

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ocriplasmin (Jetrea®)

ThromboGenics NV / Alcon Pharma GmbH

***Vitreomakuläre Traktion bei Erwachsenen, auch im
Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder
gleich 400 Mikrometer Durchmesser***

Modul 4 A

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis.....	19
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	23
4.2 Methodik	39
4.2.1 Fragestellung	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	39
4.2.3 Informationsbeschaffung	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	45
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	49
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	64
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	66
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	67
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	72
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	74
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	74
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	77
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	80
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	95
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	101
4.3.1.3.1 Sehschärfe – RCT	103
4.3.1.3.2 Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie – RCT	109
4.3.1.3.3 Verschluss eines Makulalochs – RCT.....	114
4.3.1.3.4 Lösung der „vitreomakulären Traktion“ – RCT	118
4.3.1.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	124
4.3.1.3.6 Nebenwirkungen – RCT	147

4.3.1.3.7	Subgruppenanalysen – RCT.....	159
4.3.1.3.7.1	Darstellung der post-hoc definierten Subgruppen	159
4.3.1.3.7.2	Darstellung der prädefinierten Subgruppen.....	177
4.3.1.3.7.3	Vollständige Darstellung Subgruppen nach Krankheitsschwere (Ausgangssehstärke).....	218
4.3.1.3.8	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	286
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	294
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	294
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	294
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	294
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	295
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	295
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	297
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	298
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	298
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	298
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	299
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	299
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	300
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	300
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	301
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	301
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	301
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	301
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	302
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	302
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	303
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	303
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	306
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	312
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	313
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	314
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	314
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	314
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	314
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	314
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	316
4.7	Referenzliste.....	316
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		325

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	329
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	331
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	340
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	341
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	342
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	364

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung prädefinierte Einschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	25
Tabelle 4-2: Ergebnisse auf Endpunktebene aus den randomisierten und kontrollierten Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Zulassungspopulation	31
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen aus den randomisierten kontrollierten Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV007.....	34
Tabelle 4-4: Prädefinierte Einschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	42
Tabelle 4-5: Darstellung der Sehschärfe in verschiedenen Notierungen im Vergleich	53
Tabelle 4-6: Komplikationen der Vitrektomie, dargestellt anhand beobachteter Nebenwirkungen in der Zulassungspopulation	59
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Zulassungspopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-16: Ergebnisse aus Studien mit beobachtendem Abwarten bei VMT im Vergleich	98
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-18: Operationalisierung der Sehschärfe	104
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Sehschärfe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“ ..	110
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs“ ..	115
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs“ (6 Monate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Lösung der VMT“	119
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lösung der VMT“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Lösung der VMT“ (28 Tage) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)	120
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Lösung der VMT“ (6 Monate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität	125
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Responder-Analyse NEI VFQ-25 Summenscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vitrektomie als „Non-Responder“).....	143
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Responder-Analyse „NEI VFQ-25 Summenscore“ (unabhängig von PpV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Nebenwirkungen“	148
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Nebenwirkungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Nebenwirkungen „Verlust an Sehschärfe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-41: Subgruppen mit Hinweisen und Belegen auf eine Interaktion nach Endpunkt	161

Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Alter für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	163
Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Alter für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Peripheres Sehen“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	166
Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	170
Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	173
Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	175
Tabelle 4-47: Prädefinierte Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“ zur Studienpopulation für TG-MV-006, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.	178
Tabelle 4-48: Prädefinierte Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“ zur Studienpopulation für TG-MV-007, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.	181
Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	191
Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	193
Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	195
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Gesamtpunktzahl“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	197
Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	199
Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	201
Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 2 Zeilen Verschlechterung (10 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	203
Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 3 Zeilen Verschlechterung (15 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	205

Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 6 Zeilen Verschlechterung (30 Buchstaben)“, Ocrlasmin vs. beobachtendes Abwarten	207
Tabelle 4-58: Prädefinierte Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“ zur Studienpopulation für TG-MV-006, Ocrlasmin vs. beobachtendes Abwarten	210
Tabelle 4-59: Prädefinierte Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“ zur Studienpopulation für TG-MV-007, Ocrlasmin vs. beobachtendes Abwarten	212
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn, Darstellung Patientencharakteristika	218
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“, Ocrlasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	223
Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und $\geq$ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“, Ocrlasmin vs. beobachtendes Abwarten	225
Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“, Ocrlasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	227
Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und $\geq$ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“, Ocrlasmin vs. beobachtendes Abwarten	229
Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“, Ocrlasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	231
Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und $\geq$ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“, Ocrlasmin vs. beobachtendes Abwarten	234
Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocrlasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	236
Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und $\geq$ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocrlasmin vs. beobachtendes Abwarten	239
Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocrlasmin vs. beobachtendes Abwarten	241

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und $\geq$ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	243
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Lösung der VMT (6 Monate)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	245
Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und $\geq$ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Lösung der VMT (6 Monate)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	247
Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Summenscore“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	249
Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	252
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für die Responder-Analyse des „NEI VFQ-25 Summenscore“ nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]); Patienten mit PpV als Nicht-Responder.....	255
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für die Responder-Analyse des „NEI VFQ-25 Summenscore“ nach Sehschärfe zu Studienbeginn aus RCT (< 35 und $\geq$ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]); Patienten mit PpV als Nicht-Responder.....	259
Tabelle 4-77: Subgruppen Ergebnisse für die Responder-Analyse des „NEI VFQ-25 Summenscore“ nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]); unabhängig von PpV (Sensitivitätsanalyse).....	261
Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	265
Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und $\geq$ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	267
Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	269
Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, und $\geq$ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten ..	272
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehsschärfe $\geq$ 2 Zeilen (10 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	274

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	276
Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	278
Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	280
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	282
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	284
Tabelle 4-88: Ergebnisse auf Endpunktebene aus den randomisierten und kontrollierten Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007 mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der Zulassungspopulation	289
Tabelle 4-89: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen aus den randomisierten kontrollierten Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV007.....	292
Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	295
Tabelle 4-91: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	295
Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	296
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	296
Tabelle 4-94: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	297
Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	299
Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	299
Tabelle 4-97: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	300
Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	301
Tabelle 4-99: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus den randomisierten und kontrollierten Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007.....	310

Tabelle 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	312
Tabelle 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	313
Tabelle 4-102: DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis 15. Februar 2013	326
Tabelle 4-103: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis 15. Februar 2013.....	327
Tabelle 4-104: DIMDI Suchstrategie Cochrane bis 15. Februar 2013	328
Tabelle 4-105 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	340
Tabelle 4-106 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	341
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-006.....	342
Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-007.....	349
Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-004.....	356
Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TG-MV-006.....	365
Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TG-MV-007.....	390
Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TG-MV-004.....	414

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Stufen der Sehbeeinträchtigung nach WHO (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2012)	54
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve von Patienten mit Notwendigkeit einer Vitrektomie im Zeitverlauf (Phase-III-Studien TG-MV-006 und TG-MV-007, Zulassungspopulation)	58
Abbildung 3: Beobachtete vitrektomietypische Komplikationen in den Phase-III-Studien TG-MV-006 und TG-MV-007	60
Abbildung 4: Zusammenhang von Sehschärfengewinn und Anteil von Patienten mit Verschluss eines Makulalochs in den Phase-III-Studien TG-MV-006 und TG-MV-007	61
Abbildung 5: Zusammenhang von Sehschärfengewinn und Anteil von Patienten mit Auflösung der VMT in den Phase-III-Studien TG-MV-006 und TG-MV-007	62
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Abbildung 7: Lösung der VMT in Studien mit beobachtendem Abwarten bei VMT im Vergleich	100
Abbildung 8: Meta-Analyse für „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten	107
Abbildung 9: Meta-Analyse für „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten	109
Abbildung 10: Meta-Analyse für „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten (TG-MV-004 ausgeschlossen)	113
Abbildung 11: Meta-Analyse für „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten (TG-MV-004 eingeschlossen)	114
Abbildung 12: Meta-Analyse für „Verschluss eines Makulalochs“ (nach 6 Monaten) aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten	117
Abbildung 13: Meta-Analyse für „Lösung der VMT“ (28 Tage); Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten	122
Abbildung 14: Meta-Analyse für „Lösung der VMT“ (6 Monate); Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten	122
Abbildung 15: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Summenscore“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten	135
Abbildung 16: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Allgemeine Gesundheit“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten	136
Abbildung 17: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten	136
Abbildung 18: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Augenschmerzen“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten	137
Abbildung 19: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Nahaktivitäten“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten	137

Abbildung 20: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Fernaktivitäten“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten	138
Abbildung 21: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Soziales Funktionieren“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten.....	138
Abbildung 22: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Mentale Gesundheit“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten.....	139
Abbildung 23: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten.....	139
Abbildung 24: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Abhängigkeit von anderen“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten.....	140
Abbildung 25: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Autofahren“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten	140
Abbildung 26: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Farbsehen“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten.....	141
Abbildung 27: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Peripheres Sehen“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten	141
Abbildung 28: Meta-Analyse für die Responder-Analyse „NEI VFQ-25 Summenscore“ aus RCT; Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten (Vitrektomie als „Non-Responder“)...	144
Abbildung 29: Meta-Analyse für die Responder-Analyse „NEI VFQ-25 Summenscore“ (unabhängig von PpV) aus RCT; Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	146
Abbildung 30: Meta-Analyse für „Mortalität“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten.....	155
Abbildung 31: Meta-Analyse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten.....	155
Abbildung 32: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten.....	156
Abbildung 33: Meta-Analyse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschten Ereignisses“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten	156
Abbildung 34: Meta-Analyse für „Verlust an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben)“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten.....	157
Abbildung 35: Meta-Analyse für „Verlust an Sehschärfe ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben)“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten.....	157
Abbildung 36: Meta-Analyse für „Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten.....	157
Abbildung 37: Meta-Analyse für Subgruppen der Zulassungspopulation nach Alter für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	164
Abbildung 38: Meta-Analyse für Subgruppen der Zulassungspopulation nach Alter für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Peripheres Sehen“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	168

Abbildung 39: Meta-Analyse für Subgruppen der Zulassungspopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	172
Abbildung 40: Meta-Analyse für Subgruppen der Zulassungspopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	174
Abbildung 41: Meta-Analyse für Subgruppen der Zulassungspopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	176
Abbildung 42: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Alter für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	183
Abbildung 43: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten....	184
Abbildung 44: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach ERM-Status zu Studienbeginn für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	184
Abbildung 45: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Vorliegen eines durchgreifenden Makulalochs (FTMH) zu Studienbeginn für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	185
Abbildung 46: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Linsenstatus zu Studienbeginn für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	186
Abbildung 47: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach erwarteter Notwendigkeit einer Vitrektomie für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	187
Abbildung 48: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Umfang der VMT für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	187
Abbildung 49: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach ERM-Status kombiniert mit Umfang der VMT für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	188
Abbildung 50: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach ERM-Status am Ort der VMT für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	189
Abbildung 51: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Ausgangsvisus für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	189
Abbildung 52: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	192
Abbildung 53: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	194

Abbildung 54: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	196
Abbildung 55: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Gesamtpunktzahl“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	198
Abbildung 56: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	200
Abbildung 57: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	202
Abbildung 58: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 2 Zeilen Verschlechterung (10 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	204
Abbildung 59: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 3 Zeilen Verschlechterung (15 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	206
Abbildung 60: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 6 Zeilen Verschlechterung (30 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	208
Abbildung 61: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Alter für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	213
Abbildung 62: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	214
Abbildung 63: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Umfang der VMT für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	215
Abbildung 64: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach ERM-Status zu Studienbeginn für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	215
Abbildung 65: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Größe des Makulalochs zu Studienbeginn für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	216
Abbildung 66: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	217
Abbildung 67: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	224
Abbildung 68: Meta-Analyse der Subgruppenanalysen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und $\geq$ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für	

den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	226
Abbildung 69: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 , $35-60$ und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	228
Abbildung 70: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	230
Abbildung 71: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 , $35-60$ und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	233
Abbildung 72: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	235
Abbildung 73: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 , $35-60$ und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	237
Abbildung 74: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	240
Abbildung 75: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 , $35-60$ und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	242
Abbildung 76: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	244
Abbildung 77: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 , $35-60$ und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Lösung der VMT (6 Monate)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	246
Abbildung 78: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Lösung der VMT (6 Monate)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	248
Abbildung 79: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 , $35-60$ und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Summenscore“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	251
Abbildung 80: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 , $35-60$ und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	254

Abbildung 81: Meta-Analyse zu den Subgruppen-Ergebnissen für die Responder-Analyse „NEI VFQ-25 Summenscore“ nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]); Patienten mit PpV als Nicht-Responder	257
Abbildung 82: Meta-Analyse zu den Subgruppen-Ergebnissen für die Responder-Analyse des „NEI VFQ-25 Summenscore“ nach Sehschärfe zu Studienbeginn RCT (< 35 und $\geq$ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]); Patienten mit PpV als Nicht-Responder	260
Abbildung 83: Meta-Analyse zu den Subgruppen-Ergebnissen für die Responder-Analyse des „NEI VFQ-25 Summenscore“ nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]); unabhängig von PpV (Sensitivitätsanalyse)	263
Abbildung 84: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, Ocricplasmin vs. beobachtendes Abwarten	266
Abbildung 85: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, und $\geq$ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, Ocricplasmin vs. beobachtendes Abwarten	268
Abbildung 86: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, Ocricplasmin vs. beobachtendes Abwarten	270
Abbildung 87: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, und $\geq$ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse“, Ocricplasmin vs. beobachtendes Abwarten	273
Abbildung 88: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe $\geq$ 2 Zeilen (10 Buchstaben)“, Ocricplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	275
Abbildung 89: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und $\geq$ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe $\geq$ 2 Zeilen (10 Buchstaben)“, Ocricplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	277
Abbildung 90: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe $\geq$ 3 Zeilen (15 Buchstaben)“, Ocricplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	279
Abbildung 91: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und $\geq$ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe $\geq$ 3 Zeilen (15 Buchstaben)“, Ocricplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	281
Abbildung 92: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den	

Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	283
Abbildung 93: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten.....	285
Abbildung 94: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-006.....	348
Abbildung 95: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-007.....	355
Abbildung 96: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-004.....	363

