; Available from: http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/wido_arz_atc-beschluss_1108.pdf
52. Novartis Pharma GmbH. NEWS: Novartis comment on the VIEW I and II data for aflibercept (Eylea) 2012 [cited 2012 2012-11-14]; Available from: http://www.clinical-ophthalmology.com/index.php?option=com_content&view=article&id=1560:news-novartis-comment-on-the-view-i-and-ii-data-for-aflibercept-eylea&catid=14:professional-news&Itemid=13.
53. European Medicines Agency (EMA). Scientific Discussion Lucentis EPAR 2007.
54. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte. Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI)2007 04/2007.
55. Meyer CH, Ziemssen F, Heimann H. Intravitreale Injektion. Kontrollen zur Vermeidung von postoperativen Komplikationen. *Ophthalmologe.* 2008 Feb;105(2):143-55, 57.
56. Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S. (Neben-) Wirkungen der VEGF-Inhibition. *Ophthalmologe.* 2006 Jun;103(6):484-92.
57. Luther TT, Bartz-Schmidt KU. [Endophthalmitis]. *Ophthalmologe.* 1999 Nov;96(11):758-71.
58. Becker MD, Mackensen F. [Treatment of acute postoperative endophthalmitis. New aspects in an emergency situation]. *Ophthalmologe.* 2007 Nov;104(11):947-51.
59. Behrens-Baumann W. [Prophylaxis and therapy of postoperative endophthalmitis. Criticism of the ESCRS study and the Early Vitrectomy study]. *Ophthalmologe.* 2011 Nov;108(11):1062, 4-6.
60. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET, Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina.* 2004 Oct;24(5):676-98.
61. Lyall DA, Tey A, Foot B, Roxburgh ST, Viridi M, Robertson C, et al. Post-intravitreal anti-VEGF endophthalmitis in the United Kingdom: incidence, features, risk factors, and outcomes. *Eye.* 2012;2012.

62. Mitchell P, Korobelnik J-F, Lanzetta P, Holz FG, Prünke C, Schmidt-Erfurth U, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *British Journal of Ophthalmology*. 2010 January 1, 2010;94(1):2-13.
63. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2805-16.
64. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Clinical Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2006;113(6):992-1001 e6.
65. Singerman LJ, Masonson H, Patel M, Adamis AP, Buggage R, Cunningham E, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(12):1606-11.
66. Klein KS, Walsh MK, Hassan TS, Halperin LS, Castellarin AA, Roth D, et al. Endophthalmitis after anti-VEGF injections. *Ophthalmology*. 2009 Jun;116(6):1225 e1.
67. Fintak DR, Shah GK, Blinder KJ, Regillo CD, Pollack J, Heier JS, et al. Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina*. 2008 Nov-Dec;28(10):1395-9.
68. Chen E, Lin MY, Cox J, Brown DM. Endophthalmitis after intravitreal injection: the importance of viridans streptococci. *Retina*. 2011 Sep;31(8):1525-33.
69. Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P, Grossman DS, Lee PP, Sloan FA. Ocular complications after anti-vascular endothelial growth factor therapy in Medicare patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2011 Aug;152(2):266-72.
70. McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. *Retina*. 2011 Apr;31(4):654-61.
71. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Flynn HW, Jr., Schwartz SG, Davis JL, Murray TG, et al. Endophthalmitis after intravitreal vascular [corrected] endothelial growth factor antagonists: a six-year experience at a university referral center. *Retina*. 2011 Apr;31(4):662-8.
72. Shah CP, Garg SJ, Vander JF, Brown GC, Kaiser RS, Haller JA. Outcomes and risk factors associated with endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology*. 2011 Oct;118(10):2028-34.
73. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119:2537-48.
74. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(5):667-8.
75. Regeneron Pharmaceuticals Inc. Protocol VGFT-OD-0605 (VIEW 1) - A Randomized, Double Masked, Active Controlled Phase III Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Doses of Intravitreal VEGF Trap in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW 1)2007 Contract No.: BB-IND 12462.
76. Regeneron Pharmaceuticals I. VGFT-OD-0605 (VIEW 1): Randomization Scheme2009 2009.
77. Bayer HealthCare AG BSP. Consolidated Clinical Study Protocol No. 311523 (VIEW 2), A randomized, double masked, active controlled, phase 3 study of the efficacy,

- safety, and tolerability of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with neovascular age-related macular degeneration (AMD) VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW 2)2010. Report No.: No. 311523.
78. Bayer HealthCare AG. 1.7 Randomization Scheme and Codes (Subject Identification and Treatments Assigned)2011 2011-01-14 Contract No.: BAY 86-5321 / 311523 / A36355 / 14 Jan 2011.
79. Bayer Schering Pharma AG. TriaLine User's Guide When Using IVRS (Telephone)2008 2008-01-29 Contract No.: Bayer Schering Pharma 311523.
80. Bayer Schering Pharma AG. Integrated analysis of efficacy and safety of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye (VTE) in subjects with neovascular age-related macular degeneration (AMD). 2011.
81. Bayer Schering Pharma AG. Summary Report for the studies VIEW 1 and VIEW 2. Two randomized, double masked, active controlled, phase 3 studies of the efficacy, safety, and tolerability of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with neovascular age-related macular degeneration (AMD)2012 2012-03-17. Report No.: VGFT-OD-0605 (VIEW 1). 311523 (VIEW 2).

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 ²⁴] – 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

²⁴ 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.

Aflibercept:

Tabelle 4-136: Bibliographische Literaturrecherche Aflibercept in COCHRANE

Datenbankname	COCHRANE	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	17.10.2012	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	macular degeneration	1.211
#2	macula degeneration	224
#3	CNV	535
#4	Makuladegeneration	21
#5	„wet macular degeneration“	73
#6	„age-related macular degeneration“	1.072
#7	„exudative macular degeneration“	128
#8	„neovascular macular degeneration“	392
#9	„retina macula age related degeneration“	91
#10	„senile macula* degeneration“	43
#11	AMD	823
#12	ARMD	110
#13	wAMD	0
#14	WARMD	0
#15	„tays choroiditis“	0
#16	„retina macula hemorrhage“	53
#17	maculopath*	218
#18	age	313.210
#19	aging	313.210
#20	ageing	1.458
#21	senile	884
#22	senescen*	119
#23	degenerat*	3.261

#24	atroph*	2.455
#25	hole	857
#26	lesion*	14.905
#27	choroidal	1.008
#28	moist	367
#29	exudat*	927
#30	wet	1.329
#31	neovascular	577
#32	neo-vascular	0
#33	central*	687.327
#34	fovea	296
#35	hemorrhag	62
#36	bleed*	15.327
#37	sub-macular	0
#38	submacular	52
#39	retina*	3.835
#40	dystroph*	792
#41	scleros*	4.915
#42	guttate	26
#43	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42	705.294
#44	Eylea	1
#45	aflibercept	11
#46	ave-0005 OR ave 0005	1
#47	ave0005	1
#48	„vascular-endothelial-growth-factor-trap*“	6
#49	„vascular endothelial growth factor trap*“	24
#50	vasculotropintrap*	0
#51	VEGF-Trap*	25
#52	„VEGF Trap*“	28

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

#53	862111-32-8	0
#54	845771-78-0	0
#55	„BAY 86-2554“	0
#56	„BAY 862554“	0
#57	BAY862554	0
#58	„BAY 86-5321“	0
#59	„BAY 865321“	0
#60	BAY865321	0
#61	„ZK 06058120“	0
#62	ZK06058120	0
#63	#44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62	36
#64	„randomisierte kontrollierte Studie“	110
#65	RCT	172.826
#66	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees	34
#67	„randomized controlled trial“	411.197
#68	„randomised controlled trial“	411.197
#69	MeSH descriptor: [Clinical Trial] explode all trees	44
#70	„clinical trial“	453.134
#71	MeSH descriptor: [Clinical Trial, Phase II] explode all trees	0
#72	MeSH descriptor: [Clinical Trial, Phase III] explode all trees	1
#73	MeSH descriptor: [Multicenter Study] explode all trees	8
#74	„multicenter study“	61.674
#75	#64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74	628.661
#76	#43 and #63 and #75	32

Tabelle 4-137: Bibliographische Literaturrecherche Aflibercept in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	http://www.embase.com	
Datum der Suche	17.10.2012	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	‘macular degeneration’/exp OR ‘macular degeneration’ AND [embase]/lim	16.182
#2	‘macula degeneration’/exp OR ‘macula degeneration’ AND [embase]/lim	14.509
#3	cnv AND [embase]/lim	5.198
#4	makuladegeneration AND [embase]/lim	213
#5	‘wet macular degeneration’/exp OR ‘wet macular degeneration’ AND [embase]/lim	182
#6	‘age-related macular degeneration’/exp OR ‘age-related macular degeneration’ AND [embase]/lim	12.038
#7	‘exudative macular degeneration’/exp OR ‘exudative macular degeneration’ AND [embase]/lim	235
#8	‘neovascular macular degeneration’/exp OR ‘neovascular macular degeneration’ AND [embase]/lim	192
#9	‘retina macula age-related degeneration’/exp OR ‘retina macula degeneration’ AND [embase]/lim	10.100
#10	‘senile macula degeneration’/exp OR ‘senile macula degeneration’ AND [embase]/lim	10.103
#11	‘amd’/exp OR amd AND [embase]/lim	20.540
#12	arnd AND [embase]/lim	573
#13	wamd AND [embase]/lim	6
#14	warnd AND [embase]/lim	1
#15	‘tays choroiditis’ AND [embase]/lim	0
#16	‘retina macula hemorrhage’/exp OR ‘retina macula hemorrhage’ AND [embase]/lim	582
#17	maculopath* AND [embase]/lim	28.375
#18	‘age’/exp OR age AND [embase]/lim	7.397.796
#19	‘aging’/exp OR aging AND [embase]/lim	7.397.796

#20	'ageing'/exp OR ageing AND [embase]/lim	1.716.578
#21	senile AND [embase]/lim	16.824
#22	senescen* AND [embase]/lim	27.344
#23	degenerat* AND [embase]/lim	739.804
#24	atroph* AND [embase]/lim	137.494
#25	hole AND [embase]/lim	25.602
#26	lesion* AND [embase]/lim	624.788
#27	choroidal AND [embase]/lim	14.238
#28	moist AND [embase]/lim	3.344
#29	exudat* AND [embase]/lim	21.399
#30	wet AND [embase]/lim	46.366
#31	neovascular AND [embase]/lim	5.561
#32	'neo-vascular' AND [embase]/lim	29
#33	central* AND [embase]/lim	3.445.285
#34	fovea AND [embase]/lim	6.334
#35	hemorrhag AND [embase]/lim	265.588
#36	bleed* AND [embase]/lim	438.498
#37	'sub-macular' AND [embase]/lim	8
#38	submacular AND [embase]/lim	551
#39	retina* AND [embase]/lim	216.324
#40	dystroph* AND [embase]/lim	61.296
#41	scleros* AND [embase]/lim	148.652
#42	guttate AND [embase]/lim	500
#43	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Or #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 Or #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	9.365.224
#44	'eylea'/exp OR eylea AND [embase]/lim	886
#45	'aflibercept'/exp OR aflibercept AND [embase]/lim	893
#46	'ave 0005'/exp OR ave-0005 AND [embase]/lim	56
#47	ave0005 AND [embase]/lim	5
#48	'vascular-endothelial-growth-factor-trap' AND [embase]/lim	55

#49	‘vascular endothelial growth factor trap‘ AND [embase]/lim	55
#50	vasculotropintrap* AND [embase]/lim	0
#51	‘vegf-trap‘ AND [embase]/lim	285
#52	‘vegf trap‘ AND [embase]/lim	290
#53	‘862111-32-8‘ AND [embase]/lim	739
#54	‘845771-78-0‘ AND [embase]/lim	739
#55	‘bay 86-2554‘ AND [embase]/lim	0
#56	‘bay 862554‘ AND [embase]/lim	0
#57	bay 862554 AND [embase]/lim	0
#58	‘bay 86-5321‘ AND [embase]/lim	1
#59	‘bay 865321‘ AND [embase]/lim	0
#60	bay 865321 AND [embase]/lim	0
#61	‘zk 06058120‘ AND [embase]/lim	0
#62	zk06058120 AND [embase]/lim	0
#63	#43 AND (#44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 Or #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62)	851
#64	‘randomisierte kontrollierte studie‘ AND [embase]/lim	37
#65	‘rct‘ AND [embase]/lim	9.960
#66	‘randomized controlled trial‘/exp OR ‘randomized controlled trial‘ AND [embase]/lim	278.365
#67	‘randomised controlled trial‘/exp OR ‘randomised controlled trial‘ AND [embase]/lim	278.365
#68	‘clinical trial‘/exp OR ‘clinical trial‘ AND [embase]/lim	889.183
#69	‘phase 2 clinical trial‘/exp OR ‘phase 2 clinical trial‘ AND [embase]/lim	38.496
#70	‘phase 3 clinical trial‘/exp OR ‘phase 3 clinical trial‘ AND [embase]/lim	17.624
#71	‘multicenter study‘/exp OR ‘multicenter study‘ AND [embase]/lim	79.633
#72	#64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71	914.672
#73	#63 AND #72	615

Tabelle 4-138: Bibliographische Literaturrecherche Aflibercept in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	http://www.embase.com	
Datum der Suche	17.10.2012	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	‘macular degeneration’/exp OR ‘macular degeneration’ AND [medline]/lim	14.984
#2	‘macula degeneration’/exp OR ‘macula degeneration’ AND [medline]/lim	13.034
#3	cnv AND [medline]/lim	4.377
#4	makuladegeneration AND [medline]/lim	165
#5	‘wet macular degeneration’/exp OR ‘wet macular degeneration’ AND [medline]/lim	172
#6	‘age-related macular degeneration’/exp OR ‘age-related macular degeneration’ AND [medline]/lim	10.323
#7	‘exudative macular degeneration’/exp OR ‘exudative macular degeneration’ AND [medline]/lim	232
#8	‘neovascular macular degeneration’/exp OR ‘neovascular macular degeneration’ AND [medline]/lim	179
#9	‘retina macula age-related degeneration’/exp OR ‘retina macula degeneration’ AND [medline]/lim	7.267
#10	‘senile macula degeneration’/exp OR ‘senile macula degeneration’ AND [medline]/lim	7.271
#11	‘amd’/exp OR amd AND [medline]/lim	16.028
#12	arnd AND [medline]/lim	614
#13	wamd AND [medline]/lim	3
#14	warnd AND [medline]/lim	1
#15	‘tays choroiditis’ AND [medline]/lim	0
#16	‘retina macula hemorrhage’/exp OR ‘retina macula hemorrhage’ AND [medline]/lim	408
#17	maculopath* AND [medline]/lim	23.982
#18	‘age’/exp OR age AND [medline]/lim	9.195.140
#19	‘aging’/exp OR aging AND [medline]/lim	9.195.140

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

#20	'ageing'/exp OR ageing AND [medline]/lim	2.174.562
#21	senile AND [medline]/lim	17.005
#22	senescen* AND [medline]/lim	24.604
#23	degenerat* AND [medline]/lim	650.785
#24	atroph* AND [medline]/lim	126.682
#25	hole AND [medline]/lim	24.842
#26	lesion* AND [medline]/lim	585.116
#27	choroidal AND [medline]/lim	13.661
#28	moist AND [medline]/lim	3.675
#29	exudat* AND [medline]/lim	26.641
#30	wet AND [medline]/lim	39.247
#31	neovascular AND [medline]/lim	5.203
#32	'neo-vascular' AND [medline]/lim	27
#33	central* AND [medline]/lim	3.234.854
#34	fovea AND [medline]/lim	6.316
#35	hemorrhag AND [medline]/lim	257.759
#36	bleed* AND [medline]/lim	404.491
#37	'sub-macular' AND [medline]/lim	7
#38	submacular AND [medline]/lim	491
#39	retina* AND [medline]/lim	228.452
#40	dystroph* AND [medline]/lim	63.294
#41	scleros* AND [medline]/lim	139.074
#42	guttate AND [medline]/lim	376
#43	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Or #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 Or #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	10.956.247
#44	'eylea'/exp OR eylea AND [medline]/lim	557
#45	'aflibercept'/exp OR aflibercept AND [medline]/lim	567
#46	'ave 0005'/exp OR ave-0005 AND [medline]/lim	40
#47	ave0005 AND [medline]/lim	4
#48	'vascular-endothelial-growth-factor-trap' AND [medline]/lim	47

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

#49	‘vascular endothelial growth factor trap‘ AND [medline]/lim	47
#50	vasculotropintrap* AND [medline]/lim	0
#51	‘vegf-trap‘ AND [medline]/lim	199
#52	‘vegf trap‘ AND [medline]/lim	204
#53	‘862111-32-8‘ AND [medline]/lim	487
#54	‘845771-78-0‘ AND [medline]/lim	487
#55	‘bay 86-2554‘ AND [medline]/lim	0
#56	‘bay 862554‘ AND [medline]/lim	0
#57	bay 862554 AND [medline]/lim	0
#58	‘bay 86-5321‘ AND [medline]/lim	0
#59	‘bay 865321‘ AND [medline]/lim	0
#60	bay 865321 AND [medline]/lim	0
#61	‘zk 06058120‘ AND [medline]/lim	0
#62	zk06058120 AND [medline]/lim	0
#63	#43 AND (#44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 Or #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62)	552
#64	‘randomisierte kontrollierte studie‘ AND [medline]/lim	11
#65	‘rct‘ AND [medline]/lim	7.284
#66	‘randomized controlled trial‘/exp OR ‘randomized controlled trial‘ AND [medline]/lim	297.441
#67	‘randomised controlled trial‘/exp OR ‘randomised controlled trial‘ AND [medline]/lim	297.441
#68	‘clinical trial‘/exp OR ‘clinical trial‘ AND [medline]/lim	843.163
#69	‘phase 2 clinical trial‘/exp OR ‘phase 2 clinical trial‘ AND [medline]/lim	27.894
#70	‘phase 3 clinical trial‘/exp OR ‘phase 3 clinical trial‘ AND [medline]/lim	13.097
#71	‘multicenter study‘/exp OR ‘multicenter study‘ AND [medline]/lim	86.085
#72	#64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71	864.804
#73	#63 AND #72	381

Ranibizumab:

Tabelle 4-139: Bibliographische Literaturrecherche Ranibizumab in COCHRANE

Datenbankname	COCHRANE	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	17.10.2012	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	macular degeneration	1211
#2	macula degeneration	224
#3	CNV	535
#4	Makuladegeneration	21
#5	„wet macular degeneration“	73
#6	„age-related macular degeneration“	1072
#7	„exudative macular degeneration“	128
#8	„neovascular macular degeneration“	392
#9	„retina macula age related degeneration“	91
#10	„senile macula* degeneration“	43
#11	AMD	823
#12	ARMD	110
#13	wAMD	0
#14	WARMD	0
#15	„tays choroiditis“	0
#16	„retina macula hemorrhage“	53
#17	maculopath*	218
#18	age	313.210
#19	aging	313.210
#20	ageing	1458
#21	senile	884
#22	senescen*	119

#23	degenerat*	3.261
#24	atroph*	2.455
#25	hole	857
#26	lesion*	14.905
#27	choroidal	1008
#28	moist	367
#29	exudat*	927
#30	wet	1.329
#31	neovascular	577
#32	neo-vascular	0
#33	central*	687.327
#34	fovea	296
#35	hemorrhag	62
#36	bleed*	15.327
#37	sub-macular	0
#38	submacular	52
#39	retina*	3.835
#40	dystroph*	792
#41	scleros*	4.915
#42	guttate	26
#43	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	705.294
#44	Lucentis	46
#45	Ranibizumab	201
#46	rhuFab-V2	10
#47	347396-82-1	0
#48	„rhuFab V2“	10
#49	„rhuFabV2“	4

#50	„rhu Fab V2	1
#51	„rhu FabV2“	0
#52	RFB002	0
#53	„RFB 002“	2
#54	RFB-002	0
#55	RG-3645	0
#56	RG3645	0
#57	„RG 3645“	0
#58	„BAY 86-2554“	0
#59	„BAY 862554“	0
#60	BAY862554	0
#61	„BAY 86-5321“	0
#62	„BAY 865321“	0
#63	BAY865321	0
#64	„ZK 06058120“	0
#65	ZK06058120	0
#66	#44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR # OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65	213
#67	#43 AND #66	211

Tabelle 4-140: Bibliographische Literaturrecherche Ranibizumab in EMBASE

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	http://www.embase.com	
Datum der Suche	17.10.2012	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	'macular degeneration'/exp OR 'macular degeneration' AND [embase]/lim	16.182
#2	'macula degeneration'/exp OR 'macula degeneration' AND [embase]/lim	14.509
#3	cnv AND [embase]/lim	5.198
#4	makuladegeneration AND [embase]/lim	213
#5	'wet macular degeneration'/exp OR 'wet macular degeneration' AND [embase]/lim	182
#6	'age-related macular degeneration'/exp OR 'age-related macular degeneration' AND [embase]/lim	12.038
#7	'exudative macular degeneration'/exp OR 'exudative macular degeneration' AND [embase]/lim	235
#8	'neovascular macular degeneration'/exp OR 'neovascular macular degeneration' AND [embase]/lim	192
#9	'retina macula age-related degeneration'/exp OR 'retina macula degeneration' AND [embase]/lim	10.100
#10	'senile macula degeneration'/exp OR 'senile macula degeneration' AND [embase]/lim	10.103
#11	'amd'/exp OR amd AND [embase]/lim	20.540
#12	arnd AND [embase]/lim	573
#13	wamd AND [embase]/lim	6
#14	warnd AND [embase]/lim	1
#15	'tays choroiditis' AND [embase]/lim	0
#16	'retina macula hemorrhage'/exp OR 'retina macula hemorrhage' AND [embase]/lim	582
#17	maculopath* AND [embase]/lim	28.375

#18	'age'/exp OR age AND [embase]/lim	7.397.796
#19	'aging'/exp OR aging AND [embase]/lim	7.397.796
#20	'ageing'/exp OR ageing AND [embase]/lim	1.716.578
#21	senile AND [embase]/lim	16.824
#22	senescen* AND [embase]/lim	27.344
#23	degenerat* AND [embase]/lim	739.804
#24	atroph* AND [embase]/lim	137.494
#25	hole AND [embase]/lim	25.602
#26	lesion* AND [embase]/lim	624.788
#27	choroidal AND [embase]/lim	14.238
#28	moist AND [embase]/lim	3.344
#29	exudat* AND [embase]/lim	21.399
#30	wet AND [embase]/lim	46.366
#31	neovascular AND [embase]/lim	5.561
#32	'neo-vascular' AND [embase]/lim	29
#33	central* AND [embase]/lim	3.445.285
#34	fovea AND [embase]/lim	6.334
#35	hemorrhag AND [embase]/lim	265.588
#36	bleed* AND [embase]/lim	438.498
#37	'sub-macular' AND [embase]/lim	8
#38	submacular AND [embase]/lim	551
#39	retina* AND [embase]/lim	216.324
#40	dystroph* AND [embase]/lim	61.296
#41	scleros* AND [embase]/lim	148.652
#42	guttate AND [embase]/lim	500
#43	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Or #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 Or #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	9.365.224
#44	'lucentis'/exp OR lucentis AND [embase]/lim	2.525

#45	'ranibizumab'/exp OR ranibizumab AND [embase]/lim	2.552
#46	rhufab-v2 AND [embase]/lim	10
#47	347396-82-1 AND [embase]/lim	2.417
#48	'rhufab v2'/exp OR rhufab v2 AND [embase]/lim	2.518
#49	rhufabv2 AND [embase]/lim	2
#50	'rhu fab v2' AND [embase]/lim	0
#51	'rhu fabv2' AND [embase]/lim	0
#52	rfb002 AND [embase]/lim	0
#53	'rfb 002' AND [embase]/lim	0
#54	'rfb-002' AND [embase]/lim	0
#55	'rg-3645' AND [embase]/lim	0
#56	rg3645 AND [embase]/lim	0
#57	'rg-3645' AND [embase]/lim	0
#58	'bay 86-2554' AND [embase]/lim	0
#59	'bay 862554' AND [embase]/lim	0
#60	bay862554 AND [embase]/lim	0
#61	'bay 86-5321' AND [embase]/lim	1
#62	'bay 865321' AND [embase]/lim	0
#63	bay865321 AND [embase]/lim	0
#64	'zk 06058120' AND [embase]/lim	0
#65	zk06058120 AND [embase]/lim	0
#66	#44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65	2.559
#67	#43 AND #66	2.416

Tabelle 4-141: Bibliographische Literaturrecherche Ranibizumab in Medline

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	http://www.embase.com	
Datum der Suche	17.10.2012	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	‘macular degeneration’/exp OR ‘macular degeneration’ AND [medline]/lim	14.984
#2	‘macula degeneration’/exp OR ‘macula degeneration’ AND [medline]/lim	13.034
#3	cnv AND [medline]/lim	4.377
#4	makuladegeneration AND [medline]/lim	165
#5	‘wet macular degeneration’/exp OR ‘wet macular degeneration’ AND [medline]/lim	172
#6	‘age-related macular degeneration’/exp OR ‘age-related macular degeneration’ AND [medline]/lim	10.323
#7	‘exudative macular degeneration’/exp OR ‘exudative macular degeneration’ AND [medline]/lim	232
#8	‘neovascular macular degeneration’/exp OR ‘neovascular macular degeneration’ AND [medline]/lim	179
#9	‘retina macula age-related degeneration’/exp OR ‘retina macula degeneration’ AND [medline]/lim	7.267
#10	‘senile macula degeneration’/exp OR ‘senile macula degeneration’ AND [medline]/lim	7.271
#11	‘amd’/exp OR amd AND [medline]/lim	16.028
#12	arnd AND [medline]/lim	614
#13	wamd AND [medline]/lim	3
#14	warnd AND [medline]/lim	1
#15	‘tays choroiditis’ AND [medline]/lim	0
#16	‘retina macula hemorrhage’/exp OR ‘retina macula hemorrhage’ AND [medline]/lim	408
#17	maculopath* AND [medline]/lim	23.982
#18	‘age’/exp OR age AND [medline]/lim	9.195.140
#19	‘aging’/exp OR aging AND [medline]/lim	9.195.140

#20	'ageing'/exp OR ageing AND [medline]/lim	2.174.562
#21	senile AND [medline]/lim	17.005
#22	senescen* AND [medline]/lim	24.604
#23	degenerat* AND [medline]/lim	650.785
#24	atroph* AND [medline]/lim	126.682
#25	hole AND [medline]/lim	24.842
#26	lesion* AND [medline]/lim	585.116
#27	choroidal AND [medline]/lim	13.661
#28	moist AND [medline]/lim	3.675
#29	exudat* AND [medline]/lim	26.641
#30	wet AND [medline]/lim	39.247
#31	neovascular AND [medline]/lim	5.203
#32	'neo-vascular' AND [medline]/lim	27
#33	central* AND [medline]/lim	3.234.854
#34	fovea AND [medline]/lim	6.316
#35	hemorrhag AND [medline]/lim	257.759
#36	bleed* AND [medline]/lim	404.491
#37	'sub-macular' AND [medline]/lim	7
#38	submacular AND [medline]/lim	491
#39	retina* AND [medline]/lim	228.452
#40	dystroph* AND [medline]/lim	63.294
#41	scleros* AND [medline]/lim	139.074
#42	guttate AND [medline]/lim	376
#43	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Or #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 Or #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	10.956.247
#44	'lucentis'/exp OR lucentis AND [medline]/lim	1.807
#45	'ranibizumab'/exp OR ranibizumab AND [medline]/lim	1.847
#46	rhufab-v2 AND [medline]/lim	10
#47	347396-82-1 AND [medline]/lim	1.796
#48	'rhufab v2'/exp OR rhufab v2 AND [medline]/lim	1.796

#49	rhufabv2 AND [medline]/lim	2
#50	'rhu fab v2' AND [medline]/lim	0
#51	'rhu fabv2' AND [embase]/lim	0
#52	rfb002 AND [medline]/lim	0
#53	'rfb 002' AND [medline]/lim	0
#54	'rfb-002' AND [medline]/lim	0
#55	'rg-3645' AND [medline]/lim	0
#56	rg3645 AND [medline]/lim	0
#57	'rg-3645' AND [medline]/lim	0
#58	'bay 86-2554' AND [medline]/lim	0
#59	'bay 862554' AND [medline]/lim	0
#60	bay862554 AND [medline]/lim	0
#61	'bay 86-5321' AND [medline]/lim	0
#62	'bay 865321' AND [medline]/lim	0
#63	bay865321 AND [medline]/lim	0
#64	'zk06058120' AND [medline]/lim	0
#65	zk 06058120 AND [medline]/lim	0
#66	#44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65	1.853
#67	#43 AND #66	1.770

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.

Aflibercept:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	25.10.2012
Suchstrategie	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	80

Studienregister	International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	25.10.2012
Suchstrategie	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	182

Ranibizumab:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	22.10.2012
Suchstrategie	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	308

Studienregister	International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	23.10.2012
Suchstrategie	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	560

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.

Tabelle 4-142: Aus der Bewertung ausgeschlossenen Studien aus der bibliographischen Recherche mit Ausschlussgrund bei der Aflibercept-Suchstrategie*

Nummer	Titel	Ausschlussgrund
1.	Benz, MS, Nguyen, QD, Chu K, Cahn A, Grimes I, Ingerman A, et al. CLEAR-IT-2: Interim Results of the Phase II, Randomized, Controlled Dose-and Interval-Ranging Study of Repeated Intravitreal VEGF Trap Administration in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48: E-Abstract 4549.	A3, A4, A5, A8
2.	Boyer, DS. One-Year Results of a Phase 2 Study of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Patients With Neovascular AMD. American Academy of Ophthalmology. 2008;183.	A4, A5, A8
3.	Boyer, D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vittori 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;119(5): 1024-1032.	A1, A7
4.	Brown, DM, Brown DM, Heier JS, Ciulla T, Benz M, Abraham P, Yancopoulos G, et al. Primary endpoint results of a phase II study of vascular endothelial growth factor trap-eye in wet age-related macular degeneration." Ophthalmology. 2011;118(6): 1089-1097.	A1, A4, A5
5.	Do, DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema." Ophthalmology. 2011;118(9):1819-1826.	A1, A7
6.	Do, DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vittori R, et al. One-year outcomes of the da VINCI study of VEGF trap-eye in eyes with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2012;119(8): 1658-1665.	A1, A7
7.	Heier, J. A Phase 2 Study of Intravitreal Vascular Endothelial Growth Factor Trap in Patients With Neovascular AMD. American Academy of Ophthalmology. 2007; 197.	A8
8.	Heier, JS, Boyer D, Nguyen QD, Marcus D, Roth DB, Yancopoulos G, et al. The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap-eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing. Ophthalmology. 2011;118(6): 1098-1106.	A4, A5
9.	Nguyen, QD, Shah SM, Hafiz G, Quinlan E, Sung J, Chu K, et al. A Phase I Trial of an IV-Administered Vascular Endothelial Growth Factor Trap for Treatment in Patients with Choroidal Neovascularization due to Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2006;113(9): 1522-1532.	A3, A4

10.	Nguyen, QD. A Two-Dose Comparison Study of Intravitreal Vascular Endothelial Growth Factor Trap in Patients With Neovascular AMD. American Academy of Ophthalmology. 2007:270.	A3, A4, A8
11.	Nguyen, Q. OCT and Fluorescein Angiographic Outcomes Through 1 Year for the Phase 2 Study of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Neovascular AMD. American Academy of Ophthalmology, 2008:269.	A1, A3, A4
12.	Nguyen, QD, Shah SM, Browning DJ, Hudson H, Sonkin P, Hariprasad SM, et al. A Phase I Study of Intravitreal Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2009;116(11): 2141-2148.	A3, A4
13.	Shah, SM, Nguyen QD, Hariprasad S, Chu K, Holekamp N, Buskey J, et al. A Double-Masked, Placebo-Controlled, Safety, and Tolerability Study of Intravenous VEGF Trap in Patients With Diabetic Macular Edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47, E-abstract 3850.	A1, A7
14	Williams, MA, Chakravarthy, U. Will VEGF Trap-Eye reduce the treatment burden in neovascular age-related macular degeneration?" Expert Review of Ophthalmology. 2011;6(5): 513-516.	A8

* Um möglichst viele Ergebnisse und Studien zu identifizieren, wurden bei der Selektion der bibliographischen Recherche von Aflibercept (Eylea) großzügiger Studien eingeschlossen.

Ausschlussgründe bei der Eylea®-Suchrecherche

A1	Unpassende Fragestellung
A2	Unpassende Studienpopulation
A3	Unpassendes Studiendesign
A4	Unpassendes Dosisschema
A5	Kein adäquater Komparator
A6	Dublette
A7	Unpassende Indikation
A8	Unpassender Publikationstyp

Tabelle 4-143: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der bibliographischen Recherche mit Ausschlussgrund bei der Ranibizumab-Suchstrategie RCT

Nummer	Referenzen	Ausschlussgrund
1.	Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. <i>American Journal of Ophthalmology</i> . 2010;150: 315-324.	A1, A4
2.	Alexander SG, Blodi BA, Webster MKW, Elledge JA, Hiner CJ, Armstrong J, et al. Ranibizumab (Lucentis™) in Subjects With Predominantly Classic CNV: Reading Center Evaluation of Angiographic Eligibility Characteristics and Baseline Fluorescein Angiographic Data. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> . 2006;47, E-Abstract 2207.	A1, A3, A8
3.	Antoszyk AN, Sy JP, McCluskey E. RhuFab V2 in Wet AMD: Changes in OCT Measures of the Ocular Edema. <i>American Academy of Ophthalmology</i> . 2003;256.	A4, A5, A8
4.	Bandello F, Lang GE, Schlingemann RO, Leclair D, Weichselberger A. Pooled safety analysis in patients with visual impairment due to diabetic macular edema treated with 0.5 mg ranibizumab in RESOLVE and RESTORE trials. <i>Diabetologia</i> . 2011;54 SUPPL. 1:S454.	A7, A8
5.	Barbazetto I, Saroj N, Shapiro H, Wong P, Freund KB. Dosing regimen and the frequency of macular hemorrhages in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab. <i>Retina</i> . 2010;30(9):1376-85.	A1, A4
6.	Barbazetto IA, Saroj N, Shapiro H, Wong P, Ho AC, Freund KB. Incidence of New Choroidal Neovascularization in Fellow Eyes of Patients Treated in the MARINA and ANCHOR Trials. <i>American Journal of Ophthalmology</i> . 2010;149(6):939-46.	A1, A4
7.	Bolz M, Prunte C, Benesch T, Ritter M, Deak G, Golbaz I, et al. The Relevance of Measuring Central Retinal Thickness During Intra-vitreous Therapy With Ranibizumab: Analyzing a Multi-Center Clinical Trial. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> . 2008: E-Abstract 5576.	A4, A8
8.	Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR. Subgroup Analysis of the MARINA Study of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. <i>Ophthalmology</i> . 2007;114(2):246-52.	A4
9.	Boyer D, Chung C, Tuomi L. A Safety Overview of Ranibizumab in Patients With Wet AMD: ANCHOR, MARINA, PIER, and SAILOR Studies. <i>American Academy of Ophthalmology</i> . 2008:254.	A4, A8
10.	Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIIb Study to Evaluate the Safety of Ranibizumab in Subjects with Neovascular Age-related Macular Degeneration. <i>Ophthalmology</i> . 2009;116(9):1731-9.	A4, A5
11.	Braun BC, Schneider U, Henrich B, Hatz K, Fuchsjäger-Mayrl G, Prunte C. Evaluation of Re-Treatment Indications in a Randomized, Double-masked, Phase IIIb-Study Comparing Lucentis® Monotherapy versus PDT Combined With Lucentis® in Patients With Subfoveal Choroidal Neovascularisation. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> . 2008: E-Abstract 1172.	A1, A4, A8

12.	Bressler NM, Chang TS, Suner IJ, Fine JT, Dolan CM, Ward J, et al. Vision-Related Function after Ranibizumab Treatment by Better- or Worse-Seeing Eye. Clinical Trial Results from MARINA and ANCHOR. Ophthalmology. 2010;117(4):747-56.	A4
13.	Brown DM, Yue H, Shams N. Ranibizumab (Lucentis) in Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD): Subgroup Analysis of Year 1 PIER Efficacy Data. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007: E-Abstract 4540.	A4, A8
14.	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):1124-1133.	A4, A7
15.	Chang TS, Tonnu IQ, Glove DR, Fine J. Longitudinal changes in self-reported visual functioning in AMD patients In a randomized controlled Phase I/II trial of lucentis TM (ranizumab; rHuFAB v2). Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45: E-Abstract 3098.	A1, A8
16.	Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Klesert TR. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: Results of a randomized clinical trial. Archives of Ophthalmology. 2007;125(11):1460-9.	A4
17.	Ciulla TA, Shapiro H, Schneider S. Ranibizumab (Lucentis TM) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD): 1-Year Visual Acuity (VA) Results for Fellow Eyes With Neovascular AMD in MARINA and ANCHOR. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48: E-Abstract 4573.	A1, A4, A8
18.	Gupta OP. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: Subgroup analysis of first-year anchor results. Evidence-Based Ophthalmology. 2008;9(4):246-7.	A4
19.	Hatz KB, Schneider U, Sacu S, Henrich B, Braun B, Fuchsjaeger G, et al. Randomized Double-Masked Study Comparing Ranibzumab Monotherapy and PDT Combined With Ranibizumab in Patients With Exudative AMD: BCVA and Morphological Results. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008: E- abstract 1170.	A4, A8
20.	Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, Leff SR, Rosenfeld PJ, Ciulla TA, et al. Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. A Phase I/II Multicenter, Controlled, Multidose Study. Ophthalmology. 2006;113(4):642.	A3, A4, A8
21.	Heier JS, Shapiro H, Singh AA. Randomized, Controlled Phase III Study of Ranibizumab (Lucentis TM) for Minimally Classic or Occult Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Efficacy Results of the MARINA Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47: E-Abstract 2959.	A4, A8
22.	Heier JS, Chung C, Schneider S. Time Course of Visual Acuity Changes With Ranibizumab (Lucentis TM) in the 2-Year ANCHOR Study of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD). Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007: E-Abstract 2872.	A4, A8
23.	Heier JS, Brown D, Ciulla T, Abraham P, Bankert JM, Chong S, et al. Ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to causes other than age-related macular degeneration: A phase i clinical trial. Ophthalmology. 2011;118(1):111-8.	A3, A7

24.	Ho AC, Yue H, Wilson L. Ranibizumab in Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD): Crossover/ Rollover Patient Results in PIER Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49: E-Abstract 268.	A4, A8
25.	Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: The SUSTAIN study. Ophthalmology. 2011;118(4):663-71.	A3, A4, A5
26.	Iacono P, Parodi MB, Papayannis A, Kontadakis S, Sheth S, Cascavilla ML, et al. Intravitreal ranibizumab versus bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization. Retina. 2012;32(8):1539-46.	A2, A7
27.	Kaiser PK, Yue H, Shams N. Subgroups Analyses of One-Year Results of the PIER Study of Ranibizumab in Neovascular AMD. American Academy of Ophthalmology. 2006:195.	A4, A8
28.	Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, et al. Ranibizumab for Predominantly Classic Neovascular Age-related Macular Degeneration: Subgroup Analysis of First-year ANCHOR Results. American Journal of Ophthalmology. 2007;144(6):850-7.	A4
29.	Lanzetta P. Ranibizumab and Patient-Reported Outcomes: VFQ-25 Data From the ANCHOR and PIER Trials in Patients With Neovascular AMD. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49: E-Abstract 5571.	A4, A8
30.	Miller JW, Shapiro H, Acharya N. Randomized, Controlled Phase III Study of Ranibizumab (Lucentis™) for Minimally Classic or Occult Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Safety Results of the MARINA Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006: E-Abstract 3539.	A4, A8
31.	Mitchell P. Restore trial of ranibizumab for diabetic macular oedema: 1-year findings. Clinical and Experimental Ophthalmology. 2010;38 SUPPL. 2:12.	A7
32.	Mones J, Biarnes M, Trindade F, Casaroli-Marano R. FUSION regimen: ranibizumab in treatment-naive patients with exudative age-related macular degeneration and relatively good baseline visual acuity. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2012;250(12):1737-44.	A4, A5
33.	Nguyen QD, Schachar RA, Nduaka CI, Sperling M, Klamerus KJ, Chi-Burris K, et al. Evaluation of the siRNA PF-04523655 versus ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration (MONET Study). Ophthalmology. 2012;119(9):1867-73.	A3, A4
34.	Regillo CD, Yue H, Shams N. Ranibizumab (Lucentis) in the Treatment of Neovascular AMD: Two-Year Results of the PIER Study. American Academy of Ophthalmology. 2007:268.	A4, A8
35.	Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. American Journal of Ophthalmology. 2008;145(2):239-48.	A4
36.	Regillo C, Francom S, Rubio R. Ranibizumab Safety in Wet AMD: SAILOR Study Results. American Academy of Ophthalmology. 2008:256.	A4, A8

37.	Reichel E. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: A phase I/II multicenter, controlled, multidose study. Evidence-Based Ophthalmology. 2006;7(4):208-9.	A1, A4, A8
38.	Reichel E, Shapiro H, Acharya N. Subgroup Analyses of Two-Year Results of MARINA Study of Ranibizumab in Neovascular AMD. American Academy of Ophthalmology. 2006;7(4):208-9.	A4, A8
39.	Rosenfeld PJ, Shapiro H, Shams N, Schneider S, Depperschmidt EE. Baseline and Treatment Characteristics of Patients Losing Vision at Year 1 of the MARINA and ANCHOR Trials. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48: E-Abstract 4576.	A1, A4, A8
40.	Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, Webster M, Elledge J, Blodi B. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials. Ophthalmology. 2011;118(3):523-30.	A1, A4
41.	Sadda SR, Stoller G, Boyer DS, Blodi BA, Shapiro H, Ianchulev T. Anatomical benefit from ranibizumab treatment of predominantly classic neovascular age-related macular degeneration in the 2-year ANCHOR study. Retina. 2010;30(9):1390-9.	A1, A4
42.	Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. Ophthalmology. 2011;118(5):831-839.	A4
43.	Shah SM, Nguyen QD, Sy JP, Ianchulev T. The RIDE and RISE Studies of the Efficacy and Safety of Intravitreal Ranibizumab (LUCENTIS®) in Clinically Significant Macular Edema With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008: E-Abstract 1562.	A2, A7, A8
44.	Suner IJ, Bressler NM, Chang TS, Fine JT, Dolan CM, Ward J. Vision-Related Function After Ranibizumab Treatment by Better- or Worse-Seeing Eye: 24 Month Results From MARINA. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007: E-Abstract 1808.	A4, A8
45.	Tano Y, Ohji M. Long-term efficacy and safety of ranibizumab administered pro re nata in Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration in the EXTEND-I study. Acta ophthalmologica. 2011;89(3):208-17.	A3, A4
46.	Wolf S, Holz FG, Korobelnik JF, Lanzetta P, Mitchell P, Prunte C, et al. Outcomes following three-line vision loss during treatment of neovascular age-related macular degeneration: Subgroup analyses from MARINA and ANCHOR. British Journal of Ophthalmology. 2011;95(12):1713-8.	A4

Tabelle 4-144: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der bibliographischen Recherche mit Ausschlussgrund bei der Ranibizumab-Suchstrategie non-RCT

Nummer	Referenzen	Ausschlussgrund
1.	Angulo Bocco MC, Glacet-Bernard A, Zourdani A, Coscas G, Soubrane G. Intravitreal injection: Retrospective study on 2028 injections and their side effects ORIGINAL (NON-ENGLISH) TITLE Injection intravitreenne: Evaluation retrospective de la technique et des complications d'une serie de 2028 injections. Journal Francais d'Ophtalmologie. 2008;31(7):693-8.	A4
2.	Arias L, Roman I, Masuet-Aumatell C, Rubio MJ, Caminal JM, Catala J, et al. One-year results of a flexible regimen with ranibizumab therapy in macular degeneration: Relationship with the number of injections. Retina. 2011;31(7):1261-7.	A4, A5
3.	Aslankara H, Oner FH, Yaman A, Ergin MH, Saatci AO. Intravitreal ranibizumab injection in wet type age-related macular degeneration ORIGINAL (NON-ENGLISH) TITLE Yas tip yasa bagli makula dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu. Retina-Vitreus. 2010;18(2):134-8.	A3, A4, A5
4.	Atmani K, Voigt M, Le Tien V, Querques G, Coscas G, Soubrane G, et al. Ranibizumab for retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. Eye. 2010;24(7):1193-8.	A4
5.	Baeteman C, Hoffart L, Galland F, Ridings B, Conrath J. Subretinal hemorrhage after intravitreal injection of anti-VEGF for age-related macular degeneration: A retrospective study ORIGINAL (NON-ENGLISH) TITLE Hematomes maculaires apres injections intravitreennes d'anti-VEGF pour degenerescence maculaire liee a l'age : serie retrospective. Journal Francais d'Ophtalmologie. 2009;32(5):309-13.	A1, A4
6.	Baiborodov IV. The first experience of intravitreal injection of Lucentis (ranibizumab) in the moist form of age-related maculodystrophy. Vestnik oftalmologii. 2009;125(5):31-3.	A1, A7
7.	Bhatnagar P, Spaide RF, Takahashi BS, Peragallo JH, Freund KB, Klancnik Jr JM, et al. Ranibizumab for treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Retina. 2007;27(7):846-50.	A3, A4
8.	Bhurayanontachai P, Ratanasukon M, Jirattanasopa P. Electrophysiologic changes after intravitreal ranibizumab injection for the treatment of choroidal neovascular membrane (CNVM). Clinical Ophthalmology. 2011;5(1):567-72.	A3, A7
9.	Biarnes M, Mones J, Villalbi JR, Arias L. As-needed treatment with ranibizumab 0.5 mg in patients with neovascular age-related macular degeneration. European Journal of Ophthalmology. 2011;21(3):282-9.	A3, A4
10.	Bloch SB, la Cour M, Sander B, Hansen LKH, Fuchs J, Lund-Andersen H, et al. Predictors of 1-year visual outcome in neovascular age-related macular degeneration following intravitreal ranibizumab treatment. Acta Ophthalmologica. 2011.	A4

11.	Bolz M, Simader C, Ritter M, Ahlers C, Benesch T, Prunte C, et al. Morphological and functional analysis of the loading regimen with intravitreal ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. <i>British Journal of Ophthalmology</i> . 2010;94(2):185-9.	A4
12.	Bressler NM, Doan QV, Varma R, Lee PP, Suner IJ, Dolan C, et al. Estimated cases of legal blindness and visual impairment avoided using ranibizumab for choroidal neovascularization: Non-hispanic white population in the United States with age-related macular degeneration. <i>Archives of Ophthalmology</i> . 2011;129(6):709-17.	A1, A3
13.	Bressler NM, Chang TS, Varma R, Suner I, Lee P, Dolan CM, et al. Driving Ability Reported by Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients after Treatment with Ranibizumab. <i>Ophthalmology</i> . 2012.	A1, A4
14.	Campbell RJ, Bell CM, Paterson JM, Bronskill SE, Moineddin R, Whitehead M, et al. Stroke rates after introduction of vascular endothelial growth factor inhibitors for macular degeneration: A time series analysis. <i>Ophthalmology</i> . 2012;119(8):1604-8.	A1, A7
15.	Campbell RJ, Gill SS, Bronskill SE, Paterson JM, Whitehead M, Bell CM. Adverse events with intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors: Nested case-control study. <i>Bmj</i> . 2012;345:7866.	A1
16.	Chang MA, Do DV, Bressler SB, Cassard SD, Gower EW, Bressler NM. Prospective one-year study of ranibizumab for predominantly hemorrhagic choroidal neovascular lesions in age-related macular degeneration. <i>Retina</i> . 2010;30(8):1171-6.	A4, A5
17.	Charbel Issa P, Finger RP, Kruse K, Baumller S, Scholl HPN, Holz FG. Monthly ranibizumab for nonproliferative macular telangiectasia type 2: A 12-month prospective study. <i>American Journal of Ophthalmology</i> . 2011;151(5):876-86.	A2, A4, A7
18.	Chhabra P, Shamloo B, Smith SW. Comparison of bevacizumab and ranibizumab adverse event reports in FDA-AERS. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> . 2011;20 SUPPL. 1:S68.	A1, A8
19.	Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffet S, Delahaye-Mazza C, et al. Results of One-Year's Treatment with Ranibizumab for Exudative Age-related Macular Degeneration in a Clinical Setting. <i>American Journal of Ophthalmology</i> . 2009;148(3):409-13.	A3, A4, A5
20.	Cohen SY, Souied EH, Weber M, Dupeyron G, De Pouvourville G, Lievre M, et al. Patient characteristics and treatment of neovascular age-related macular degeneration in France: The LUEUR1 observational study. <i>Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i> . 2011;249(4):521-7.	A1
21.	Dadgostar H, Ventura AACM, Chung JY, Sharma S, Kaiser PK. Evaluation of Injection Frequency and Visual Acuity Outcomes for Ranibizumab Monotherapy in Exudative Age-related Macular Degeneration. <i>Ophthalmology</i> . 2009;116(9):1740-7.	A3, A4, A5

22.	Dethorey G, Leveziel N, Lalloum F, Forte R, Guigui B, Querques G, et al. Efficacy of intravitreal injections of ranibizumab compared to visudyne phototherapy in myopic choroidal neovascularization associated with high myopia ORIGINAL (NON-ENGLISH) TITLE Comparaison du traitement par injections intravitreennes de ranibizumab a la phototherapie dynamique dans la neovascularisation choroidienne compliquant la myopie forte. Journal Francais d'Ophthalmologie. 2012;35(2):106-12.	A1, A7
23.	Ehlers JP, Spirn MJ, Shah CP, Fenton GL, Baker PS, Regillo CD, et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in eyes previously treated with alternative vascular endothelial growth factor inhibitors. Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging. 2010;41(2):182-9.	A2
24.	Eldaly MA, Styles C. First versus second eye intravitreal ranibizumab therapy for wet AMD. Retina. 2009;29(3):325-8.	A1, A3, A4, A5
25.	Engman SJ, Edwards AO, Bakri SJ. Administration of repeat intravitreal anti-VEGF drugs by retina specialists in an injection-only clinic for patients with exudative AMD: Patient acceptance and safety. Seminars in Ophthalmology. 2011;26(6):380-6.	A1, A3, A4
26.	Figurska M, Stankiewicz A. Effectiveness of ranibizumab intravitreal injections for exudative age-related macular degeneration treatment: 12-month outcomes. Medical Science Monitor. 2011;17(9):CR485-CR90.	A3, A4
27.	Fine HF, Zhitomirsky I, Freund KB, Barile GR, Shirkey BL, Samson CM, et al. Bevacizumab (avastin) and ranibizumab (lucentis) for choroidal neovascularization in multifocal choroiditis. Retina. 2009;29(1):8-12.	A1, A2
28.	Fong DS, Custis P, Howes J, Hsu JW. Intravitreal Bevacizumab and Ranibizumab for Age-Related Macular Degeneration. A Multicenter, Retrospective Study. Ophthalmology. 2010;117(2):298-302.	A1, A3
29.	Franqueira N, Cachulo ML, Pires I, Fonseca P, Marques I, Figueira J, et al. Long-term follow-up of myopic choroidal neovascularization treated with ranibizumab. Ophthalmologica. 2012;227(1):39-44.	A1, A3, A4
30.	Frennesson C, Nilsson UL, Peebo BB, Nilsson SEG. Significant improvements in near vision, reading speed, central visual field and related quality of life after ranibizumab treatment of wet age-related macular degeneration. Acta Ophthalmologica. 2010;88(4):420-5.	A3, A4
31.	Gamulescu MA, Helbig H. Lack of therapeutic effect of ranibizumab in fellow eyes after intravitreal administration. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2010;26(2):213-6.	A1, A3, A4
32.	Gismondi M, Salati C, Salvatat ML, Zeppieri M, Brusini P. Short-term effect of intravitreal injection of ranibizumab (Lucentis) on intraocular pressure. Journal of Glaucoma. 2009;18(9):658-61.	A1, A3, A4, A5
33.	Gupta B, Adewoyin T, Patel SK, Sivaprasad S. Comparison of two intravitreal ranibizumab treatment schedules for neovascular age-related macular degeneration. British Journal of Ophthalmology. 2011;95(3):386-90.	A4
34.	Hemeida TS, Keane PA, Dustin L, Sadda SR, Fawzi AA. Long-term visual and anatomical outcomes following anti-VEGF monotherapy for retinal angiomatous proliferation. British Journal of Ophthalmology. 2010;94(6):701-5.	A3, A4, A5

35.	Kang S, Roh YJ. One-year results of intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration and clinical responses of various subgroups. Japanese Journal of Ophthalmology. 2009;53(4):389-95.	A3, A4, A5
36.	Katz G, Giavedoni L, Muni R, Evans T, Pezda M, Wong D, et al. Effectiveness at 1 year of monthly versus variable-dosing intravitreal ranibizumab in the treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Retina. 2012;32(2):293-8.	A4
37.	Keane PA, Chang KT, Liakopoulos S, Jivrajka RV, Walsh AC, Sadda SR. Effect of ranibizumab retreatment frequency on neurosensory retinal volume in neovascular AMD. Retina. 2009;29(5):592-600.	A1, A3, A4
38.	Kilic M, Yigit U, Onur IU, Ozkaya A, Keskin S. Outcomes of intravitreal ranibizumab treatment for wet type age-related macular degeneration ORIGINAL (NON-ENGLISH) TITLE Yas Tip Yasa Bagli Makula Dejenerasyonu Olgularimizda Intravitreal Ranibizumab Enjeksiyonu Sonuclarimiz. Retina-Vitreus. 2012;20(2):129-33.	A3, A4
39.	Kokame GT, Yeung L, Lai JC. Continuous anti-VEGF treatment with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: 6-month results. British Journal of Ophthalmology. 2010;94(3):297-301.	A4
40.	Konstantinidis L, Mameletzi E, Mantel I, Pournaras JA, Zografos L, Ambresin A. Intravitreal ranibizumab (Lucentis(registered trademark)) in the treatment of retinal angiomatous proliferation (RAP). Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2009;247(9):1165-71.	A1, A4
41.	Konstantinidis L, Mantel I, Zografos L, Ambresin A. Intravitreal ranibizumab in the treatment of choroidal neovascularization associated with idiopathic central serous chorioretinopathy. European Journal of Ophthalmology. 2010;20(5):955-8.	A1, A4
42.	Kramann CA, Schopfer K, Lorenz K, Zwiener I, Stoffelns BM, Pfeiffer N. Intravitreal ranibizumab treatment of retinal angiomatous proliferation. Acta Ophthalmologica. 2012;90(5):487-91.	A4
43.	Kruger Falk M, Kemp H, Sorensen TL. Four-Year Treatment Results of Neovascular Age-Related Macular Degeneration With Ranibizumab and Causes for Discontinuation of Treatment. American Journal of Ophthalmology. 2012.	A4
44.	Kwon OW, Lee FL, Chung H, Lai CC, Sheu SJ, Yoon YH. EXTEND III: Efficacy and safety of ranibizumab in South Korean and Taiwanese patients with subfoveal CNV secondary to AMD. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2012;250:1467-76.	A3, A4
45.	Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA, Kotsolis AI, Liotsou A, Vergados I. Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: Our experience after 2,000 injections. Retina. 2009;29(3):313-8.	A1, A4
46.	Lai TYY, Chan WM, Liu DT, Lam DS. Ranibizumab for retinal angiomatous proliferation in neovascular age-related macular degeneration. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2007;245(12):1877-80.	A3, A4

47.	Lala C, Framme C, Wolf-Schnurrbusch UEK, Wolf S. Three-year results of visual outcome with disease activity-guided ranibizumab algorithm for the treatment of exudative age-related macular degeneration. <i>Acta Ophthalmologica</i> . 2012.	A4
48.	Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A Variable-dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Year 2 of the PrONTO Study. <i>American Journal of Ophthalmology</i> . 2009;148(1):43-58.	A4, A5
49.	Lee FL, Kwon OW, Chung H, Lai CC, Sheu SJ, Yoon YH. Ranibizumab in South Korean and Taiwanese patients with age-related macular degeneration: Primary outcome of the EXTEND III study. <i>Acta Ophthalmologica</i> . 2012;90(5):e406-e7.	A4, A5, A8
50.	Levine JP, Marcus I, Sorenson JA, Spaide RF, Cooney MJ, Freund KB. Macular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration after stabilization with antiangiogenic therapy. <i>Retina</i> . 2009;29(8):1074-9.	A1, A4
51.	Luu ST, Gray T, Warriar SK, Patel I, Muecke JS, Casson R, et al. Retrospective study of an as required dosing regimen of intravitreal bevacizumab in neovascular age-related macular degeneration in an Australian population. <i>Clinical and Experimental Ophthalmology</i> . 2010;38(7):659-63.	A1, A4, A5
52.	Mantel I, Deli A, Iglesias K, Ambresin A. Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. <i>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i> . 2012.	A1, A4
53.	Mason JO, Frederick PA, Neimkin MG, White MF, Feist RM, Thomley ML, et al. Incidence of hemorrhagic complications after intravitreal bevacizumab (Avastin) or ranibizumab (Lucentis) injections on systemically anticoagulated PATIENTS. <i>Retina</i> . 2010;30(9):1386-9.	A1, A7
54.	Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, Holz FG, Prunte C, Schmidt-Erfurth U, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: Evidence from clinical trials. <i>British Journal of Ophthalmology</i> . 2010;94(1):2-13.	A4, A8
55.	Muriel MA, Fatela B, Valdivia A, Clement F. Treatment of wet age-related macular degeneration with ranibizumab in clinical practice: Results and prognostic factors ORIGINAL (NON-ENGLISH) TITLE Tratamiento de la degeneracion macular asociada a la edad exudativa con ranibizumab en la practica clinica. Resultados y factores pronosticos. <i>Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia</i> . 2011;86(8):254-9.	A4, A5
56.	Nishimura Y, Taguchi M, Nagai T, Fujihara M, Honda S, Uenishi M. Comparison of the effect between pegaptanib and ranibizumab on exudative age-related macular degeneration with small lesion size. <i>Clinical Ophthalmology</i> . 2012;6(1):365-8.	A1, A4
57.	Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, Marotte D, Bouzaher I, Bonicel P, et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: A comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. <i>Retina</i> . 2011;31(1):26-30.	A4

58.	Papadopoulou DN, Mendrinou E, Mangioris G, Donati G, Pournaras CJ. Intravitreal Ranibizumab May Induce Retinal Arteriolar Vasoconstriction in Patients with Neovascular Age-related Macular Degeneration. <i>Ophthalmology</i> . 2009;116(9):1755-61.	A1, A4
59.	Park SS, Daftari I, Phillips T, Morse LS. Three-year follow-up of a pilot study of ranibizumab combined with proton beam irradiation as treatment for exudative age-related macular degeneration. <i>Retina</i> . 2012;32(5):956-66.	A1, A3, A4, A5
60.	Pearce E, Sivaprasad S, Chong NV. Comparing fixation location and stability in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with or without Ranibizumab. <i>Eye</i> . 2011;25(2):149-53.	A2, A4
61.	Pushpoth S, Sykakis E, Merchant K, Browning AC, Gupta R, Talks SJ. Measuring the benefit of 4 years of intravitreal ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration. <i>British Journal of Ophthalmology</i> . 2012;96(12):1469-73.	A3, A4, A5
62.	Querques G, Azrya S, Martinelli D, Berboucha E, Feldman A, Pece A, et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24-month outcomes from a single-centre institutional setting. <i>British Journal of Ophthalmology</i> . 2010;94(3):292-6.	A4, A5
63.	Raja MSA, Saldana M, Goldsmith C, Burton BJL. Ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in patients with good baseline visual acuity (better than 6/12): 12-Month outcomes. <i>British Journal of Ophthalmology</i> . 2010;94(11):1543-5.	A4, A8
64.	Real Campana JM, Carrera Lafuentes P, Torron Fernandez-Blanco C, Huarte Lacunza R, Varela Martinez I, Rabanaque Hernandez MJ. Assessment of the effectiveness and safety of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration ORIGINAL (NON-ENGLISH) TITLE Efectividad y seguridad de ranibizumab en degeneracion macular neovascular asociada a la edad. <i>Medicina Clinica</i> . 2011;136(11):471-7.	A3, A4
65.	Rosenfeld PJ, Heier JS, Hantsbarger G, Shams N. Tolerability and efficacy of multiple escalating doses of ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. <i>Ophthalmology</i> . 2006;113(4):623-32.	A3, A4
66.	Rothenbuehler SP, Waeber D, Brinkmann CK, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch UEK. Effects of Ranibizumab in Patients with Subfoveal Choroidal Neovascularization Attributable to Age-related Macular Degeneration. <i>American Journal of Ophthalmology</i> . 2009;147(5):831-7.	A3, A4, A5
67.	Rouvas A, Liarakos VS, Theodossiadi P, Papathanassiou M, Petrou P, Ladas I, et al. The effect of intravitreal ranibizumab on the fellow untreated eye with subfoveal scarring due to exudative age-related macular degeneration. <i>Ophthalmologica</i> . 2009;223(6):383-9.	A4
68.	Rouvas A, Petrou P, Vergados I, Pechtasides D, Liarakos V, Mitsopoulou M, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for treatment of central retinal vein occlusion: A prospective study. <i>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i> . 2009;247(12):1609-16.	A7
69.	Rouvas A, Petrou P, Ntouraki A, Douvali M, Ladas I, Vergados I. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for branch retinal vein occlusion-induced macular edema: Nine-month results of a prospective study. <i>Retina</i> . 2010;30(6):893-902.	A7

70.	Rouvas A, Petrou P, Douvali M, Ntouraki A, Vergados I, Georgalas I, et al. Intravitreal ranibizumab for the treatment of inflammatory choroidal neovascularization. <i>Retina</i> . 2011;31(5):871-9.	A7
71.	Rouvas AA, Ladas ID, Georgalas I, Vergados I, Papakonstantinou D, Kotsolis AI. Ranibizumab for the treatment of exudative age-related macular degeneration associated with retinal pigment epithelial tear. <i>Retina</i> . 2011;31(6):1083-8.	A2
72.	Saito M, Iida T, Kano M. Intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration with good baseline visual acuity. <i>Retina</i> . 2012;32(7):1250-9.	A4
73.	Sandhu SS, Manvikar S, Steel DHW. Displacement of submacular hemorrhage associated with age-related macular degeneration using vitrectomy and submacular tPA injection followed by intravitreal ranibizumab. <i>Clinical Ophthalmology</i> . 2010;4(1):637-42.	A1, A4
74.	Silva R, Axer-Siegel R, Eldem B, Guymer R, Kirchhof B, Papp A, et al. The SECURE Study. Long-Term Safety of Ranibizumab 0.5 mg in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. <i>Ophthalmology</i> . 2012.	A3, A4
75.	Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, et al. HORIZON: An open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. <i>Ophthalmology</i> . 2012;119(6):1175-83.	A2, A3, A4
76.	Sivaprasad S, Pearce E, Chong V. Quality of fixation in eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab. <i>Eye</i> . 2011;25(12):1612-6.	A1, A4
77.	Squirrell DM, Mawer NP, Mody CH, Brand CS. Visual outcome after intravitreal ranibizumab for wet age-related macular degeneration: A comparison between best-corrected visual acuity and Microperimetry. <i>Retina</i> . 2010;30(3):436-42.	A1, A4
78.	Tano Y. The Safety and Efficacy of Ranibizumab in Japanese Patients With Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration: 12-Month Results From the Phase I/II EXTEND-I Study. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> . 2008: E-Abstract 272.	A4, A8
79.	Toalster N, Russell M, Ng P. 12 month results of a treat and extend variable dosing-frequency regime for ranibizumab treatment of exudative age-related macular degeneration. <i>Clinical and Experimental Ophthalmology</i> . 2011;39 SUPPL. 1:70.	A5, A8
80.	Valmaggia C, Haueter I, Kloos P, Lang C, Niederberger H. The treatment of choroidal neovascularizations in age-related macular degeneration using either avastin or lucentis. <i>Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde</i> . 2009;226(4):294-8.	A4
81.	Vemala R, Gupta B, Sivaprasad S. Visual outcome of ranibizumab therapy for neovascular age related macular degeneration in the black population: A report of five cases. <i>Clinical Ophthalmology</i> . 2010;4(1):913-6.	A2, A3, A4, A5
82.	Wickremasinghe SS, Xie J, Guymer RH, Wong TY, Kawasaki R, Qureshi S. Retinal vascular changes following intravitreal ranibizumab injections for neovascular AMD over a 1-year period. <i>Eye</i> . 2012;(2012) 26(7):958-66.	A1, A4

83.	Williams TA, Blyth CP. Outcome of ranibizumab treatment in neovascular age related macula degeneration in eyes with baseline visual acuity better than 6/12. Eye. 2011;25(12):1617-21.	A4
84.	Wu TT, Kung YH. The 12-month outcome of three consecutive monthly intravitreal injections of ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2012;28(2):129-33.	A4, A7
85.	Yamashiro K, Tomita K, Tsujikawa A, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Miyake M, et al. Factors associated with the response of age-related macular degeneration to intravitreal ranibizumab treatment. American Journal of Ophthalmology. 2012;154(1):125-36.	A3, A4

Ausschlussgründe bei der Ranibizumab-Suchrecherche

A1	Unpassende Fragestellung
A2	Unpassende Studienpopulation
A3	Unpassendes Studiendesign
A4	Unpassendes Dosisschema
A5	Kein adäquater Komparator
A6	Dublette
A7	Unpassende Indikation
A8	Unpassender Publikationstyp

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 4-145 (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.						