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAO	American Academy of Ophthalmology (Amerikanische Gesellschaft für Ophthalmologie)
AMD	Age-related macular degeneration (altersbedingte Makuladegeneration)
BCVA	Best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
BDOC	Berufsverband deutscher Ophthalmochirurgen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BLVA	Baseline visual acuity (Sehschärfe bei Studienbeginn)
BVA	Berufsverband der Augenärzte
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRC	Central Reading Center (zentrales Reading Center)
CRO	Clinical Research Organisation
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CTD	Common technical document
D	Dioptrien
DGII	Deutschsprachige Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation, Interventionelle & Refraktive Chirurgie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DME	Diabetisches Makulaödem
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
DRG	Diagnosis Related Groups (Diagnosebezogene Gruppen)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht)
ERM	Epiretinale Membran
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EUCTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full analysis set
FDA	Food and Drug Administration (Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde)
FEM	Fixed-Effects-Modelle (Modell für feste Effekte)

FTMH	Full thickness macular hole (durchgreifendes Makulaloch)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (gute klinische Praxis)
ICD	International Classification of Disease
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IOP	Intraocular pressure (Augeninnendruck)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interactive Voice Response System (interaktives Sprachdialogsystem)
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LOCS	Lens Opacities Classification System
MAR	Minimum Angle of Resolution
MCID	Minimal clinically important difference (minimal klinisch relevante Änderung)
MID	Minimal Important Difference (individuelle klinisch relevante Änderung)
MIVI	Microplasmin for IntraVitreous Injection (Microplasmin zur intravitrealen Injektion)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire
OCT	Optical coherence tomography (Optische Kohärenztomographie)
OR	Odds Ratio
PDR	proliferative diabetische Retinopathie
PpV	Pars-plana-Vitrektomie
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte klinische Studie)
REM	Random-Effects-Modelle (Modell für zufällige Effekte)
RPE	Retinales Pigmentepithel
RR	Relative Risk (Relatives Risiko)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SE	Standard error (Standardfehler)
SEM	Standard error of mean

SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardized mean difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
PDR	Proliferative diabetische Retinopathie
PpV	Pars-plana-Vitrektomie
PVD	Posterior vitreous detachment (hintere Glaskörperabhebung)
PVR	Proliferative Vireoretinopathie
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
U.S.A.	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VMA	Vitreomakuläre Adhäsion
VMT	Vitreomakuläre Traktion
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

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.

Fragestellung

Ocriplasmin ist das erste Arzneimittel, das für die kurative medikamentöse Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) zugelassen ist. Gemäß Fachinformation wird Ocriplasmin (Jetrea®) „zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser“. (ThromboGenics, 2013a) Ocriplasmin ist eine rekombinante, verkürzte Form der humanen Serin-Protease Plasmin mit erhaltener enzymatischer Aktivität. Es besitzt proteolytische Effekte auf spezifische Komponenten der Glaskörperarchitektur (Kollagen, Fibronectin und Laminin) sowie auf pathologische Adhäsionen am vitreoretinalen Interface, die bei vitreomakulärer Traktion beteiligt sind. Hierdurch wird die Ablösung des Glaskörpers von der Netzhaut erreicht und die durch die Traktionen verursachten klinischen Symptome sowie mögliche strukturelle Folgeschäden wie z. B. Makulalöcher werden verhindert oder beseitigt.

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Ocriplasmin (Jetrea®) anhand der Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte bewertet.

Die Fragestellung lautet: ist für Ocriplasmin (Intervention) bei erwachsenen Patienten mit VMT (Patientenpopulation), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, für Patienten mit leichter Symptomatik im Vergleich zu beobachtendem Abwarten bzw. bei schwerer Symptomatik im Vergleich zu Pars-Plana-Vitrektomie (zweckmäßige Vergleichstherapie) ein Zusatznutzen unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte nachweisbar?

1. Die nachfolgenden Ausführungen berücksichtigen die vom G-BA vorgegebene Patientenpopulation mit „leichter Symptomatik“, für die der G-BA die Heranziehung des beobachtenden Abwartens als zweckmäßiger Vergleichstherapie empfohlen hat. Wie nachfolgend gezeigt wird, umfasst diese Population in Übereinstimmung mit der Zulassung diejenigen Patienten, für die die Behandlung mit Ocriplasmin einen beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt.
2. Für die Patientenpopulation mit „schwerer Symptomatik“ ist die Pars-plana-Vitrektomie zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Modul 3). Diese Population ist Teil der Zulassungspopulation. In den bisher vorliegenden Zulassungsstudien wurde Ocriplasmin jedoch lediglich mit beobachtendem Abwarten verglichen. Daher liegen derzeit keine vergleichenden Studien gegen Pars-Plana-Vitrektomie vor. Entsprechend kann für VMT-Patienten mit „schwerer Symptomatik“ zur Zeit keine Bewertung des Zusatznutzens vorgenommen werden.

3. Patienten mit „asymptomatischer vitreomakulärer Traktion“, für die als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten definiert ist, wurden nicht in den Zulassungsstudien untersucht und fallen nicht in das zugelassene Anwendungsgebiet von Ocriplasmin. Diese Patientengruppe, die lediglich morphologische Veränderungen im Sinne nur per apparativer Bildgebung nachweisbarer Traktion aber noch keine hieraus resultierende, klinische Symptomatik aufweist, ist folglich nicht Bestandteil dieses Dossiers. Der pharmazeutische Hersteller stellt ausdrücklich klar, dass die Behandlung von asymptomatischen Patienten, die keine VMT assoziierten Symptome aufweisen, mit Ocriplasmin nicht indiziert ist. Zur detaillierten Begründung wird auf Modul 3 verwiesen.

Datenquellen

Alle verfügbaren RCT zum zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden anhand einer umfassenden systematischen Informationsbeschaffung identifiziert (Abschnitt 4.2.3). Dies beinhaltete sowohl alle Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Abschnitt 4.2.3.1) als auch die Durchführung einer umfassenden systematischen Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2) und die Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3). Die Suche nach Studien wurde aus Vollständigkeitsgründen durchgeführt, obwohl formal nicht notwendig (siehe Abschnitt 4.2.3.2), da zum Einreichungszeitpunkt das Produkt in keinem Land länger als 12 Monate verfügbar war.

Einschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien der Studien zum Beleg des Nutzens und des Zusatznutzens der Behandlung mit Ocriplasmin sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung prädefinierte Einschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien
Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patienten mit Vorliegen einer vitreomakulären Traktion
Intervention	E2 Eine einzelne intravitreale Injektion von 125 Mikrogramm Ocriplasmin (gemäß Fachinformation)
Vergleichstherapie	E3 Beobachtendes Abwarten
Endpunkte	E4 Mindestens einer der unter der Tabelle aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden
Studientypen	E5 RCT
Studiendauer	E6 ≥ 24 Wochen
Publikationstyp	E7 Keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation E8 Vollpublikation oder Bericht verfügbar, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen

Anmerkung: Primäre Therapie mittels Pars-plana-Vitrektomie als zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht Bestandteil dieser Dossieranalyse, da für die korrespondierenden Subpopulationen nach Schweregrad der Erkrankung aufgrund fehlender Vergleichsdaten derzeit kein Zusatznutzen bewertet werden kann.

Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte musste in den Studien untersucht worden sein, um für die vorliegende Auswertung herangezogen zu werden:

- Sehschärfe
 - ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)
 - ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)
- Notwendigkeit der Augenoperation Pars-plana-Vitrektomie
- Verschluss eines Makulalochs
- Lösung der VMT (Tage 28 und 180)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Mortalität
- Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)

- Studienabbruch aufgrund unerwünschten Ereignisses
- Verlust an Sehschärfe (≥ 2 Zeilen, 3 Zeilen und 6 Zeilen)

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

Wie in Abschnitt 4.2.4 dargelegt, erfolgt die Bewertung der eingeschlossenen Studien in zwei Schritten: der Datenextraktion sowie in der Bewertung des Verzerrungspotenzials. Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen. Nach Definition der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene nach zuvor festgelegten Kriterien. Gemäß der Dossiervorlage wurden die Bewertungen des Verzerrungspotenzials jeweils tabellarisch zusammengefasst. Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Für die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens wurden auf Endpunktebene Meta-Analysen der eingeschlossenen Studien durchgeführt. Diese erfolgten mittels Review Manager Software (Review Manager (RevMan), Version 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012) auf der Basis von ITT-Analysen. Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des Relativen Risikos (RR) zusammengefasst. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen berechnet. Zur Beurteilung der Relevanz von Veränderungen der Lebensqualität erfolgten individuelle Responder-Analysen.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die post-hoc definierten Subgruppen Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere (definiert über die Ausgangssehschärfe). Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Im Fall eines Hinweises ($p < 0,2$) oder Belegs ($p < 0,05$) für eine Interaktion erfolgte eine Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen. Für die Krankheitsschwere erfolgte eine komplette Darstellung unabhängig vom Bestehen von Interaktionen. Zusätzlich wurden entsprechend der Verfahrensordnung die *a priori* geplanten Subgruppen dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der systematischen Informationsbeschaffung wurden drei Studien identifiziert, die Ocriplasmin mit beobachtendem Abwarten verglichen und deshalb zur Nutzenbewertung herangezogen werden: TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007. Es handelt sich jeweils um kontrollierte, doppelblinde RCT mit geringem Verzerrungspotential. Im Rahmen des beobachtenden Abwartens erfolgten Kontrolluntersuchungen nach 1 Monat, 3 und 6 Monaten, wobei im Fall einer fehlenden Besserung nach Entscheidung des behandelnden

Netzhautspezialisten eine Pars-plana-Vitrektomie erfolgen konnte. Zusätzlich konnte zu jedem Zeitpunkt im Fall einer Visusverschlechterung von 3 Zeilen oder mehr eine Vitrektomie durchgeführt werden.

Um eine doppelte Verblindung und hochwertige Evidenz auf RCT-Ebene zu erreichen, erfolgte zu Studienbeginn in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten in der Phase-II-Studie TG-MV-004 eine Schein-Injektion, in den Phase-III-Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 eine Injektion mit Placebo und entsprechend der Ocriplasmin-Gruppe eine engmaschigere klinische Kontrolle in Monat 1. Dies erfolgte in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden zum kontrollierten Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit. Der natürliche Krankheitsverlauf wurde durch diese einmalige Placebo/Scheininjektion zusätzlich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendem Abwarten“ nicht beeinflusst.

Auch aus einer systematischen Literatursuche zum Verlauf und Ergebnis von beobachtendem Abwarten alleine zeigte sich für die Ergebnisse der Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007 keine höhere Rate hinsichtlich Lösung der VMT, Sehschärfengewinn oder Verlust an Sehschärfe (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Entsprechend ist nicht von einer Verzerrung durch die zusätzliche Placebo-/Schein-Gabe im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ auszugehen.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte lagen Ergebnisse aus den RCT vor (siehe im Detail Abschnitt 4.3.1.3). Die Ergebnisse (nach 6 Monaten) lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Verbesserung der Sehschärfe

In den Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007 stellte sich im Rahmen der Meta-Analyse sowohl eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe unter der Behandlung mit Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten sowohl um mindestens 2 Zeilen (10 Buchstaben) als auch um 3 Zeilen (15 Buchstaben) ein. Das Relative Risiko (RR) [95 %-Konfidenzintervall, 95 %-KI] der Meta-Analyse betrug 1,89 [1,06; 3,39] für 3 Zeilen bzw. 1,77 [1,25; 2,50] für 2 Zeilen Visusverbesserung. Eine Verbesserung um 3 bzw. 2 Zeilen ist als patientenrelevante und klinisch bedeutsame Änderung anerkannt (siehe Abschnitt 4.2.5.2, ab Seite 52). Eine 3 Zeilen Visusverbesserung entspricht einer Halbierung des Sehwinkels und damit einer für den Patienten deutlich spürbaren Veränderung. Daher besteht ein statistisch signifikanter und klinisch sowie patientenrelevanter Vorteil bezüglich der Verbesserung der Sehschärfe zu Gunsten von Ocriplasmin.

Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie

Die Vermeidung eines chirurgischen Eingriffs stellt einen klinisch bedeutsamen und für Patienten relevanten Nutzen dar. Die mit der in die körperliche Unversehrtheit eingreifenden Prozedur verbundenen körperlichen und seelischen Stressoren werden ebenso vermieden wie mögliche, aus dem Eingriff resultierende schwerwiegende Komplikationen wie z. B. Netzhautablösungen (siehe Abschnitt 4.2.5.2, ab Seite 55). Ein signifikanter Unterschied in der Komplikationsrate für die Vitrektomie ist auch an den spezifischen (schweren) unerwünschten Ereignissen in den Phase-III-Studien von Ocriplasmin nachzuweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.2, ab Seite 55). Darüber hinaus werden Einschränkungen des Patienten beispielsweise durch Lagerung und Krankenhausaufenthalt vermieden, da die intravitreale Anwendung von Ocriplasmin regelhaft ambulant erfolgt (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), 2007), siehe auch Abschnitt 4.2.5.2, ab Seite 55.

Die vorliegenden Analysen zeigen, dass unter der Behandlung mit Ocriplasmin innerhalb von 6 Monaten bei signifikant weniger Patienten eine Vitrektomie durchgeführt werden musste als bei Patienten, die mit beobachtendem Abwarten behandelt wurden. Das Relative Risiko (RR) [95 %-Konfidenzintervall, 95 %-KI] der Meta-Analyse betrug 0,60 [0,44; 0,83]. Daher besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil bezüglich der Vermeidung dieser Augenoperation zugunsten von Ocriplasmin.

Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs

Durch den Verschluss eines Makulalochs im Therapieverlauf verbessert sich die Sehschärfe der betroffenen Patienten. Außerdem kann die Entstehung möglicherweise irreversibler Visusbeeinträchtigungen verhindert werden. Damit ist dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2, ab Seite 60). Unter der Behandlung mit Ocriplasmin wurde der Verschluss eines Makulalochs (ohne PpV) in der Meta-Analyse mit einem Relativen Risiko (RR) [95 %-Konfidenzintervall, 95 %-KI] von 2,71 [1,40; 5,24] bei

signifikant mehr Patienten nachgewiesen. In der Studie TG-MV-004 wurde kein Verschluss ohne PpV beobachtet.