Nicht relevant:

Es gibt Zurzeit (Stand: 13.11.2012) keine abgebrochenen Studien mit Aflibercept (Studien mit Status ‚cancelled‘ hatten nie Patienten rekrutiert, Studien im Status ‚created‘ haben noch keine Patienten eingeschlossen).

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 4-146 (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						
13406	nein	ja	nein	nein	nein	nein
14130	nein	ja	nein	nein	nein	nein
91745	nein	ja	nein	nein	nein	nein
nicht randomisiert/kontrolliert						
14262	nein	ja	nein	nein	nein	nein
14832	nein	ja	nein	nein	nein	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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 4-147 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 4-147 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die VEGF Trap-Eye Zulassungsstudie VIEW 1 <Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2009 (Protocol VGFT-OD-0605)>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der vorliegenden Studie war der Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit von VEGF Trap-Eye in den Dosisregimes 0,5 mg sowie 2,0 mg VEGF Trap-Eye, jeweils verabreicht alle 4 Wochen, und 2 mg VEGF Trap-Eye in 8-wöchigen Intervallen gegenüber einer Dosis von 0,5 mg Ranibizumab, verabreicht alle 4 Wochen, hinsichtlich der Prävention eines Visusverlusts nach 52 Wochen (primäre Studienphase Woche: 0-52). Der potentielle Nutzen einer Kriterien-basierten Dosierung zur Erhaltung der Sehkraft wird in der explorativen Studienphase (explorative Studienphase: Woche 52-96) bewertet. Die einzuschließenden Studienteilnehmer mussten einen mit neovaskulärer AMD assoziierten und diagnostizierten Verlust der Sehkraft aufweisen.</p> <p>Aufgrund der höheren Affinität von VEGF Trap-Eye zu VEGF im Vergleich zu Ranibizumab sowie der Möglichkeit einer Gabe in höherer Dosierung (2,0 mg VEGF Trap-Eye vs. 0,5 mg Ranibizumab in der vorliegenden Studie) kann VEGF Trap-Eye einen gleichen und potentiell größeren klinischen Nutzen als Ranibizumab aufweisen und bietet gleichzeitig die Möglichkeit eines längeren Dosisintervalls im Vergleich zu Ranibizumab. Unter der Annahme, dass die in dieser Studie eingeschlossenen Teilnehmer im Allgemeinen eine fortgeschrittene Erblindung mit schlechter Prognose aufwiesen und dass VEGF Trap-Eye das Potenzial einer gleichwertigen bzw. möglicherweise besseren Therapie als Ranibizumab ohne erhöhtes Risiko bietet, ist es verständlich, dass der potentielle Nutzen von VEGF Trap-Eye - einem neuen, hochwirksamen therapeutischen Wirkstoff - jegliche kurzfristigen Begleitrisiken der an der Studie beteiligten Patienten überwiegt.</p> <p>Hypothese</p> <p>Die Primärhypothese besagt, dass der Anteil an mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten und einem stabilen oder verbesserten BCVA (<15 Buchstaben Verlust) vergleichbar mit dem Anteil an mit Ranibizumab behandelten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten und einem stabilen oder verbesserten BCVA ist, was damit die Nicht-Unterlegenheit belegt.</p> <p>Primäres Studienziel Beurteilung der Wirksamkeit intravitrealer (IVT) Injektionen von VEGF Trap-Eye im Vergleich zu Ranibizumab in einem Nicht-Unterlegenheitsmodell zur Prävention eines mittleren Visusverlusts bei Patienten, die an allen Unterformen einer neovaskulären AMD erkrankt sind.</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit wiederholter IVT-Injektionen von VEGF Trap-Eye bei Patienten mit allen Subtypen einer neovaskulären AMD über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren. • Beurteilung der Wirksamkeit wiederholter IVT-Injektionen von VEGF Trap-Eye bezüglich einer mit der Sehkraft assoziierten Lebensqualität (<i>Quality of Live</i>, QoL), quantifiziert mittels des NEI VFQ-25-Fragebogens, bei Patienten mit allen Subtypen einer neovaskulären AMD. <p>Diese Studie ist unter der folgenden Bezeichnung (Identifizierungsnummer) unter ClinicalTrials.gov eingetragen: NCT00509795.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase III-Studie</p> <p>VGFT-OD-0605 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und aktiv-kontrollierte klinische Phase III-Studie.</p> <p>Randomisierung 1:1:1:1</p> <p>Die in vier parallele Gruppen 1:1:1:1 randomisierten Patienten erhielten intravitreale Injektionen in ein „Studienauge“ gemäß dem folgenden Dosisregime:</p> <p>Primäre Studienphase (Woche 0-52)</p> <p>Anmerkung: Gemäß der Studienprotokolle sind die beiden Arme 1+2 vertauscht: VIEW 1: 1. Arm 2Q4, 2. Arm 0,5Q4, VIEW 2: 1. Arm 0,5Q4, 2. Arm 2Q4.</p> <p>1. Studienarm: 2,0 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) verabreicht alle 4 Wochen (2Q4),</p> <p>2. Studienarm:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>0,5 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) verabreicht alle 4 Wochen (0,5Q4),</p> <p>3. Studienarm: 2,0 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) verabreicht alle 8 Wochen (2Q8)</p> <p>4. Studienarm (aktive Kontrolle): 0,5 mg Ranibizumab (Lucentis™, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) verabreicht alle 4 Wochen (RQ4)</p> <p>Dem Studienarm 2Q8 zugewiesene Patienten erhielten innerhalb der ersten 52 Wochen des Studienverlaufs die 2,0 mg-Injektionen alle 4 Wochen bis zu Woche 8 und dann je eine Scheininjektion zu den Interimsvisiten im 4-wöchigen Abstand (an denen die Studienmedikation nicht verabreicht wurde).</p> <p>In Woche 52 wurde keine Scheininjektion verabreicht.</p> <p>In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurden die Teilnehmer alle 4 Wochen untersucht und erhielten mindestens alle 12 Wochen eine IVT-Injektion. In dieser Zeit konnten die Injektionen alle 4 Wochen verabreicht werden, aber nicht häufiger als alle 12 Wochen entsprechend der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme der zentralen Retinadicke von $\geq 100\mu\text{m}$ in Vergleich zur geringsten zuvor im OCT gemessenen Dicke, oder • Verlust von ≥ 5 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zum besten zuvor gemessenen Wert, zusammen mit einer im OCT gemessenen, rezidivierenden Flüssigkeitsansammlung, oder • neue oder persistierende, im OCT gemessene Flüssigkeitsansammlung, oder • Beginn einer neuen klassischen Neovaskularisation, oder • neue oder persistierende Leckage im FA, oder • neue Makulablutung, oder • vergangene Zeit von 12 Wochen seit der letzten Injektion. <p>In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurden keine Scheininjektionen verabreicht.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen</p> <p>Veränderungen im Design oder Ablauf des Studienprotokolls durch die Fa. Regeneron</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mussten in eine Protokolländerung aufgenommen werden. Alle Protokolländerungen mussten seitens des Expertengremiums <i>Institutional review board (IRB)</i> an den jeweiligen Studienzentren begutachtet und zugelassen werden. Diese Gutachten und Zulassungen mussten veröffentlicht und dem Studiendirektor der Fa. Regeneron oder dessen Stellvertreter bereitgestellt werden.</p> <p>Gemäß des Originalprotokolls wurden keine Patienten randomisiert, sondern es wurden insgesamt 275 Patienten gemäß der Protokolländerung 1 (vom 24. Mai 2007), 880 Patienten gemäß Protokolländerung 2 (vom 16. Januar 2008) und 62 Patienten gemäß Protokolländerung 3 (vom 03. Juni 2009) randomisiert.</p> <p>Protokolländerung #1 vom 24. Mai 2007</p> <p>Zusammenfassung: Hauptziel dieser Änderung war die Antwort auf die seitens der FDA angeforderte Rückmeldung als Teil des speziellen Protokollgutachtens bzgl. des vorliegenden Studienprotokolls. Diese Veränderungen beinhalteten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufhebung der Interimsanalyse; • Verwendung der 4 m-ETDRS-Tafel anstatt der 2 m-ETDRS-Tafel; • Aktualisierung des Statistikabschnittes; • Veränderungen an den vier Studienarmen, um folgendes einzubeziehen: 2,0 mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen (2Q4), 0,5 mg VEGF Trap-Eye alle 4 Wochen (0,5Q4) und 2,0 mg VEGF Trap-Eye alle 8 Wochen (2Q8) (mit je drei aufeinanderfolgenden Dosen an Tag 1, Woche 4 und Woche 8), sowie 0,5 mg Ranibizumab alle 4 Wochen (RQ4). Außerdem betragen die Injektionsvolumina 50 µl, verabreicht mit einer Kanüle vom Kaliber 30; • der primäre Endpunkt wurde in Woche 52 anstatt in Woche 48 beurteilt; • Aktualisierung des Abschnitts zur Toxikologie • Aktualisierung der Ein- und Ausschlusskriterien • eine pharmakogenetische Teilstudie wurde gestrichen;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Abschnitts zur Sicherheit; • Ergänzung der Angaben, dass Lucentis® von den Studienzentren eigenständig beschafft wurde. <p>Protokolländerung #2 vom 16. Januar 2008</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Hauptanliegen dieser Protokollrevision war es, das Einverständnis zur Inkraftsetzung der von der FDA geforderten Änderungen als Teil des speziellen Protokollgutachtens für das vorliegende Studienprotokoll vom 13. Juli 2007 zu formalisieren. Diese Änderungen beinhalteten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchführung eines Telefonanrufs bzgl. der Sicherheit bei allen Studienteilnehmern nach 3 Tagen in der explorativen Studienphase (Woche 52-96); die FDA forderte, dass - wenn es einen Telefonanruf zur Sicherheit nach den optionalen intravitrealen Injektionen im zweiten Jahr gebe - auch ein Telefonanruf bei denjenigen Teilnehmern erfolgen sollte, die keine optionale Injektion erhalten hatten; • Aktualisierung des Statistikabschnitts,, inklusive Analysen der Interaktion zwischen Behandlung und Studienzentrum für alle Zentren (inkl. der Berechnung von Konfidenzintervallen für Unterschiede zwischen allen Studienzentren, unabhängig von deren Größe, aber mit dem Hinweis, dass es nicht möglich war, Behandlungseffekte für Zentren zu erfassen, falls diese keine Teilnehmer in einem der Studienarme hatten). • Andere wichtige Änderungen erfolgten als Antwort auf die Rückmeldung vom VIEW 1 Prüfarzt-Lenkungsausschuss. Sie beinhalteten die Möglichkeit für einen Teilnehmer, der als Therapieversager eingestuft wurde, seine protokollgemäße Behandlung bezüglich Zuweisung und Therapieschema fortzuführen, insofern der Prüfarzt dieses als bestes Vorgehen im Sinne des Patienten beurteilte. Diese Änderung erfolgte in Anbetracht möglicher ethischer Gesichtspunkte, da einige Patienten ihre Sehkraft trotz anfänglichen Verlustes derselben wiedererlangen konnten. Es wurden keine Änderungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hinsichtlich der Definition eines Therapieversagens oder der Art und Weise der Datenanalyse für diese Patienten vorgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere editoriale Änderungen wurden eingeführt; • Ferner betrafen weitere wichtige Änderungen Klarstellungen und Aufnahme spezieller Details. Zu diesen gehörte, dass Bezugnahmen auf „VEGF Trap“ in den betreffenden Abschnitten (außer des Titels) zu „VEGF Trap-Eye“ aktualisiert wurden; • Bei den Einschlusskriterien wurde die rezidivierende („recurrent“) subfoveale CNV gestrichen, hinzugefügt wurde eine mindestens 50 % der Läsionsgröße umfassende CNV; • Das Ausschlusskriterium #3 bzgl. vorheriger Behandlungen mit Anti-VEGF-Medikationen wurde weiter präzisiert; • Das Ausschlusskriterium #18 (vorherige Glaukomtherapie mit Laser im Studienauge) wurde entfernt; • Die das Personal (verblindet/nicht verblindet) betreffenden Regeln wurden klarer formuliert; • Der Schwellenwert des für die weitere Beobachtung erforderlichen Augeninnendrucks (IOP, intraocular pressure) nach der Injektion wurde auf 30 mmHg festgesetzt; • Die Messung von β-HCG im Serum zur Screeningvisite für gebärfähige Frauen wurde eingeführt; • Der Anteil an Patienten mit einer Zunahme der Sehkraft wurde ermittelt und zwischen den Behandlungsarmen verglichen; • Der Abschnitt zur Sicherheit wurde aktualisiert, um die Meldung an das Auftragsforschungsinstitut (Contract Research Organization), PPD Safety and Medical Management, zu spezifizieren; • Die subkonjunktivale Injektion von Xylocain ohne Epinephrin während der Vorbereitung an der intendierten Injektionsstelle wurde als optional

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>deklariert;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Fall, dass das Begleitaug eine Behandlung der feuchten AMD benötigte, wurde ergänzt, dass das Begleitaug jede von der Kanadischen Gesundheitsbehörde (Health Canada) zugelassene Behandlung, zusätzlich zur US amerikanischen Zulassungsbehörde FDA, erhalten konnte; • Ferner wurde die Klassifizierungstabelle der New York Heart Association (NYHA) als Appendix hinzugefügt. <p>Protokolländerung #3 vom 03. Juni 2009</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Diese Protokolländerung ergab sich aufgrund der Einführung einer anderen Kanüle für die Zubereitung der Spritze zur Dosierung der Prüfsubstanz: Die Kanüle zum Aufziehen des Wirkstoffes aus der Ampulle in die Spritze wurde von einer Kanüle mit Kaliber 18 in eine Nadel mit Filter angepasst. Die Kanüle für die intravitreale (IVT) Injektion blieb unverändert.</p> <p>Diese Änderung betraf die Synopsis (Medikamentendosierung, Rezeptur und Applikationsform; Seite vii), Abschnitt 11.2 (Verpackung, Beschriftung und Lagerung, Seite 78) sowie Appendix C (Verabreichung der Dosis der Studienmedikation, Seite 95).</p> <p>Die Bezugnahme auf „Proparacain-Flaschen zum Einmalgebrauch“ als topisches Anästhetikum während der Verabreichung der Studienmedikation wurde aus dem Appendix D des Protokolls gestrichen. Die entsprechende Anweisung wurde in „Verabreichung eines topischen Anästhetikums“ geändert, wodurch die Studienzentren flexibler waren, die an den jeweiligen Studienzentren verfügbaren topischen Anästhetika anzuwenden.</p> <p>Die Information zur Verabreichung von Lucentis® wurde überarbeitet. Die einstige, von der FDA genehmigte Zulassung von Lucentis®, wie unter Appendix E bereitgestellt, wurde durch die überarbeitete Version vom April 2008 erneuert.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Aufnahme der Studienteilnehmer</p> <p>Patienten mit neovaskulärer AMD, die möglicherweise die Einschlusskriterien der Studie erfüllen, wurden für die Aufnahme in die Studie gescreent. Dabei wurden die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Risiken und Prozeduren der Studie eingehend erklärt und jegliche Fragen der Patienten, der Familienmitglieder oder anderer wichtiger Personen beantwortet. Die Patienten mussten dann zunächst die Einverständniserklärung (IC, <i>informed consent</i>) vor der Durchführung jeglicher Studienprozeduren unterschreiben. Die Eignung der Patienten wurde anhand der Anamnese und geeigneter ophthalmologischer und körperlicher Untersuchungen, Labortests und bildgebender Verfahren innerhalb von 21 Tagen (Screening-Phase) vor Tag 1 (Visite 2) festgestellt.</p> <p>Hauptkriterien der Patienteneignung</p> <p>Sämtliche ophthalmologischen Eignungskriterien betrafen lediglich das Studieneuge, soweit nicht anders angegeben. Das <i>Reading Center</i> bestätigte die Patienteneignung basierend auf angiografischen Kriterien vor der Randomisierung.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterschriebene Einverständniserklärung 2. Männer und Frauen im Alter von ≥ 50 Jahren. 3. Aktive primäre subfoveale CNV-Läsionen infolge einer AMD, inklusive die Fovea beeinflussende juxtafoveale Läsionen, nachgewiesen mittels Fluoreszein-Angiographie (FA) im Studieneuge. 4. Die CNV musste mindestens 50 % der Gesamtläsion betragen. 5. ETDRS bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) von: 20/40 bis 20/320 (Buchstabenwert 73-25) im Studieneuge. 6. Bereitwillig, engagiert und fähig, um zu allen klinischen Visiten zu erscheinen und alle die Studie betreffenden Prozeduren abzuschließen. 7. Fähig, die Einverständniserklärung zu lesen (oder - falls aufgrund einer Sehstörung unfähig dazu - sich die Einverständniserklärung wortgetreu vom zuständigen Personal oder einem Familienmitglied vorlesen zu lassen; siehe Appendix J.4), zu verstehen und die Bereitschaft, die Einverständniserklärung zu unterschreiben. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jegliche vorhergehende okuläre oder systemische Behandlung (des Studienauges) oder chirurgischer Eingriff

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufgrund einer neovaskulären AMD, außer der Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln oder Vitaminen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Jegliche vorhergehende Begleittherapie mit einer anderen Studiensubstanz zur Behandlung der neovaskulären AMD im Studienauge, außer der Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln oder Vitaminen. 3. Bezüglich vorhergehender Behandlungen mit Anti-VEGF-Substanzen: <ul style="list-style-type: none"> • Die vorhergehende Behandlung mit einer Anti-VEGF-Therapie im Studienauge war nicht zulässig. • Die vorhergehende Behandlung mit einer Anti-VEGF-Therapie im zweiten Auge (Nicht-Studienauge) mit einer Studiensubstanz (von der FDA nicht zugelassen, z. B. Bevacizumab) war zulässig, wenn diese 3 Monate vor der ersten Studiendosis stattfand; während der Studie war eine solche Therapie nicht zulässig. Eine vorhergehende Therapie mit einer von der FDA/Health Canada zugelassenen Anti-VEGF-Substanz im Nicht-Studienauge war zulässig. • Die vorhergehende systemische Anti-VEGF-Therapie, eine Studienmedikation oder von der FDA/Health Canada zugelassene Substanz, war nur bis zu 3 Monaten vor der ersten Studiendosis zulässig, aber nicht während der Studie. 4. Gesamtläsionsgröße >12 Papillenflächen (disc areas, 30,5 mm², inklusive Blut, Narbe und Neovaskularisation), gemessen mittels FA im Studienauge. 5. Subretinale Blutung mit entweder ≥ 50 % der Gesamtläsionsgröße oder wenn die Blutung unterhalb der Fovea lag und eine Größe von 1 oder mehr Papillenflächen im Studienauge aufwies (falls die Blutung unterhalb der Fovea lag, musste die Fovea in einem Bereich von 270° von sichtbarer CNV umschlossen sein). 6. Narbengewebe oder Fibrose von >50 % der Gesamtläsion im Studienauge. 7. Narbengewebe, Fibrose oder Atrophie unter Einbeziehung des Zentrums der Fovea.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Risse oder Aufrisse des retinalen Pigmentepithels unter Einbeziehung der Makula im Studienauge.</p> <p>9. Jegliche vorhergehende Glaskörperblutung innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 im Studienauge.</p> <p>10. Andere Ursachen für eine CNV, inklusive pathologische Myopie (sphärisches Äquivalent von -8 Dioptrien oder negativer, oder Axenlänge von 25 mm oder mehr), okularem Histoplasmosesyndrom, angioiden Streifen, chorioidaler Risse oder multifokaler Choroiditis im Studienauge.</p> <p>11. Klinische Evidenz für oder vorhergehende diabetische Retinopathie, diabetisches Makulaödem oder irgendeine andere die Retina betreffende Gefäßerkrankung außer AMD in einem der beiden Augen.</p> <p>12. Vorhergehende Vitrektomie im Studienauge.</p> <p>13. Vorangegangene Ablösung der Retina oder Behandlung bzw. chirurgischer Eingriff aufgrund einer Ablösung der Retina im Studienauge.</p> <p>14. Jegliches vorangegangenes Makulaloch des Stadiums 2 oder mehr im Studienauge.</p> <p>15. Jeglicher intra- oder periokularer chirurgischer Eingriff innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1 im Studienauge, bis auf Lidchirurgie, welche nicht innerhalb von 1 Monat vor Tag 1 stattgefunden haben durfte, sofern eine Beeinträchtigung der Injektion unwahrscheinlich war.</p> <p>16. Vorhergehende Trabekulektomie oder andere Filtrationschirurgie im Studienauge.</p> <p>17. Unkontrolliertes Glaukom (definiert als Augeninnendruck ≥ 25mmHg trotz Behandlung mit Antiglaukom-Medikation) im Studienauge.</p> <p>18. Aktive intraokulare Entzündung in einem der beiden Augen.</p> <p>19. Aktive okulare oder periokulare Infektion in einem der beiden Augen.</p> <p>20. Jegliche okulare oder periokulare Infektion innerhalb von 2 Wochen vor dem Screening in einem der beiden Augen.</p> <p>21. Jegliche vorangegangene Uveitis in einem der beiden Augen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>22. Aktive Skleritis oder Episkleritis in einem der beiden Augen.</p> <p>23. Bestehende oder vorangegangene Skleromalazie in einem der beiden Augen.</p> <p>24. Aphakie oder Pseudoaphakie mit Fehlen der hinteren Kapsel (außer in Folge einer posterioren Yttrium-Aluminium-Granat (YAG)-Kapsulotomie) im Studienauge.</p> <p>25. Vorhergehende Strahlentherapie im Bereich des Studienauges.</p> <p>26. Vorhergehendes Kornealtransplantat oder Korneadystrophie im Studienauge.</p> <p>27. Signifikante die Sehkraft, Bewertung der Sicherheit oder Fundusfotografie beeinflussende Trübungen des Augenmediums im Studienauge, inklusive Katarakt.</p> <p>28. Jegliche okuläre Begleiterkrankung im Studienauge (z. B. Katarakt), welche nach Meinung des Prüfarztes einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff innerhalb der 96-wöchigen Studiendauer zur Folge haben könnte.</p> <p>29. Jegliche okuläre Begleiterkrankung im Studienauge, welche nach Meinung des Prüfarztes entweder ein zusätzliches, über das zu erwartende Maß einer intraokularen Injektion hinausgehendes Risiko für den Teilnehmer darstellt, oder welche die Injektionsprozedur oder die Bewertung der Wirksamkeit oder Sicherheit beeinträchtigt.</p> <p>30. Vorhergehende andere Erkrankung, metabolische Dysfunktion, körperlicher Befund oder klinischer Laborbefund, welche den Verdacht einer Erkrankung oder eines Körperzustandes nahe legt, der mit der Anwendung einer Prüfsubstanz kontraindiziert ist, oder welche die Interpretation der Studienresultate erschwert, oder welche den Teilnehmer einem hohen Risiko für behandlungsbedingte Komplikationen aussetzt.</p> <p>31. Studienteilnahme als Patient an jeglicher klinischen Studie innerhalb von 12 Wochen vor Tag 1.</p> <p>32. Jegliche systemische oder okuläre Therapie mit einer Prüfsubstanz innerhalb der letzten 12 Wochen vor Tag 1.</p> <p>33. Verwendung langwirksamer Steroide, entweder systemisch oder intraokulär</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>innerhalb von 6 Monaten vor Tag 1.</p> <p>34. Jegliche vorhergehende allergische Reaktion auf Povidon-Jod.</p> <p>35. Bekannte schwere Allergie gegen Fluoreszein-Natrium für die Injektion zur Erstellung des Angiogramms.</p> <p>36. Vorliegen jeglicher Kontraindikationen entsprechend der von der FDA genehmigten Zulassung von Ranibizumab (Lucentis®).</p> <p>37. Schwangere, stillende oder gebärfähige Frauen, die während der Studiendauer keine adäquate Verhütungsmethoden anwenden mochten. Zu adäquaten Verhütungsmethoden zählten orale Kontrazeptiva (beständige Anwendung von 2 oder mehr Zyklen vor der Screeningvisite), intrauteriner Verhütungsmethoden (intrauterine devices/IUD), Depo-Provera®, Norplant® System-Implantate, bilaterale Tubenligation, Vasektomie, Kondom oder Diaphragma zusammen mit entweder schwammförmigen Kontrazeptivum, Schaum oder Gel.</p> <p>Geeignete Maßnahmen wurden ergriffen, dass diese Ausschlusskriterien eingehalten wurden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie</p> <p>Studiendurchführung in USA und Kanada</p> <p>Anzahl teilnehmender Studienzentren: Teilnahme von N=154 Studienzentren.</p> <p>Anzahl geplanter Patienten und Studienzentren: Insgesamt war der Einschluss von zirka 1.200 Studienteilnehmern geplant bei einer Zuteilung von 300 Patienten pro Behandlungsarm. Ursprünglich waren etwa 220 Studienzentren für eine Teilnahme geplant.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die in vier Gruppen im Verhältnis 1:1:1:1 randomisierten Patienten erhielten intravitreale Injektionen in 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 Sehkraft (VA) als Studienauge gewählt. Falls beide Augen über dieselbe Sehkraft verfügten, so wurde das Auge mit der klarsten Linse und dem klarsten Augenmedium sowie mit dem geringsten Ausmaß an subfovealer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vernarbung oder geographischer Atrophie ausgewählt. Falls keine objektive Grundlage für die Wahl des Studienaues bestand, so wurden Faktoren wie okulare Dominanz oder andere Erkrankungen des Auges sowie Patientenpräferenz bei der Auswahl in Betracht gezogen. Das andere Auge wurde als das Nicht-Studienauge bezeichnet.</p> <p>Falls das Nicht-Studienauge eines Patienten bei Studienbeginn oder während des Studienverlaufs einer AMD-Behandlung bedurfte, so konnte dieses mit einer von der FDA/Health Canada zugelassenen Therapie gegen feuchte AMD behandelt werden. Auch wenn das Nicht-Studienauge eine entsprechende Behandlung erhielt, wurde es nicht als zweites Studienauge betrachtet. Patienten, bei denen das Nicht-Studienauge behandelt wurde, konnten in der Studie verbleiben. Eine vorhergehende Anti-VEGF-Behandlung des Nicht-Studienauges mit einer Prüfsubstanz (nicht von der FDA zugelassen, z. B. Bevacizumab) war bis zu 3 Monate vor Verabreichung der ersten Dosis der Studie zulässig. Eine solche Behandlung war allerdings im Studienverlauf nicht erlaubt. Das Nicht-Studienauge betreffend Sicherheitsdaten (okulare UEs) wurden dokumentiert, zusammen mit nicht-okularen UEs für die primäre Studienphase sowie für die explorative Studienphase.</p> <p>Intervention pro Studienarm:</p> <p>Primäre Studienphase (Woche 0-52)</p> <p>1. Studienarm: 2,0 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) verabreicht alle 4 Wochen (2Q4)</p> <p>2. Studienarm: 0,5 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) verabreicht alle 4 Wochen (0,5Q4)</p> <p>3. Studienarm: 2,0 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) verabreicht alle 8 Wochen (2Q8).</p> <p>Dem Studienarm 2Q8 zugewiesene Patienten erhielten innerhalb der ersten 52 Wochen des Studienverlaufs die 2,0 mg-Injektionen alle 4 Wochen bis zu Woche 8 und dann je eine Scheininjektion zu den Interimsvisiten im 4-wöchigen Abstand (an denen die Studienmedikation nicht verabreicht wurde).</p> <p>4. Studienarm (aktive Kontrolle):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>0,5 mg Ranibizumab (Lucentis™, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) verabreicht alle 4 Wochen (RQ4);</p> <p>In Woche 52 wurde keine Scheininjektion verabreicht.</p> <p>Dosierung, Formulierung und Art der Anwendung</p> <p>VEGF Trap-Eye wurde von der Fa. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. geliefert und durch intravitreale Injektionen mittels der standardisierten ophthalmologischen Technik verabreicht. VEGF Trap-Eye wurde in versiegelten 3 ml Einzeldosisampullen geliefert, die ein entnehmbares Volumen von etwa 0,5 ml bei einer Konzentration von 10 mg/ml oder 40 mg/ml enthielten. VEGF Trap-Eye wurde unter sterilen Bedingungen mithilfe einer Kanüle mit Filter in einer 1 ml-Spritze entnommen. Die Nadel wurde anschließend verworfen und durch eine Nadel vom Kaliber 30 für die IVT-Injektion ersetzt. Das Injektionsvolumen betrug 50 µl (0,05 ml) für die 0,5 mg und 2,0 mg-Dosierungen von VEGF Trap-Eye sowie für 0,5 mg Ranibizumab.</p> <p>Handelsübliches Ranibizumab (0,5 mg; Lucentis®) wurde vom jeweiligen Studienzentrum eigenständig eingekauft und von der Fa. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. erstattet. Die Scheininjektionen wurden ohne aktive Substanz und ohne intraokulare Penetration durchgeführt.</p> <p>Behandlungsablauf:</p> <p>Jeder Teilnehmer war insgesamt für 96 Wochen in die Studie eingeplant. Entsprechend umfasste die Studiendauer 96 Wochen zuzüglich der Rekrutierungsphase. Diese Zeitspanne wurde in eine primäre Studienphase zwischen Studienbeginn und Woche 52 sowie in eine explorative Studienphase zwischen Woche 52 und 96 aufgeteilt.</p> <p>Innerhalb der ersten 52 Wochen erhielten die Teilnehmer alle 4 Wochen eine IVT- oder Scheininjektion in das Studienauge. In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurden die Teilnehmer alle 4 Wochen untersucht und erhielten mindestens alle 12 Wochen eine IVT-Injektion. In dieser Zeit konnten die Injektionen alle 4 Wochen verabreicht werden, aber nicht häufiger als alle 12 Wochen entsprechend der folgenden Kriterien:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zunahme der zentralen Retinadicke von $\geq 100 \mu\text{m}$ in Vergleich zur geringsten zuvor im OCT gemessenen Dicke, oder • Verlust von ≥ 5 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zum besten zuvor gemessenen Wert, zusammen mit einer im OCT gemessenen, rezidivierenden Flüssigkeitsansammlung, oder • neue oder persistierende, im OCT gemessene Flüssigkeitsansammlung, oder • Beginn einer neuen klassischen Neovaskularisation, oder • neue oder persistierende Leckage im FA, oder • neue Makulablutung, oder • vergangene Zeit von 12 Wochen seit der letzten Injektion. <p>In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurden keine Scheininjektionen verabreicht.</p> <p>Die Patienten wurden alle 4 Wochen zur Erfassung der Sicherheitsparameter und der bestkorrigierten Sehschärfe (<i>best corrected visual acuity</i>, BCVA) mittels des 4m <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> (ETDRS)-Protokolls untersucht. Die Lebensqualität (QoL) wurde anhand des NEI VFQ-25-Fragebogens erhoben. Zudem wurden regelmäßig optische Kohärenztomografien (OCT) und Fluoreszein-Angiographien (FA) erstellt.</p> <p>Nur ein Auge pro Patient wurde im Rahmen der Studie behandelt. Sollte das andere Auge (Nicht-Studienauge) eines Patienten zu Studienbeginn oder im Verlauf der Studien eine AMD-Behandlung benötigen, so konnte das Nicht-Studienauge eine von der FDA/ Health Canada zugelassene Therapie zur Behandlung der feuchten AMD erhalten. Obwohl das Nicht-Studienauge eine Behandlung erhalten konnte, wurde es nachträglich nicht als Studienauge angesehen. Teilnehmer, die eine Behandlung im Nicht-Studienauge erhielten, sollten in der Studie verbleiben. Die Sicherheitsparameter des Nicht-Studienauges wurden erhoben und systemische unerwünschte Ereignisse dokumentiert.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	<p>Primärer Studienendpunkt (Efficacy): Anteil der Patienten, bei denen ein Sehschärfeverlust von mehr als oder exakt 15</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Buchstaben auf der ETDRS-Tafel im Vergleich zum Ausgangswert (baseline) nach 52 Wochen verhindert wurde (Anteil von Patienten mit Visuserhalt nach 52 Wochen).</p> <p>Sekundäre Studienendpunkte (Efficacy):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der BCVA gemessen auf der ETDRS-Tafel in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (baseline), - Anteil von Patienten, die mindestens 15 Buchstaben auf der ETDRS- Tafel gewonnen haben in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (baseline), - Änderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert (baseline), - Änderung der CNV-Fläche in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (baseline). <p>Primärer Studienendpunkt und sekundäre Studienendpunkte wurden zusätzlich in Woche 96 analysiert. Diese Analysen wurden als bedeutendste Variablen zur Beurteilung des Andauerns der Wirksamkeit herangezogen.</p> <p>Explorative Endpunkte (Efficacy): Die Parameter der explorativen Wirksamkeitsanalyse umfassten unter anderem die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Änderung der mittels OCT gemessenen zentralen Retinadicke im Vergleich zum Ausgangswert. - Anteil an Patienten, bei denen innerhalb der ersten 12 Wochen in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) eine Wiederbehandlung erforderlich war. - Anteil an Patienten mit einem Verlust der Sehschärfe von mehr als 15 Buchstaben (BCVA-Wert von 15) im Vergleich zum Ausgangswert, welches einem „mittleren“ Visusverlust entspricht. - Anteil an Patienten mit einem Verlust der Sehschärfe von mehr als 30 Buchstaben („schwerer“ Visusverlust) im Vergleich zum Ausgangswert. - Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage. - Mittlere Änderung von Werten ausgewählter NEI VFQ-25-Subskalen. - Mittlere Änderung der Gesamtläsionsfläche und der im FA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gemessenen Fluoreszein-Leckage im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des größten linearen Durchmessers der Läsion im FA im Vergleich zum Ausgangswert. - Anteil an Patienten mit einer Sehschärfe von 20/40 oder besser. - Anteil an Patienten mit einer Sehschärfe von 20/200 oder schlechter. - Mittlere Anzahl verabreichter Dosen in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) der Behandlung. <p>Sicherheits- und Verträglichkeitsanalyse:</p> <p>Die Sicherheit und Verträglichkeit wurde mittels klinischer Laboranalysen, der Meldung unerwünschter Ereignisse (UE) und ophthalmologischer Untersuchungen erfasst. Anti-VEGF Trap-Antikörpertiter wurden bei allen Teilnehmern quartalsweise in der primären Studienphase (Woche 0-52) und halbjährlich in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) gemessen.</p> <p>Ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (<i>treatment-emergent adverse event</i>, TEAE) war definiert als ein Ereignis, welches vor Gabe der Studiendosis nicht bestand, aber nach Gabe der Studiendosis auftrat oder eines, das eine Exazerbation einer bestehenden Erkrankung darstellte. Bezüglich der Labordaten wurde ein behandlungsbedingter anomaler Laborwert (<i>treatment-emergent abnormal value</i>, TEAV) definiert als eine Abweichung, die vor der Gabe der ersten Dosis nicht bestand, aber nach Gabe der ersten Dosis auftrat, oder ein Ereignis, welches eine Exazerbation eines bereits bestehenden anomalen Laborwertes darstellte.</p> <p>Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt: Okulare TEAEs im Studienauge, okulare TEAEs im anderen Auge (Nicht-Studienauge) und nicht-okulare TEAEs.</p> <p>Die Parameter zur Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit umfassten folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil an Patienten mit intraokularer Entzündung, - Anteil an Patienten mit TEAEs (jedes UE und individuelle UEs), - Anteil an Patienten mit behandlungsbedingten unerwünschten okularen UEs (getrennt für Studienauge und Nicht-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienauge),</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil an Patienten mit behandlungsbedingten unerwünschten schwerwiegenden UEs, - Anteil an Patienten mit TEAVs bezüglich klinischer Laborparameter. <p>Zusätzlich zu den oben angegebenen Parametern wurde die Sicherheit und Verträglichkeit anhand von Messungen der Vitalparameter und körperlicher Untersuchungen erfasst.</p> <p>Audits</p> <p>Alle Unterlagen zu der vorliegenden Studie konnten einer Qualitätssicherungsprüfung durch Mitarbeiter der Fa. Regeneron, der amerikanischen FDA oder anderen regulatorischen Behörden mit ähnlicher Verantwortlichkeit unterzogen werden. In diesem Fall hatte der Prüfer auf Nachfrage zur Einsichtnahme, Vervielfältigung, Durchsicht und Prüfung Zugang zu sämtlichen Quelldokumenten, elektronischen Patientendokumentationsbögen (<i>electronic case report forms/eCRFs</i>), medizinischen Dokumenten, Korrespondenz und Einwilligungserklärungen, die sich auf die Patienten der Studie bezogen. Der Prüfarzt erklärte sich bereit, sämtliche sinnvollen, vom Sponsor benötigten oder aus der Prüfung resultierenden Schritte zur Bereinigung etwaiger Mängel in der Studiendokumentation und den eCRFs vorzunehmen. Weitere Dokumente im Rahmen der Qualitätssicherungsprüfung umfassten die IRB-Akten, die Dokumentation der Zertifizierungen und der Qualitätskontrollen für beteiligte Labore sowie studienrelevante Aufzeichnungen sämtlicher beteiligter pharmazeutischer Einrichtungen. Zudem waren die Archivierungsbedingungen der Studienmaterialien Teil der Prüfung.</p> <p>Vertreter der Fa. <i>Regeneron Pharmaceuticals, Inc.</i> duften die sämtlichen Abläufe der Studie oder der beteiligten Prozesse sowohl innerhalb als auch außerhalb des Zentrums überwachen, an dem der jeweilige Prüfarzt arbeitete.</p> <p>Das Monitoring an den Studienzentren</p> <p>Vor der Aufnahme des 1. Patienten sowie periodisch im Verlauf der Studie besuchte der Studienmonitor der Fa. <i>Regeneron</i> und/oder Studiendirektor sowie der medizinische Monitor und/oder dessen Beauftragter (z. B. Mitarbeiter eines klinischen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auftragsforschungsinstitutes) jedes Studienzentrum. Der Studienmonitor oder dessen Vertreter besuchten die Studienzentren zudem zu geeigneten Zeiten mit folgenden Zielen: 1) Prüfung der eCRFs auf Richtigkeit, 2) Prüfung der Quelldokumente auf Richtigkeit bezüglich der Übertragung der Originaldaten, und 3) Prüfung des Bestandes der Studienmedikation und der CRF. Die Aufzeichnungen zur Ausgabe der Studienmedikation wurden ebenfalls geprüft, und eine Kopie der entsprechenden Protokolle der Studienmedikationsausgabe wurde zur Rückgabe an die Fa. <i>Regeneron</i> eingesammelt.</p> <p>Originaldokumente und Studiendatenakten</p> <p>Die Originaldokumente mussten in den Studienakten des Prüfarztes verbleiben. Gemäß den Regulierungsbehörden mussten diese verfügbar sein, um die Richtigkeit der Studiendaten überprüfen zu können. Die Akte, welche die eCRFs und die Originaldokumente für einen Patienten enthielt, wurde als Studiendatenakte (Study Data File/SDF) dieses Patienten bezeichnet. Die Prüfung der Originaldokumente durch klinische Studienmonitore der Fa. <i>Regeneron</i> und Mitarbeitern der Qualitätssicherung oder deren Vertreter war ein wesentlicher Bestandteil im Rahmen der durchgeführten Monitoringvisiten in der vorliegenden Studie. Die eCRFs und Originaldokumente mussten zu jeder Zeit für eine Überprüfung durch autorisierte Vertreter der Fa. <i>Regeneron</i> und der FDA oder anderer regulatorischer Behörden verfügbar sein.</p> <p>Dokumentation mittels elektronischer Systeme</p> <p>Bei der Verwendung von Systemen zur elektronischen Fernübertragung der Prüfungsdaten oder lokaler elektronischer Studiendatenbearbeitungssysteme musste sich der Prüfarzt an die Standardarbeitsanweisungen (<i>Standard Operating Procedures/SOPs</i>) für die Verwendung des entsprechenden Systems halten, adäquate Sicherheitsmaßnahmen ergreifen, um den Zugriff auf das elektronische System und die elektronischen Aufzeichnungen einzuschränken, eine Liste der autorisierten Benutzer und eine Dokumentation verwalten, die bestätigte, dass autorisierte Benutzer in die Standardarbeitsanweisungen eingeführt worden waren. Wurde dem Prüfarzt ein</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>elektronisches Datenerfassungssystem (<i>Electronic Data Capture/EDC</i>) vom Sponsor zur Verfügung gestellt (anstatt einer Datenerfassung mittels Papier-CRFs), so ersetzen die Eingaberichtlinien des EDC die oben genannten Standardarbeitsanweisungen.</p> <p>Zertifizierung der Korrektheit der Daten</p> <p>Der Prüfarzt musste eine Erklärung unterschreiben, welche die Richtigkeit und den Inhalt der in den eCRFs dokumentierten Daten bestätigte. Dieses Zertifizierungsformular lag jedem CRF-Set bei. Das unterschriebene Formular wurde an den Sponsor zusammen mit dem finalen eCRF-Set für jeden Teilnehmer zurückgesendet.</p> <p>Zertifizierung der Labore</p> <p>Das klinische Labor bzw. die Labore wurden vor Beginn der Studie ausgewählt. Der Lebenslauf des Direktors eines jeweiligen Labors sowie aktuelle Zertifizierungen des Labors (z. B. <i>College of American Pathologists [AP]</i>, <i>Clinical Laboratory Improvement Amendments [CLIA]</i>) mussten <i>Regeneron</i> vom Prüfarzt und/oder dem Zentrallabor gegebenenfalls zur Verfügung gestellt werden. Zudem mussten dem Sponsor die Spannweiten der Normwerte der im Rahmen der vorliegenden Studie von jedem Labor durchgeführten Messungen angegeben werden.</p> <p>Training und Zertifizierungsverfahren</p> <p>Das EDC (<i>Electronic Data Capture</i>)-Systemtraining wurde von der Firma ClinPhone während des Prüfertreffens oder als Webtraining durchgeführt.</p> <p>Den Zugang zu diesem System erhielten die Prüfarzte erst, nachdem sie das Training erfolgreich absolviert und eine EDC-Zertifizierung erhalten hatten.</p> <p>Das EDC-System zeigte verblindete und unverblindete Seiten an. Die Zugangsrechte wurden den Anwendern am Studienzentrum abhängig von ihrer Rolle im Rahmen der Studie zugeteilt.</p> <p>Unverblindeter Studienkoordinator:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening und Aufnahme in das EDC ▪ Eingabe unverblindeter Daten in den elektronischen Patientenerhebungsbogen ▪ Bearbeitung von <i>Data Clarification Forms</i> (DCFs) für unverblindete Daten <p>Unverblindete Prüfarzte:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wie oben, zusätzlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prüfen des Postfachs auf Unterschriftenanforderungen ▪ Überprüfung von unverblindeten Seiten der elektronischen Patientenerhebungsbögen ▪ Annahme, Ablehnung und Überspringen von unverblindeten Seiten der elektronischen Patientenerhebungsbögen ▪ Speichern der Unterschrift <p>Die Studienzentren sollten die Patientendaten innerhalb von 48 Stunden nach den Patientensvisiten in die elektronischen Patientenerhebungsbögen eingeben.</p>
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>Es war geplant, etwa 1.200 Teilnehmer in die Studie zu rekrutieren, um eine Fallzahl von 300 Patienten pro Behandlungsarm zu erreichen.</p> <p>Unter der Annahme, dass bei 90 % der mit 0,5 mg Ranibizumab behandelten Patienten die Sehkraft erhalten bleibt (definiert als ein Verlust von weniger als 15 Buchstaben an Sehkraft nach Jahr 1 im Vergleich zum Ausgangswert), dass auch bei 90 % der mit VEGF Trap-Eye behandelten Teilnehmer die Sehkraft erhalten bleibt sowie bei Festlegung der Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 10 %, liefern 191 Patienten pro Behandlungsarm eine 90 %-ige Teststärke, um eine Nicht-Unterlegenheit mit einem alpha-Niveau von 0,049 aufzuzeigen (dies beinhaltet eine Adjustierung von 0,001 bei den IDMC [Independent Data Monitoring Committee]-Sicherheitserhebungen, 0,0001 für je 10 Erhebungen), womit ein alpha von 0,05 für die gesamte Studie erhalten bleibt.</p> <p>Unter der Annahme einer Abbruchrate von 30 % (aufgrund der Verfügbarkeit konkurrierender, zugelassener Therapien wurde von einer hohen Abbruchrate ausgegangen) ermöglichte die Rekrutierung von 300 Patienten pro Gruppe eine adäquate Teststärke zur Erreichung der Studienziele.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalysen</p> <p>Es existieren keine Interimsanalysen bei dieser Studie. Dennoch wurde ein externes</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unabhängiges Datenmonitoring-Komitee (IDMC) zur Beobachtung (Monitoring) der Studie einberufen.</p> <p>In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) erfolgte die Erstellung eines Studienreports zu den Ergebnissen der Wirksamkeit aus den Erstjahresdaten.</p> <p>Studienabbrecher</p> <p>In Übereinstimmung mit der aktuellen Revision der Deklaration von Helsinki und den aktuellen Lebensmittel- und Medikamentengesetzen in den USA, hatten die Studienteilnehmer das Recht, die Studie jederzeit aus jeglichem Grund abbrechen, ohne dass diese Entscheidung einen Einfluss auf die zukünftige medizinische Versorgung des Patienten durch den betreffenden Arzt oder die jeweilige Institution haben würde. Auch dem Prüfarzt sowie dem Sponsor war es gestattet, Teilnehmer aus der Studie auszuschließen, wie etwa im Fall einer zwischenzeitlich aufgetretenen Erkrankung, von UEs, Therapieversagen, Protokollverletzung oder anderen Gründen. Sollte ein Teilnehmer (oder dessen/deren rechtliche Vertretung) sich dazu entschließen, die Einwilligung zur Studienteilnahme zurückzuziehen, wurden alle Anstrengungen unternommen, die letzten Untersuchungen so gründlich wie möglich durchzuführen und im entsprechenden Patientendatenerhebungsbogen zu dokumentieren.</p> <p>Patienten konnten vom Prüfarzt oder Sponsor aus einem oder mehreren der folgenden Gründe von der Studie ausgeschlossen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei dem Patienten zeigten sich (gemäß den Kriterien) Anzeichen für ein Therapieversagen. • Entscheidung des Prüfarztes, dass für den Patienten eine andere Behandlung der AMD im Studienauge notwendig war. • Der Patient war nicht willens oder fähig, den Studienvisitenplan einzuhalten und die Untersuchungen mitzumachen. • Der Patient hielt sich nicht an das Studienprotokoll. • UE (die Entscheidung zur Abbrechung der Studie traf der Prüfarzt oder der Patient). Der Prüfarzt musste den Sponsor umgehend darüber in Kenntnis setzen, falls ein Teilnehmer aufgrund eines UEs ausschied.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Prüfarztes oder Sponsors, dass ein Studienabbruch aus medizinischen Gründen die beste Maßnahme für den Teilnehmer darstellte oder aufgrund einer administrativen Entscheidung aus anderem Anlass als dem Vorliegen eines UEs. • Wunsch des Patienten nach einem Studienabbruch aus einem anderen Grund als dem Vorliegen eines nicht vertretbaren UEs. • Lost to follow-up: Patient ohne Follow-up, definiert als mindestens 2 fehlgeschlagene Versuche, den Teilnehmer telefonisch zu erreichen, gefolgt von einem Einschreiben an die letzte bekannte Anschrift des Teilnehmers. Alle Versuche der Kontaktaufnahme mit dem Patienten mussten in den Basisdokumenten des Teilnehmers dokumentiert werden. • Entscheidung des Sponsors, die gesamte Studie zu beenden. <p>Alle unerwünschten Ereignisse, sowohl schwerwiegende als auch nicht schwerwiegende, die zum Studienabbruch (entweder auf Wunsch des Teilnehmers oder nach Entscheidung des Prüfarztes) des Patienten führten, mussten an die Abteilung Arzneimittelüberwachung der Fa. PPDI (PPD <i>Pharmacovigilance</i>) berichtet werden.</p> <p>Im Falle eines schwerwiegenden UEs musste dieser Bericht innerhalb von 24 Stunden an PPD Pharmacovigilance über die PPD Sicherheits-Hotline Nr. 800-201-8725 erfolgen, unabhängig davon, ob dieses UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation auftrat oder nicht. Das SUE-Formular (anfängliches oder im Rahmen der Verlaufskontrolle) musste an die Nummer 888-488-9697 gefaxt werden.</p> <p>Im Falle eines nicht schwerwiegenden UEs sollte dieses dem Medical Monitor von PPD innerhalb eines angemessenen Zeitraums berichtet werden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Erzeugung der Randomisierungssequenz</p> <p>Die Zuweisung in die 4 Behandlungsarme und die betreffenden Behandlungsregimes erfolgte gemäß eines zentralen Randomisierungsschemas mit einer balancierten Zuweisung (1:1:1:1) und einer festen Blockgröße.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl pro Studienzentrum war eine Stratifikation nach Studienzentrum nicht sinnvoll.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zentrale Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 mit balancierter Zuteilung. Aufgrund des kleinen Verhältnisses von Teilnehmern zu Studienzentren war eine Stratifikation der Randomisierung nach Studienzentrum nicht durchführbar.
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	Die zufällige Zuteilung der Patienten auf die Studiengruppen erfolgte zentralisiert mittels des Interaktiven Sprachdialogsystems (<i>Interactive Voice Response System, IVRS</i>).
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?	<p>Randomisierungsablauf für einen Patienten</p> <p>Nach der Feststellung der Eignung eines Kandidaten zur Studienteilnahme rief der unverblindete Prüfarzt oder der unverblindete Beauftragte das IVRS zur Randomisierung des Teilnehmers in einen der Behandlungsarme an.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach dem passwortgeschützten Login der entsprechenden verantwortlichen Person in das online TriaLine[®]-System wurde die Option „Patienten Aktivität“ ausgewählt. • Eingabe der 9-stelligen Patientennummer und des Patientengeburtsdatums. • Eingabe des Tages als 2-stellige Zahl, gefolgt von einer 2-stelligen Monatsangabe und einer 4-stelligen Jahresangabe (z. B. 5. Juni 1970 als 05 06 1970). • TriaLine[®] sagte an, dass der Patienten gescreent worden ist. • Auswahl der Option “Randomisierung dieses Patienten”. • TriaLine[®] sagte die Randomisierungsnummer des Patienten an. • TriaLine[®] sagte das Datum an, an dem sich der Patient zum Erhalt der 1. Studienmedikation wieder einfinden sollte. • Eine Bestätigung erfolgte kurze Zeit später. <p>Nach der Randomisierung über das IVRS bestätigte dieses den ausreichenden Medikamentenvorrat, um allen randomisierten Teilnehmer am entsprechenden Studienzentrum die entsprechende Behandlung zu gewährleisten. Bei Bedarf erfolgte die Anfrage nach einer Aufstockung der Vorräte.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Verblindung <i>Verblindet waren</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer bzw. Patienten, • Betreuer, • Prüfarzt, • Begutachter der Ergebnisse. <p>Ein unverblindeter Arzt verabreichte die Studienmedikation oder die Scheininjektion. Diese Person war gegenüber der Zuteilung der Studienmedikation entblindet und durfte im Verlauf der Studie außer hinsichtlich des Erhalts, der Nachverfolgung, der Vorbereitung, Entsorgung und Verabreichung der Studienmedikation sowie der Bewertung der Sicherheit 30 und 60 Minuten nach der intravitrealen Injektion nicht eingebunden sein.</p> <p>Einem anderen verblindeten Arzt wurden die folgenden Aufgaben zugeteilt: 1) Bewertung der UEs und 2) Beaufsichtigung der verblindeten Bewertung der Wirksamkeit. Es wurden alle Anstrengungen unternommen, sicher zu stellen, dass das gesamte weitere Studienpersonal bzgl. der Zuteilung der Studienmedikation verblindet war, um eine unbefangene Beurteilung der Sehschärfe, der Sicherheit und der zusätzlichen Studienparameter zu gewährleisten.</p> <p>Verblindung in der explorativen Studienphase (Woche 52-96)</p> <p>Während der Studiendauer wurden alle zur Verfügung stehenden Maßnahmen zur Wahrung der Verblindung innerhalb der Studie ergriffen. Es bestand eine strikte Verteilung der Verantwortlichkeiten zwischen verblindetem und nichtverblindetem Personal, sowohl an den Studienzentren als auch beim Sponsor (siehe Abschnitt 3.3.3.1 der CSRs; Sequenz 0000 und 0001, Modul 5.3.5.1, VGFT-OD-0605 [VIEW 1] sowie Abschnitt 3.3.3.1 und 311523 [VIEW 2], Abschnitt 3.3.3.1).</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die gesamte VEGF Trap-Eye Studien- und Scheinmedikationen wurde identisch verpackt und identisch etikettiert, mit Ausnahme der Kit-Nummer. Die Vergleichsmedikation (Komparator) wurde in der kommerziellen Verpackung bereitgestellt und gegebenenfalls mit Etiketten in der Landessprache überklebt.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Studienpopulationen für die Analyse</p> <p>Der Gesamtdatensatz (<i>full analysis set</i>, FAS) umfasste alle randomisierten Patienten, die irgendeine Studienmedikation erhalten hatten und mindestens eine Nachfolgeuntersuchung nach dem Ausgangswert aufwiesen.</p> <p>Für die Analyse der Daten aus der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurde keine <i>per protocol set</i> (PPS) definiert.</p> <p>Der Datensatz der gemäß Protokoll behandelten Patienten (<i>per protocol set</i>, PPS) umfasste alle Teilnehmern des FAS, die mindestens 9 Injektionen der Studienmedikation oder Scheininjektionen erhalten und an mindestens 9 geplanten Visiten in der primären Studienphase (Woche 0-52) teilgenommen hatten, außer den aufgrund von schwerwiegenden Protokollverletzungen ausgeschlossenen Patienten. Eine schwere Protokollverletzung war definiert als ein Verhalten, das die Interpretation der Studienergebnisse beeinflusste (z. B. Verpassen zweier aufeinanderfolgender Visiten). Das PPS schloss zudem Teilnehmer mit einem Therapieversagen zu irgendeinem Zeitpunkt in der primären Studienphase (Woche 0-52) ein.</p> <p>Der Datensatz zur Sicherheit (<i>safety set</i>, SA) schloss alle Studienteilnehmer ein, die irgendeine Studienmedikation erhalten hatten. Die Sicherheitsanalysen wurden mit allen Patienten wie behandelt durchgeführt.</p> <p>Analysierte Studienendpunkte</p> <p>Primärer Endpunkt: Anteil an Patienten ohne einen Verlust der Sehschärfe von 15 Buchstaben oder mehr auf der ETDRS-Tafel in Woche 52.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Die sekundären Parameter zur Analyse waren die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittlere Änderung der mittels ETDRS-Buchstabenwerte gemessenen bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. ○ Anteil an Patienten mit einem Gewinn an Sehschärfe von mindestens 15 Buchstaben in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. ○ Mittlere Änderung des NEI VFQ-25-Gesamtwertes in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. ○ Mittlere Änderung der CNV-Fläche in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Der primäre und die sekundären Studienendpunkte der Analyse wurden zusätzlich in Woche 96 analysiert (explorative Endpunkte).</p> <p>Statistische Methoden</p> <p>Primärer Endpunkt: Die Hauptanalyse erfolgte anhand der PPS Population und beinhaltete eine bedingte Abfolge statistischer Untersuchungen auf Nicht-Unterlegenheit von VEGF Trap-Eye versus 0,5 mg Ranibizumab. Die Grenze für die Nicht-Unterlegenheit war auf 10% angesetzt. Die Methodik beinhaltete eine bedingte Abfolge von Berechnungen des 95,1 % Konfidenzintervalls (entsprechend einer α-Adjustierung von 0,1 % für die IDMC-Sicherheitserhebung) bezüglich der Differenz zwischen den Anteilen an Patienten mit einer stabilen Sehschärfe aus dem mit 0,5 mg Ranibizumab behandelten Studienarm und den Anteilen an Patienten mit einer stabilen Sehschärfe aus jedem der mit VEGF Trap-Eye behandelten Studienarme. Die bedingte Abfolge umfasste die Studienarme 2Q4, 0,5Q4 und dann 2Q8. VEGF Trap-Eye wurde als nicht unterlegen bezeichnet, falls das Konfidenzintervall der Differenz vollständig unter 10% lag, wobei eine positive Differenz Ranibizumab befürworten würde. Diese Analysen wurden anhand des PPS vorgenommen.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Falls sich alle drei VEGF Trap-Eye-Studienarme gegenüber Ranibizumab im primären Endpunkt als nicht unterlegen herausstellten, so wurden zusätzliche Vergleiche dieser nicht unterlegenen VEGF Trap-Eye-Studienarme mit Ranibizumab bezüglich der sekundären Endpunkte vorgenommen. Jede sekundäre Analyse untersuchte VEGF Trap-Eye auf Überlegenheit gegenüber Ranibizumab. Zur Untersuchung auf Multiplizität wurden die sekundären Analysen in eine bedingte Abfolge von Hypothesentests eingeordnet. Diese sekundären Analysen wurden anhand des FAS vorgenommen und folgten dem <i>intent to treat</i> (ITT)-Prinzip. Die Analyse von Verhältnissen wurde mittels Fisher's Exaktttest für paarweise Vergleiche der Studienarme 2Q4, 0,5Q4 sowie 2Q8 mit RQ4 durchgeführt. Die Analyse kontinuierlicher Variablen erfolgte mithilfe einer Kovarianzanalyse mit einem Haupteffektmodell basierend auf den</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Baselinewerten als Kovariaten und der jeweiligen Behandlung als Faktor; Interaktionsterms wurden mit paarweisen Vergleichen untersucht.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Daten wurden nach folgenden Subgruppen stratifiziert:</p> <p>bzgl. der Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: <65 J., ≥65 bis <75 J., ≥75 J • Ethnie: Weiß, Schwarz, Afroamerikanisch, Asiatisch, Amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder mit anderem pazifischen Inselhintergrund, nicht angegeben, multipel • Ethnische Zugehörigkeit: Nicht-Hispanoamerikaner oder Lateinamerikaner, Hispanoamerikaner oder Lateinamerikaner • Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance): >80 ml/min (normal), >50-80 ml/min (leichtgradig eingeschränkt), >30-50 ml/min (mittelmäßig eingeschränkt), ≤30 ml/min oder dialysepflichtig (hochgradig eingeschränkt) • Leberfunktionsstörung in der medizinischen Anamnese: Ja, Nein • Ausgangswert der Sehschärfe: Besser als 20/100 (≥50 Buchstaben), zwischen 20/100 und 20/200 (≥35 bis <50 Buchstaben), schlechter als 20/200 (<35 Buchstaben) • Läsionsgröße: >10,16 mm², ≤10,16 mm² (äquivalent zu 4 Papillenflächen [<i>disk areas</i>, DAs], 1 DA entspricht dabei 2,54 mm²) • Läsionstyp: Vorwiegend klassisch, minimal klassisch, okkult • Positiver Anti-Drug-Antikörper (ADA)-Status: Nicht-Medikamenten induziert, persistierend, transient <p>bzgl. der Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: <65 J., ≥65 bis <75 J., ≥75 J • Ethnie: Weiß, Schwarz oder Afroamerikanisch, Asiatisch, Amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder mit anderem pazifischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Inselhintergrund, nicht angegeben, multipel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ethnische Zugehörigkeit: Nicht-Hispanoamerikaner oder Lateinamerikaner, Hispanoamerikaner oder Lateinamerikaner • Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance): >80 mL/min (normal), >50-80 mL/min (leichtgradig eingeschränkt), >30-50 mL/min (mittelmäßig eingeschränkt), ≤30 mL/min oder dialysepflichtig (hochgradig eingeschränkt) • Leberfunktionsstörung in der medizinischen Anamnese: Ja, Nein • Diabetes mellitus in der medizinischen Anamnese: Ja, Nein • Katarakt (grauer Star) in der medizinischen Anamnese: Ja, Nein • Hypertonie in der medizinischen Anamnese: Ja, Nein • Schlaganfall in der medizinischen Anamnese: Ja, Nein • Myokardinfarkt in der medizinischen Anamnese: Ja, Nein • Proteinurie in der medizinischen Anamnese: Ja, Nein • Positiver Anti-Drug-Antikörper (ADA)-Status: Nicht-Medikamenten induziert, persistierend, transient <p>Bei den Safety-Subgruppen gab es 7 Gruppen, die wegen zu geringer Patientenzahlen keine sinnvollen Vergleiche zuließen; diese Subgruppen waren</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <65 J., 2) Ethnie (jegliche nicht-weiße Subgruppe), 3) Ethnische Zugehörigkeit (Hispanoamerikaner oder Lateinamerikaner), 4) Nierenfunktion (hochgradige Einschränkung), 5) Leberfunktionsstörung in der Anamnese 6) Proteinurie (Ja) und 7) Katarakt (Nein).
-	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	Insgesamt wurden 2.063 Patienten für den Einschluss in die Studie gescreent, wovon 1.217 Patienten schließlich randomisiert und auch behandelt wurden. Die Mehrheit der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Patienten, die nicht randomisiert wurden, waren Screeningversager (605 von 846).</p> <p>Primäre Studienphase (Woche 0-52):</p> <p>a) Studienteilnehmer randomisiert pro Behandlungsgruppe:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm: N=304 Pat., 100 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (2Q4) 2. Studienarm: N=304 Pat., 100 % 0,5 mg VEGF Trap-Eye (0,5Q4) 3. Studienarm: N=303 Pat., 100 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (2Q8), 4. Studienarm: N=306 Pat., 100 %, aktive Kontrolle, 0,5 mg Ranibizumab (RQ4) <p>b) Tatsächlicher Erhalt der geplanten Behandlung/Intervention (Safety-Population):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm: N=304 Pat., 100 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (2Q4), 2. Studienarm: N=304 Pat., 100 % 0,5 mg VEGF Trap-Eye (0,5Q4), 3. Studienarm: N=303 Pat., 100 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (2Q8), 4. Studienarm: N=304 Pat., 99,3 %, aktive Kontrolle, 0,5 mg Ranibizumab (RQ4); <p>c) Berücksichtigt in Analyse des primären Endpunktes (Anteil an Patienten [PPS] mit Visuserhalt an Woche 52):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm: N=285 Pat., 93,8 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (2Q4), 2. Studienarm: N=270 Pat., 88,8 % 0,5 mg VEGF Trap-Eye (0,5Q4), 3. Studienarm: N=265 Pat., 87,5 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (2Q8), 4. Studienarm: N=269 Pat., 87,9 %, aktive Kontrolle, 0,5 mg Ranibizumab (RQ4); <p>Explorative Studienphase (Woche 52-96): Anmerkung: In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) erfolgte keine Datenanalyse anhand des PPS.</p> <p>a) Studienteilnehmer pro Behandlungsgruppe, welche die Studie in der explorativen Studienphase fortsetzten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm: N=290 Pat., 95,4 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen), 2. Studienarm: N=275 Pat., 90,5 % 0,5 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Studienarm: N=274 Pat., 90,4 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen),</p> <p>4. Studienarm: N=281 Pat., 91,8 %, aktive Kontrolle, 0,5 mg Ranibizumab (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen);</p> <p>b) Tatsächlicher Erhalt der geplanten Behandlung/Intervention (Safety-Population):</p> <p>1. Studienarm: N=290 Pat., 95,4 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen),</p> <p>2. Studienarm: N=276 Pat., 90,8 % 0,5 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen),</p> <p>3. Studienarm: N=274 Pat., 90,4 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen),</p> <p>4. Studienarm: N=280 Pat., 91,5 %, aktive Kontrolle, 0,5 mg Ranibizumab (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen);</p> <p>c) Berücksichtigt in Analyse des primären Zielkriteriums:</p> <p>1. Studienarm: N=283 Pat., 93,1 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen),</p> <p>2. Studienarm: N=271 Pat., 90,0 % 0,5 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen),</p> <p>3. Studienarm: N=275 Pat., 91,4 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen),</p> <p>4. Studienarm: N=273 Pat., 89,8 %, aktive Kontrolle, 0,5 mg Ranibizumab (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen).</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Wesentliche Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Studie innerhalb der primären Studienphase (Woche 0-52) (alle randomisierten Patienten)</p> <p>Alle Patienten:</p> <p>Woche 0-52 abgeschlossen Ja: N=1.130 (92,9 %); Nein: N=87 (7,1%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 16x (1,3%) unerwünschte Ereignisse, - 13x (1,1%) Tod, - 30x (2,5%) Patientenwunsch, - 7x (0,6%) Protokollverletzung, - 11x (0,9%) Lost to follow-up, - 4x (0,3%) Therapieversagen, - 6x (0,5%) anderer Grund.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2,0 mg VEGF Trap-Eye (2Q4): Woche 0-52 abgeschlossen Ja: N=293 (96,4%); Nein: N=11 (3,6%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3x (1,0%) unerwünschte Ereignisse, - 1x (0,3%) Tod, - 5x (1,6%) Patientenwunsch, - 0x (0,0%) Protokollverletzung, - 2x (0,7%) Lost to follow-up, - 0x (0,0%) Therapieversagen, - 0x (0,0%) anderer Grund. <p>0,5 mg VEGF Trap-Eye (0,5Q4): Woche 0-52 abgeschlossen Ja: N=277 (91,1 %); Nein: N= 27 (8,9 %) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5x (1,6%) unerwünschte Ereignisse, - 2x (0,7%) Tod, - 7x (2,3%) Patientenwunsch, - 3x (1,0%) Protokollverletzung, - 4x (1,3%) Lost to follow-up, - 2x (0,7%) Therapieversagen, - 4x (1,3%) anderer Grund. <p>2,0 mg VEGF Trap-Eye (2Q8): Woche 0-52 abgeschlossen Ja: N=276 (91,1%); Nein: N=27 (8,9%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4x (1,3%) unerwünschte Ereignisse, - 7x (2,3%) Tod, - 8x (2,6%) Patientenwunsch, - 1x (0,3%) Protokollverletzung, - 4x (1,3%) Lost to follow-up, - 2x (0,7%) Therapieversagen, - 1x (0,3%) anderer Grund. <p>0,5 mg Ranibizumab (RQ4), aktive Kontrolle: Woche 0-52 abgeschlossen Ja: N=284 (92,8%); Nein: N=22 (7,2%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4x (1,3%) unerwünschte Ereignisse, - 3x (1,0%) Tod, - 10x (3,3%) Patientenwunsch, - 3x (1,0%) Protokollverletzung, - 1x (0,3%) Lost to follow-up, - 0x (0,0%) Therapieversagen, - 1x (0,3%) anderer Grund. <p>Wesentliche Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Studie zwischen Woche 52 und 96 (explorative Studienphase)</p> <p>Alle Patienten:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Woche 96 abgeschlossen Ja: N=1.038 (85,3%); Nein: N=179 (14,7%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 38x (3,1%) unerwünschte Ereignisse, - 32x (2,6%) Tod, - 60x (4,9%) Patientenwunsch, - 8x (0,7%) Protokollverletzung, - 22x (1,8%) Lost to follow-up, - 6x (0,5%) Therapieversagen, - 13x (1,1%) anderer Grund. <p>2,0 mg VEGF Trap-Eye (2Q4):</p> <p>Woche 96 abgeschlossen Ja: N=273 (89,8%); Nein: N=31 (10,2%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5x (1,6%) unerwünschte Ereignisse, - 6x (2,0%) Tod, - 13x (4,3%) Patientenwunsch, - 1x (0,3%) Protokollverletzung, - 4x (1,3%) Lost to follow-up, - 0x (0,0%) Therapieversagen, - 2x (0,7%) anderer Grund. <p>0,5 mg VEGF Trap-Eye (0,5Q4):</p> <p>Woche 96 abgeschlossen Ja: N=257 (84,5%); Nein: N=47 (15,5%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9x (3,0%) unerwünschte Ereignisse, - 8x (2,6%) Tod, - 14x (4,6%) Patientenwunsch, - 3x (1,0%) Protokollverletzung, - 5x (1,6%) Lost to follow-up, - 3x (1,0%) Therapieversagen, - 5x (1,6%) anderer Grund. <p>2,0 mg VEGF Trap-Eye (2Q8):</p> <p>Woche 96 abgeschlossen Ja: N= 249 (82,2%); Nein: N= 54 (17,8%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12x (4,0%) unerwünschte Ereignisse, - 10x (3,3%) Tod, - 17x (5,6%) Patientenwunsch, - 1x (0,3%) Protokollverletzung, - 9x (3,0%) Lost to follow-up, - 2x (0,7%) Therapieversagen, - 3x (1,0%) anderer Grund. <p>0,5 mg Ranibizumab (RQ4), aktive Kontrolle:</p> <p>Woche 96 abgeschlossen Ja: N=259 (84,6%); Nein: N=47 (15,4%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12x (3,9%) unerwünschte Ereignisse,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - 8x (2,6%) Tod, - 16x (5,2%) Patientenwunsch, - 3x (1,0%) Protokollverletzung, - 4x (1,3%) Lost to follow-up, - 1x (0,3%) Therapieversagen, - 3x (1,0%) 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"> ▪ Erster Patient, erste Visite: 31.07.2007 ▪ Letzter Patient, letzte Visite: 22.07.2011 ▪ Ende der Studie: 22.07.2011 <p>Der Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten umfasste die Zeit vom 02. August 2007 (1. Patient mit erster Dosis) bis zum 14. September 2010 (letzte Visite des letzten Patienten bzgl. des primären Endpunkts) in der primären Studienphase (Woche 0-52). Der Studie ging eine 21-tägige Screeningperiode voraus, gefolgt von klinischen Visiten und intravitrealen Injektionen der Studien- bzw. Scheinmedikation alle 4 Wochen über 52 Wochen (insgesamt 16 Visiten) während der primären Studienphase (Woche 0-52). In der explorativen Studienphase bis Woche 96 erfolgten die klinischen Visiten alle 4 Wochen. Die intravitrealen Injektionen der Studienmedikation erfolgten mindestens alle 12 Wochen, aber höchstens alle 4 Wochen.</p> <p>Nachbeobachtungszeit</p> <p>Nach jeder Visite erfolgte nach 3 Tagen ein Telefonanruf bei den an der Studie teilnehmenden Patienten um sicherzustellen, dass keine Anzeichen oder Symptome einer Netzhautablösung, einer Endophthalmitis oder anderer AEs aufgetreten sind. Die Anrufe nach den Injektionen erfolgten im Fall aller Patienten unabhängig davon, ob Sie eine Injektion erhalten hatten oder nicht.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die vorgegebenen Studienendpunkte wurden gemäß Studienprotokoll nach 52 Wochen (primäre Studienphase) und 96 Wochen (explorative Studienphase) ausgewertet. Demnach wurde die Studie entsprechend der geplanten und vorgegebenen Studiendauer beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Flow-Chart Patientenfluss zu VEGF Trap-Eye Zulassungsstudie VIEW 1 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2009 (Protocol VGFT-OD-0605).