Lösung der vitreomakulären Traktion

Durch die Lösung der vitreomakulären Traktion wird ein Fortschreiten von Netzhautschäden verhindert und damit patientenrelevante Ergebnisse (Sehschärfe, Lebensqualität) verbessert. Daher handelt es sich bei diesem Endpunkt ebenfalls um einen patientenrelevanten Endpunkt (siehe Abschnitt 4.2.5.2, ab Seite 61). Dies gilt insbesondere dann, wenn die Lösung der vitreomakulären Traktion zu einem möglichst frühen Zeitpunkt stattfindet (hier definiert als ein Intervall von 28 Tagen nach der ersten Diagnose), zu dem die durch die morphologische Traktion verursachten Symptome nur einen leichten oder mittleren Schweregrad erreicht haben. Unter der Behandlung mit Ocriplasmin kommt es bei einem signifikant größeren Patientenanteil zur Lösung der vitreomakulären Traktion sowohl nach 28 Tagen mit einem RR von 3,09 (95 % KI: [1,44; 6,65]) als auch nach 6 Monaten mit einem RR von 2,20 (95 % KI: [1,48; 3,26]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Neben der Sehschärfe wirken sich verschiedene Eigenschaften der Sehfunktion (z. B. Metamorphopsien, d. h. Bildverzerrungen) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus. Deshalb wird die Einschätzung der Lebensqualität durch die Betroffenen prinzipiell als patientenrelevanter Parameter bewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.2, ab Seite 63). Im validierten Fragebogeninstrument NEI VFQ-25 zeigte sich im Summenscore ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten von Ocriplasmin. Auf patientenindividueller Ebene erfolgte eine Responder-Analyse (Schwelle >3,6), die einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten Ocriplasmins mit einem RR von 1,42 (95 % KI: [1,05; 1,93]) über einen Zeitraum von 6 Monaten ergab.

Nebenwirkungen

Es wurden mehrere Endpunkte zur Beschreibung der Nebenwirkungen untersucht. Ein Effekt auf „Mortalität“ ist bei einer lokal auf das Auge begrenzten Erkrankung und Therapie nicht zu erwarten. Der Endpunkt der Mortalität wird deshalb bei den Nebenwirkungen mit dargestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Peto OR 4,31 (95 % KI: [0,51; 36,38])). In der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigte zwar keine der Einzelstudien, wohl aber die Meta-Analyse einen signifikanten Nachteil für Ocriplasmin (RR 1,13 (95 % KI: [1,01; 1,25])), d. h. es traten mehr Ereignisse in der Ocriplasmingruppe auf gegenüber beobachtendem Abwarten in der Vergleichsgruppe. Hinsichtlich Patientenrelevanz ist zu berücksichtigen, dass die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse viele nicht schwerwiegende Ereignisse berücksichtigt. Insbesondere traten im Rahmen der beabsichtigten Wirkung von Ocriplasmin, nämlich der Lösung von VMT, „unerwünschte Ereignisse“ wie „fliegende Mücken“ (i.e. fokale Glaskörpertrübungen) und Photopsie (i.e. Wahrnehmung von Lichtblitzen) numerisch um jeweils 9% häufiger auf. (siehe Tabelle 12 in (Thrombogenics, 2012b))

Die Analysen zeigen keine statistisch signifikanten Ergebnisse hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse (RR 0,97 (95 % KI: [0,62; 1,51]) oder Studienabbrüchen wg. unerwünschten Ereignissen (Peto OR 0,86 (95 % KI: [0,15; 4,97])). Es besteht kein statistisch signifikantes Ergebnis in den Metaanalysen dieser anderen Endpunkte. Zur Einordnung der Schwere der unerwünschten Ereignisse wurden die Endpunkte Verlust an Sehschärfe mit den Grenzen ≥ 2 Zeilen (RR 1,27 (95 % KI: [0,44; 3,71])), ≥ 3 Zeilen (RR 1,73 (95 % KI: [0,37; 8,08])), und ≥ 6 Zeilen (Peto OR 1,24 (95 % KI: [0,27; 5,74])) betrachtet. In keinem dieser Endpunkte bestand eine statistische Signifikanz.

In der nachfolgenden Tabelle 4-2 sind die Ergebnisse der Hauptanalysen auf Endpunktebene zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-2: Ergebnisse auf Endpunktebene aus den randomisierten und kontrollierten Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Zulassungspopulation

Zielgröße	Effektschätzer RR [95 %-KI], Ereignisanteil Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten p-Wert Heterogenität [I²]
Morbidität	
Sehschärfe $\geq$ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)	1,89 [1,06; 3,39] (12,7 % vs. 6,7 %) p = 0,03 I ² = 0 %
Sehschärfe $\geq$ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)	1,77 [1,25; 2,50] (28,8 % vs. 16,5 %) p = 0,001 I ² = 0 %
Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie	0,60 [0,44; 0,83] (15,7 % vs. 26,8 %) p = 0,002 I ² = 0 %
Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs	2,71 [1,40; 5,24] (48,9 % vs. 17,0 %) p = 0,003 I ² = 0 %
Lösung der VMT nach 28 Tagen	3,09 [1,44; 6,65] (26,4 % vs. 9,3 %) p = 0,004 I ² = 40 %
Lösung der VMT nach 6 Monaten	2,20 [1,48; 3,26] (27,9 % vs. 12,9 %) p < 0,0001 I ² = 0 %
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Responder Summenscore NEI VFQ-25 (Schwelle >3,6)	OR 1,66 [1,10; 2,50] RR 1,42 [1,05; 1,93] (31,7 % vs. 22,1 %) p = 0,02 I ² = 0 %
Nebenwirkungen	
Mortalität ^a	4,31 [0,51; 36,38] (0,8 % vs. 0,0 %) p = 0,18 I ² = 0 %
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	1,13 [1,01; 1,25] (76,7 % vs. 68,9 %) p = 0,03 I ² = 0 %

Zielgröße	Effektschätzer RR [95 %-KI], Ereignisanteil Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten p-Wert Heterogenität [I²]
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse	0,97 [0,62; 1,51] (12,4 % vs. 12,4 %) p = 0,90 I ² = 0 %
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ^a	0,86 [0,15; 4,97] (0,8 % vs. 1,0 %) p = 0,86 I ² = 15 %
Sehschärfe $\geq$ 2 Zeilen Verlust (10 Buchstaben)	1,27 [0,44; 3,71] (7,6 % vs. 5,7 %) p = 0,66 I ² = 62 %
Sehschärfe $\geq$ 3 Zeilen Verlust (15 Buchstaben)	1,73 [0,37; 8,08] (5,6 % vs. 3,1 %) p = 0,49 I ² = 65 %
Sehschärfe $\geq$ 6 Zeilen ^a Verlust (30 Buchstaben)	1,24 [0,27; 5,74] (1,3 % vs. 1,0 %) p = 0,79 I ² = 0 %
I ² = Maß für die Heterogenität der Studien, RR = Relatives Risiko, VMT = vitreomakuläre Traktion a: aufgrund der geringen Ereigniszahl Peto-OR	

Ergebnisse der Subgruppen-Analysen

Aus den Subgruppenanalysen, die für Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere (Ausgangssehschärfe < 35 Buchstaben (< 0,1), 35-60 Buchstaben (0,1-0,3), > 60 Buchstaben (> 0,3)) für alle betrachteten Endpunkte durchgeführt wurden, ergaben sich Hinweise auf Interaktionen nur bei den nachfolgend dargestellten vier Endpunkten. (siehe Zusammenfassung in Tabelle 4-3) Für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bestand jeweils ein Beleg und ein Hinweis für eine Interaktion aus dem Interaktionstest, wobei die Subgruppenanalyse keine unterschiedlichen Effekte zeigten. Zusammengefasst ergeben sich folgende Ergebnisse:

- Bei der Notwendigkeit einer Augenoperation Vitrektomie bestand für Patienten mit einer Sehschärfe $> 0,3$ (> 60 Buchstaben ETDRS) zu Studienbeginn eine signifikante Senkung des Relativen Risikos in der Ocriplasmingruppe (RR 0,44 (95 % KI: [0,27; 0,72])). Wird die Ausgangssehschärfe in die beiden Subgruppen Sehschärfe $< 0,1$ (< 35 Buchstaben ETDRS) und Sehschärfe $\geq 0,1$ (≥ 35 Buchstaben ETDRS) eingeteilt, so besteht allerdings gemäß Interaktionstest kein Hinweis auf eine relevante Heterogenität. (siehe Abschnitt 4.3.1.3.7.3)
- Beim Verschluss eines Makulalochs zeigte sich für Patienten mit mehr als Sehschärfe $> 0,3$ (> 60 Buchstaben ETDRS) zu Studienbeginn ein signifikanter Vorteil für Ocriplasmin hinsichtlich des Verschlusses eines Makulalochs (RR 4,73 (95 % KI: [1,26; 17,76])). Wird die Ausgangssehschärfe in die beiden Sehschärfe $< 0,1$ (< 35 Buchstaben ETDRS) und Sehschärfe $\geq 0,1$ (≥ 35 Buchstaben ETDRS) eingeteilt, so finden sich in der Gruppe $< 0,1$ (< 35 Buchstaben ETDRS) keine Patienten mehr, wodurch sich für die Gruppe ≥ 35 Buchstaben ein RR von 2,56 (95 % KI: [1,32; 4,96]) ergibt. (siehe Abschnitt 4.3.1.3.7.3)
- Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Summenscore) ergab sich ein signifikanter Effekt von Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten bei Patienten mit Sehschärfe 0,1 bis 0,3 (35 bis 60 Buchstaben ETDRS) zu Studienbeginn (MD 5,45 (95 % KI: [1,47; 9,43])). In der Responderanalyse des Summenscores fand sich jedoch kein Hinweis auf eine relevante Interaktion. (siehe Abschnitt 4.3.1.3.7.3)
- Für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse bestand ein statistisch signifikanter Unterschied nur für weibliche Patienten (RR 1,20 (95 % KI: [1,04; 1,38])). Ein klinischer Erklärungsansatz hierfür liegt nicht vor. (Stalmans et al., 2012a) Die Erkrankung VMT tritt überwiegend bei Frauen auf, so dass numerisch mehr Frauen in den Studien eingeschlossen waren.
- Für die schweren unerwünschten Ereignisse zeigten die Subgruppenanalysen im Interaktionstest einen Hinweis für einen unterschiedlichen Effekt zwischen Männern und Frauen. Keine der beiden Einzelgruppen zeigte jedoch einen signifikanten Effekt. Für die Subgruppe „Ausgangssehschärfe“ besteht gemäß Interaktionstest ein Beleg für einen Gruppenunterschied. In den Einzelgruppen besteht zwar ein Trend, dass für eine Ausgangssehschärfe $< 0,1$ (< 35 Buchstaben ETDRS) in der Ocriplasmingruppe weniger schwere unerwünschte Ereignisse auftreten. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Auch die anderen Gruppen der Ausgangssehschärfe zeigen keine signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen aus den randomisierten kontrollierten Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV007

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Relatives Risiko, p-Wert bzw. Mean Difference (MD) Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten	p-Wert der Interaktion
Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie			
BLVA	< 35 Buchstaben	0,11 [0,01; 2,06], p = 0,14	0,09
	35-60 Buchstaben	0,85 [0,52; 1,37], p = 0,50	
	> 60 Buchstaben	0,44 [0,27; 0,72], p = 0,001	
Verschluss Makulaloch			
BLVA	< 35 Buchstaben	NA	0,08
	35-60 Buchstaben	1,26 [0,65; 2,47], p = 0,49	
	> 60 Buchstaben	4,73 [1,26; 17,76], p = 0,02	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25 Summenscore)			
BLVA	< 35 Buchstaben	NA	0,10
	35-60 Buchstaben	MD: 5,45 [1,47; 9,43], p = 0,007	
	> 60 Buchstaben	MD: 1,72 [-0,35; 3,79], p = 0,10	
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse			
Geschlecht	Männlich	0,99 [0,83; 1,17] p = 0,87	0,09
	Weiblich	1,20 [1,04; 1,38] p = 0,01	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Geschlecht	Männlich	0,52 [0,22; 1,28], p = 0,16	0,14
	Weiblich	1,15 [0,68; 1,97], p = 0,60	
BLVA	< 35 Buchstaben	0,11 [0,01; 2,06], p = 0,14	0,04
	35-60 Buchstaben	1,86 [0,84; 4,08], p = 0,12	
	> 60 Buchstaben	0,66 [0,37; 1,17], p = 0,15	

BLVA = Baseline visual acuity (Sehschärfe bei Studienbeginn), MD = Mean Difference, NEI VFQ-25 Summenscore = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire

Ableitung des Zusatznutzens

In diesem Dossier wurde der Zusatznutzen einer intravitrealen Injektion mit Ocriplasmin basierend auf einer Meta-Analyse von drei RCT im Vergleich zu beobachtendem Abwarten dargelegt (siehe auch Tabelle 4-2). Aus den Subgruppenanalysen ergeben sich Anhaltspunkte für Interaktionen zwischen Patientengruppen, die bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen sind. Dies betrifft die Endpunkte Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie, Verschluss eines Makulalochs, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Hinsichtlich der Beurteilung der für die Einstufung der Ergebnissicherheit relevanten „Mehrheitlichkeit“ eines statistisch signifikanten Effektes für Einzelstudien ist zu berücksichtigen, dass die beiden Phase-III-Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 mit fast identischem Design vor Demaskierung für eine gepoolte Analyse geplant und dokumentiert wurden. (Thrombogenics, 2012a) Aufgrund der dargestellten Ergebnisse (Tabelle 4-2, Tabelle 4-3) ergibt sich zusammengefasst folgende Beurteilung für den Zusatznutzen von Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten:

- Eine deutliche Verbesserung der Sehschärfe bedeutet eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung sowie Verbesserung seiner Lebenssituation und –qualität und stellt deshalb einen beträchtlichen Zusatznutzen dar. (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012) Die hohe Bedeutung der Sehschärfe für den Patienten ergibt sich beispielsweise aus dem Verlust der Fahrtüchtigkeit, der Einschränkung der Teilhabe an sozialer Interaktion sowie der verringerten Fähigkeit zur Ausführung von Tätigkeiten des täglichen Lebens (siehe Details in Abschnitt 4.2.5.2, ab Seite 52). Dabei kommt in einer visuell geprägten Welt diesem Sinn besondere Bedeutung sowohl auf der beruflichen wie auch der privaten Ebene zu. Als Datengrundlage der Beurteilung lag eine Meta-Analyse aus drei RCT hoher Ergebnissicherheit zugrunde, die jeweils gleichgerichtete Effekte zeigen. Folglich ist als Ergebnissicherheit von einem „Beleg“ auszugehen. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011) Aufgrund der für 3 und 2 Zeilen (15 und 10 Buchstaben) Visusverbesserung signifikanten und klinisch relevanten Effekte (RR 1,89 (95 % KI [1,06; 3,39]) bzw. 1,77 (95 % KI [1,25; 2,50])) ist das Aumaß des Zusatznutzens **beträchtlich (Beleg)**. Aus den Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Interaktionen.
- Die Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie wird auf der Studienebene mit einem RR von 0,60 (95 % KI [0,44; 0,83]) deutlich reduziert. Aufgrund der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. bedeutsamen Vermeidung (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012) der Nebenwirkungen der Vitrektomie liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor. Als Datengrundlage lag eine Meta-Analyse aus drei RCT zugrunde, die gleichgerichtete und überwiegend statistisch signifikante Effekte zeigten, so dass von einem **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** auszugehen ist. Bei Hinweis auf eine Interaktion ergab sich aus den Subgruppenanalysen ein

Anhaltspunkt dafür, dass der Zusatznutzen für Patienten mit einer Sehschärfe $> 0,3$ (> 60 Buchstaben ETDRS) besonders ausgeprägt ist (RR 0,44 [0,27; 0,72]).