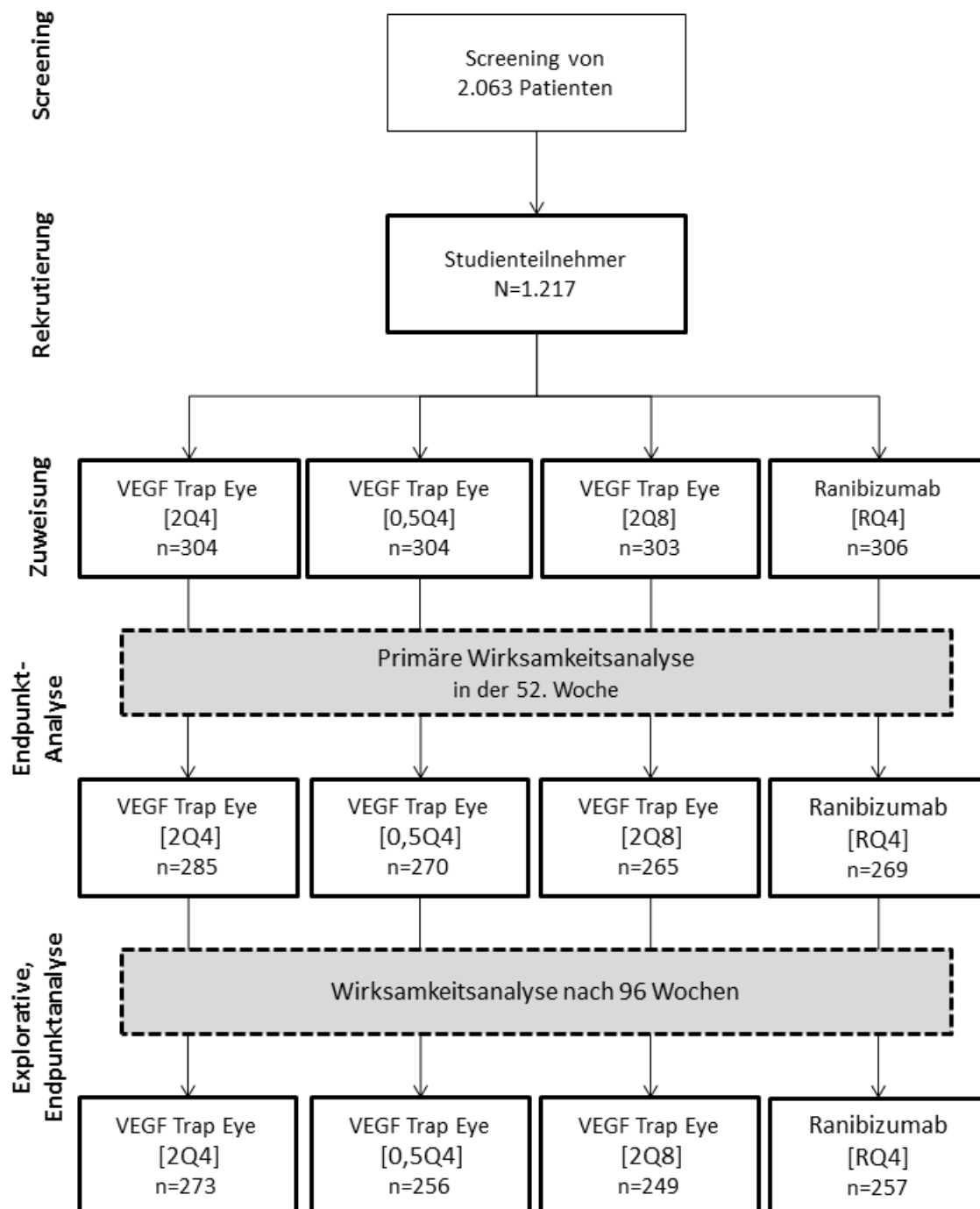


Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die VEGF Trap-Eye Zulassungsstudie VIEW 2 <Bayer HealthCare, 2010 (Final Consolidated Clinical Protocol No. 311523)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der vorliegenden Studie war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von VEGF Trap-Eye in den Dosisregimes 0,5 mg sowie 2,0 mg VEGF Trap-Eye, jeweils verabreicht alle 4 Wochen und 2 mg VEGF Trap-Eye in 8-wöchigen Intervallen gegenüber einer Dosis von 0,5 mg Ranibizumab, verabreicht alle 4 Wochen, hinsichtlich der Prävention eines Visusverlusts nach 52 Wochen.</p> <p>Der potentielle Nutzen einer Kriterienbasierten Dosierung zur Erhaltung der Sehkraft wurde in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) untersucht. Die einzuschließenden Studienteilnehmer mussten einen mit neovaskulärer AMD assoziierten und diagnostizierten Verlust der Sehkraft aufweisen.</p> <p>Hypothese</p> <p>Die Primärhypothese besagt, dass der Anteil an mit VEGF Trap-Eye behandelten Patienten mit einem stabilen oder verbesserten BCVA (<15 Buchstaben Verlust) vergleichbar mit dem Anteil an mit Ranibizumab behandelten Patienten und einem stabilen oder verbesserten BCVA ist, und damit die Nicht-Unterlegenheit belegt.</p> <p>Primäres Studienziel</p> <p>Beurteilung der Wirksamkeit intravitrealer (IVT) Injektionen von VEGF Trap-Eye im Vergleich zu Ranibizumab in einem Nicht-Unterlegenheitsmodell zur Prävention eines mittleren Visusverlust bei Patienten, die an jeglichen Unterformen einer neovaskulären AMD erkrankt sind.</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit wiederholter IVT-Injektionen von VEGF Trap-Eye bei Patienten mit jeglichen Subtypen einer neovaskulären AMD über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren. • Beurteilung der Wirksamkeit wiederholter IVT-Injektionen von VEGF Trap-Eye bezüglich der mit der Sehkraft assoziierten Lebensqualität (<i>Quality of</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Live</i>, QoL), gemessen mittels NEI VFQ-25-Fragebogen, bei Patienten mit jeglichen Subtypen einer neovaskulären AMD.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der systemischen Exposition gegenüber der Studienmedikation in einer Subgruppe von Patienten aus selektierten PK (Pharmako-Kinetik) Zentren. <p>Die Erhebung des primären Endpunktes fand in Woche 52 statt.</p> <p>ClinicalTrials.gov-Identifizierungsnummer: NCT00637377.</p> <p>EudraCT Nr.: 2007-00583-25</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase III-Studie</p> <p>Die klinische VIEW 2-Studie No. 311523 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und aktiv-kontrollierte klinische Phase III-Studie.</p> <p>Randomisierung 1:1:1:1</p> <p>Die in vier Gruppen 1:1:1:1 randomisierten Patienten erhielten intravitreale Injektionen in ein „Studienauge“ gemäß dem folgenden Dosisregime:</p> <p>Primäre Studienphase (Woche 0-52)</p> <p>Anmerkung: Gemäß der Studienprotokolle sind die beiden Arme 1+2 vertauscht: VIEW 1: 1. Arm 2Q4, 2. Arm 0,5Q4, VIEW 2: 1. Arm 0,5Q4, 2. Arm 2Q4.</p> <p>1. Studienarm: 0,5 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) verabreicht alle 4 Wochen (0,5Q4),</p> <p>2. Studienarm: 2 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) verabreicht alle 4 Wochen (2Q4),</p> <p>3. Studienarm: 2 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) verabreicht alle 8 Wochen (2Q8),</p> <p>4. Studienarm: aktive Kontrolle 0,5 mg Ranibizumab (Lucentis™, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) verabreicht alle 4 Wochen (RQ4);</p> <p>Dem Studienarm 2Q8 zugewiesene Patienten erhielten innerhalb der ersten 52 Wochen des Studienverlaufs die 2 mg-Injektionen alle 4</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wochen bis zu Woche 8 und dann je eine Scheininjektion zu den Interimsvisiten im 4-wöchigen Abstand (an denen die Studienmedikation nicht verabreicht wurde).</p> <p>In Woche 52 und während der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurden keine Scheininjektionen verabreicht.</p> <p>Explorative Studienphase (Woche 52-96)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm: 2,0 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) verabreicht mindestens alle 12 Wochen aber nicht häufiger als alle 4 Wochen, 2. Studienarm: 0,5 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) verabreicht mindestens alle 12 Wochen aber nicht häufiger als alle 4 Wochen, 3. Studienarm: 2,0 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) verabreicht mindestens alle 12 Wochen aber nicht häufiger als alle 4 Wochen, 4. Studienarm: aktive Kontrolle 0,5 mg Ranibizumab (Lucentis™, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) verabreicht mindestens alle 12 Wochen aber nicht häufiger als alle 4 Wochen; <p>In der explorativen Studienphase wurden die Teilnehmer alle 4 Wochen untersucht und erhielten mindestens alle 12 Wochen eine IVT-Injektion. In dieser Zeit konnten die Injektionen alle 4 Wochen verabreicht werden, aber nicht häufiger als alle 12 Wochen entsprechend der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme der zentralen Retinadicke von $\geq 100 \mu\text{m}$ in Vergleich zur geringsten zuvor im OCT gemessenen Dicke, oder • Verlust von ≥ 5 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zum besten zuvor gemessenen Wert, zusammen mit einer im OCT gemessenen, rezidivierenden Flüssigkeitsansammlung, oder • neue oder persistierende, im OCT gemessene Flüssigkeitsansammlung, oder • Beginn einer neuen klassischen Neovaskularisation, oder • neue oder persistierende Leckage im FA, oder • neue Makulablutung, oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • vergangene Zeit von 12 Wochen seit der letzten Injektion.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen</p> <p>Alle Protokolländerungen mussten vom hauptverantwortlichen Prüfarzt unterschrieben und mit Datum versehen werden, bevor sie am jeweiligen Studienzentrum in Kraft traten.</p> <p>Änderungen im Studienablauf oder den geplanten Analysen</p> <p>Bis zum Datenbankschluss (<i>data base lock</i>) für die Analyse der 1-Jahresdaten waren insgesamt 11 Änderungen (3x globale Änderungen sowie 8x lokale Änderungen) des ursprünglichen Studienprotokolls vom 01. Oktober 2007 vorgenommen worden (das Studienprotokoll ist zusammen mit dessen Änderungen im Appendix 1.1 des klinischen Studienberichts aufgeführt).</p> <p>Keine der Änderungen erfolgte aufgrund einer Empfehlung des IDMC (<i>Independent Data Monitoring Committee</i>).</p> <p>Die meisten Protokolländerungen auf Wunsch von von Gesundheitsbehörden oder um die vorliegende VIEW 2-Studie mit der in Nordamerika durchgeführten VIEW 1-Studie in Einklang zu bringen (Regeneron-Protokoll VGFT-OD-0605).</p> <p>Die wesentlichen Änderungen waren Teil einer globalen Protokolländerung und bezogen sich auf eine detaillierte Beschreibung der Empfehlungen für ein Vorenthalten einer IVT-Dosis oder für einen Abbruch der Behandlung mit Ranibizumab entsprechend der Fachinformation von Lucentis®; es wurde empfohlen, letzteres auch für die IVT-Injektionen von VEGF Trap-Eye in Erwägung zu ziehen. Ferner wurde die Verlaufskontrollphase zur Erfassung der Sicherheitsparameter von 4 Wochen auf 8 Wochen ausgedehnt, um auch späte Effekte zu erfassen. Eine weitere wichtige Änderung betraf die Einführung einer ENT (<i>Ears, Nose and Throat</i>)-Unterstudie, die als erweitertes Monitoring unerwünschter Ereignisse (UEs) für potentielle nasomukosale Änderungen angedacht war.</p> <p>Globale Protokolländerungen</p> <p>Protokolländerung Nr. 3 vom 25. Januar 2008 trat vor dem Beginn der randomisierten Behandlung irgendeines Teilnehmers in Kraft</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und beinhaltete die folgenden Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktualisierung der administrativen Struktur der Studie. ▪ Klarstellung der Wiederbehandlungskriterien in der explorativen Studienphase (Woche 0-52). ▪ Klarstellung und Präzisierung der Ausschlusskriterien Nr. 3, 16 und 35 (zuvor Nr. 36). Streichung des Ausschlusskriteriums Nr. 17 (vorhergehende Lasertherapie gegen Glaukom im Studienauge). ▪ Präzisierung: Der Ausschluss von Studienteilnehmern, die als Therapieversager bewertet wurden, war optional. ▪ Präzisierung der Visiten mit Messungen des Verhältnisses zwischen Exkavations- und Papillenfläche: Die Bestimmung des Verhältnisses zwischen Exkavations- und Papillenfläche war im Studienprotokoll nicht ausdrücklich formuliert. ▪ Aktualisierung und Korrektur einiger Beschreibungen zu den Visiten. ▪ Entfernung des irreführenden Verweises in der Beschreibung von Visite 26 bzgl. der Visite nach Beendigung der Einnahme der Studienmedikation, da im Rahmen der Visite 26 eine optionale Injektion zulässig war. ▪ Verminderung der Anzahl an EKG-Messungen im Rahmen der Studie von 9 auf 4. ▪ Einführung einer flexibleren Zeiteinteilung zur Entnahme von DNA-Blutproben (ursprünglich zu Studienbeginn durchzuführen, aktuell nun bis zu Visite 6). ▪ Aktualisierung von Aspekten zur Pharmakovigilanz bezüglich einer veränderten Berichterstattung über SUEs und gemäß regulatorischer Anforderungen. ▪ Aktualisierung von Informationen zu den Laborauswertungen bezüglich des Transfers und der Konsistenz der Daten im Rahmen des Studienprotokolls. ▪ Aktualisierung der Liste von im Rahmen der Studie verwendeten elektronischen Systemen. ▪ Klarstellung der Instruktionen für die Messungen des Augeninnendrucks vor und nach den Injektionen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klarstellung der NYHA-Klassifikationen. ▪ Gesundheitsfragebogen EQ-5D: Ersetzung der US-amerikanischen Version gegen die Version für Großbritannien. ▪ Redaktionelle Änderungen. <p>Protokolländerung Nr. 7 vom 12. November 2008</p> <p>Protokolländerung Nr. 7 vom 12. November 2008 trat in Kraft, nachdem 117 Teilnehmer die randomisierter Behandlung begonnen hatten und beinhaltete die folgenden Revisionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klarstellung der Tatsache, dass ein Teilnehmer nur einmal randomisiert werden konnte. ▪ Präzisierung der Kriterien für den Abbruch oder das Vorenthalten der Behandlung mit Ranibizumab entsprechend der Fachinformation von Lucentis®. (Bei dieser Revision handelte es sich um eine Anfrage der <i>Swedish Medical Products Agency</i> [MPA]). ▪ Einführung einer 8-wöchigen Verlaufskontrollphase für Sicherheitsparameter und Streichung der Option einer VEGF Trap-Eye-Injektion in Woche 96. (Bei dieser Revision handelte es sich um eine Anfrage der <i>Swedish Medical Products Agency</i> [MPA]). ▪ Einführung einer Unterstudie mit nasomukosaler Untersuchung. (Bei dieser Revision handelte es sich um eine Anfrage der <i>Swedish Medical Products Agency</i> [MPA]). Sie basierte auf einem histopathologischen Befund aus einer 8-wöchigen toxikologischen Studie an Affen, im Zuge derer behandlungsbedingte mikroskopische Läsionen der <i>Conchae nasales</i> (epitheliale Erosionen/ Ulzerationen, häufig zusammen mit chronisch-aktiver Entzündung der <i>Conchae nasales</i>) bei mehreren Tieren nach IVT-Injektion von VEGF Trap-Eye festgestellt wurden. ▪ Präzisierung der zeitlichen Durchführung der Randomisierung. ▪ Angleichung der Begriffe "erwartete, krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse" ("<i>expected disease-related adverse events</i>") und "unerwartete Medikamentennebenwirkungen" ("<i>unexpected adverse drug reactions</i>") an

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die aktualisierten Prüferinformationen (<i>Investigator's Brochure</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klarstellungen und Revisionen der pharmakogenetischen Substudie. ▪ Einführen einer geplanten Metaanalyse der primären Wirksamkeitsdaten aus den VIEW 1- und VIEW 2-Studien. ▪ Streichung der Kennzeichnung "Zugelassen durch die <i>European Medicals Agency</i>" ("<i>EMA approved</i>") für Ranibizumab aus dem Studienprotokoll. ▪ Aktualisierungen der administrativen Studienstruktur, der Kontaktdetails für die Berichterstattung zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) sowie des Untersuchungszeitplans und der Studienprozeduren <p>Protokolländerung Nr. 11 vom 21. September 2010</p> <p>Protokolländerung Nr. 11 vom 21. September 2010 trat nach der letzten Visite des letzten Teilnehmers und der Datenbankfreigabe für die Analyse der 1-Jahresdaten in Kraft. Diese Protokolländerung beinhaltet die folgenden Revisionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anpassung des Datums des Studienendes an die aktuelle Rekrutierungsphase. (Dies wurde zuvor in Protokolländerung Nr. 10 aufgeführt, die jedoch nur Studienzentren in Japan betraf.) ▪ Aktualisierung der Füll- und Entnahmehöhen der Ranibizumab-Ampullen entsprechend der Änderung der SmPC der Komparatorsubstanz (Verminderung von 0,3 ml auf 0,23 ml). ▪ Formale Erklärung, dass die Füllkanüle für die Entnahme des VEGF Trap-Eye zur Vorbereitung der Studienmedikation durch eine Filterkanüle ersetzt wurde. ▪ Redaktionelle Korrektur im Flow-Chart der Studie zur Liste der Bewertungen und Verfahren zum Zeitpunkt von Visite 27 entsprechend der vorangegangenen Protokolländerung Nr. 7. ▪ Weitere Spezifizierung zweier exploratorischer Wirksamkeitsvariablen bezüglich eines „mittleren“ bis „schweren“ Visusverlusts entsprechend der ETDRS-Tafel. ▪ Weitere Spezifizierung der bioanalytischen Auswertung der pharmako-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kinetischen (PK)-Proben. Aktualisierung dahingehend, dass die Maskierung der Proben im Verlauf der Studie aufrechterhalten blieb.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anpassung der Beschreibung der statistischen Analysen und Berichterstattung zu den pharmakokinetischen (PK)-Daten an die geänderten Standardprozesse innerhalb der Bayer Schering Pharma AG. Es wurde klargestellt, dass die PK-Ergebnisse im Haupttext des klinischen Studienberichts (<i>clinical study report</i>, CSR) und nicht als ein angehängter PK-Bericht vorgestellt werden. ▪ Redaktionelle Klärung der Anforderungen an die Berichterstattung von SUEs in der 8-wöchigen Verlaufskontrollphase für Sicherheitsparameter, welche durch die vorangegangene Protokolländerung Nr. 7 eingeführt wurde. ▪ Klärung dahingehend, dass nicht jede relevante Laborabweichung oder jedes SUE zwangsläufig zum Ausschluss des Teilnehmers von der Studienbehandlung führt, sondern lediglich solche, die nach dem Ermessen des Sponsors oder des Prüfarztes einen Ausschluss erfordern. ▪ Beschreibung einer weiteren gepoolten Analyse der Daten der explorativen Studienphase der Studien View 2 und View 1, um die Anforderungen der Regulierungsbehörde zu erfüllen und auch, um relevante Daten der explorativen Studienphase während des Zulassungsverfahrens erkennen zu können. ▪ Klärung der unterstützenden statistischen Analysen, die bei den sekundären Wirksamkeitsparametern durchgeführt werden sollen. ▪ Anpassung der Behandlungsdauer von 96 auf 92 Wochen. ▪ Klarstellung der Verantwortlichkeiten des verblindeten Prüfarztes vor der IVT-Injektion. <p>Änderungen in den geplanten Analysen Bezüglich des finalen, genehmigten statistischen Analyseplans (SAPs) wurden lediglich geringfügige Änderungen vorgenommen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Liste mit den im SAP vorgesehenen ENT-spezifischen UEs wurde um sämtliche bevorzugten Begriffe, die sich auf die Überbegriffe „nasale Erkrankungen“ (nicht anders klassifizierbar) und „angeborene nasale Erkrankungen“ bezogen erweitert. Diese Begriffe wurden fälschlicherweise nicht im SAP aufgeführt, aber bei den statistischen Analysen mit berücksichtigt. ▪ Im Falle, dass im paarweisen Vergleich der kategorischen/kontinuierlichen Variablen nur eine Kategorie beobachtet werden konnte (z. B. zu 100 % auf die Behandlung ansprechende Patienten in beiden Gruppen), dann wurde die Differenz und das entsprechende 95 %-ige Konfidenzintervall (<i>confidence interval</i>, CI) nicht ermittelt. ▪ Im Falle, dass eine Kategorie in keiner Behandlungsgruppe auftrat (z. B. „Farbige oder Afroamerikaner“), dann wurde diese Kategorie in der entsprechenden ANCOVA nicht berücksichtigt. ▪ Die Liste zu den verschiedenen Arten an UEs, für welche Subgruppenanalysen erfolgten, wurde erweitert um die Typen: „medikamentenbedingtes, während der Behandlung aufgetretenes UE“, „medikamentenbedingtes, während der Behandlung aufgetretenes SUE“, „injektionsbedingtes, während der Behandlung aufgetretenes UE“ und „injektionsbedingtes, während der Behandlung aufgetretenes SUE“ (siehe Studienreport, Abschnitt 3.7.4.4). ▪ Um ferner die Sicherheitsdaten der Studie View 2 bewerten zu können, wurde eine verblindete Beurteilung von APTC (<i>Anti-Platelet Trialists' Collaboration</i>)-Ereignissen durchgeführt (siehe Studienbericht [CSR] Abschnitt 6.3.4.2 sowie im Anhang 1.9.3). <p>Keine dieser Änderungen hatte einen Einfluss auf die Gesamtinterpretation der Studienergebnisse.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Rekrutierung</p> <p>Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte aus den Patientenpopulationen der jeweiligen Studienzentren. Die Bemühungen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zur Rekrutierung konnten mithilfe von Werbung im Internet, Fernsehen, Radio und/oder Printmedien nach Bedarf unterstützt werden.</p> <p>Teilnehmereignung</p> <p>Die Eignung zur Teilnahme an der vorliegenden Studie basierte auf den Ein- und Ausschlusskriterien. Ein Individuum konnte nur einmal randomisiert werden.</p> <p>Geeignete Studienteilnehmer mussten eine subfoveale CNV als Folge einer AMD aufweisen. Eine „subfoveale“ CNV wurde definiert als das Vorliegen einer subfovealen Neovaskularisation, inklusive juxtafovealer, die Fovea beeinträchtigender Läsionen, die von einem unabhängigen Reading Center mittels Fluoreszein-Angiographie (FA) bestätigt waren. Nur eines der beiden Augen wurde als Studienaugh definiert.</p> <p>Im Fall von Teilnehmern, bei denen beide Augen die Eignungskriterien erfüllten, wurde dasjenige Auge mit der schlechteren Sehschärfe als Studienaugh ausgewählt. Bei gleicher Sehschärfe der beiden Augen wurde dasjenige Auge mit der klareren Linse und Augenflüssigkeit sowie des geringsten Ausmaßes an subfovealer Vernarbung oder geografischer Atrophie als das Studienaugh ausgewählt. Lag keine objektive Grundlage zur Auswahl des Studienauges vor, so wurden Faktoren wie Augendominanz, andere Erkrankungen der Augen sowie die Teilnehmerpräferenz zur Entscheidungsfindung herangezogen.</p> <p>Hauptkriterien der Patienteneignung</p> <p>Sämtliche ophthalmologischen Eignungskriterien betrafen lediglich das Studienaugh, soweit nicht anders angegeben. Die Eignung wurde mittels bestätigender FA durch ein unabhängiges Reading Center dokumentiert.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterschriebene Einverständniserklärung 2. Männer und Frauen im Alter von ≥ 50 Jahren 3. Aktive primäre subfoveale CNV-Läsionen infolge der AMD, inklusive die Fovea beeinflussende juxtafoveale Läsionen, nachgewiesen mittels Fluoreszein-Angiographie (FA) im Studienaugh. 4. ETDRS bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) von: 20/40 bis 20/320