- Der Verschluss eines Makulalochs bedeutet für den Patienten aufgrund des direkten Effekts auf Sehschärfe und Metamorphopsien eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, so dass sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ableitet. Mit einem RR von 2,71 (95 % KI [1,40; 5,24]) bestand eine signifikante Verbesserung des Verschlusses in der Ocriplasmingruppe. Somit ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Bei Hinweis auf eine Interaktion ergab sich aus den Subgruppenanalysen ein Anhaltspunkt dafür, dass der Zusatznutzen von Ocriplasmin bei Patienten mit einer Sehschärfe $> 0,3$ (> 60 Buchstaben ETDRS) zu Studienbeginn besonders ausgeprägt war (RR 4,73 (95 % KI [1,26; 17,76])).
- Durch die Lösung der vitreomakulären Traktion wird ein Fortschreiten von Netzhautschäden verhindert und damit gestoppt. In Konsequenz hierzu werden patientenrelevante Ergebnisse (Sehschärfe, Lebensqualität) verbessert. In der Ocriplasmingruppe war nach 28 Tagen mit einem RR von 3,09 (95 % KI [1,44; 6,65]) wie auch nach 6 Monaten mit einem RR von 2,20 (95 % KI [1,48; 3,26]) die Lösung der Traktion signifikant häufiger. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des Nutzens (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012), so dass von einem „geringen Zusatznutzen“ für die Lösung der Traktion auszugehen ist. Als Datengrundlage lag eine Meta-Analyse aus drei RCT zugrunde, die gleichgerichtete und überwiegend statistisch signifikante Effekte zeigten, so dass von einem **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** auszugehen ist. Aus den Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Interaktionen.
- Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich für die Ocriplasmingruppe auf Studienebene in der patientenindividuellen Responderanalyse eine signifikante Verbesserung mit einem RR von 1,42 (95 % KI [1,05; 1,93]), gemessen nach 6 Monaten. Hiermit wird für den Patienten eine spürbare Verbesserung erreicht (Schwelle $> 3,6$ für den Summenscore des NEI-VFQ-25), so dass es sich um einen beträchtlichen Zusatznutzen handelt. Als Datengrundlage liegt eine Meta-Analyse aus 3 RCT hoher Ergebnissicherheit zugrunde, die gleichgerichtete Effekte zeigen, so dass als Ergebnissicherheit von einem „Beleg“ auszugehen ist. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011) Damit leitet sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ab. Bei Hinweis auf eine Interaktion ergab sich aus den Subgruppenanalysen ein Anhaltspunkt, dass der Zusatznutzen für Patienten mit einer Ausgangssehstärke von 35 bis 60 Buchstaben (i.e. 0,1-0,3 Visus) besonders ausgeprägt ist (MD 5,45 (95 % KI [1,47; 9,43])). In der Responderanalyse des Summenscores fand sich jedoch kein Hinweis auf eine relevante Interaktion.
- Bei den Nebenwirkungen ergab sich nur für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ein signifikanter Effekt mit einem RR von 1,13 (95 % KI [1,01; 1,25]) in der Meta-Analyse zu ungunsten Ocriplasmin. Für die anderen Endpunkte Mortalität,

schwere unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche wg. unerwünschten Ereignissen sowie Verlust an Sehschärfe mit den Grenzen ≥ 2 , 3 und 6 Zeilen bestand keine statistische Signifikanz. Da in den Einzelstudien für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Effekte bestanden, ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatzschaden** für Ocriplasmin. Da es sich überwiegend um lediglich nicht schwerwiegende Ereignisse wie „fliegende Mücken“ (i.e. fokale Glaskörpertrübungen) oder Photopsie (i.e. Wahrnehmung von Lichtblitzen) handelt, wird hierdurch der Zusatznutzen nicht in bedeutsamen Maße abgeschwächt. Bei Hinweis auf eine Interaktion ergab sich aus den Subgruppenanalysen ein Anhaltspunkt, dass der Zusatzschaden bei Frauen ausgeprägter war (RR 1,20 (95 % KI [1,04; 1,38])).

Zusammenfassung

Ocriplasmin stellt als erste und bisher einzige kurative medikamentöse Therapie mit in klinischen Studien nachgewiesener Wirksamkeit eine fundamentale Erweiterung des Therapiespektrums für die Behandlung der vitreomakulären Traktion, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, dar. Für eine Behandlung mit Ocriplasmin bei VMT mit leichter Symptomatik ergibt sich insbesondere aufgrund der Verbesserung der Sehschärfe ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der Zusatznutzen wird durch das Auftreten unerwünschter Ereignisse nicht abgeschwächt, da hier lediglich nicht schwerwiegende Ereignisse statistisch signifikant häufiger auftreten.

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.

Die Fragestellung lautet: Ist für Ocriplasmin (Intervention) bei erwachsenen Patienten mit VMT (Patientenpopulation), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, für Patienten mit leichter Symptomatik im Vergleich zu beobachtendem Abwarten bzw. bei schwerer Symptomatik im Vergleich zu Pars-Plana-Vitrektomie (zweckmäßige Vergleichstherapie) ein Zusatznutzen unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte nachweisbar?

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.

Patientenpopulation

In die Auswertung wurden Studien eingeschlossen, die erwachsene Patienten mit einer vitreomakulären Traktion betrachten. Im Falle des Vorhandenseins von Makulalöchern durften diese nicht > 400 Mikrometer Durchmesser sein. Gemäß Fachinformation wird Ocriplasmin „zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser“. (ThromboGenics, 2013a)

Intervention

Eine einmalige intravitreale Injektion mit Ocriplasmin in der Dosierung 125 µg.

Vergleichstherapie

Für Patienten mit VMT und leichter Symptomatik wurde gemäß den Anforderungen des GBA „beobachtendes Abwarten“, für Patienten mit VMT und schwerer Symptomatik „Pars-plana-Vitrektomie“ als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013)

Wie in Modul 3 ausgeführt, wird die Abgrenzung der Krankheitsschwere anhand des Ausmaßes der Sehstörung dargestellt.

Im Hinblick darauf, dass der pharmazeutische Unternehmer bisher keine Studien durchgeführt hat, die Ocriplasmin mit der Pars-plana-Vitrektomie (PpV) vergleichen, wird in diesem Dossier kein Zusatznutzen für Ocriplasmin versus PpV beansprucht. Deshalb wird die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der Vergleichstherapie PpV nicht dargestellt, sondern der Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber der Therapie „beobachtendes Abwarten“.

Endpunkte

Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte musste in den Studien untersucht worden sein:

- Sehschärfe
 - ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)
 - ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)

- Notwendigkeit der Augenoperation Pars-plana-Vitrektomie
- Verschluss eines Makulalochs
- Lösung der VMT (Tage 28 und 180)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Mortalität
- Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Studienabbruch aufgrund unerwünschten Ereignisses
 - Verlust an Sehschärfe (≥ 2 Zeilen, ≥ 3 Zeilen und ≥ 6 Zeilen)

Die Auswahl der vorstehend genannten Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.5.2 begründet.

Studientypen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen kann mittels RCT mit höchster Evidenz beurteilt werden. Daher werden nur abgeschlossene RCTs zur Bewertung herangezogen.

Studiendauer

Die Mindeststudiendauer der zu berücksichtigenden RCT betrug 24 Wochen. Dies erfolgte unter anderem, um den bei beobachtetem Abwarten empfohlenen maximalen Kontrollintervallen von 4- 6 Monaten (i.e. 16-24 Wochen) durch eine angemessene Mindeststudiendauer Rechnung zu tragen. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008)

Die Einschlusskriterien der Studien zum Beleg des Nutzens und des Zusatznutzens einer Behandlung mit Ocriplasmin sind nachfolgend zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-4: Prädefinierte Einschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien
Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patienten mit Vorliegen einer vitreomakulären Traktion
Intervention	E2 Eine einzelne intravitreale Injektion von 125 µg Ocriplasmin (gemäß Fachinformation) *
Vergleichstherapie	E3 Beobachtendes Abwarten *
Endpunkte	E4 Mindestens einer der aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden: • Sehschärfe ○ ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben) ○ ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben) • Notwendigkeit der Augenoperation Pars-plana-Vitrektomie • Verschluss eines Makulalochs • Lösung der VMT (Tage 28 und 180) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Mortalität • Nebenwirkungen ○ Unerwünschte Ereignisse (UE) ○ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ○ Studienabbruch aufgrund unerwünschten Ereignisses ○ Verlust an Sehschärfe (≥ 2 Zeilen, ≥ 3 Zeilen und ≥ 6 Zeilen)
Studientypen	E5 RCT
Studiendauer	E6 ≥ 24 Wochen
Publikationstyp	E7 Keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation E8 Vollpublikation oder Bericht verfügbar, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen
UE = unerwünschte Nebenwirkungen, VMT = vitreomakuläre Traktion * Sowohl in der Ocriplasmin-Gruppe als auch bei beobachtendem Abwarten ist als ein Studienendpunkt nach frühestens vier Wochen eine Pars-plana-Vitrektomie (PpV) zur operativen Behandlung nach Entscheidung des behandelnden Netzhautspezialisten prinzipiell zulässig, wenn sich keine Besserung zeigt (d. h. die Traktion sich nicht gelöst hat). Zusätzlich ist im Fall einer Visusverschlechterung von 3 Zeilen oder mehr zu jedem Zeitpunkt eine Vitrektomie zulässig. Primäre Therapie mittels Pars-plana-Vitrektomie als zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht Bestandteil dieser Dossieranalyse, da für die korrespondierenden Subpopulationen nach Schweregrad der Erkrankung aufgrund fehlender Vergleichsdaten derzeit kein Zusatznutzen bewertet werden kann.	

Die Kriterien für die Auswahl der in diesem Dossier zu berücksichtigen Studienpopulation(en) (E1) folgen der zugelassenen Zielpopulation. (ThromboGenics, 2013a) Gemäß der Zulassung für das zu bewertende Arzneimittel setzt die Behandlung mit Ocriplasmin eine vitreomakuläre Traktion und damit das Vorhandensein einer morphologischen Traktion zwischen Makula und Glaskörper (VMT) sowie eine klinische, VMT assoziierte Symptomatik voraus. Nähere Ausführungen hierzu finden sich in Abschnitt 3.1 von Modul 3. Eine Einschränkung diesbezüglich erfolgte aber nicht in den Einschlusskriterien der systematischen Evidenzsuche zur Nutzenbewertung. Die Dosierung (E2) ergibt sich aus der zugelassenen Dosierung für Ocriplasmin. (ThromboGenics, 2013a) Die Kontrollgruppe (E3) entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vom G-BA im Beratungsgespräch am 13.02.2013 festgelegt wurde. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013) Da der Zusatznutzen für Ocriplasmin versus PpV nicht bewertet wurde, wird als Vergleichstherapie nur beobachtendes Abwarten dargestellt. Hier erfolgt eine Verlaufskontrolle mindestens alle 4-6 Monate (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008), respektive alle etwa 4-12 Wochen in der deutschen Behandlungspraxis. Eine zusätzliche Gabe einer Schein- oder Placeboinjektion war kein Ausschlusskriterium (siehe auch Begründung in Abschnitt 4.3.1.2.2). Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte (E4) stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen kann mittels RCT mit höchster Evidenz beurteilt werden. Daher werden nur abgeschlossene RCTs zur Bewertung herangezogen. (E5) Die Anforderung einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Wochen (E6) ergibt sich u.a. schon aus dem Kontrollintervall des beobachtenden Abwartens. E7 und E8 ergeben sich aus den CONSORT Kriterien. (Ziegler and König, 2011)

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist 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.

Obwohl zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dossiers beim G-BA in keinem Land eine Zulassung für Ocriplasmin für mindestens 12 Monate bestand (die erste Zulassung für Ocriplasmin wurde durch die FDA für die USA am 17.10.2012 erteilt), wurde aus Gründen der Vollständigkeit eine systematische bibliografische Literaturrecherche für Ocriplasmin durchgeführt.

Beschreibung der Suche

Die bibliografischen Literaturrecherchen wurden in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequentielle und an die individuelle Datenbank adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewendet. Die Suche erfolgte am 18.02.2013. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Eine Einschränkung auf RCT wurde mithilfe von validierten Filtern vorgenommen. Für die Suche wurde die Plattform des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) verwendet. Auf die Einschränkungen der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

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.