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Buchstabenwert 73-25) im Studienauge.</p> <p>5. Bereitwillig, engagiert und fähig, um zu allen klinischen Visiten zu erscheinen und alle die Studie betreffenden Prozeduren abzuschließen.</p> <p>6. Fähig, die Einverständniserklärung zu lesen (oder - falls aufgrund einer Sehstörung unfähig dazu - sich die Einverständniserklärung wortgetreu vom zuständigen Personal oder einem Familienmitglied vorlesen zu lassen), zu verstehen und bereit zu sein, die Einverständniserklärung zu unterschreiben.</p> <p>7. Die CNV musste mindestens 50 % der Gesamtläsion betragen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Jegliche vorhergehende okuläre oder systemische Behandlung (des Studienauges) oder chirurgischer Eingriff aufgrund einer neovaskulären AMD, außer der Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln oder Vitaminen.</p> <p>2. Jegliche vorhergehende oder Begleittherapie mit einer anderen Studiensubstanz zur Behandlung der neovaskulären AMD im Studienauge.</p> <p>3. Vorhergehenden Behandlung mit den Anti-VEGF-Substanzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Die vorhergehende Behandlung mit einer Anti-VEGF-Therapie im Studienauge war nicht zulässig. ○ Die vorhergehende Behandlung mit einer Anti-VEGF-Therapie im zweiten Auge (Nicht-Studienauge) mit einer Studiensubstanz (nicht zugelassen, z. B. Bevacizumab) war nicht zulässig innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Studiendosis; während der Studie war eine solche Therapie nicht zulässig. Eine vorhergehende Therapie mit einer zugelassenen Anti-VEGF-Substanz im Nicht-Studienauge war zulässig. ○ Die vorhergehende systemische Anti-VEGF-Therapie, weder Studienmedikation noch zugelassene Substanz, war nicht innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Studiendosis und nicht während der Studie zulässig. <p>4. Gesamtläsionsgröße >12 Papillenflächen (disc areas, 30,5mm², inklusive Blut, Narbe und Neovaskularisation), gemessen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mittels FA im Studienauge.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Subretinale Blutung mit entweder ≥ 50 % der Gesamtläsionsgröße oder wenn die Blutung unterhalb der Fovea lag und eine Größe von 1 oder mehr Papillenflächen im Studienauge aufwies (falls die Blutung unterhalb der Fovea lag, musste die Fovea in einem Bereich von 270° an sichtbarer CNV umschlossen sein). 6. Narbengewebe oder Fibrose von >50 % der Gesamtläsion im Studienauge. 7. Narbengewebe, Fibrose oder Atrophie unter Einbeziehung des Zentrums der Fovea des Studienauges. 8. Risse oder Aufrisse des retinalen Pigmentepithels unter Einbeziehung der Makula im Studienauge. 9. Jegliche vorhergehende Glaskörperblutung innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 im Studienauge. 10. Andere Ursachen für eine CNV im Studienauge. 11. Vorhergehende Vitrektomie im Studienauge. 12. Vorgegangene Ablösung der Retina oder Behandlung bzw. chirurgischer Eingriff wegen einer Ablösung der Retina im Studienauge. 13. Jegliches vorangegangenes Makulaloch des Stadiums 2 oder mehr im Studienauge. 14. Jeglicher intra- oder periokularer chirurgischer Eingriff innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1 im Studienauge, bis auf Lidchirurgie, welcher nicht innerhalb von 1 Monat von Tag 1 stattgefunden haben durfte, sofern eine Beeinträchtigung der Injektion unwahrscheinlich war. 15. Vorhergehende Trabekulektomie oder andere Filtrationschirurgie im Studienauge. 16. Unkontrolliertes Glaukom (definiert als Augeninnendruck ≥ 25 mmHg trotz Behandlung mit Antiglaukom-Medikation) im Studienauge. 17. Aphakie oder Pseudoaphakie mit Fehlen der hinteren Kapsel (außer als Resultat einer posterioren Yttrium-Aluminium-Granat (YAG)-Kapsulotomie) im Studienauge. 18. Vorhergehende Strahlentherapie im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bereich des Studienauges.</p> <p>19. Vorhergehendes Kornealtransplantat oder Korneadystrophie im Studienauge.</p> <p>20. Signifikante die Sehstärke, Bewertung der Sicherheit oder Fundusfotografie beeinflussende Trübungen des Augenmediums im Studienauge, inklusive Katarakt.</p> <p>21. Anamnestischer oder klinische Hinweis für eine diabetische Retinopathie, diabetisches Makulaödem oder irgendeine andere die Retina betreffende Gefäßerkrankung außer AMD in einem der beiden Augen.</p> <p>22. Aktive intra-, extra- und periokulare Entzündung oder Infektion in einem der beiden Augen.</p> <p>23. Jegliche okulare oder periokulare Infektion innerhalb von 2 Wochen vor dem Screening in einem der beiden Augen.</p> <p>24. Jegliche vorangegangene Uveitis in einem der beiden Augen.</p> <p>25. Bestehende oder vorangegangene Skleromalazie in einem der beiden Augen.</p> <p>26. Jegliche okulare Begleiterkrankung im Studienauge, welche möglicherweise einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff innerhalb der 96-wöchigen Studiendauer zur Folge haben könnte.</p> <p>27. Jegliche okulare Begleiterkrankung im Studienauge, welche nach Meinung des Prüfarztes entweder ein zusätzliches, über das zu erwartende Maß einer intraokularen Injektion hinausgehendes Risiko für den Teilnehmer darstellt, oder welche die Injektionsprozedur oder die Bewertung der Wirksamkeit oder Sicherheit beeinträchtigt.</p> <p>28. Vorhergehende andere Erkrankung, metabolische Dysfunktion, körperlicher Befund oder klinischer Laborbefund, welche den Verdacht einer Erkrankung oder eines Körperzustandes nahe legt, der mit der Anwendung einer Prüfsubstanz kontraindiziert ist.</p> <p>29. Teilnahme als Patient an jeglicher klinischen Studie innerhalb von 12 Wochen vor Tag 1.</p> <p>30. Jegliche systemische oder okulare Therapie mit einer Prüfsubstanz innerhalb der letzten 3 Monate vor Tag 1.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>31. Verwendung langwirksamer Steroide, entweder systemisch oder intraokulär innerhalb von 6 Monaten vor Tag 1.</p> <p>32. Jegliche vorhergehende allergische Reaktion auf Povidon-Jod oder Chlorhexidin (Chlorhexidin wird nur in Schweden angewandt).</p> <p>33. Bekannte schwere Allergie gegen Fluoreszein-Natrium für die Injektion zur Erstellung des Angiogramms.</p> <p>34. Vorliegen jeglicher Kontraindikationen entsprechend der von der EU Kommission bzw. den lokalen Behörden genehmigten Zulassung von Ranibizumab (Lucentis®). Kontraindikationen bestanden in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bekannten allergischen Reaktionen und/oder Überempfindlichkeit gegen Ranibizumab oder einer der Bestandteile der Studienmedikation, • Vorliegen jeglicher Infektion im oder am Auge, • Vorliegen von Schmerzen oder Rötung (schwere intraokulare Entzündung) im Auge. <p>35. Schwangere, stillende oder gebärfähige Frauen, die während der Studiendauer keine adäquate Verhütungsmethoden anwenden möchten. Zu adäquaten Verhütungsmethoden zählen orale Kontrazeptiva (beständige Anwendung von 2 oder mehr Zyklen vor der Screeningvisite), intrauterine Methoden, Hormoninjektionen, Hormonimplantate, bilaterale Tubenligation, Vasektomie, Kondom oder Diaphragma zusammen mit entweder schwammförmigen Kontrazeptivum, Schaum oder Gel.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie</p> <p>Studiendurchführung: 26 Länder in Europa, Lateinamerika und im asiatisch-pazifischen Raum waren an der Studie beteiligt: Argentinien, Australien, Brasilien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Indien, Israel, Italien, Japan, Kolumbien, Lettland, Mexiko, die Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, die Schweiz, Singapur, die Slowakei, Spanien, Südkorea, Tschechische Republik und Ungarn.</p> <p>Anzahl teilnehmender Studienzentren: Teilnahme von N=186 Prüfarzten an 186 Studienzentren.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anzahl geplanter Studienzentren: Ursprünglich waren etwa 200 Studienzentren für eine Teilnahme geplant.</p>
5	<p>Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Die in vier Gruppen 1:1:1:1 randomisierten Patienten erhielten intravitreale Injektionen in ein Auge („Studienauge“).</p> <p>Im Rahmen der Studie wurde lediglich ein Auge pro Patient untersucht. Falls das Nicht-Studienauge eines Patienten zu Studienbeginn oder während des Studienverlaufs einer AMD-Behandlung bedurfte, so durfte dieses mit einer zugelassenen Therapie gegen feuchte AMD behandelt werden (dies war für das Studienauge nicht erlaubt). Auch wenn das Nicht-Studienauge eine entsprechende Behandlung erhielt, wurde es nicht als zweites Studienauge betrachtet. Patienten, bei denen das Nicht-Studienauge behandelt wurde, konnten in der Studie verbleiben.</p> <p>Das Nicht-Studienauge betreffende Sicherheitsdaten wurden dokumentiert, zusammen mit systemischen UEs.</p> <p>Intervention pro Studienarm:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm: N=311 Pat. 0,5 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) verabreicht alle 4 Wochen (0,5Q4), 2. Studienarm: N=313 Pat. 2,0 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) verabreicht alle 4 Wochen (2Q4), 3. Studienarm: N=313 Pat., 2,0 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) [2Q8, zusätzlich einer 2,0 mg-Dosis in Woche 4], (0,5 and 2,0 mg VEGF Trap-Eye verabreicht alle 4 Wochen [0,5Q4 bzw. 2Q4]; 2,0 mg VEGF Trap-Eye verabreicht alle 8 Wochen [2Q8; zusätzlich einer 2,0 mg-Dosis in Woche 4] mit Scheininjektionen an den monatlichen Interimsvisiten im ersten Studienjahr). In Woche 52 wurden keine Scheininjektionen verabreicht. In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) konnte VEGF Trap-Eye maximal alle 4 Wochen verabreicht werden, jedoch nicht weniger häufig als alle 12 Wochen. In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurden keine Scheininjektionen verabreicht. 4. Studienarm: N=303 Pat., aktive Kontrolle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>0,5 mg Ranibizumab (Lucentis™, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) (RQ4)</p> <p>1.-3. Studienarm: <i>Dauer der Behandlung:</i> 92 Wochen</p> <p>4. Studienarm: <i>Dauer der Behandlung:</i> 92 Wochen (in der primären Studienphase verabreicht alle 4 Wochen [RanibizumabQ4]. In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurde Ranibizumab maximal alle 4 Wochen verabreicht, jedoch nicht weniger häufig als alle 12 Wochen.</p> <p>Explorative Studienphase (Woche 52-96)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm: N=281 Pat., 2,0 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) verabreicht mindestens alle 12 Wochen aber nicht häufiger als alle 4 Wochen, 2. Studienarm: N=274 Pat., 0,5 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) verabreicht mindestens alle 12 Wochen aber nicht häufiger als alle 4 Wochen, 3. Studienarm: N=284 Pat., 2,0 mg VEGF Trap-Eye (Aflibercept, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) verabreicht mindestens alle 12 Wochen aber nicht häufiger als alle 4 Wochen, 4. Studienarm: N=276 Pat., aktive Kontrolle 0,5 mg Ranibizumab (Lucentis™, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) verabreicht mindestens alle 12 Wochen aber nicht häufiger als alle 4 Wochen; <p>VEGF Trap-Eye VEGF Trap-Eye wurde für die Bayer Schering Pharma AG (BSP AG), Berlin, Deutschland, hergestellt. 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. VEGF Trap besteht aus Anteilen der extrazellulären Domänen zweier verschiedener VEGF-Rezeptoren und beinhaltet Sequenzen der Ig-Domäne 2 aus VEGFR1, fusioniert an die Ig-Domäne 3 aus VEGFR2, welche wiederum an die Gelenkdomäne der humanen IgG1-Fc-Domäne gekoppelt ist. VEGF Trap-Eye ist ein dimeres Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 97 Kilodaltons (kDa). Es ist zu</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>etwa 15% glykosyliert, welches in einem Gesamtmolekulargewicht von 115 kDa resultiert.</p> <p>Details zu den chemischen, physikalischen und analytischen Daten sowie zu Qualitätssicherungsuntersuchungen sind in den Informationsunterlagen der Prüfarzte dokumentiert, die in der Studienakte an jedem Studienzentrum vorliegt.</p> <p>Ranibizumab</p> <p>Bei der Vergleichsmedikation handelt es sich um das von der Fa. Genentech oder Fa. Novartis Pharma GmbH hergestellte Ranibizumab. Wenn dieses kommerziell verfügbar war, wurde das Medikament selbständig vom jeweiligen Studienzentrum beschafft und vom Studiensponsor erstattet. In Ländern, in denen Ranibizumab nicht kommerziell verfügbar war, wurde das Medikament in einem anderen Land kommerziell erworben und mit einer Beschriftung versehen, die den regionalen Vorschriften entsprach.</p> <p>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.</p> <p>Weitere Details sind den lokalen oder von der EU-Kommission freigegebenen Zulassungsdokumenten zu Ranibizumab (Lucentis[®]) in den Informationsunterlagen der Prüfarzte der Studienzentren zu entnehmen.</p> <p>Scheininjektionen</p> <p>Das Kit mit den Scheininjektionen kam bei den behandlungsfreien Visiten im Behandlungsarm 2Q8 in der primären Studienphase (Woche 0-52) zum Einsatz. Dieses Kit beinhaltete keine Medikamente und keine Kanülen und wurde nicht für eine echte Injektion verwendet. Das Scheininjektions-Kit wurde derart präpariert, dass es den Behandlungs-Kits in allen Bereichen glich, inklusive der Beschriftungen und Lagerungshinweise. Das Kit beinhaltete eine 1ml Luer-Lock-Spritze.</p> <p>Dosierung und Verabreichung</p> <p><i>Prüfsubstanz:</i></p> <p>VEGF in den Dosierungen 0,5 mg und 2,0 mg oder die Scheininjektion (keine echte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Injektion) wurde in der primären Studienphase (Woche 0-52) alle 4 oder 8 Wochen mittels IVT in das Studienauge verabreicht. In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurde VEGF in den Dosierungen 0,5 mg und 2,0 mg intravitreal in das Studienauge in Intervallen verabreicht, die mittels spezifischer Dosiskriterien festgelegt wurden. Die Injektionen wurden maximal alle 4 Wochen verabreicht, jedoch nicht weniger häufig als alle 12 Wochen. Scheininjektionen wurden in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) nicht verabreicht.</p> <p>Referenzsubstanz:</p> <p>Ranibizumab wurde in einer Dosierung von 0,5 mg in der primären Studienphase (Woche 0-52) alle 4 Wochen mittels IVT in das Studienauge verabreicht. In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurde Ranibizumab in einer Dosierung von 0,5 mg intravitreal in das Studienauge verabreicht, in Intervallen, die mittels spezifischer Dosiskriterien festgelegt wurden. Die Injektionen wurden maximal alle 4 Wochen verabreicht, jedoch nicht weniger häufig als alle 12 Wochen.</p> <p>Behandlungsablauf</p> <p>Innerhalb der ersten 52 Wochen (primäre Studienphase) erhielten die Teilnehmer alle 4 Wochen eine IVT- oder Scheininjektion in das Studienauge. In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurden die Teilnehmer alle 4 Wochen untersucht und erhielten mindestens alle 12 Wochen eine IVT-Injektion. In dieser Zeit konnten die Injektionen alle 4 Wochen verabreicht werden, aber nicht häufiger als alle 12 Wochen entsprechend der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme der zentralen Retinadicke um $\geq 100\mu\text{m}$ in Vergleich zur geringsten zuvor im OCT gemessenen Dicke, oder • Verlust von ≥ 5 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zum besten zuvor gemessenen Wert, zusammen mit einer im OCT gemessenen, rezidivierenden Flüssigkeitsansammlung, oder • neue oder persistierende, im OCT gemessene Flüssigkeitsansammlung, oder • neu aufgetretene klassische Neovaskularisation, oder • neue oder persistierende Leckage im FA,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • neue Makulablutung, oder • vergangene Zeit von 12 Wochen seit der letzten Injektion. <p>In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurden keine Scheininjektionen verabreicht.</p> <p>Die Patienten wurden alle 4 Wochen zur Erfassung der Sicherheitsparameter und der bestkorrigierten Sehschärfe (<i>best corrected visual acuity</i>, BCVA) mittels des 4m <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> (ETDRS)-Protokolls untersucht. Die Lebensqualität (QoL) wurde anhand des NEI VFQ-25-Fragebogens erhoben. Zudem wurden periodisch optische Kohärenztomografien (OCT) und Fluoreszein-Angiographien (FA) erstellt.</p> <p>Nur ein Auge pro Patient wurde im Rahmen der Studie behandelt. Sollte das andere Auge (Nicht-Studienauge) eines Patienten zu Studienbeginn oder im Verlauf der Studien eine AMD-Behandlung benötigen, so konnte das Nicht-Studienauge eine zugelassene Therapie zur Behandlung der feuchten AMD erhalten. Obwohl das Nicht-Studienauge eine Behandlung erhalten konnte, wurde es nachträglich nicht als Studienauge angesehen. Teilnehmer, die eine Behandlung im Nicht-Studienauge erhielten, sollten in der Studie verbleiben. Die Sicherheitsparameter des Nicht-Studienauges wurden erhoben, und systemische unerwünschte Ereignisse wurden dokumentiert.</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 (Efficacy): Anteil der Patienten, bei denen ein Sehschärfeverlust von mehr als oder exakt 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel im Vergleich zum Ausgangswert (baseline) nach 52 Wochen verhindert wurde (Anteil von Patienten mit Visuserhalt nach 52 Wochen).</p> <p>Sekundäre Studienendpunkte (Efficacy):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung der BCVA gemessen auf der ETDRS-Tafel in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (baseline), – Anteil von Patienten, die mindestens 15 Buchstaben auf der ETDRS- Tafel gewonnen haben in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (baseline), – Änderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wochen im Vergleich zum Ausgangswert (baseline),</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der CNV-Fläche in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (baseline). <p>Primärer Studienendpunkt und sekundäre Studienendpunkte wurden zusätzlich in Woche 96 analysiert (explorative Endpunkte). Diese Analysen wurden als bedeutendste Variablen zur Beurteilung des Andauerns der Wirksamkeit herangezogen.</p> <p>Explorative Endpunkte (Efficacy): Die zusätzlichen Wirksamkeitsparameter aus Studienjahr 1 umfassten die folgenden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Änderung der BCVA-Werte in Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert. 2. Änderung der zentralen Retinadicke in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. 3. Anteil an Patienten mit einem Gewinn an Sehschärfe von 30 Buchstaben oder mehr auf der ETDRS-Tafel in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. 4. Anteil an Patienten mit einem Verlust der Sehschärfe von 30 Buchstaben oder mehr („schwerer“ Visusverlust) auf der ETDRS-Tafel in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. 5. Änderung von Werten bestimmter NEI VFQ-25-Subskalen in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. 6. Änderung von Werten im EQ-5D-Fragebogen in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. 7. Änderung der im FA gemessenen Gesamtläsionsfläche in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. 8. Änderung des größten linearen Durchmessers der Läsion im FA im Vergleich zum Ausgangswert. 9. Anteil an Patienten mit einer Sehschärfe von 20/40 oder besser in Woche 52. 10. Anteil an Patienten mit einer Sehschärfe von 20/200 oder schlechter in Woche 52. 11. Anteil an Patienten mit einem Gewinn von ≥ 0 Buchstaben an Sehstärke in Woche 52. 12. Anteil an Patienten mit einem Gewinn von 10 Buchstaben an Sehstärke oder mehr in Woche 52 13. Änderung der klassischen CNV-Fläche in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>14. Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage in Woche 52.</p> <p>15. Änderung der mittels FA gemessenen Fläche der Fluoreszein-Leckage in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Sicherheits- und Verträglichkeitsanalyse: Die fortlaufenden Sicherheitsbewertungen umfassten ophthalmologische Untersuchungen, die Erhebung und Auswertung klinischer UEs und die Messungen sicherheitsspezifischer Laborwerte. Serumproben wurden auf eine potentielle Entwicklung von Anti-VEGF Trap-Eye-Antikörpern hin untersucht. Im Rahmen einer Teilstudie wurde die Beurteilung möglicher nasomukosaler Nebenwirkungen in einer Subpopulation an Patienten (90 Teilnehmer pro Studienarm, insgesamt 360 Teilnehmer) an ausgesuchten Studienzentren vorgenommen.</p> <p>Die Parameter zur Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit umfassten folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UEs) - Anteil an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) - Anteil an Patienten mit unerwünschten okularen Ereignissen, welche die Sehkraft gefährdeten - Anteil an Patienten mit TEAEs (jedes UE und einzelne UEs), - Anteil an Patienten mit anderen relevanten unerwünschten ophthalmologischen Ereignissen: <ul style="list-style-type: none"> o jegliche intraokulare Entzündungsreaktion, unabhängig von der vermuteten Ätiologie o jeglicher Fall eines neu auftretenden, therapieresistenten Augeninnendrucks >21mmHg, ausgenommen der transiente Druckanstieg direkt nach der IVT-Injektion o jeglicher Fall eines therapiebedürftigen Augeninnendrucks >35mmHg zu jeder Zeit o jeglicher Fall eines Kornealödems, unabhängig von der vermuteten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ätiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ jegliche neu auftretende Erkrankung der Sklera, insbesondere an der Injektionsstelle ○ jeglicher abrupter, klinisch signifikanter Verlust der BCVA im Studienauge <p>– andere relevante unerwünschte Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ nicht-infektiöse Entzündungsreaktionen aufgrund von Immunogenität ○ arterielle thromboembolische Ereignisse ○ systemische Reaktionen aufgrund von Immunogenität ○ Hypertonie ○ Erosionen und Ulzerationen der Nasenschleimhaut ○ Risse im Pigmentepithels der Retina ○ Embryo-Foetotoxizität <p>Andere Parameter und Analysen Pharmakogenetische Untersuchungen (optional); für die pharmakokinetischen (PK) Untersuchungen wurden von Teilnehmern aus spezifisch ausgewählten Studienzentren Blutproben gesammelt. Diese Blutproben wurden in den ausgewählten Zentren von etwa 100 Teilnehmern pro Studienarm entnommen.</p> <p>Zertifizierungsverfahren und Bestandschutzklauseln („Grandfathering“) Die Sehschärfe untersuchenden Prüffärzte mussten vor der Durchführung der ersten BCVA-Untersuchung der Studie zertifiziert werden, um konsistente BCVA-Messungen zu gewährleisten. Es wurde den Studienzentren empfohlen, im Studienteam mindestens zwei BCVA-Untersucher zu haben, die sich gegenseitig vertreten können.</p> <p>Für die Durchführung der ETDRS Refraktions- und Sehschärfemessung waren eine Schulung und Zertifizierung erforderlich, die von der EMMES Corporation durchgeführt wurden. Mitarbeiter der Studienzentren, die bereits zuvor für andere Studien von EMMES uneingeschränkt zertifiziert worden waren und diese Aufgaben in den vergangenen 12 Monaten mindestens</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zweimal durchgeführt hatten, waren von dieser Regelung nicht betroffen.</p> <p>BCVA-Untersucher mussten ebenfalls die BCVA-Schulung absolvieren und die Prüfung bestehen, welche auf der View 2 Lernplattform der Bayer Schering Pharma AG (http://training.bayerscheringpharma.de) zur Verfügung stand. Erst dann erhielten sie die uneingeschränkte Zertifizierung für die Studie. Die Zertifizierung musste alle zwei Jahre wiederholt werden und auch dann, wenn das EMMES-Zertifikat vor mehr als 8 Wochen abgelaufen war.</p> <p>Die uneingeschränkte EMMES-Zertifizierung für BCVA-Untersucher für jeden Arbeitsschritt der Studie konnte nach Erfüllung der folgenden Punkte gewährt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gründliche Durchsicht der relevanten Studienprotokolle für jeden Aufgabenbereich der Studie. ▪ Absolvieren der Schulung, die von der EMMES Corporation durchgeführt wird. ▪ Teilnahme an einer von der Bayer Schering Pharma gesponserten Schulung mit Leistungsüberprüfung in allen Aufgabenbereichen für die eine uneingeschränkte Zertifizierung angestrebt wird. <p>Auditierung</p> <p>Ein Mitglied der Qualitätssicherungsabteilung des Sponsors (oder eine zugewiesene CRO [<i>clinical research organization</i>]) konnte den Prüfarzt aufsuchen, um die Durchführung der Studie im Studienzentrum und die dort erstellten Studiendokumente zu kontrollieren. Der/die Prüfer wurden gewöhnlich von einem CRA (<i>Clinical Research Associate</i>) und/oder dem leitenden CRA oder dem Leiter der Studiengruppe begleitet. Der Prüfarzt wurde über das Ergebnis der Prüfung in Kenntnis gesetzt.</p> <p>Darüber hinaus waren Kontrollen durch Repräsentanten des Gesundheitswesens – einschließlich ausländischer Behörden – und IEC(s)/IRB(s) zu jeder Zeit möglich. Der Prüfarzt war dazu verpflichtet, den Sponsor umgehend von einer derartigen Kontrolle zu unterrichten.</p> <p>Datenverarbeitung und Qualitätssicherung</p> <p>Datenaufzeichnung</p> <p>Die CRF-Daten für diese Studie wurden mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hilfe eines elektronischen Datenerfassungstools (EDC) namens „Clinphone EDC“ erfasst. Standardarbeitsanweisungen (<i>standard operating procedures</i>, SOPs) und Arbeitsmethoden (<i>working practice</i>, WPs) wurden im <i>Study Data Management Book</i> (SDMB) dokumentiert.</p> <p>Schulungen Die Mitarbeiter der Studienzentren wurden im Rahmen der Konferenz der Prüfarzte und den Eröffnungsveranstaltungen der Zentren für die Teilnahme an der Studie geschult. Eine Aufzeichnung der abgeschlossenen Schulung wurde in der vom Prüfarzt zu führenden Dokumentation (<i>Investigator's Trial File</i>, ITF) gespeichert.</p> <p>eCRF Dokumentation Waren Korrekturen des eCRF erforderlich, so wurden diese vom Prüfarzt oder einem autorisierten Mitarbeiter der Belegschaft in das eCRF eingegeben. Alle Änderungen, einschließlich Daten und personenbezogene Korrekturen, waren über den Prüfpfad als Teil des Systems einzusehen. Für Korrekturen, die mittels Datenabfragen erfolgten, musste für jede Änderung eine Begründung angegeben werden.</p> <p>Monitoring Der/die Prüfarzte gestatteten ein studienbezogenes Monitoring, die Auditierung, die Prüfung durch IEC(S)/IRB(S) und Kontrollen von Behörden, indem sie den Zugang zu Quelldaten/Dokumenten gewährten. In der vorliegenden Studie erfolgte ein regelmäßiges Monitoring entweder durch den CRA des Sponsors, oder eine CRO. Die Monitoringprozesse umfassten einen oder mehrere Besuche zur Klärung sämtlicher Voraussetzungen vor Aufnahme der Studie. Interimsmonitorings wurden im gegenseitigen Einverständnis regelmäßig durchgeführt. Während dieser Besuche wurden die Einträge in die eCRFs durch den CRA auf ihre Vollständigkeit, sowie ihre Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll und der GCP geprüft. Darüber hinaus wurden Einträge in den eCRFs mit den Quelldaten verglichen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Eine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn erfolgte nicht. Zu relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn siehe Punkt 3b zu Protokolländerungen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Unter der Annahme, dass 90 % der mit 0,5 mg Ranibizumab behandelten Patienten in Woche 52 eine im Vergleich zum Ausgangswert stabile Sehstärke aufweisen (definiert als Verlust von weniger als 15 Buchstaben in der Sehschärfe), ergibt sich bei einem 1-seitigen α-Niveau von 0,025, einer Teststärke von 90 % sowie einer Grenze für die Nicht-Unterlegenheit von 10 % eine Fallzahlschätzung von 190 Patienten pro Behandlungsarm. Bei einer angenommenen Abbruchrate von 30 % (aufgrund der Verfügbarkeit konkurrierender, zugelassener Therapien wurde von einer hohen Abbruchrate ausgegangen) ermöglicht die Rekrutierung von 300 Patienten pro Gruppe eine adäquate Teststärke zur Erfüllung der Studienziele.</p> <p>Aufgrund der regionalen Regularien betrug die zu rekrutierende geplante Populationsgröße in Japan 140 Patienten bei einer Mindestgröße von 120 Patienten (lokale Protokolländerung Nr. 1).</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. Allerdings wurde ein externes unabhängiges Untersuchungskomitee (IDMC) zur Beobachtung der Studie einberufen.</p> <p>Die Verantwortlichkeiten, die Häufigkeit von Meetings sowie die Zusammensetzung des Komitees wurden in einer Komitee-Charta festgehalten.</p> <p>Zur Durchführung der Begutachtung der 2-Jahresdaten durch das Komitee während der Bewertungsphase einer erwarteten Marktanwendung, zu der anfänglich lediglich die primären 1-Jahresdaten der VIEW 1- und VIEW 2-Studien vorgelegt wurden, wurde ein Interimsreport der 2-Jahresdaten mit einem Cut-off-Datum ca. 21. Januar 2011 durchgeführt. Diese Interimsübersicht fand zusätzlich zu der geplanten deskriptiven statistischen Analyse der 2-Jahresdaten am Ende der Studie statt, welche weiterhin die primäre 2-Jahresanalyse darstellte. Alle Patienten, die die explorative Studienphase</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Woche 52-96) vor dem Cut-off-Datum abschlossen oder die Studie abbrechen und die explorativen Studienphase vor dem Cut-off-Datum abschlossen (basierend dem Datum der Visite 2), wurden in die Interimsübersicht eingeschlossen.</p> <p>Die Interimsübersicht sollte eine deskriptive Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter gemäß des Studienprotokolls (in Abschnitt 9) für die finale 2-Jahresanalyse darstellen. Im Rahmen dieser Interimsübersicht wurden die Daten der vorliegenden Studie VIEW 2 sowie der korrespondierenden nordamerikanischen Studie VIEW 1, gesponsort von der Fa. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron-Protokoll VGFT-OD-0605), sowohl als individuelle Studien als auch gepoolt beurteilt. Die Verblindung der an der fortlaufenden Studie beteiligten Personen wurde beibehalten. Es war beispielsweise vorgesehen, dass diese Untersuchungen von denselben Personen durchgeführt wurden, die auch zur statistischen Analyse und Weiterleitung der Daten von Woche 52 entblindet worden waren. Die Prüfarzte, Teilnehmer und anderes verblindetes Studienpersonal blieben weiterhin verblindet.</p> <p>Beendigung der Studienteilnahme</p> <p>Falls ein Patient die Studienteilnahme beendete, endete der Einschluss dieser Person, die Gabe der Studienmedikation wurde abgebrochen und es wurden keine weiteren Daten erhoben. Es wurden alle Bemühungen unternommen, sämtliche in der letzten Visite vor dem Studienabbruch geplanten Untersuchungen durchzuführen.</p> <p>Ein Teilnehmer konnte die Studienteilnahme unter folgenden Umständen beenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Teilnehmer, bei dem die Kriterien für ein Therapieversagen (siehe unten) erfüllt waren, konnte die Studie beenden, falls eine andere Therapie außerhalb des Studienprotokolls indiziert war oder im besten Interesse des Teilnehmers lag. Dennoch konnten die Teilnehmer mit der protokollgemäßen Behandlung und dem Dosierungsschema fortfahren, falls der Prüfarzt und der Teilnehmer dies als indiziert oder im besten Interesse des Teilnehmers bewerteten. • Entscheidung des Prüfarztes, dass der Patient eine alternative Therapie zur Behandlung der AMD im Studienauge

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>benötigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auf eigenen Wunsch oder den eines gesetzlichen Stellvertreters. • Nichteinhaltung des Studienprotokolls durch den Patienten. • Auftreten eines UEs (die Entscheidung über den Ausschluss aus der Studie traf entweder der Teilnehmer oder der Prüfarzt). Der Prüfarzt musste den Sponsor umgehend benachrichtigen, wenn ein Teilnehmer aufgrund eines UEs aus der Studie ausgeschlossen wurde. • Entscheidung des Prüfarztes oder des Sponsors, dass der Abbruch im besten medizinischen Interesse des Teilnehmers lag oder eine administrative Entscheidung aus anderen Gründen anstatt eines UE. • Wunsch des Patienten auf Abbruch aus anderen Gründen als ein nicht tolerierbares UE. Lost to follow-up, definiert als fehlende Rückmeldung nach mindestens 2 Telefonanrufen, gefolgt von einem Einschreiben an die letzte bekannte Adresse des Patienten. Alle Versuche der Kontaktaufnahme mit dem Patienten mussten in der Patientenakte vermerkt werden. • Entscheidung des Sponsors, die gesamte Studie zu stoppen. <p>Patienten, welche die klinische Studie entweder auf eigenen Wunsch oder aufgrund der Empfehlung des Prüfarztes vorzeitig abbrechen und die Kriterien für ein Therapieversagen nicht erfüllten, wurden als Studienabbrecher bezeichnet. Die Prozeduren für die Visite zum Studienende (Woche 96) mussten zum Zeitpunkt des Studienabbruchs durchgeführt werden. Studienteilnehmer, die während der laufenden Behandlungsphase abbrechen, wurden nicht ersetzt. Abbrechende Teilnehmer sollten die Studienendprozeduren zum Zeitpunkt des Studienabbruchs abgeschlossen haben. In jedem dieser Fälle musste der Grund des Studienabbruchs im elektronischen Patientenerhebungsbogen (eCRFs) und in der Patientenakte vermerkt werden.</p> <p>Beendigung der Studienmedikation</p> <p>Falls ein Teilnehmer die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendete, wurden alle Anstrengung unternommen, einen Studienabbruch des Teilnehmer zu verhindern, und ihn bis zu Woche 96 bzw. der Studienendvisite weiterhin die geplanten Visiten wahrnehmen zu lassen. Randomisierte Patienten wurden für die geplante</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studiendauer unabhängig von Status der Medikamenteneinnahme nachverfolgt. Soweit durchführbar, wurden alle Beendigungen der Studienmedikation erst nach der Konsultation mit dem Sponsor vorgenommen. Die Begründung für die Beendigung wurde auf dem elektronischen Patientenerhebungsbogen festgehalten. Die Verabreichung der Studienmedikation für einen Patienten musste unter den folgenden Umständen beendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lost to follow-up. Ein Teilnehmer wurde als <i>lost to follow-up</i> bezeichnet, wenn er/sie zwei aufeinander folgende Studienvisiten ohne schwerwiegenden, mit dem Sponsor abgesprochenen Grund verpasst hatte. Anmerkung: Wurde eine Studiendosis übersprungen, so konnte der Teilnehmer in der Studie verbleiben und sein Dosisregime fortsetzen. • Relevante Abweichungen der Laborwerte oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), falls der Sponsor oder der Prüfarzt es als medizinisch richtig ansah, die Medikation zu beenden. • Auf Anraten des behandelnden Arztes hin. Die Entwicklung von Erkrankungen, die einen Einschluss des Teilnehmers in die Studie entsprechend der Selektionskriterien verhindert hätte, war an sich kein Grund für ein Absetzen der Studienmedikation. Dennoch lag ein Abbruch der Studienmedikation im Ermessen des behandelnden Arztes; in diesem Fall wurde eine Konsultation mit dem Sponsor erbeten. • Auftreten einer rhegmatogenen Netzhautablösung oder Makulalöcher der Stadien 3 oder 4. <p>Definition eines Therapieversagens</p> <p>Ein Therapieversagen wurde definiert als ein Verlust der bestkorrigierten Sehschärfe von 15 Buchstaben oder mehr an zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von 4 Wochen innerhalb der ersten 52 Studienwochen. Ein Patient mit Therapieversagen konnte die Studie abbrechen und die Studienendprozeduren bzw. die Prozeduren für einen vorzeitigen Abbruch durchführen.</p> <p>Ersetzen von Studienteilnehmern</p> <p>Studienteilnehmer, welche nach der Randomisierung aus der Studie ausschieden oder diese vorzeitig beendeten, wurden nicht ersetzt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Zum Zeitpunkt der Screeningvisite 1 und nach Erhalt der unterschriebenen Einverständniserklärung wurde jedem Patienten durch das Studienzentrum eine eindeutige, mehrstellige Patientenidentifikationsnummer (PID) zugewiesen, um eine klare Identifikation zu gewährleisten. Diese PID setzte sich folgendermaßen zusammen:</p> <p>Ziffern 1 und 2: eindeutiger Ländercode (<i>International Organization for Standardization</i> [ISO]-Code)</p> <p>Ziffern 3 bis 5: Code des Studienzentrums (innerhalb des Landes eindeutig)</p> <p>Ziffern 6 bis 9: eindeutiger Patientencode (innerhalb des Studienzentrums eindeutig)</p> <p>Der Sponsor stellte den Studienzentren Screeningbögen mit einer ausreichenden Zahl für das Zentrum spezifischer PIDs zur Verfügung. Nach der Zuweisung wurden die Patienten mittels dieser PID-Nummer für die Dauer der Studie identifiziert. Diese wurde zudem im Aufnahmeprotokoll des Studienzentrums sowie im elektronischen Patientenerhebungsbogen festgehalten.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zentrale Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 mit fester Blockgröße und Stratifikation nach Herkunftsland.
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	<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 (<i>Interactive voice response system, IVRS</i>), welches seitens des unverblindeten Arztes oder seines unverblindeten Stellvertreters angerufen wurde.</p> <p>Nach der Randomisierung über das IVRS bestätigte das IVRS einen ausreichenden Bestand am jeweiligen Studienzentrum, um alle randomisierten Patienten mit der Studienmedikation behandeln zu können und beantragte Nachlieferungen falls erforderlich.</p> <p>Im Falle eines Studienabbruchs eines Patienten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation wurde das Kit wieder in den Bestand aufgenommen und zu einem späteren Zeitpunkt wieder neu zugewiesen.</p> <p>Das Verfahren des IVRS wurde detailliert in einer IVRS-Bedienungsanleitung beschrieben, welche im Trial Master File (TMF) und im</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Trial File jedes Prüfarztes in jedem Studienzentrum abgelegt wurde.
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?	Nach Feststellung der Eignung eines Patienten, in die Behandlungsphase der Studie einzugehen, musste der unverblindete Prüfarzt oder sein unverblindeter Stellvertreter das interaktive Sprachdialogsystem (<i>interactive voice response system, IVRS</i>) anrufen, um den Patienten in die Behandlungsgruppen randomisieren zu lassen. Geeignete Patienten wurden nach Land stratifiziert in einen der vier Studienarme randomisiert. Die vier Studienarme mit einem von vier Behandlungsregimes wurden durch die zentrale Randomisierungsgruppe im Verhältnis 1:1:1:1 mit fester Blockgröße zugeteilt. Die Randomisierungslisten beinhalteten den Randomisierungscode, die Identifikationsnummer des Patienten sowie die zugeteilte Behandlung. Diese befinden sich in Appendix 1.7 des Studienberichts.
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 Die Injektionen mit der Studienmedikation oder der 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 nach der Injektion (Messung des Augeninnendruckes sowohl vor als auch nach Verabreichung der Dosis) 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. Die Zuteilung der Behandlung blieb maskiert, bis die Datenbank geschlossen wurde und die Autorisierung zur Datenfreigabe durch das leitende Studienteam gemäß der Standardarbeitsanweisungen (<i>standard operating procedures, SOP</i>) erfolgt war. Das Studienprotokoll spezifiziert folgende Verteilung der Aufgaben von verblindetem und unverblindetem Personal: Verblindeter Hauptprüfarzt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Überwachung der gesamten Studienabläufe ▪ Verantwortlich für alle Aspekte der Studienabläufe <p>Verblindete Prüfer/verblindete zertifizierte Stellvertreter (sofern zutreffend):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erhebung der Patientenanamnese ▪ Beurteilung der Vitalparameter, Durchführung körperlicher Untersuchungen ▪ Durchführung ophthalmologischer Untersuchungen bei allen Studienvisiten (außer IVT-Injektionen und Untersuchungen direkt nach der Injektion), inklusive Messung des Augeninnendrucks vor der IVT-Injektion ▪ Beurteilung sämtlicher Sicherheitsfragen, inklusive des Reviews von Bildmaterial bzgl. Sicherheitsaspekten am Studienzentrum (außer direkt nach der IVT-Injektion) ▪ Refraktions- und BCVA-Tests ▪ Kontaktaufnahme mit dem Sponsor bezüglich jeglicher medizinischer Daten, die nicht an den Studienkoordinator delegiert wurden <p>Unverblindete Prüfer:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Injektion der Studienmedikation ▪ Beurteilung der Sicherheit 30-60 Minuten nach der IVT-Injektion ▪ Prüfung des Augeninnendrucks vor und nach Verabreichung der Dosis ▪ Prüfung der indirekten Ophthalmoskopie nach der IVT-Injektion <p>Unverblindete Prüfer oder deren unverblindete Stellvertreter:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Entgegennahme der Studienmedikation ▪ Vorbereitung der Injektion der Studienmedikation ▪ Abstimmung und Rückerstattung der Ranibizumabvorräte ▪ Verantwortlich für die Studienmedikation ▪ Kontaktaufnahme mit dem IVRS zur Randomisierung <p>Verblindete Fotografen, Fluoreszein-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 Reading Center, wenn notwendig ▪ Sicherstellung der angemessenen Archivierung des Bildmaterials

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verblindeter Studienkoordinator:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hauptverantwortlicher für administrative und logistische Aspekte der Studienabläufe ▪ Hauptkontaktperson für das Auftragsforschungsinstitut (CRO) und dem Sponsor für alle nicht-medizinischen Belange ▪ Koordinierung der Randomisierung zwischen verblindeten und unverblindeten Prüfärzten <p><i>Verblindung in der explorativen Studienphase (Woche 52-96)</i></p> <p>Die abschließende statistische Analyse der Daten aus Woche 52 wurde durchgeführt als von allen Patienten die Daten der 52. Woche zur Verfügung standen und bereinigt waren, obgleich die Studie weiterlief. Prüfärzte, Patienten und Studienmonitore verblieben verblindet. Auch wenn die Schlussfolgerungen der Auswertung der 1-Jahresdaten öffentlich zugänglich waren, war die zugewiesene Studienmedikation eines jeden Patienten diesem selber sowie dem Prüfarzt oder dem Studienmonitor nicht bekannt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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. Der Komparator wurde in der kommerziellen Verpackung geliefert, und die Beschriftung für die lokale Sprache gegebenenfalls überklebt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Datensets für die Analyse:</p> <p>Die zur Analyse herangezogenen Populationen der vorliegenden Studie wurden folgendermaßen definiert:</p> <p>Das Gesamtdatenset (<i>full analysis set</i>, FAS) umfasste alle randomisierten Patienten, die irgendeine Studienmedikation erhalten hatten und mindestens eine Nachfolgeuntersuchung nach dem Ausgangswert aufwiesen.</p> <p>Für die Analyse der Daten aus der explorativen Studienphase (Woche 52-96) wurde keine <i>per protocol set</i> (PPS) definiert.</p> <p>Das Datenset der gemäß Protokoll behandelten Patienten (<i>per protocol set</i>, PPS) umfasste alle Patienten des FAS, die in der primären Studienphase (Woche 0-52) mindestens 9 Injektionen der Studienmedikation oder Scheininjektionen erhalten und an mindestens 9 geplanten Visiten teilgenommen hatten, außer den aufgrund von schwerwiegenden Protokollverletzungen ausgeschlossenen Patienten. Eine schwerwiegende Protokollverletzung war definiert als ein Ereignis, das möglicherweise Einfluß auf die Interpretation der Studienergebnisse hatte (z. B. Verpassen zweier aufeinanderfolgender Injektionen). Das PPS schloss zudem Patienten mit einem Therapieversagen zu irgendeinem Zeitpunkt in der primären Studienphase (Woche 0-52) ein. Die letztendliche Beurteilung dieser Kriterien für das PPS wurde in einer verblindeten Prüfungskonferenz in Übereinkunft mit der Richtlinie ICH E9 vorgenommen.</p> <p>Das Sicherheitsdatenset (<i>safety set</i>, SA) schloss alle Studienteilnehmer ein, die irgendeine Studienmedikation erhalten hatten. Zum besseren Verständnis des Einflusses von Studienabbruchern auf die im Rahmen der Studie gezogenen Schlussfolgerungen, wurde das FAS aufgeteilt in Patienten, welche die Studie abgeschlossen hatten (<i>completers</i>) und Patienten, welche die Studie abgebrochen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hatten (<i>dropouts</i>). In der vorliegenden Studie wurde ein Patient als Studienabschließer (<i>Completer</i>) bezeichnet, falls er mindestens 9 Monate lang behandelt worden war und Wirksamkeitsdaten für mindestens 9 Monate aus der primären Studienphase (Woche 0-52) vorlagen. Die Regeln zur Imputation randomisierter Patienten ohne Daten wurden vor der Entblindung im statistischen Analyseplan (SAP) spezifiziert.</p> <p>Eigenschaften der Populationen</p> <p>Die demografischen Parameter und Eigenschaften zu Studienbeginn wurden getrennt nach dem Behandlungsarm sowie für alle Behandlungsarme zusammen für alle drei Studienpopulationen je nach den jeweiligen Datentypen zusammengefasst. Die medizinische und ophthalmologische Anamnese, die Befunde am Studienbeginn sowie unerwünschte Ereignisse wurden mittels des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA)-Codes verschlüsselt, die vorherige und begleitende Medikation mittels des <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i> (ATC)-Codes (<i>World Health Organization Drug Dictionary</i>, WHODD)]. Die Gesamtpunktzahlen und die Punktzahlen für die Untergruppen auf dem NEI VFQ-25 wurden anhand des NEI VFQ-25-Punktebewertungsalgorithmus berechnet (Version vom August 2000).</p> <p>Die Vergleichbarkeit der Behandlungsarme wurde für jede der oben genannten Studienpopulation geprüft. Dieser Vergleich wurde durchgeführt in Bezug auf das Alter, den Buchstabenwert der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) zu Studienbeginn, den NEI VFQ-25-Gesamtwert am Studienbeginn sowie die Retinadicke zu Studienbeginn mittels 2-seitiger Varianzanalyse, basierend auf einem Haupteffektmodell mit dem Behandlungsarm und der Region als feste Faktoren (die paarweisen Vergleiche jedes VEGF Trap-Eye-Behandlungsarms mit Ranibizumab erfolgten in diesem Modell durch korrespondierende CONTRAST-Befehle). Zudem wurden die Behandlungsarme in Bezug auf das Geschlechts durch einen <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Test, adjustiert für die Region verglichen (inkl. der paarweisen Vergleiche jedes VEGF Trap-Eye-Behandlungsarms mit Ranibizumab).</p> <p>Statistischer Analyseplan</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Hauptanalyse bestand in einer bedingten Abfolge (<i>a priori</i> geordnete Hypothesen) statistischer Auswertungen der Nicht-Unterlegenheit von VEGF Trap-Eye gegenüber 0,5 mg Ranibizumab. Der Grenzwert für die Nicht-Unterlegenheit wurde bei 10 % gesetzt. Die methodologische Herangehensweise bestand in einer bedingten Abfolge der Berechnung 95 %-iger Konfidenzintervalle der Differenz aus den Anteilen an Patienten mit konstanter Sehkraft aus dem mit 0,5 mg Ranibizumab behandelten Studienarm und dem Anteil an Patienten mit konstanter Sehkraft aus den mit VEGF Trap-Eye behandelten Studienarmen. Die bedingte Abfolge war: 2Q4, 0,5Q4 und 2Q8. VEGF Trap-Eye wurde als nicht unterlegen gegenüber Ranibizumab bezeichnet, falls das Konfidenzintervall der Differenz vollständig unter 10 % lag, wobei eine positive Differenz zugunsten von Ranibizumab bewertet wurde. Diese Analyse wurde im PPS durchgeführt.</p> <p>Die Analyse der Primärparameter wurde während der laufenden Studie anhand der Daten aus Woche 52 vorgenommen. Die Sekundärparameter wurden in Abfolge ausgewertet.</p> <p>Die Auswertung der pharmakokinetischen Daten wurde von einem Pharmakokinetiker durchgeführt.</p> <p>Statistische Methoden</p> <p>Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Die Analyse des primären Wirksamkeitsparameters wurde anhand der PPS-Population vorgenommen. Die primäre Analyse bestand in einer bedingten Abfolge statistischer Auswertungen der Nicht-Unterlegenheit jedes VEGF Trap-Eye-Behandlungsarmes gegenüber 0,5 mg Ranibizumab bezüglich des primären Wirksamkeitsparameters zur Berücksichtigung von Mehrfachtestungen. Der Grenzwert für die Nicht-Unterlegenheit wurde bei 10 % gesetzt. Die bedingte Abfolge (<i>a priori</i> geordnete Hypothese) der VEGF Trap-Eye-Behandlungsgruppen war: 2Q4, 0,5Q4 und 2Q8. Die methodologische Herangehensweise bestand in der Berechnung 95 %-iger Konfidenzintervalle mittels eines gewöhnlichen Näherungsverfahrens der Differenzen zwischen den Anteilen an Patienten mit einer konstanten Sehkraft in Woche 52 für den mit 0,5 mg Ranibizumab</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>behandelten Studienarm sowie dem Anteil an Patienten mit einer konstanten Sehkraft in Woche 52 für jeden mit VEGF Trap-Eye behandelten Studienarm. Eine mit VEGF Trap-Eye behandelte Studiengruppe wurde als nicht unterlegen gegenüber Ranibizumab betrachtet, falls das Konfidenzintervall der Differenz vollständig unter 10 % lag, wobei eine positive Differenz zugunsten von Ranibizumab bewertet wurde. Der Studie wurde hinsichtlich der Wirksamkeit ein positives Ergebnis zugeschrieben, falls die Nicht-Unterlegenheit zumindest des mit 2Q4 VEGF Trap-Eye behandelten Studienarms gegenüber Ranibizumab in dieser primären Wirksamkeitsanalyse statistisch nachgewiesen werden konnte.</p> <p>Zur Unterstützung der primären Wirksamkeitsanalyse wurden zweiseitige 95 %-ige <i>Cochran-Mantel-Haenszel-Intervalle</i>, adjustiert für die Region, für jeden paarweisen primären Wirksamkeitsvergleich berechnet. Eine weitere unterstützende Analyse bestand in der Wiederholung der Analyse des primären Wirksamkeitsparameters mittels des <i>Intent-To-Treat (ITT)</i>-Prinzips und der <i>Last-Observation-Carried-Forward (LOCF)</i>-Methode anhand der FAS-Population.</p> <p>Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Falls sich alle drei mit VEGF Trap-Eye behandelte Studiengruppen im primären Endpunkt gegenüber Ranibizumab als nicht unterlegen erwiesen, würden zusätzliche Vergleiche der nicht unterlegenen VEGF Trap-Eye Studiengruppen bezüglich der sekundären Endpunkte durchgeführt. Die sekundäre Wirksamkeitsanalyse wurde anhand der FAS-Population vorgenommen und untersuchte die Überlegenheit von VEGF Trap-Eye gegenüber Ranibizumab. Eine bedingte Abfolge statistischer Hypothesen (<i>a priori</i> geordnete Hypothesen) sollte Mehrfachtestungen der sekundären Endpunkte berücksichtigen.</p> <p>Die folgenden Analyseabfolge wurde durchgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. VEGF Trap-Eye 2Q4 wurde mit Ranibizumab bezüglich der mittleren Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) bei den Patienten verglichen, ermittelt anhand des ETDRS-Buchstabenwertes zwischen dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausgangswert und Woche 52.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. VEGF Trap-Eye 2Q4 wurde mit Ranibizumab bezüglich der Anteile an Patienten mit einem Gewinn von 15 oder mehr Buchstaben an Sehstärke zwischen dem Ausgangswert und Woche 52 verglichen. 3. VEGF Trap-Eye 2Q4 wurde mit Ranibizumab bezüglich der mittleren Änderung der Gesamtpunktzahl im NEI-VFQ-25 bei den Patienten zwischen dem Ausgangswert und Woche 52 verglichen. 4. VEGF Trap-Eye 0,5Q4 wurde mit Ranibizumab bezüglich der mittleren Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) bei den Patienten verglichen, ermittelt anhand des ETDRS-Buchstabenwertes zwischen dem Ausgangswert und Woche 52. 5. VEGF Trap-Eye 0,5Q4 wurde mit Ranibizumab bezüglich der Anteile an Patienten mit einem Gewinn von 15 oder mehr Buchstaben an Sehstärke zwischen dem Ausgangswert und Woche 52 verglichen. 6. VEGF Trap-Eye 0,5Q4 wurde mit Ranibizumab bezüglich der mittleren Änderung der Gesamtpunktzahl im NEI-VFQ-25 bei den Patienten zwischen dem Ausgangswert und Woche 52 verglichen. 7. VEGF Trap-Eye 2Q8 wurde mit Ranibizumab bezüglich der mittleren Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) bei den Patienten, ermittelt anhand des ETDRS-Buchstabenwertes zwischen dem Ausgangswert und Woche 52 verglichen. 8. VEGF Trap-Eye 2Q8 wurde mit Ranibizumab bezüglich der Anteile an Patienten mit einem Gewinn von 15 oder mehr Buchstaben an Sehstärke zwischen dem Ausgangswert und Woche 52 verglichen. 9. VEGF Trap-Eye 2Q8 wurde mit Ranibizumab bezüglich der mittleren Änderung der Gesamtpunktzahl im NEI-VFQ-25 bei den Patienten zwischen dem Ausgangswert und Woche 52 verglichen. 10. VEGF Trap-Eye 2Q4 wurde mit Ranibizumab bezüglich der mittleren Änderung CNV-Fläche bei den Patienten zwischen dem Ausgangswert und Woche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>52 verglichen.</p> <p>11. VEGF Trap-Eye 0,5Q4 wurde mit Ranibizumab bezüglich der mittleren Änderung CNV-Fläche bei den Patienten zwischen dem Ausgangswert und Woche 52 verglichen.</p> <p>12. VEGF Trap-Eye 2Q8 wurde mit Ranibizumab bezüglich der mittleren Änderung der CNV-Fläche bei den Patienten zwischen dem Ausgangswert und Woche 52 verglichen.</p> <p>Die Analyse kontinuierlicher Variablen basierte auf einer zweiseitigen Kovarianzanalyse (ANCOVA) Haupteffektmodell mit dem Anfangswert als Kovariate und dem Behandlungsarm und der Region als feste Faktoren. Die paarweisen Vergleiche aller mit VEGF Trap-Eye behandelten Studienarme gegen Ranibizumab wurden in diesen Modellen durch korrespondierende CONTRAST-Befehle und einer Punktschätzung vorgenommen. Zudem erfolgte die Berechnung eines 2-seitigen 95 %-igen Konfidenzintervalls für die Behandlungsunterschiede jeder mit VEGF Trap-Eye behandelten Studiengruppe abzüglich Ranibizumab. Die Interaktionsgrößen (<i>Interaction terms</i>) der festen Effekte wurden untersucht.</p> <p>Die Analyse von Verhältnissen wurde mittels <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Tests, adjustiert für die Region zusammen mit einem <i>Breslow-Day</i>-Test auf Homogenität der Odds-Ratios zwischen den Regionen durchgeführt. Eine Punktschätzung sowie ein 2-seitiges 95 %-iges Konfidenzintervall wurden mittels eines gewöhnlichen Näherungsverfahrens für die Behandlungsunterschiede von jedem mit VEGF Trap-Eye behandelten Studienarm abzüglich Ranibizumab berechnet. Als unterstützende Analyse wurden folgende vorgenommen und berechnet: <i>Pearson Chi-Quadrat</i>-Test für den paarweisen Vergleich jedes mit VEGF Trap-Eye behandelten Studienarmes mit Ranibizumab sowie 95 %-ige <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Intervalle adjustiert für die Region.</p> <p>Eine mit VEGF Trap-Eye behandelte Studiengruppe wurde gegenüber Ranibizumab als nachweislich überlegen bewertet, falls das Konfidenzintervall der Differenz vollständig über 0 lag, wobei eine positive Differenz zugunsten von VEGF Trap-Eye bewertet wurde (z. B. in den oben genannten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vergleichen 1-9) oder wenn das Konfidenzintervall vollständig unter 0 lag, wobei eine negative Differenz zugunsten von VEGF Trap-Eye bewertet wurde (z. B. in den oben genannten Vergleichen 10-12), und die Mehrfachtestprozedur vor der Ausführung der Vergleichstests nicht angehalten wurde (z. B. wenn bei allen vorhergehenden Vergleichen die Nullhypothese verworfen werden konnte).</p> <p>Für Messgrößen, die Anteile an Patienten mit Therapieerfolg betrafen (z. B. Patienten mit verbesserter oder konstanter Sehkraft), wurden Patienten, die vor Woche 36 (Monat 9) aufgrund von Therapieversagen abbrachen, als Therapieversager gewertet. Anderenfalls wurde die LOCF-Methode zur Imputation fehlender Daten eingesetzt. Zu Studienbeginn erhobene Daten wurden nicht per LOCF übernommen. Patienten, die vor Woche 36 (Monat 9) abbrachen, wurden nicht in die Primäranalyse eingeschlossen (nicht in der PPS-Population), sie waren jedoch Teil der sekundären explorativen Analyse (in der FAS-Population).</p> <p>Die Primär- und Sekundärparameter der Analyse wurden zusätzlich in Woche 96 analysiert (explorative Endpunkte).</p> <p>Analyse der explorativen Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Alle explorativen Wirksamkeitsparameter wurden mittels deskriptiver Methoden untersucht. Diese bestanden abhängig vom Datentyp aus statistischen Tests, genauso wie in der sekundären Wirksamkeitsanalyse beschrieben.</p> <p>Zur Klassifizierung der Patienten, welche eine Verbesserung (d. h. Gewinn von 15 Buchstaben oder mehr), eine Verschlechterung (d. h. Verlust von 15 Buchstaben oder mehr) oder eine konstante Sehkraft (alle anderen) aufwiesen, wurden die Messwerte der Sehkraft in den Wochen 52 und 96 verwendet. Für diese Gruppen sowie für die gepoolten mit VEGF Trap-Eye behandelten Studienarme wurden anhand dieser Kategorisierung deskriptive Analysen vorgenommen.</p> <p>Die Dauer des Behandlungseffektes wurde in Jahr 2 im Rahmen einer Untersuchung der Dosierungsdaten ausgewertet. Dadurch wurden Patienten identifiziert, die eine häufigere Dosierung als das im Protokoll spezifizierte Intervall von maximal 12 Wochen benötigten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Unterstützende Meta-Analyse</p> <p>Als unterstützende Analyse wurde eine Meta-Analyse der gepoolten Daten dieser VIEW 2-Studie und der korrespondierenden nordamerikanischen VIEW 1-Studie, die von der Fa. Regeneron Pharmaceuticals Inc. gesponsort wurde (Regeneron-Protokoll VGFT-OD-0605), im Hinblick auf den primären Wirksamkeitsparameter durchgeführt. Für jeden der drei paarweisen Vergleiche der VEGF Trap-Behandlung (2Q4, 0,5Q4 und 2Q8) wurde in der PPS-Population ein 2-seitiges 95 %-iges <i>Mantel-Haenszel</i>-Konfidenzintervall adjustiert für die Studie der Differenz zwischen dem Anteil der Patienten mit konstanter Sehkraft in Woche 52 aus dem mit 0,5 mg Ranibizumab behandelten Studienarm und dem Anteil der Patienten mit konstanter Sehkraft in Woche 52 aus dem mit VEGF Trap behandelten Studienarm berechnet. Eine VEGF Trap-Behandlungsgruppe wurde als nicht unterlegen gegenüber Ranibizumab bezeichnet, falls das Konfidenzintervall der Differenz vollständig unter 7 % lag, wobei eine positive Differenz zugunsten von Ranibizumab bewertet wurde.</p> <p>Das Poolen der Daten beider Studien war gerechtfertigt, da beide Studien ein identisches Studienprotokoll aufwiesen. Der einzige Unterschied bestand in der geographischen Region, aus der die Patienten eingeschlossen wurden. Unter Verwendung der gleichen Annahmen für die Schätzung der Stichprobengröße, aber mit einem veränderten Grenzwert der Nicht-Unterlegenheit von 10 % auf 7 % wies jeder einzelne paarweise Vergleich der VEGF Trap-Behandlung mit 0,5 mg Ranibizumab eine Teststärke von ungefähr 90% in der Meta-Analyse auf.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Folgende Subgruppen wurden anhand der Baselinedaten aus dem CRF definiert:</p> <p><i>bzgl. der Wirksamkeit und Sicherheit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: <65 J., ≥65 bis <75 J., ≥75 J. • Ethnie: Weiß, Schwarz od. Afroamerikanisch, Asiatisch, Amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder mit anderem pazifischen Inselhintergrund, andere • Ethnische Zugehörigkeit:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hispanoamerikaner oder Lateinamerikaner (Ja / Nein)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nierenfunktionsstörung: Kreatinin-Clearance <80ml/min (normal), >50-80ml/min (leichtgradig), >30-50 ml/min (mittelmäßig), ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwergradig) <p>Die Kreatinin-Clearance wurde anhand der Cockcroft-Gault-Gleichung basierend auf den Ausgangswerten (Kreatinin, Alter, Gewicht, Geschlecht) berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leberfunktionsstörung: Ja, Nein <p><u>nur bzgl. der Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgangswert der Sehschärfe: Besser als 20/100 (≥50 Buchstaben), zwischen 20/100 und 20/200 (≥35 bis <50 Buchstaben), schlechter als 20/200 (<35 Buchstaben) • Ausgangs-Läsionsgröße: >10,16 mm², ≤10,16 mm² (oder > 4 Papillenflächen, ≤ 4 Papillenflächen [disk areas, DAs], 1 DA entspricht dabei 2,54mm²) • Ausgangs-Läsionstyp: Vorwiegend klassisch (wenn der Anteil an klassischer CNV ≥50% betrug), minimal klassisch (wenn der Anteil an klassischer CNV >0% und <50% betrug), okkult (wenn der Anteil an klassischer CNV 0 betrug) <p><u>nur bzgl. der Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus in der medizinischen Anamnese • Katarakt (grauer Star) in der medizinischen Anamnese • Hypertonie in der medizinischen Anamnese • Schlaganfall/Hirnfarkt in der medizinischen Anamnese • Myokardinfarkt in der medizinischen Anamnese • Proteinurie in der medizinischen Anamnese
-	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	Insgesamt wurden 2.031 Patienten für den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Einschluss in die Studie gescreent, wovon 1.240 Patienten schließlich randomisiert und auch behandelt wurden.</p> <p>Primäre Studienphase (Woche 0-52)</p> <p>a) Studienteilnehmer randomisiert pro Behandlungsgruppe:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm: N=311 Pat., 100 % 0,5 mg VEGF Trap-Eye (0,5Q4), 2. Studienarm: N=313 Pat., 100 % 2 mg VEGF Trap-Eye (2Q4), 3. Studienarm: N=313 Pat., 100 % 2 mg VEGF Trap-Eye (2Q8), 4. Studienarm: N=303 Pat., 100 %, aktive Kontrolle, 0,5 mg Ranibizumab (RQ4); <p>b) Tatsächlicher Erhalt der geplanten Behandlung/Intervention (Safety-Population):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm: N=297 Pat., 95,5 % 0,5 mg VEGF Trap-Eye (0,5Q4), 2. Studienarm: N=309 Pat., 98,7 % 2 mg VEGF Trap-Eye (2Q4), 3. Studienarm: N=307 Pat., 98,1 % 2 mg VEGF Trap-Eye (2Q8), 4. Studienarm: N=291 Pat., 96,0 %, aktive Kontrolle, 0,5 mg Ranibizumab (RQ4); <p>c) Berücksichtigt in Analyse des primären Endpunktes (Anteil an Patienten mit Visuserhalt an Woche 52 [Per Protocol Set, PPS]):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm: N=268 Pat., 86,2 % 0,5 mg VEGF Trap-Eye (0,5Q4), 2. Studienarm: N=274 Pat., 87,5 % 2 mg VEGF Trap-Eye (2Q4), 3. Studienarm: N=270 Pat., 86,3 % 2 mg VEGF Trap-Eye (2Q8), 4. Studienarm: N=269 Pat., 88,8 %, aktive Kontrolle, 0,5 mg Ranibizumab (RQ4); <p>Gesamter Analysedatensatz (Full Analysis Set, FAS):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm: N=296 Pat., 95,2 % 0,5 mg VEGF Trap-Eye (0,5Q4), 2. Studienarm: N=309 Pat., 98,7 % 2 mg VEGF Trap-Eye (2Q4), 3. Studienarm: N=306 Pat., 97,8 % 2 mg VEGF Trap-Eye (2Q8), 4. Studienarm: N=291 Pat., 96,0 %, aktive Kontrolle, 0,5 mg Ranibizumab (RQ4);