Die Suche wurde entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov und über das ICTRP Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (WHO, engl. *world health organisation*) durchgeführt. Da das Studienregister clinicalstudyresults.org nicht mehr zur

Verfügung steht, wurde hier keine Suche vorgenommen. Zusätzlich wurde das EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) durchsucht. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und erfolgte am 18.02.2013.

Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen, insbesondere keine Jahreseinschränkung. Die detaillierte Suchstrategie ist Anhang 4-B zu entnehmen.

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 in der bibliographischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien für Ocriplasmin wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Zusammenfassung unabhängig von zwei Personen selektiert. Es folgte eine Selektion anhand des Volltextes. Diskrepanzen bei der Selektion wurden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien wurden mit dem schon bekannten Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers abgeglichen und neue, für die jeweiligen Fragestellungen relevante Studien in einen Studienpool zusammengeführt.

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.d

Die Beurteilung des Verzerrungspotentials wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Ergaben sich bei den Bewertungen der beiden Reviewer Unterschiede, so wurden diese Diskrepanzen durch Diskussion aufgelöst. Das Verzerrungspotential der Ergebnisse wurde für jede eingeschlossene Studie beurteilt und dabei wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte gemäß den Vorgaben von G-BA und IQWiG systematisch beurteilt. (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011) Als Datenbasis dienten die zur Verfügung stehenden Informationen aus den vollständigen Studienberichten und sofern vorhanden aus Publikationen. Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst (Anhang 4-G).

Für die Beurteilung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend auf Studienebene anhand der oben im grauen Kasten aufgeführten Kriterien

entweder als *hoch* oder *niedrig* eingestuft. Falls diese bereits als *hoch* eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ebenfalls als hoch klassifiziert. Ansonsten wurden die im grauen Kasten unter B aufgeführten endpunktübergreifenden Kriterien berücksichtigt.

Eine Klassifizierung des Verzerrungspotenzials als *hoch* für einen Endpunkt führte nicht zum Ausschluss dieses Endpunkts aus der Nutzenbewertung, sondern beeinflusste generell nur die Sicherheit bzw. Fehlerhaftigkeit einer Aussage bzw. seiner daraus resultierenden Schlussfolgerungen. In diesem Fall wurden dann Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wird verstanden, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der Verzerrung in ihrer Grundaussage verändern.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-G. Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte ausschließlich für RCT.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der oben beschriebenen Methodik.

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgte separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Es wurden dazu die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-G):

- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung
 - Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des ITT-Prinzips
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

- Sonstige Aspekte

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

Zu allen für die gegebenen Fragestellungen relevanten Studien wurden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und im Anhang 4-F beschrieben. Die Beschreibung erfolgte gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements. Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-F).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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.

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.

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten für die Einzelstudien zusammengefasst. Folgende Faktoren wurden dabei berücksichtigt:

- Alter,
- Geschlecht,
- Sehschärfe
- Stadieneinteilung gemäß AAO (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008) für die Zulassungspopulation

Stetige Variablen wurden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung (SD, engl. *standard deviation*) beschrieben, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. Anteile.

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei wurden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte Mittelwerte mit Standardfehler (SE, engl. *standard error*) bzw. Anteile und entsprechende Mittelwertdifferenzen berichtet. Zusätzlich dazu wird für dichotome Zielvariablen das relative Risiko (RR) als das vom G-BA und IQWiG präferierte Effektmaß berechnet. Das RR wird auch deshalb in diesem Dossier gegenüber der Odds Ratio als Effektmaß bevorzugt, da es intuitiver interpretierbar ist und eher konservative Schätzer liefert.

Wenn in der Publikation oder dem Studienbericht keine RR berichtet wurden, so wurden diese inklusive exakter 95 %-Konfidenzintervalle unter Verwendung der „Review Manager“-Software (Review Manager (RevMan), Version 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012) berechnet. In den Fällen, in denen in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet werden konnte (Nullzelle), wurde für die Berechnung des RR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert. Wenn zwei oder mehr Zellen eine 0 aufwiesen, konnten keine Schätzer oder Konfidenzintervalle berechnet werden. Alle Effektmaße wurden mit den jeweiligen Intervallschätzern angegeben. Wenn nicht in den Publikationen angegeben, wurde der Standardfehler für die Differenz von Mittelwerten (A minus B) mittels der Formel $SE_{\text{Diff}} = \sqrt{SE_A^2 + SE_B^2}$ berechnet. Für die Umrechnung von Streuungsmaßen

normalverteilter, kontinuierlicher Variablen wurden übliche Zusammenhänge verwendet, z. B. Standardfehler = Standardabweichung/ $\sqrt{n}$.

Die folgenden patientenrelevanten Zielgrößen wurden berücksichtigt:

- Sehschärfe
 - ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)
 - ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)
- Notwendigkeit der Augenoperation Pars-plana-Vitrektomie
- Verschluss eines Makulalochs
- Lösung der VMT (Tage 28 und 180)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Mortalität
- Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Studienabbruch aufgrund unerwünschten Ereignisses
 - Verlust an Sehschärfe (≥ 2 Zeilen, 3 Zeilen und 6 Zeilen)

Alle in der Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte wurden als patientenrelevant eingestuft, da sie einerseits die krankheitsbedingte Morbidität widerspiegeln und andererseits patientenrelevante Therapieziele abbilden. Ferner beschreiben sie die Behandlungsverträglichkeit und Akzeptanz und spiegeln damit umfassend den Gesundheitszustand des Patienten wider. Die Patientenrelevanz und Validität der gewählten Endpunkte wird im Folgenden begründet.

Patientenrelevanz

Der patientenrelevante Effekt wird in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach § 35a SGB V im 5. Kapitel § 3 Abs. 1 als Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens,

Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012).

Verbesserung der zentralen Sehschärfe

Der Bestimmung der zentralen Sehschärfe kommt eine besondere Bedeutung für die Funktionsprüfung in der Augenheilkunde zu:

„Die wichtigste Funktionsprüfung in der täglichen Praxis und in der augenärztlichen Begutachtung ist die Feststellung der Sehschärfe.“ (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), 2009)

Die Patientenrelevanz der Sehschärfe ist in der Fachbeurteilung unstrittig. (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), 2009) Bei internationalen Studien erfolgt in der Regel die Prüfung der Sehschärfe mittels hintergrundbeleuchteter *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)-Tafeln (Dong et al., 2003, Williams et al., 2008), insbesondere da andere Verfahren zur Prüfung der Sehschärfe, wie der klinisch verbreitet eingesetzte „Snellen“-Visus mittels Projektoren, häufig nicht gut genug standardisiert eingesetzt werden (Csaky et al., 2008). Die ETDRS-Tafeln wurden erstmals für die ETDRS entwickelt (Ferris et al., 1982). Als besonders hoch standardisierte Bestimmungsmethodik der Sehschärfe werden die ETDRS-Tafeln von den Zulassungsbehörden in Europa und den USA breit akzeptiert (European Medicines Agency (EMA), 2012, Moseley, 2011, Csaky et al., 2008). In einem aktuellen Workshop der European Medicines Agency (EMA) wurde festgestellt: „*For assessment of distance visual acuity, EDTRS is now standard*“ (S. 6, (European Medicines Agency (EMA), 2012).

Es sind verschiedene Systeme der Darstellung der Ergebnisse üblich, wie die folgende Tabelle überblicksartig zusammenfasst (Holladay, 1997, Holladay, 2004, Kaiser, 2009).

Tabelle 4-5: Darstellung der Sehschärfe in verschiedenen Notierungen im Vergleich

ETDRS-Tafel ¹	Zeile Sehtest- Tafel	ETDRS- Buchstaben ²	Visus dezimal ³	Log MAR ⁴	Snellen ⁵	Sehwinkel [Bogenminuten] ⁶	Minderung Erwerbsfähigkeit ⁷ der
N C K Z O	1	35*	0,1*	1,0	20/200	10,0	20 %/70 %
R H S D K	2	40	0,125	0,9	20/160	8,0	k.A.
D O V H R	3	45	0,16	0,8	20/125	6,3	15 %/60 %
C Z R H S	4	50	0,20	0,7	20/100	5,0	10 %/50 %
O N H R C	5	55	0,25	0,6	20/80	4,0	10 %/40 %
D K S N V	6	60*	0,32*	0,5	20/63	3,2	10 %/30 %
Z S O K N	7	65	0,40	0,4	20/50	2,5	5 %/20 %
C K D N R	8	70	0,50	0,3	20/40	2,0	5 %/10 %
S R Z K D	9	75	0,63	0,2	20/32	1,6	0 %/10 %
H Z O V C	10	80	0,8	0,1	20/25	1,3	0 %/0 %
N V D O K	11	85	1,0	0,0	20/20	1,0	0 %/0 %

ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, MAR = Minimum Angle of Resolution

1 Gestreckt dargestellt, um die Korrespondenz zur Visusangabe zu verdeutlichen. Testentfernung ist typischerweise 4 Meter.

2 Es werden korrekt gelesene Einzel-Buchstaben gezählt und notiert. Dargestellt ist der Wert, der sich bei vollständig korrekt gelesenen Zeilen ergibt.

3 Dezimale Angabe des Visus, wie in Deutschland klinisch üblich; Kehrwert des Sehwinkels. Häufig wird eine Sehschärfe von 1,0 als normal angesehen, also das einer Bogenminute entsprechende Auflösungsvermögen.

4 Logarithmus des Sehwinkels, Log (MAR)

5 Definiert auf 20 US-amerikanische Fuß Abstand. Angabe in diesem Format im amerikanischen Sprachraum üblich.

6 "Minimum Angle of Resolution" (MAR) in Bogenminuten; entspricht dem Kehrwert der Sehschärfe. Definiert die Lücke ['] des Landoltrings, mit dem als Standard-Sehzeichen das Auflösungsvermögen definiert ist.

7 Angabe zur Minderung der Erwerbsfähigkeit entsprechend Begutachtung der gesetzlichen Unfallversicherung, um die Beeinträchtigung des Patienten darzustellen. Angegeben sind Prozent Minderung der Erwerbsfähigkeit ,wenn der jeweilige Sehschärfeverlust auf nur einem Auge (bei voller Sehschärfe am zweiten Auge) bzw. am besseren Auge besteht (Berufsverband der Augenärzte (BVA), 2010).

* Wichtige Grenzen für Sehbeeinträchtigung.

Um darzulegen, in welchem Umfang unterschiedliche Visuseinschränkungen den Patienten beeinträchtigen können, enthält die letzte Spalte der Tabelle eine Angabe zur Minderung der Erwerbsfähigkeit entsprechend der Begutachtung der gesetzlichen Unfallversicherung. Dieses Begutachtungssystem ist seit vielen Jahren etabliert und sieht für den völligen Verlust eines Auges 25 % Minderung vor, wenn auf dem anderen Auge keinerlei Beeinträchtigung vorliegt. Eine beidseitige Sehschärfe von $< 0,05$ wird mit 100 % Minderung der Erwerbsfähigkeit bewertet (Berufsverband der Augenärzte (BVA), 2010). Gemäß § 72 Abs. 5 SGB XII wird ein Visus von nicht mehr als 0,02 und nach WHO von $< 0,05$ als Blindheit gewertet (H54.9 im ICD 10, Version 2013). (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2012) Eine Sehschärfe von besser als 0,3 (60 ETDRS-Buchstaben) ist als leichte oder keine Sehbeeinträchtigung definiert (Stufe 0 WHO), ab einer Sehschärfe von weniger als 0,1 (35 ETDRS-Buchstaben) wird von einer schweren Sehbeeinträchtigung ausgegangen (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2012).

Stufen	Vorhandene Sehschärfe in Ferne	
	geringer als:	gleich oder höher als:
0 leichte oder keine Sehbeeinträchtigung		6/18 3/10 (0,3) 20/70
1 mittelschwere Sehbeeinträchtigung	6/18 3/10 (0,3) 20/70	6/60 1/10 (0,1) 20/200
2 schwere Sehbeeinträchtigung	6/60 1/10 (0,1) 20/200	3/60 1/20 (0,05) 20/400
3 Blindheit	3/60 1/20 (0,05) 20/400	1/60 (Fingerzählen bei 1 m) 1/50 (0,02) 5/300 (20/1200)
4 Blindheit	1/60 (Fingerzählen bei 1 m) 1/50 (0,02) 5/300 (20/1200)	Lichtwahrnehmung
5 Blindheit	keine Lichtwahrnehmung	
9	unbestimmt oder nicht näher bezeichnet	

Abbildung 1: Stufen der Sehbeeinträchtigung nach WHO (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2012)

Als Grenzen für eine patientenrelevante Veränderung sind ≥ 3 Zeilen Visusverbesserung (entspricht 15 Buchstaben) wie auch ≥ 2 Zeilen Visusverbesserung (entspricht 10 Buchstaben) im ETDRS-Tafeltest relevant:

- Eine 3 Zeilen Visusverbesserung entspricht einer Halbierung des Sehwinkels im logarithmischen, hochstandardisierten ETDRS-Sehtest (siehe Tabelle 4-5). Eine Verbesserung um drei Zeilen bedeutet, dass ein Buchstabe bereits aus doppelter Entfernung im Vergleich zu vorher erkannt wird. Diese Größenordnung an Veränderung (drei Zeilen) wird weltweit fachspezifisch als patientenrelevante Veränderung akzeptiert. Sowohl die EMA (European Medicines Agency (EMA), 2012, Moseley, 2011) als auch die amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) akzeptieren drei Zeilen als patientenrelevante Verbesserung (Csaky et al., 2008).
- Eine 2 Zeilen Visusverbesserung stellt bei Verwendung des standardisierten ETDRS-Sehtests eine zuverlässig messbare Veränderung der Sehschärfe dar (Rosser et al., 2003). Die klinische Relevanz dieser Veränderung wird ebenfalls von der EMA akzeptiert (European Medicines Agency (EMA), 2012, Moseley, 2011). In vielen Studien und Reviews, die eine patientenrelevante Visusveränderung untersuchen, wurden 2 Zeilen (10 Buchstaben) nach ETDRS als Änderungskriterium herangezogen, beispielsweise Solebo et al. 2011 (Solebo et al., 2011). Zwei Zeilen Visusveränderungen wurden auch als Anker verwendet, um den klinisch relevanten Unterschied in Lebensqualitätsinstrumenten zu ermitteln (Submacular Surgery Trials Research, 2007). Bei direkter Patientenbefragung liegen 10 Buchstaben Veränderung (= 2 Zeilen) über der Schwelle, die subjektiv als Veränderung empfunden wird (Koch et al., 2012). Auch das IQWiG hat in einem seiner Berichte eine Visusveränderung um mindestens 2 Zeilen als patientenrelevant mit berücksichtigt, siehe z. B. Tabelle 10 oder Tabelle 20) im Bericht des IQWiG zu „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2008), Auch in der Begutachtung zur Minderung der Erwerbsfähigkeit (siehe Tabelle 4-5) ergibt je nach Ausgangswert eine Änderung um mindestens 2 Zeilen (i. e. 10 ETDRS-Buchstaben) häufig eine Änderung im Begutachtungsergebnis.

Zusammenfassend sind als anerkannte patientenrelevante Endpunkte in ophthalmologischen Studien – bei Verwendung des standardisierten ETDRS-Tafelsystems – 2 und 3 Zeilen Visusänderung (entsprechend 10 bzw. 15 Buchstaben Veränderung) als patientenrelevant einzustufen.

Notwendigkeit der Vitrektomie

Die Vermeidung von Operationen bedeutet zwar nicht für alle Patienten *per se* einen patientenrelevanten Nutzen, jedoch für einzelne Patienten zeigt sich durchaus ein patientenrelevanter Nutzen. Nachgewiesene Komplikationen einer Operation führen ebenso zur Patientenrelevanz des Endpunktes. Diese sind für die Pars-plana-Vitrektomie gegeben:

Wie im Detail in Modul 3 dargestellt, erfolgt bei fortgeschrittenen Veränderungen vitreomakulärer Traktion wie bei größeren durchgreifenden Makulalöchern (Stadien 3 und 4 nach der AAO-Klassifikation) eine operative Therapie mittels PpV. Da die PpV mit nennenswerten Komplikationsraten verbunden ist, bedeutet die Vermeidung dieser Operation einen patientenrelevanten Nutzen. Die Komplikationen der Vitrektomie als Operation beinhalten unter anderem intra- und postoperative Komplikationen, wie Netzhautrisse und -ablösung, Blutungen, intraokuläre Infektion und Kataraktbildung. (Haritoglou et al., 2006, Oshima et al., 2010, Park et al., 1995, Recchia et al., 2010, Zhang et al., 2012) Insbesondere Komplikationen an der Netzhaut, z. B. iatrogene Netzhautrisse, können in bis zu 14-16 % der Fälle auftreten. (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) and Berufsverband der Augenärzte (BVA), 2012, Tan et al., 2011) In der Folge kommt es in 2–5 % der Fälle postoperativ zu einer Netzhautablösung. (Tan et al., 2011, Zhang et al., 2012) Diese ist als schwere Nebenwirkung aufgrund des Risikos einer dauerhaften Sehverschlechterung und der Notwendigkeit eines erneuten operativen Eingriffs direkt patientenrelevant. (Fraser and Steel, 2010) Auch mit den aktuellen, nahtlosen Operationstechniken scheint sich die Rate der Gesamtkomplikationen nicht wesentlich zu verbessern. (Recchia et al., 2010, Zhang et al., 2012)

Die als besonders häufige Komplikation einer Vitrektomie auftretende Linsentrübung (Katarakt-Bildung) soll im Folgenden näher erläutert werden. Eine solche Linsentrübung tritt auch bei wenig invasiver Operations-Technik und geringer Manipulation an der Netzhaut regelhaft auf. (Tan et al., 2011) Bei nicht bereits mit Linsenimplantaten versorgten (pseudophaken) Patienten ist somit regelhaft (d. h. in etwa 70-80 %) innerhalb von 1-3 Jahren mit der Notwendigkeit einer Katarakt-Operation zu rechnen. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) and Berufsverband der Augenärzte (BVA), 2012, Haritoglou et al., 2006, Tan et al., 2011) Die PpV erfolgt in der Regel in Lokalanästhesie, gelegentlich in Allgemeinanästhesie, jeweils mit den entsprechenden Risiken. Diese beinhalten für die lokale Anästhesie unter anderem die Verletzung des Sehnerven und allergische Reaktionen auf das Lokalanästhetikum. (Thieme Compliance GmbH, 2012) Die Risiken der Allgemeinanästhesie reichen bis hin zu schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Komplikationen. (Thieme Compliance GmbH, 2012) In der postoperativen Phase können spezifisch am Auge - aufgrund der Beeinträchtigung der Augenoberfläche - Schmerzen auftreten, deren Häufigkeit und Intensität von der Art und Qualität der technischen Durchführung einer Operation abhängen. (Zhang et al., 2012) Nach der Vitrektomie muss häufig eine bestimmte Lagerung eingehalten werden. So wird beispielsweise eine „Nase nach unten“-Position für einige Tage (3-7 Tage) nach Vitrektomie empfohlen. (Solebo et al., 2011) Diese Lagerung, bei der die überwiegende Zeit die Nase in Richtung Boden zeigen soll, ist trotz entsprechender Lagerungshilfen (spezielle Stühle) für den Patienten sehr belastend.

Weiterhin ist bei einem Teil der Patienten in der Regel geplant (gelegentlich ungeplant, z. B. aufgrund intraoperativer Komplikationen) eine sogenannte Netzhauttamponade notwendig. Diese erfolgt in der Regel mit unterschiedlich schnell resorbierenden Gasen. Dabei kann die Dauer eines Verbleibens im Auge je nach Gas regelhaft mehrere Wochen betragen.

(Kleinberg et al., 2011) Für diesen Zeitraum besteht durch die Gasblase eine deutliche Minderung der Sehschärfe, so dass nur Handbewegungen erkannt werden. Weiterhin sind wegen der luftdruckabhängigen Expansion des Gases für diesen Zeitraum keine Flugzeugreisen möglich. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008) Wenn beispielsweise aufgrund eines komplizierten Risses an der Netzhaut eine Tamponade mit Silikonöl notwendig wird, ist regelhaft eine zweite Operation zur Entfernung des Öls notwendig.

Die Vitrektomie wird in Deutschland in der Regel stationär durchgeführt. (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) and Berufsverband der Augenärzte (BVA), 2012, von Wenzel et al., 2012) In einer aktuellen Umfrage erfolgten etwa 33.021 von 36.270 (91 %) Vitrektomien stationär (von Wenzel et al., 2012). Die Dauer des Krankenhausaufenthalts liegt dabei in Deutschland im Mittel bei 4 bis 5 Tagen (DRG-Gruppe C03; <http://www.g-drg.de>; Link verifiziert am 13.02.2013). Es besteht mindestens für diese Dauer des Krankenhausaufenthalts eine Arbeitsunfähigkeit, woraus sich eine weitere Patientenrelevanz ergibt.

Zusammenfassend liefert die Vitrektomie eine invasive Therapieoption, die gerade wegen der mit ihr verbundenen Risiken und Nebenwirkungen erst zu einem späten Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs zur Anwendung gelangt. Aufgrund der verbundenen, direkt patientenrelevanten Risiken und Komplikationen besteht eine Patientenrelevanz des Endpunkts „Notwendigkeit der Vitrektomie“.

Die folgende Abbildung 2 verdeutlicht anhand der beiden Phase-III-Studien TG-MV-006 und TG-MV-007, dass durch eine erfolgreiche Behandlung mit Ocriplasmin der Krankheitsverlauf des Patienten verkürzt werden kann. Eine ggf. im Rahmen des Beobachtenden Abwartens notwendig werdende Vitrektomie kommt eher spät zum Einsatz und kann in einem bestimmten Anteil von Patienten durch Ocriplasmin komplett vermieden werden. Die folgende Abbildung 2 zeigt diesen zeitlichen Zusammenhang.

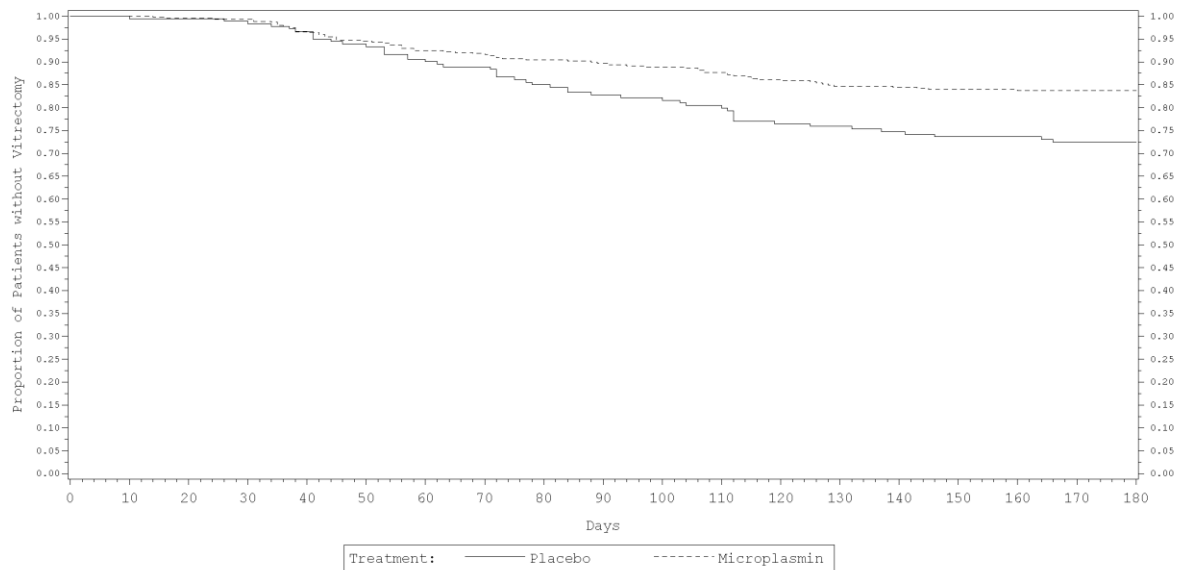


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve von Patienten mit Notwendigkeit einer Vitrektomie im Zeitverlauf (Phase-III-Studien TG-MV-006 und TG-MV-007, Zulassungspopulation)

Gemäß der genannten Komplikationen der Vitrektomie wurden in den Phase-III-Zulassungsstudien (TG-MV-006 und TG-MV-007) zu Ocriplasmin spezifische, bei der Vitrektomie typischerweise häufig auftretende, schwere Komplikationen untersucht. Basierend auf der aktuellen Literatur (Systematische Reviews, insbesondere (Oshima et al., 2010, Zhang et al., 2012) wurden betrachtet:

- Veränderungen des intraokulären Druckes,
- Glaskörperblutungen,
- Netzhautblutungen,
- Netzhautriss,
- Netzhautablösung,
- intraokuläre Infektion und
- Katarakt.

Die folgende Tabelle 4-6 gibt für die Zulassungspopulation die Häufigkeiten dieser einzelnen (schweren) Nebenwirkungen wieder.

Tabelle 4-6: Komplikationen der Vitrektomie, dargestellt anhand beobachteter Nebenwirkungen in der Zulassungspopulation

Typische Komplikation der Vitrektomie	Keine PpV Ocriplasmin (n = 375)	PpV Ocriplasmin (n = 71)	Keine PpV Beobachtendes Abwarten (n = 135)	PpV Beobachtendes Abwarten (n = 49)
Erhöhung des intraokulären Druckes	7	9	2	8
Glaskörperblutung	0	3	1	1
Netzhautblutung	4	4	2	2
Netzhautriss	0	6	1	4
Netzhautablösung	0	3	0	3
Intraokuläre Infektion	1	1	0	0
Katarakt	5	5	0	8
SUMME	17	31	6	26
PpV = Pars-plana-Vitrektomie Anmerkung: Angabe der Anzahl betroffener Studienaugen in den beiden gepoolten Studien MV-TG-006 und TG-MV-007, eingeschränkt auf die Zulassungspopulation.				

Es zeigte sich, dass trotz der beschränkten Studiendauer von 180 Tagen die für eine Vitrektomie typischen Komplikationen klar häufiger auftraten (siehe auch Abbildung 3):

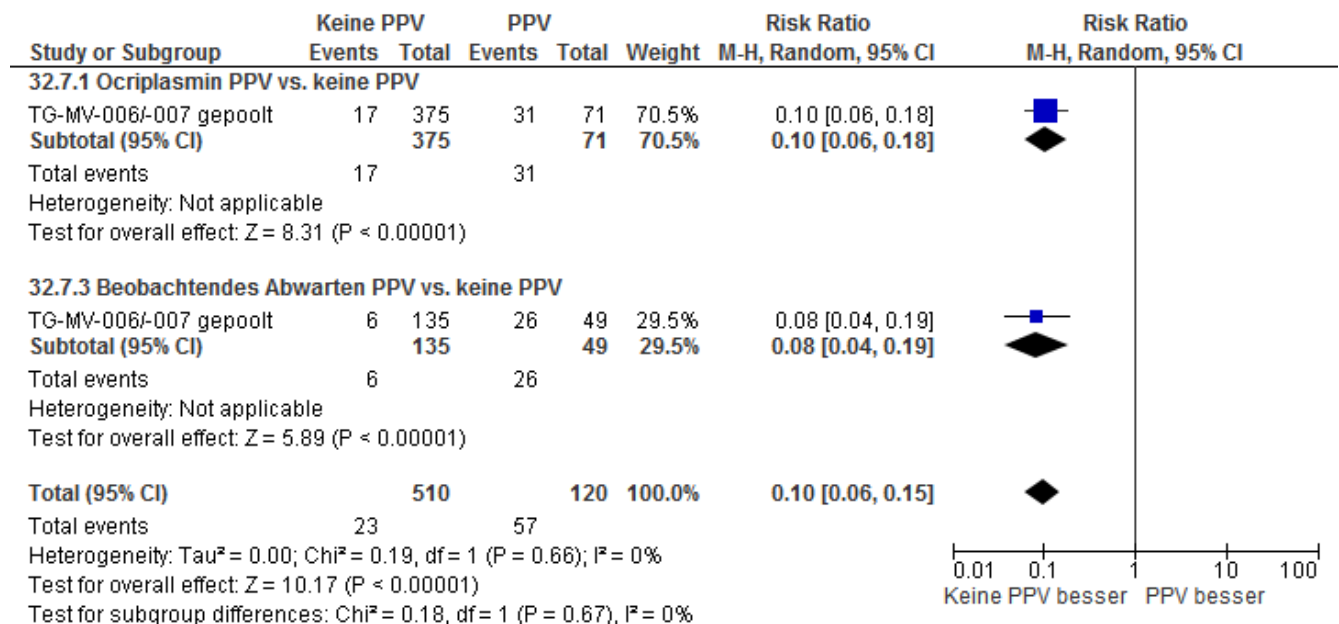


Abbildung 3: Beobachtete vitrektomietypische Komplikationen in den Phase-III-Studien TG-MV-006 und TG-MV-007

Die Daten belegen, die höhere Häufigkeit schwerer, patientenrelevanter Nebenwirkungen durch die Vitrektomie im Vergleich zum gepoolten Schätzer ohne Vitrektomie. Dabei treten die vitrektomietypischen Komplikationen bei Patienten, die letztlich vitrektomiert wurden (Studienendpunkt), sowohl in der Ocriplasmingruppe als auch in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten häufiger auf.