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Explorative Studienphase (Woche 52-96): Anmerkung: In der explorativen Studienphase (Woche 52-96) erfolgte keine Datenanalyse anhand des PPS.</p> <p>a) Studienteilnehmer pro Behandlungsgruppe, welche die explorative Studienphase (Woche 52-96) fortsetzten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm (0,5Q4): N=274 Pat., 88,1 % 0,5 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen), 2. Studienarm (2Q4): N=281 Pat., 89,8 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen), 3. Studienarm (2Q8): N=284 Pat., 90,7 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen), 4. Studienarm (RQ4): N=276 Pat., 91,1 %, aktive Kontrolle, 0,5 mg Ranibizumab (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen); <p>b) Abschluss der explorativen Studienphase (Woche 52-96)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm (0,5Q4): N=245 Pat., 78,8 % 0,5 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen), 2. Studienarm (2Q4): N=256 Pat., 81,8 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen), 3. Studienarm (2Q8): N=264 Pat., 84,3 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen), 4. Studienarm (RQ4): N=260 Pat., 85,8 %, aktive Kontrolle, 0,5 mg Ranibizumab (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen); <p>c) Abschluss der explorativen Studienphase (Woche 52-96) unter Behandlung mit der Studienmedikation</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studienarm (0,5Q4): N=243 Pat., 78,1 % 0,5 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen), 2. Studienarm (2Q4): N=256 Pat., 81,8 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen), 3. Studienarm (2Q8): N=262 Pat., 83,7 % 2,0 mg VEGF Trap-Eye (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen), 4. Studienarm (RQ4): N=256 Pat., 84,5 %, aktive Kontrolle, 0,5 mg Ranibizumab (mind. alle 12 Wochen, max. alle 4 Wochen).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung	Wesentliche Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Studie innerhalb der primären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Angabe von Gründen	<p>Studienphase (alle randomisierten Patienten)</p> <p>Primäre Studienphase (0-52 Wochen)</p> <p>Alle Patienten: N=1.240; Woche 0-52 abgeschlossen Ja: N=1.115 (89,9%); Nein: N=125 (10,1%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50x (4,0%) Patientenwunsch, - 25x (2,0%) unerwünschtes Ereignis, - 9x (0,7%) Lost to follow-up, - 7x (0,6%) Tod, - 4x (0,3%) Protokollverletzung, - 2x (0,2%) Therapieversagen, - 28x (2,3%) anderer Grund. <p>0,5 mg VEGF Trap-Eye (0,5Q4): N=311; Woche 0-52 abgeschlossen Ja: N=274 (88,1%); Nein: N=37 (11,9%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 13x (4,2%) Patientenwunsch, - 8x (2,6%) unerwünschtes Ereignis, - 2x (0,6%) Lost to follow-up, - 2x (0,6%) Tod, - 1x (0,3%) Protokollverletzung, - 1x (0,3%) Therapieversagen, - 10x (3,2%) anderer Grund. <p>2 mg VEGF Trap-Eye (2Q4): N=313; Woche 0-52 abgeschlossen Ja: N=281 (89,8%); Nein: N=32 (10,2%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 15x (4,8%) Patientenwunsch, - 6x (1,9%) unerwünschtes Ereignis, - 1x (0,3%) Lost to follow-up, - 3x (1,0%) Tod, - 1x (0,3%) Protokollverletzung, - 0x (0,0%) Therapieversagen, - 6x (1,9%) anderer Grund. <p>2 mg VEGF Trap-Eye (2Q8): N=313; Woche 0-52 abgeschlossen Ja: N=284 (90,7%); Nein: N=29 (9,3%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 11x (3,5%) Patientenwunsch, - 9x (2,9%) unerwünschtes Ereignis, - 2x (0,6%) Lost to follow-up, - 1x (0,3%) Tod, - 0x (0,0%) Protokollverletzung, - 1x (0,3%) Therapieversagen, - 5x (1,6%) anderer Grund. <p>0,5 mg Ranibizumab (RQ4), aktive Kontrolle: N=303; Woche 0-52 abgeschlossen</p>

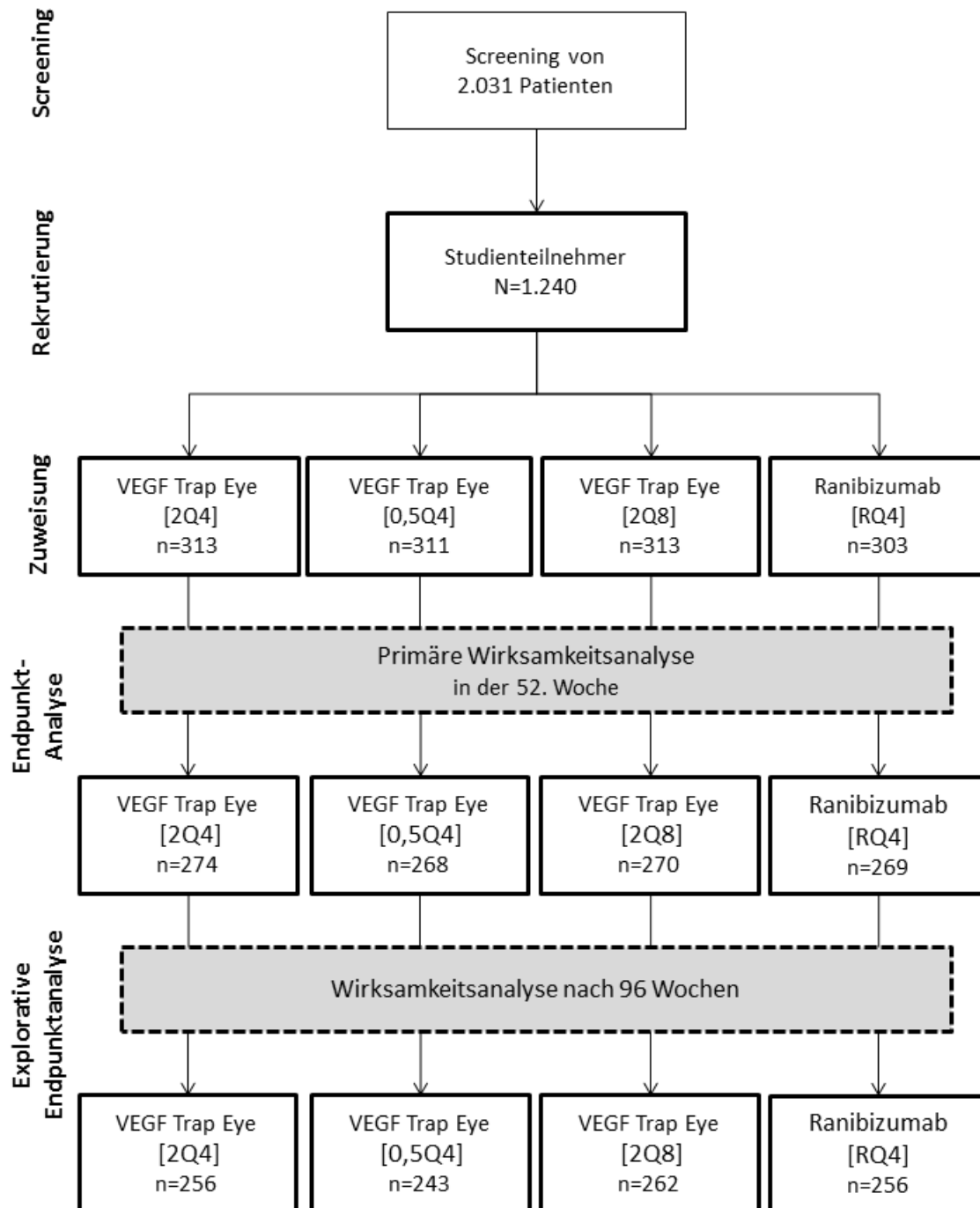
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ja: N=276 (91,1%); Nein: N=27 (8,9%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 11x (3,6%) Patientenwunsch, - 2x (0,7%) unerwünschtes Ereignis, - 4x (1,3%) Lost to follow-up, - 1x (0,3%) Tod, - 2x (0,7%) Protokollverletzung, - 0x (0,0%) Therapieversagen, - 7x (2,3%) anderer Grund. <p>Explorative Studienphase (Woche 52-96)</p> <p>Alle Patienten:</p> <p>N=1.240; Woche 52-96 abgeschlossen Ja: N=1.025 (82,7%); Nein: N=215 (17,3%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 78x (6,3%) Patientenwunsch, - 53x (4,3%) unerwünschtes Ereignis, - 24x (1,9%) Lost to follow-up, - 20x (1,6%) Tod, - 3x (0,2%) Protokollverletzung, - 2x (0,2%) Therapieversagen, - 35x (2,8%) anderer Grund. <p>0,5 mg VEGF Trap-Eye (0,5Q4):</p> <p>N=311; Woche 52-96 abgeschlossen Ja: N=245 (78,8%); Nein: N=66 (21,2%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 17x (5,5%) Patientenwunsch, - 21x (6,8%) unerwünschtes Ereignis, - 4x (1,3%) Lost to follow-up, - 8x (0,6%) Tod, - 0x (0,0%) Protokollverletzung, - 1x (0,3%) Therapieversagen, - 15x (4,8%) anderer Grund. <p>2 mg VEGF Trap-Eye (2Q4):</p> <p>N=313; Woche 52-96 abgeschlossen Ja: N=256 (81,8%); Nein: N=57 (18,2%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 27x (8,6%) Patientenwunsch, - 15x (4,8%) unerwünschtes Ereignis, - 4x (1,3%) Lost to follow-up, - 4x (1,3%) Tod, - 1x (0,3%) Protokollverletzung, - 0x (0,0%) Therapieversagen, - 6x (1,9%) anderer Grund. <p>2 mg VEGF Trap-Eye (2Q8):</p> <p>N=313; Woche 52-96 abgeschlossen Ja: N=264 (84,3%); Nein: N=49 (15,7%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18x (5,8%) Patientenwunsch, - 13x (4,2%) unerwünschtes Ereignis,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - 6x (1,9%) Lost to follow-up, - 5x (1,6%) Tod, - 0x (0,0%) Protokollverletzung, - 1x (0,3%) Therapieversagen, - 6x (1,9%) anderer Grund. <p>0,5 mg Ranibizumab (RQ4), aktive Kontrolle:</p> <p>N=303; 2. Jahr abgeschlossen - Ja: N=260 (85,5%); Nein: N=43 (14,2%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 16x (5,3%) Patientenwunsch, - 4x (1,3%) unerwünschtes Ereignis, - 10x (3,3%) Lost to follow-up, - 3x (1,0%) Tod, - 2x (0,7%) Protokollverletzung, - 0x (0,0%) Therapieversagen, - 8x (2,6%) 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"> ▪ Erster Patient, erste Visite: 11.04.2008 ▪ Letzter Patient, letzte Visite: 11.08.2011 ▪ Ende der Studie: 11.08.2011 <p>Der Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten umfasste die Zeit vom 11. April 2008 (1. Patient mit erster Dosis) bis zum 05. Oktober 2010 (letzte Visite des letzten Patienten bzgl. des primären Endpunkts) in der primären Studienphase (Woche 0-52).</p> <p>Der Studie ging eine 21-tägige Screeningperiode voraus, gefolgt von klinischen Visiten und intravitrealen Injektionen der Studienmedikation alle 4 oder 8 Wochen (u. a. die Scheininjektionen zu den Interimsvisiten, wenn die Studienmedikation nicht verabreicht wurde) über 52 Wochen (insgesamt 16 Visiten) während der primären Studiephase.</p> <p>Für jeden Patienten war eine 96-wöchige Teilnahme an der Studie geplant. Demnach betrug die Studiendauer 96 Wochen plus die Phase der Rekrutierung.</p> <p>Die Studie setzte sich aus folgenden Phasen zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Screening-Phase (Visite 1, Tag -21 bis 0), - Studienbeginn (Baseline; Visite 2, Tag 1) und eine - 2-jährige, 92-wöchige Behandlungsphase (zusammengesetzt aus den Auswertungen der Visiten 3 bis 16 [Wochen 1 bis 52] und den Auswertungen der Visiten 17 bis 27

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>[Wochen 56 bis 96]).</p> <p>In der explorativen Studienphase bis Woche 96 erfolgten die klinischen Visiten alle 4 Wochen. Die intravitrealen Injektionen der Studienmedikation erfolgten mindestens alle 12 Wochen, aber höchstens alle 4 Wochen.</p> <p>Nachbeobachtungszeit</p> <p>Nach jeder Visite erfolgte nach 3 Tagen ein Telefonanruf bei den an der Studie teilnehmenden Patienten um sicherzustellen, dass keine Anzeichen oder Symptome einer Netzhautablösung, einer Endophthalmitis oder anderer AEs aufgetreten sind.</p> <p>Die Anrufe nach den Visiten erfolgten im Falle aller Patienten unabhängig davon, ob Sie eine Injektion erhalten hatten oder nicht.</p> <p>Die Visite zum Studienende fand ungefähr 8 Wochen nach der letzten Studieninjektion statt.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die vorgegebenen Studienendpunkte wurden gemäß Studienprotokoll nach 52 Wochen und 96 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.

Flow-Chart Patientenfluss zu VEGF Trap-Eye Zulassungsstudie VIEW 2, Bayer HealthCare, 2010 (Final Consolidated Clinical Protocol No. 311523).



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 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <VEGF Trap-Eye Zulassungsstudie VIEW 1 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2009 (Protocol VGFT-OD-0605)>

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: VEGF Trap-Eye Zulassungsstudie VIEW 1 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2009 (Protocol VGFT-OD-0605).

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel / Referenz
<p>Clinical Study Report</p> <p>A Randomized, Double Masked, Active Controlled Phase 3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Dosis of Intravitreal VEGF Trap in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration.</p> <p>VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW 1).</p> <p>Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2011 (Protocol No. VGFT-OD-0605)</p>	A / (31)
<p>Summary Report for the studies VIEW 1 and VIEW 2</p> <p>Two randomized, double masked, active controlled, phase 3 studies of the efficacy, safety, and tolerability of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with neovascular age-related macular degeneration (AMD)</p> <p>VIEW 1: Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, New York 10591, USA</p> <p>VIEW 2: Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Germany, Bayer Yakuhin, Ltd. (BYL), Osaka 530-0001, Japan 2011</p>	B / (39)
<p>Studienprotokoll VEGF Trap-Eye Zulassungsstudie VIEW 1, Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2007</p>	C / (75)
<p>Randomisierungsschema VIEW 1, Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2009</p>	D / (76)

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 kodierte 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: Primärer Wirksamkeitsendpunkt – Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 52 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

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: Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt – Änderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 52 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

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: Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt – Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel nach 52 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

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: Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt –Änderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 52 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

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: Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt –Änderung der CNV-Fläche nach 52 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

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: Explorativ erhobener Wirksamkeitsendpunkt – Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 96 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

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: Explorativ erhobener Wirksamkeitsendpunkt – Änderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 96 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

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: Explorativ erhobener Wirksamkeitsendpunkt – Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel nach 96 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

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 Gruppeneinteilung 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: Explorativ Wirksamkeitsendpunkt –Änderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 96 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

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: Explorativ erhobener Wirksamkeitsendpunkt –Änderung der CNV-Fläche nach 96 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

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: 'Sehkraft-bezogener Endpunkt - Änderung der BCVA (ETDRS-Tafel) vom Anfangswert bis Woche 12

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: Sehkraft-bezogener Endpunkt - Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 Buchstaben in Woche 52/96

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: 'Sehkraft-bezogener Endpunkt - Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 10 Buchstaben in Woche 52/96

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:

Endpunkt: 'Sehkraft-bezogener Endpunkt - Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52/96

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: 'Sehkraft-bezogener Endpunkt - Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52/96 ("schwerer" Visusverlust)

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: Sehkraft-bezogener Endpunkt - Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52/96 (“mittlerer“ Visusverlust)

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: Sehkraft-bezogener Endpunkt - Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser in Woche 52/96

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 Gruppeneinteilung 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: Sehkraft-bezogener Endpunkt - Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/200 oder schlechter in Woche 52/96

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
- 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: Morphologischer Endpunkt - Änderung der Gesamtläsionsfläche (mm²) vom Anfangswert bis Woche 52/96

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 Gruppeneinteilung 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: Morphologischer Endpunkt - Änderung der klassischen CNV-Fläche vom Anfangswert bis Woche 52/96**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: Morphologischer Endpunkt - Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage in Woche 52/96

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: Morphologischer Endpunkt - Änderung der Leckagefläche in der FA (mm²) vom Anfangswert bis Woche 52/96

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 Gruppeneinteilung 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: Morphologischer Endpunkt - Änderung der zentralen Retinadicke (μm) vom Anfangswert bis Woche 52/96**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: Morphologischer Endpunkt - Anteil an Patienten, bei denen eine Wiederbehandlung innerhalb der ersten 12 Wochen im zweiten Behandlungsjahr erforderlich war

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: Morphologischer Endpunkt - Anteil an Patienten ohne intraretinale zystische Ödeme und/oder subretinale Flüssigkeitsansammlung (trockene Retina) im OCT in Woche 52 bzw. 96**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 Gruppeneinteilung 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: QoL-bezogener Endpunkt - Änderung der NEI VFQ-25 Subscore „Aktivitäten in der Nähe“ vom Anfangswert bis Woche 52/96**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:

Endpunkt: QoL-bezogener Endpunkt - Änderung der NEI VFQ-25 Subscore „Aktivitäten in der Ferne“ vom Anfangswert bis Woche 52/96

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: QoL-bezogener Endpunkt - Änderung der NEI VFQ-25 Subscore „Visusabhängigkeit“ vom Anfangswert bis Woche 52/96

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: Unerwünschte Ereignisse in Woche 52 bzw. bis Woche 96**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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Anzahl an Injektionen pro Patient bis Woche 52 bzw. bis Woche 96

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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <VEGF Trap-Eye Zulassungsstudie VIEW 2, Bayer HealthCare, 2010 (Final Consolidated Clinical Protocol No. 311523)>

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: VEGF Trap-Eye Zulassungsstudie VIEW 2, Bayer HealthCare, 2010 (Final Consolidated Clinical Protocol No. 311523).

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel / Referenz
<p>Clinical Study Report</p> <p>A Randomized, Double Masked, Active Controlled Phase 3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Dosis of Intravitreal VEGF Trap in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration.</p> <p>VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD (VIEW 2).</p> <p>Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Germany, Bayer Yakuhin, Ltd. (BYL), Osaka 530-0001, Japan1 2011</p>	A / (32)
<p>Summary Report for the studies VIEW 1 and VIEW 2</p> <p>Two randomized, double masked, active controlled, phase 3 studies of the efficacy, safety, and tolerability of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with neovascular age-related macular degeneration (AMD)</p> <p>VIEW 1: Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, New York 10591, USA</p> <p>VIEW 2: Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Germany, Bayer Yakuhin, Ltd. (BYL), Osaka 530-0001, Japan1 2011</p>	B / (39)
<p>Studienprotokoll VEGF Trap-Eye Zulassungsstudie VIEW 2 (Final Consolidated Clinical Protocol No. 311523),</p> <p>VEGF Trap-Eye Zulassungsstudie VIEW 2, Bayer HealthCare, 2010</p>	C / (77)
<p>Randomisierungsschema VIEW 2, Bayer HealthCare AG 2011</p>	D / (78)
<p>TriaLine User's Guide When Using IVRS (Telephone), Bayer Schering Pharma AG 2008</p>	E / (79)

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:

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: Primärer Wirksamkeitsparameter – Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 52 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

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: Sekundärer Wirksamkeitsparameter – Änderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 52 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

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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o.g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Sekundärer Wirksamkeitsparameter – Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel nach 52 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

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: Sekundärer Wirksamkeitsparameter - Änderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 52 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

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: Sekundärer Wirksamkeitsparameter - Änderung der CNV-Fläche nach 52 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

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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Explorativ erhobener Wirksamkeitsparameter – Anteil an Patienten mit Visuserhalt nach 96/100 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

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: Explorativ erhobener Wirksamkeitsparameter – Änderung BCVA gemäß ETDRS-Tafel nach 96/100 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

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 Gruppeneinteilung 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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o.g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Explorativ erhobener Wirksamkeitsparameter – Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel nach 96/100 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

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: Explorativ erhobener Wirksamkeitsparameter - Änderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen nach 96/100 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

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: Explorativ erhobener Wirksamkeitsparameter - Änderung der CNV-Fläche nach 96/100 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

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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Sehkraft-bezogener Endpunkt - Änderung der BCVA (ETDRS-Tafel) vom Anfangswert bis Woche 12

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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Sehkraft-bezogener Endpunkt - Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 Buchstaben (in Woche 52 bzw. 96/100)

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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Sehkraft-bezogener Endpunkt - Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 10 Buchstaben (in Woche 52 bzw. 96/100)**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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Sehkraft-bezogener Endpunkt - Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 30 Buchstaben (in Woche 52 bzw. 96/100)

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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Sehkraft-bezogener Endpunkt - Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 30 Buchstaben in Woche 52 bzw. 96/100 (“schwerer“ Visusverlust)**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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Sehkraft-bezogener Endpunkt - Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben in Woche 52 bzw. 96/100 („mittlerer“ Visusverlust)

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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Sehkraft-bezogener Endpunkt - Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser (in Woche 52 bzw. 96/100)**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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Sehkraft-bezogener Endpunkt - Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/200 oder schlechter (in Woche 52 bzw. 96/100)

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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Morphologischer Endpunkt: Änderung der Gesamtläsionsfläche (mm²) vom Anfangswert (in Woche 52 bzw. 96/100)**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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Morphologischer Endpunkt: Änderung der klassischen CNV-Fläche vom Anfangswert (in Woche 52 bzw. 96/100)

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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Morphologischer Endpunkt - Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage (in Woche 52 bzw. 96/100)**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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Morphologischer Endpunkt - Änderung der Leckagefläche in der FA (mm²) vom Anfangswert (in Woche 52 bzw. 96/100)

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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Morphologischer Endpunkt - Änderung der zentralen Retinadicke (μm) vom Anfangswert (in Woche 52 bzw. 96/100)**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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Morphologischer Endpunkt - Änderung des größten linearen Durchmessers der Läsion in der FA in Woche 52/96

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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Morphologischer Endpunkt - Anteil an Patienten, bei denen eine Wiederbehandlung innerhalb der ersten 12 Wochen im zweiten Behandlungsjahr erforderlich war**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 Gruppeneinteilung 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: Morphologischer Endpunkt - Anteil an Patienten ohne intraretinale zystische Ödeme und/oder subretinale Flüssigkeitsansammlung (trockene Retina) im OCT in Woche 52 bzw. 96

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: QoL-bezogener Endpunkt - Änderung der NEI VFQ-25 Subscore „Aktivitäten in der Nähe“ vom Anfangswert (in Woche 52 bzw. 96/100)

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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: QoL-bezogener Endpunkt - Änderung der NEI VFQ-25 Subscore „Aktivitäten in der Ferne“ vom Anfangswert (in Woche 52 bzw. 96/100)

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 Gruppeneinteilung 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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: QoL-bezogener Endpunkt - Änderung der NEI VFQ-25 Subscore „Visusabhängigkeit“ vom Anfangswert (in Woche 52 bzw. 96/100)**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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: QoL-bezogener Endpunkt - Änderung der Scores im EQ-5D-Fragebogen aus dem Screening in Woche 52 bzw. 96/100

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 Gruppeneinteilung 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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Unerwünschte Ereignisse in Woche 52 bzw. bis Woche 96/100**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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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: Anzahl an Injektionen pro Patient bis Woche 52 bzw. bis Woche 96/100

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 Gruppeneinteilung 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:

In der Studie werden die Ergebnisse zum o. g. Endpunkt der einzelnen Wochen (4, 12, 24, 36 und 52) herausgegriffen und grafisch dargestellt. Es wird nicht klar, weshalb ausgerechnet diese Stichproben bzw. die Daten zu diesen Zeitpunkten dargestellt wurden und nicht alle weiteren.

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:

Anhang 4-H: Auflistung der Unterschiede inkl. Begründung für die Unterschiede in der Durchführung der beiden VIEW-Studien 1 und 2

Both VIEW 1 (Study no. 14393) and VIEW 2 (Study no. 91689) were randomized, double masked, and active-controlled studies with almost identical inclusion/exclusion criteria.

A meeting to harmonize the VIEW 1 and VIEW 2 protocols was held by the Sponsors in October 2007, prior to the start of the studies, in order to ensure consistency between the two studies.

The primary and secondary efficacy endpoints were identical in the two protocols. The two protocols were also similar in terms of the regular visit assessments, their re-treatment criteria for Year 2, and their statistical considerations (and, therefore, had identical statistical analysis plans). Subjects in both studies were assessed with identical protocol deviation methods for exclusion from the per protocol set.

The fluorescein angiography reading center was the same for both VIEW 1 and VIEW 2 (DARC, New York, USA) and the optical coherence tomography (OCT) centers were similar in terms of the methodology used for the analysis of the OCT images (Durham, North Carolina, USA for VIEW 1 and Vienna, Austria for VIEW 2).

The safety measurements in both studies were tightly controlled to ensure subject safety.

There were no differences in terms of the main contents of the study protocols that would prevent the integration of the data.

The following few differences between the VIEW 1 and VIEW 2 protocols did not affect the results obtained from the integrated analysis:

- (1) In response to a request by the Swedish regulatory authorities (MPA), a subgroup of subjects in the VIEW 2 study was evaluated for potential naso-mucosal side effects. This was not performed in the VIEW 1 study.
- (2) Pharmacokinetics and pharmacogenetic analyses were performed in subgroups of subjects in the VIEW 2 study after obtaining additional consent.
- (3) In the VIEW 1 study, an %-adjustment of 0.1% was made for the protocol-specified safety assessments of the Independent Data Monitoring Committee (IDMC).
- (4) Adverse events in VIEW 1 were coded according to MedDRA version 13.0 while those in VIEW 2 were coded according to MedDRA version 13.1.

The primary endpoint analysis as specified in the study protocol was a conditional sequence of statistical evaluations of the non-inferiority of VEGF Trap-Eye to 0.5 mg ranibizumab.

The conditional sequence was 2 mg once every 4 weeks, 0.5 mg once every 4 weeks, and 2 mg once every 8 weeks. The non-inferiority margin was set at 10%, and a confidence interval (CI) approach was used for the non-inferiority analysis. Both pivotal studies utilized an IDMC to monitor safety. In VIEW 2, 95% CIs were calculated for each dose group. In VIEW 1, 95.1% CIs were calculated for each dose group, reflecting the %-adjustment of 0.1% for protocol-specified safety assessments of the IDMC.

For the Pool 1 Integrated Analysis (which included both VIEW 1 and VIEW 2 studies), MedDRA Version 13.1 was used.

In summary, there were no differences that may have affected the integrated analysis.

Minor differences in inclusion/exclusion criteria are itemized in the table below and shown as **bold** text. Exclusion criteria #18 and #19 that appear in VIEW 1 were considered to be addressed by exclusion criterion #22 in VIEW 2.

VIEW 1 (Study no. 14393) Protocol Amendment 3 dated June 03, 2009	VIEW 2 (Study no. 91689) Final Consolidated Protocol dated 05 October 2010
<i>Assessor's comment :</i>	
<i>When criteria are similar, these are not reported in the response table summarized below (Please, refer to MAH original response for a complete view of Question 82 MAH response)</i>	
Inclusion criteria	Inclusion criteria
4. CNV must be at least 50% of total lesion size.	7. The area of CNV must occupy at least 50% of total lesion.
7. Able to read, (or, if unable to read due to visual impairment, be read to verbatim by the person administering the informed consent or a family member. See Appendix J.4) understand and willing to sign the informed consent form.	6. Able to read, (or, if unable to read due to visual impairment, be read to verbatim by the person administering the informed consent or a family member) understand and willing to sign the informed consent form.
Exclusion criteria	Exclusion criteria
2. Any prior or concomitant therapy with another investigational agent to treat neovascular AMD in the study eye, except dietary supplements or vitamins.	2. Any prior or concomitant therapy with another investigational agent to treat neovascular AMD in the study eye.
3. Prior treatment with anti-VEGF agents as follows: <ul style="list-style-type: none"> • Prior treatment with anti-VEGF therapy in the study eye is not allowed. • Prior treatment with anti-VEGF therapy in the fellow eye with an investigational agent (not FDA approved, eg, bevacizumab) is allowed up to 3 months prior to first dose in the study, and such treatments will not be allowed during the study. Prior treatment with an FDA/Health Canada approved anti-VEGF therapy in the fellow eye is allowed. • Prior systemic anti-VEGF therapy, investigational or FDA/Health Canada approved, is only allowed up to 3 months prior to first dose, and will not be allowed during the study. 	3. Prior treatment with anti-VEGF agents as follows: <ul style="list-style-type: none"> • Prior treatment with anti-VEGF therapy in the study eye is not allowed • Prior treatment with anti-VEGF therapy in the fellow eye with an investigational agent (not approved, eg, bevacizumab) within the last 3 months prior to the first dose in the study, and such treatment will not be allowed during the study. Prior treatment with an approved anti-VEGF therapy in the fellow eye is allowed. • Prior systemic anti-VEGF therapy, investigational or approved, within the last 3 months prior to the first dose in the study, and such treatment will not be allowed during the study.

7. Scar, fibrosis, or atrophy involving the center of the fovea.	7. Scar, fibrosis, or atrophy involving the center of the fovea in the study eye.
10. Presence of other causes of CNV, including pathologic myopia (spherical equivalent of – 8 diopters or more negative, or axial length of 25 mm or more), ocular histoplasmosis syndrome, angioid streaks, choroidal rupture, or multifocal choroiditis in the study eye.	10. Presence of other causes of CNV in the study eye.
18. Active intraocular inflammation in either eye. 19. Active ocular or periocular infection in either eye. 20. Any ocular or periocular infection within the last 2 weeks prior to Screening in either eye.	22. Active intraocular, extraocular and periocular inflammation or infection in either eye. <i>Considered to be covered byVIEW 2 exclusion criterion #22.</i> 23. Any ocular or periocular infection within the last 2 weeks prior to screening in either eye.
23. Presence or history of scleromalacia in either eye.	25. Presence of scleromalacia in either eye.
27. Significant media opacities, including cataract, in the study eye which might interfere with visual acuity, assessment of safety , or fundus photography.	20. Significant media opacities, including cataract, in the study eye which might interfere with visual acuity, assessment of toxicity or fundus photography.
28. Any concurrent intraocular condition in the study eye (eg, cataract) that, in the opinion of the investigator , could require either medical or surgical intervention during the 96 week study period.	26. Any concurrent intraocular condition in the study eye that could require either medical or surgical intervention during the 96-week study period.
29. Any concurrent ocular condition in the study eye which, in the opinion of the investigator, could either increase the risk to the subject beyond what is to be expected from standard procedures of intraocular injection , or which otherwise may interfere with the injection procedure or with evaluation of efficacy or safety.	27. Any concurrent ocular condition in the study eye which, in the opinion of the investigator, could either increase the risk to the subject safety or which otherwise may interfere with evaluation of efficacy or safety.
30. History of other disease, metabolic dysfunction, physical examination finding, or clinical laboratory finding giving reasonable suspicion of a disease or condition that contraindicates the use of an investigational drug or that might affect interpretation of the results of the study or render the subject at high risk for treatment complications.	28. History of other disease, metabolic dysfunction, physical examination finding, or clinical laboratory finding that contraindicates the use of an investigational drug.

<p>36. Presence of any contraindications indicated in the FDA Approved label for ranibizumab (Lucentis®).</p>	<p>34. Presence of any contraindications indicated in the EU commission/locally approved label for ranibizumab. Further details are provided in the Investigator Site File, Section 2.3.</p> <p>Contraindications include the following:</p> <ul style="list-style-type: none">• Known allergic reactions and/or hypersensitivity to ranibizumab or to any ingredients of the study medication.• Presence of any infection in or around the eye.• Presence of pain or redness (severe intraocular inflammation) in the eye.
--	---