Die Vitrektomie ist daher ein patientenrelevanter Endpunkt.

Verschluss eines Makulalochs

Bei fortgeschrittenen Veränderungen im Sinne eines durchgreifenden Makulalochs (FTMH), d. h. in den Stadien 2-4 gemäß der AAO-Klassifikation (siehe Modul 3 zur Beschreibung der Erkrankung), besteht ein kompletter morphologischer Defekt im Bereich der Makula. In Folge kommt es hier zu einer Reduktion der Sehschärfe, die ab einem mittelgroßen Defekt ($\geq$ Stadium 3 nach AAO; $\geq 300\mu\text{m}$) zu einem Visus im Bereich 20/100 bis 20/400, d. h. 0,2-0,05 (50-20 ETDRS-Buchstaben) führt. Zusätzlich bestehen Metamorphopsien durch die „engerollten“ Photorezeptoren am Rand des durchgreifenden Makulalochs, die bereits ab Stadium 2 nach Gass ($\geq$ Stadium 2 nach AAO) auftreten. (Kroyer et al., 2009)

Kommt es im Spontanverlauf oder durch eine therapeutische Intervention zu einem Verschluss des Makulalochs, so besteht an der Stelle des schärfsten Sehens - dem mittleren Bereich der Makula (Fovea) - kein völliger Defekt an Photorezeptoren mehr. Dadurch nimmt die Sehschärfe zu (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008, Haritoglou et al., 2006) und die Metamorphopsien reduzieren sich deutlich (Kroyer et al., 2009).

Umgekehrt bedeutet ein Fortbestehen des Defekts aufgrund eines Nicht-Verschlusses des durchgreifenden Makulalochs eine reduzierte Sehschärfe im Vergleich zu Patienten, bei denen ein Verschluss erfolgt ist (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008). Dieser Zusammenhang zeigt sich auch in den klinischen Phase-III-Studien mit Ocriplasmin. Die folgende Abbildung 4 zeigt eine klare Korrelation eines frühen Verschlusses eines Makulalochs mit dem Gewinn an Sehschärfe nach 6 Monaten. Damit hat der Verschluss eines Makulalochs eine prognostische Bedeutung.

Patienten mit einem Sehschärfengewinn ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben ETDRS) nach 6 Monaten

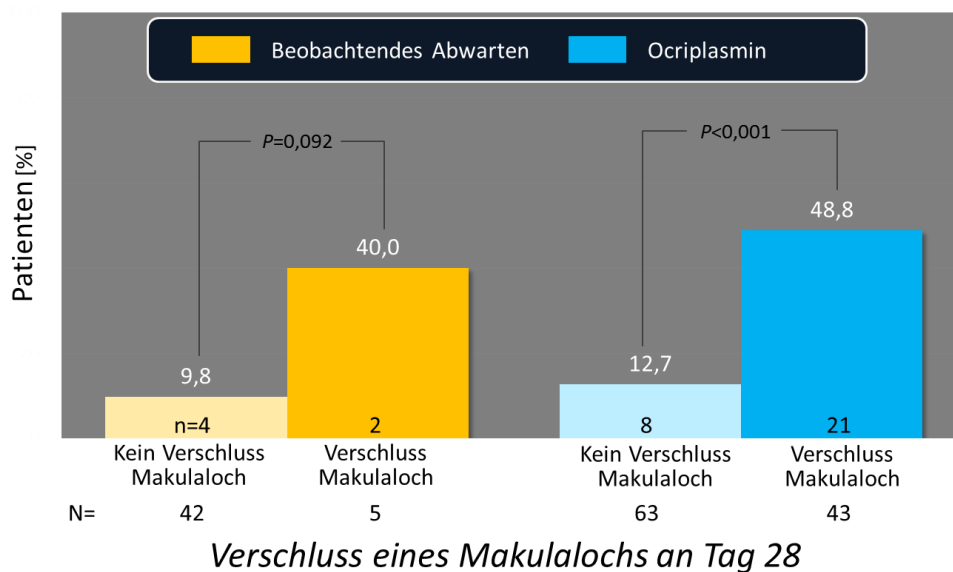


Abbildung 4: Zusammenhang von Sehschärfengewinn und Anteil von Patienten mit Verschluss eines Makulalochs in den Phase-III-Studien TG-MV-006 und TG-MV-007

Im Anwendungsgebiet von Ocriplasmin bei FTMH ist der Verschluss eines durchgreifenden morphologischen Defekts an der Makula (Makulaloch $\geq$ Stadium 2 nach AAO, Gass Stadium 2) deshalb direkt patientenrelevant.

Lösung der vitreomakulären Traktion (VMT)

Die optische Kohärenztomographie spielt eine zunehmend größere Rolle in der Diagnostik, Indikationsstellung und Verlaufskontrolle der vitreomakulären Traktion (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008). Die Interaktion zwischen Glaskörper und Netzhaut bei VMT lässt sich heute diagnostisch gut im Detail mittels OCT darstellen. (Sebag, 2008, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), 2009) Durch *in-vivo*-Schnittbild-

Darstellungen hoher Auflösung wurde es auch erstmals möglich, die VMT und deren Verlauf detailliert zu verstehen. Entsprechend erfolgt eine Diagnosestellung des VMT neben dem klinischen Bild heute in der Regel mittels OCT. (Hassenstein et al., 2004)

Die frühe Lösung der vitreomakulären Traktion an Tag 28 in der OCT war der primäre Endpunkt in den klinischen Zulassungsstudien von Ocriplasmin. (Stalmans et al., 2012a) Als morphologische Veränderung musste entsprechend der Anforderungen der evidenzbasierten Medizin der klare Zusammenhang mit dem patientenrelevanten Nutzen nachgewiesen werden, um als patientenrelevanter Endpunkt zu gelten (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011). Der Endpunkt „vitreomakuläre Traktion im OCT“ wird aufgrund seiner hohen Bedeutung im Krankheitsprozess als primärer Studienendpunkt dargestellt. Ziel der Therapie mit Ocriplasmin ist primär die Lösung der vitreomakulären Traktion, um dadurch ein Fortschreiten VMT-verursachter Netzhautschäden zu verhindern und so eine Verbesserung in den weiteren patientenrelevanten Endpunkten zu erreichen. Dies ist insbesondere durch die Zulassungsbehörden EMA und FDA ausdrücklich anerkannt worden.

Eine frühe Lösung der vitreomakulären Traktion führt zu einer Verkürzung des Krankheitsverlaufs, was sich für den Patienten in einer raschen und nachhaltigen Verbesserung der Symptomatik äußert. Beispielhaft ist dieser Zusammenhang in der folgenden Abbildung 5 für den Endpunkt „ ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben) der Sehschärfe“ gezeigt.

Patienten mit einem Sehschärfengewinn ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben ETDRS) nach 6 Monaten

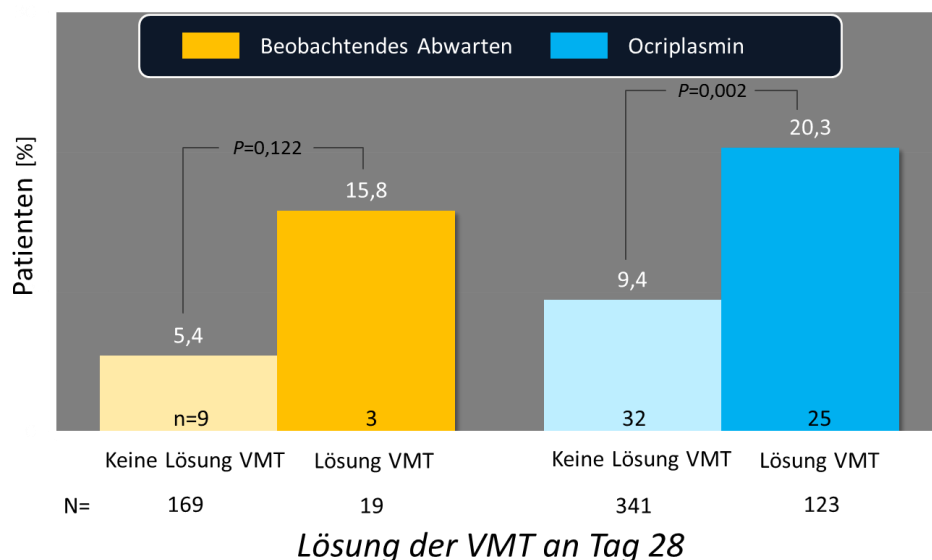


Abbildung 5: Zusammenhang von Sehschärfengewinn und Anteil von Patienten mit Auflösung der VMT in den Phase-III-Studien TG-MV-006 und TG-MV-007

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird prinzipiell als patientenrelevant bewertet. (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012) Angesichts der Komplexität der visuellen Wahrnehmung ist in der Augenheilkunde die Ergänzung von Daten zur zentralen Tages-Sehschärfe um nicht mit dem Visus erfasste Aspekte sinnvoll (Colenbrander, 2010, European Medicines Agency (EMA), 2012). Dies kann über die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geschehen, mit der auch andere Beeinträchtigungen der Sehfunktion, wie beispielsweise Metamorphopsien, zumindest teilweise abgebildet werden können (Hirneiss et al., 2007, Okamoto et al., 2010).

In der Augenheilkunde sind für die Messung der visuellen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität einige validierte Instrumente verfügbar (Hirneiss et al., 2003). Von den verfügbaren Instrumenten ist als Fragebogeninstrument der NEI VFQ-25 (Mangione et al., 2001) besonders breit validiert und sowohl klinisch als auch von den Zulassungsbehörden, wie EMA oder FDA, akzeptiert (Csaky et al., 2008, Hirneiss et al., 2007, Okamoto et al., 2010, European Medicines Agency (EMA), 2012, Moseley, 2011). Der Fragebogen wurde bereits in vielen Studien insbesondere im Bereich der Netzhauterkrankungen eingesetzt (Hirneiss et al., 2007, Okamoto et al., 2010).

Der NEI VFQ-25 ist ein generischer Fragebogen für Augenerkrankungen, der den Einfluss von Einschränkungen der Sehfunktion auf die Lebensqualität misst. Das Instrument beinhaltet 25 visusbezogene Fragen sowie eine Frage zur allgemeinen Gesundheit. Für den NEI VFQ-25 liegen auch für Deutschland validierte Übersetzungen sowie deutsche Normwerte vor (Hirneiss et al., 2010).

Weiterhin wurde für den NEI VFQ-25 in der Literatur auch die minimal klinisch relevante Änderung (MCID, „minimal clinically important difference“) für den Summenscore im Fall von einigen Erkrankungen etabliert. So wurden ankerbasierte statistische Methoden zur Ermittlung der MCID bei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration eingesetzt. Auf der Basis eines Ankers von ≥ 10 Buchstaben (2 Zeilen) Änderung ergaben sich $\geq 3,4$ Punkte für eine klinisch relevante Änderung des Summenscores (Submacular Surgery Trials Research, 2007). In einer anderen Analyse basierend auf ≥ 15 Buchstaben Änderung als Anker ergaben sich $\geq 4,3$ Punkte als klinische relevante Änderung (Suner et al., 2009). Eine verteilungsbasierte, krankheitsspezifische Bestimmung der MCID für das zulassungsrelevante Krankheitsbild VMT erfolgt verteilungsbasiert auf der Basis der Zulassungsstudien TG-MV-006 und -007. (ThromboGenics / Alcon, 2013) Es ergab sich eine Grenze von $>3,6$ für die Definition „Responder“, was gut vereinbar mit den dargestellten Grenzwerten aus der Literatur ist. Damit erfolgen für den Summenscore Responderanalysen auf Ebene einzelner Patienten, die direkt eine Aussage über die Frage einer klinisch relevanten Veränderung liefern.

Zusammenfassend wird der NEI VFQ-25 deshalb in die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt aufgenommen.

Nebenwirkungen

Die Zusammenstellung potenziell relevanter unerwünschter Wirkungen basiert auf den Auswahlkriterien des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011). Im Einzelnen werden dargestellt:

- Mortalität
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Verlust an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben)
- Verlust an Sehschärfe ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben)
- Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)

Diese genannten Endpunkte werden als patientenrelevante Sicherheitsereignisse dargestellt. Dabei werden insbesondere verschiedene Grenzen für den Verlust an Sehschärfe gesondert dargestellt, um den Schweregrad des Visus-Verlusts einstufen zu können. Damit soll eine Beurteilung der Schwere der unerwünschten Ereignisse für die visuelle Funktion ermöglicht werden.

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 Effekten⁴ 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.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

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 verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ 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-Analyse eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die im vorliegenden Dossier durchgeführten Meta-Analysen wurden mit hierzu geeigneter Software durchgeführt. Zur Anwendung kam die folgende Software: Review Manager (Review Manager (RevMan), Version 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012). Primär wurden die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert. Falls vorhanden wurden adjustierte Werte gegenüber den Rohdaten bevorzugt. Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM); Modelle mit festen Effekten (FEM) wurden nur im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse verwendet. Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem REM und dem FEM wurden Maße zur Bewertung und Quantifizierung der Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar waren, wurden diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet.

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des RR als das vom G-BA und IQWiG präferierte Effektmaß berechnet. Das RR wird auch deshalb in diesem Dossier gegenüber der Odds Ratio (OR) als Effektmaß bevorzugt, da es intuitiver

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in Meta-Analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

interpretierbar ist und eher konservative Schätzer liefert. Gegebenenfalls, z. B. im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate oder im Falle niedriger Ereignisraten, wurden auch andere Effektmaße berechnet (wie z. B. Peto-OR). Im Falle von Responder-Analysen wurden sowohl OR als auch RR angegeben. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen berechnet.

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurden, falls keine validierten Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied vorlagen, Responder-Analysen herangezogen. Bei Vorliegen eines validierten oder etablierten Responsekriteriums erfolgte eine Dichotomisierung im Sinne von Respondern/Non-Respondern anhand dieses Kriteriums. Danach erfolgte die Bewertung des Gruppenunterschieds anhand des RR sowie der OR für die Response (bzw. Non-Response). Da bei Responder-Analysen davon ausgegangen wird, dass die Responsedefinition eine Bewertung der klinischen Relevanz bereits auf individueller Ebene erlaubt, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auch gleichzeitig als klinisch relevant gewertet.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte mit Hilfe von Forest-Plots, in denen die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie im Fall hinreichender Homogenität ein zusammenfassender Effektschätzer) mit den entsprechenden Konfidenzintervallen abgetragen wurden. Falls nur eine einzelne Studie vorhanden war, oder die Einzelstudien klinische Heterogenität aufwiesen, wurden deren Ergebnisse nur tabellarisch dargestellt.

Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2 Statistik. (Higgins et al., 2003) Um auf statistische Heterogenität zu prüfen wurde ein Signifikanzlevel von 0,2 definiert. War die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h. $p > 0,2$ (Heterogenitätstest), so wurde ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Auch im Fall erheblicher Heterogenität wurden zusammenfassende Schätzer berechnet (Skipka and Bender, 2010), die Interpretierbarkeit der Schätzer wird allerdings kritisch hinterfragt, und mögliche Ursachen der Heterogenität wurden mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht.

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.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Sensitivitätsanalysen können sich zum einen auf die Variation metaanalytischer Methodik beziehen (wie z. B. die Verwendung eines Modells mit festen Effekten anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten oder die Nicht-Berücksichtigung von Studien mit geringerer Qualität). Zum anderen können sie die Robustheit der Resultate aus den Einzelstudien im Hinblick auf die methodische Variation, wie z. B. das Ersetzen fehlender Werte, untersuchen. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus den Einzelstudien angewiesen.

Alle Einzelstudien wurden mit geringem Verzerrungspotential eingestuft. Deshalb war der Punkt Einbeziehung weiterer, qualitativ schwächerer Studien nicht zutreffend. In einem analogen Vorgehen erfolgte jedoch eine Sensitivitätsanalyse für Endpunkte mit möglichem Verzerrungspotential (siehe Endpunkt „Notwendigkeit einer Vitrektomie“ in Studie TG-MV-004).

Für den Einsatz eines Modells mit festen Effekten anstelle der verwendeten Modelle mit zufälligen Effekten ergab sich kein Hinweis.

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.

Für die Zielpopulation gemäß Zulassung wurden die Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, welche die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Diese wurden entweder gemäß vorliegender Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, oder aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet.

Ein p-Wert $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Bei einem p-Wert $< 0,05$ kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Interaktion). Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden stets hinsichtlich ihrer Validität (Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das aus der Gesamtpopulation abgeleitete Fazit diskutiert. Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor bestand, wurde keine nach Subgruppen getrennte Meta-Analyse durchgeführt. Meta-Regressionen wurden auch nicht bei geringer Studienzahl (< 5) durchgeführt.

Für folgende Subgruppen werden im Folgenden die Ergebnisse, wie in der Dossiervorlage gefordert, für die Subgruppenkategorien separat dargestellt:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Krankheitsschwere durch Ausgangs-Sehschärfe (gem. Vorgabe des G-BA) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013)

Alle Darstellungen erfolgen spezifisch für die Zulassungspopulation von Ocriplasmin. Für die Darstellung der Krankheitsschwere wird wie in Modul 3 (Abschnitt 3.1.2) dargestellt, die Ausgangs-Sehschärfe gemäß ICD 10 eingeteilt. Es wurde hierzu die gesamte Patientenpopulation in die vom G-BA vorgegebenen zwei symptomatischen VMT-Gruppen mit „leichter“ und „schwerer“ Symptomatik eingeordnet. Die Einteilung erfolgte anhand der Grenze von $\geq 0,1$ (≥ 35 Buchstaben ETDRS). Die Gruppe derjenigen Patienten zwischen 0,1 (35 Buchstaben ETDRS) und 0,3 (60 Buchstaben ETDRS) wurde dabei aus Vollständigkeitsgründen in den Analysen zusätzlich dargestellt, so dass unter Berücksichtigung der vorgegebenen drei Visuskategorien der ICD-10 Klassifikation (Stufe 0, 1, und ≥ 2 , siehe Modul 3) eine differenzierte Betrachtung des zu bewertenden Arzneimittels möglich wird.

Anmerkung: für die Endpunkte „Mortalität“ sowie „Studienabbruch aufgrund unerwünschten Ereignisses“ wurden wegen sehr geringer Ereigniszahlen (siehe Tabelle 4-39) keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA sind darüber hinaus immer die Ergebnisse von *a priori* geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte darzustellen. Dies wird nachfolgend dargestellt.

A priori geplante Subgruppen gemäß statistischem Analyseplan

Gemäß statistischem Analyseplan der Phase II Studie TG-MV-004 sind alle Analysen der sekundären Endpunkte explorativ (siehe statistischer Analyseplan, Protokoll sowie Studienbericht; Thrombogenics, 2011a), weshalb keine Einbeziehung in die Subgruppen-Analysen möglich war. Für die beiden Phase III Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 bestehen identische, prädefinierte Subgruppen. Der statistische Analyseplan sowie Studienprotokoll legt die folgenden präspezifizierten Subgruppen fest (Thrombogenics, 2011b, Thrombogenics, 2011c):

- (1) Patienten, die am Tag 28 den primären Endpunkt erreichten, versus solchen, die nicht den primären Endpunkt erreichten
- (2) Patienten, die am Tag 28 eine vollständige hintere Glaskörperabhebung erreichten, versus solchen, die dies nicht erreichten
- (3) Patienten mit einem durchgreifendem Makulaloch - bestimmt vom zentralen Reading Center - bei Studienbeginn versus solchen ohne ein durchgreifendes Makulaloch

Im Beratungsprotokoll des G-BA wurde festgestellt, dass zwei der drei prädefinierten Subgruppen nicht geeignet sind, da sie sich erst durch die Endpunkterhebung im Verlauf ergeben. Dies trifft für die beiden Subgruppen „Patienten, die eine vollständige hintere Glaskörperabhebung (PVD) erreichten“ und „Patienten, die den primären Endpunkt erreichten“ zu. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013) Auf eine Darstellung dieser beiden prädefinierten Subgruppen wird deshalb verzichtet. Die dritte prädefinierte Subgruppe „Patienten mit durchgreifendem Makulaloch zu Studienbeginn“ wird gemäß Vorgabe des G-BA in Abschnitt 4.3.1.3.7.2 für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Darüber hinaus findet sich im statistischen Analyseplan der Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 (Thrombogenics, 2011b, Thrombogenics, 2011c) die Festlegung von zusätzlichen, fakultativen Subgruppen („may be also evaluated“):

- (1) Typ der vitreomakulären Adhäsion ($> 1500 \mu\text{m}$ versus $\leq 1500 \mu\text{m}$ Durchmesser der Adhäsion) gemäß der zentralen Reading Center-Beurteilung der OCT
- (2) Ausgangs-Sehschärfengruppen (ETDRS-Visus > 65 Buchstaben versus ≤ 65 Buchstaben)
- (3) Bestehen/Nichtbestehen einer epiretinalen Membran (ERM) zu Studienbeginn gemäß der zentralen Reading Center-Beurteilung der OCT
- (4) ERM-Charakteristika zu Studienbeginn in Kombination mit dem Typ der vitreomakulären Adhäsion, beide gemäß der zentralen Reading-Center-Beurteilung der OCT
- (5) Größe des Makulalochs zu Studienbeginn ($> 250 \mu\text{m}$ versus $\leq 250 \mu\text{m}$, gemessen als Maximum-Minimum Lochdurchmesser)
- (6) Größe des Makulalochs zu Studienbeginn ($> 500 \mu\text{m}$ versus $\leq 500 \mu\text{m}$, gemessen als Maximum Lochdurchmesser auf RPE Höhe)

In den Studienberichten zu den Studien TG-MV-006 und TG-MG-007 werden für den primären Endpunkt der Studien („Lösung der vitreomakulären Traktion an Tag 28“) umfangreiche Subgruppenanalysen präsentiert, die auch die fakultativen Subgruppen enthalten. Es erfolgt deshalb analog zum Studienbericht in Abschnitt 4.3.1.3.7.2 eine umfangreiche Darstellung des Einflusses möglicher Einflussfaktoren auf den primären Endpunkt der Studien, die Lösung der VMT an Tag 28. Da dieser EP eine besondere Bedeutung für den Krankheitsprozess besitzt, wurde mit den fakultativ angelegten Subgruppen versucht, mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren. Hierbei sind auch im Studienbericht dargestellte, aber im statistischen Analyseplan nicht ausdrücklich a priori geplante Subgruppen beinhaltet: diese weiteren Subgruppen werden in der Ergebnissdarstellung explizit als „nicht prädefiniert“ gekennzeichnet.

Eine Auswertung der Subgruppen von Patienten mit Makulaloch differenziert nach dessen Größe zu Studienbeginn erfolgte ausschliesslich für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, weshalb im Dossier die Analyse dieser Subgruppe auch nur für diesen Endpunkt erfolgt. Die sechste fakultative Subgruppe, ebenfalls differenziert nach Makulalochgröße, die sich auf Befunde mit Größe des Makulalochs zu Studienbeginn von $> 500 \mu\text{m}$ versus $\leq 500 \mu\text{m}$ bezieht, wird in diesem Dossier grundsätzlich nicht aufgeführt, da aufgrund der Zulassung eine Behandlung mit Ocriplasmin nur bei VMT auch mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer (ThromboGenics, 2013a) möglich ist. Daher kann die beschriebene Subgruppenanalyse keine zielführenden Aussagen für die zugelassene Population liefern.

Subgruppen gemäß Studienbericht

In den klinischen Studienberichten der Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 wird festgestellt, dass für drei Endpunkte, nämlich den primären Endpunkt „Lösung der VMT“ an Tag 28, „vollständige hintere Glaskörperabhebung (PVD)“ sowie „Verschluss eines Makulalochs (ohne PpV)“ eine Analyse auch der 6 im statistischen Analyseplan als fakultativ dargestellten Subgruppen erfolgte (siehe oben). Entsprechend erfolgt basierend auf den Studienauswertungen für den primären Endpunkt „Lösung der VMT“ sowie für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs (ohne PpV)“ eine vollständige Darstellung der prädefinierten Subgruppen in Abschnitt 4.3.1.3.7.2 des Dossiers. Der dritte genannte Endpunkt, eine „vollständige hintere Glaskörperabhebung (PVD)“ ist nicht bei den patientenrelevanten Endpunkten im Dossier enthalten und wird folglich nicht mit dargestellt.

Darstellung der zusätzlichen, fakultativen Subgruppen

Darüber hinaus wurden die im statistischen Analyseplan aufgeführten 6 fakultativen, zusätzlichen Subgruppenanalysen nur für einzelne, weitere Endpunkte durchgeführt. Für alle in diesem Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wurden aus den durchgeführten Analysen Metaanalysen mittels der bereits dargestellten Methodik erstellt (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Diese ergänzenden Metaanalysen sind in Modul 5 des Dossiers beigefügt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. 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“⁸, „Multiple-Treatment- Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk- Meta-Analysen“¹⁰, 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 ist¹¹.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

- *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.*
-

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TG-MV-002 A randomized, sham-injection controlled, double-masked, ascending-dose, dose range-finding trial of Microplasmin intravitreal injection for nonsurgical PVD induction for treatment of diabetic macular edema Clinicaltrial.gov ID: NCT00412451	ja; Phase II	Abgeschlossen 51 Patienten	180 Tage	Ocriplasmin Gruppe 1: 25 µg Gruppe 2: 75 µg Gruppe 3: 125 µg Beobachtendes Abwarten mit einmaliger Scheininjektion
TG-MV-003 A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-masked, parallel-group, dose-ranging clinical trial of intravitreal Microplasmin in patients undergoing surgical vitrectomy Clinicaltrial.gov ID: NCT00412958	ja; Phase II	Abgeschlossen 125 Patienten	180 Tage	Ocriplasmin 7 Tage vor Vitrektomie Gruppe 1: 25 µg Gruppe 2: 75 µg Gruppe 3: 125 µg Beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo
TG-MV-004 MIVI-IIT A randomized, sham-injection controlled, double-masked, ascending-dose, dose-range-finding, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for non-surgical PVD induction for treatment of vitreomacular traction Clinicaltrial.gov ID: NCT00435539	ja; Phase II	Abgeschlossen 60 Patienten	180 Tage	Ocriplasmin Gruppe 1: 75 µg Gruppe 2: 125 µg Gruppe 3: 175 µg Gruppe 4: bis zu 3 Dosen 125 µg; Beobachtendes Abwarten mit einmaliger Scheininjektion/
TG-MV-006 A randomized, placebo controlled, double-masked, multicenter trial of Microplasmin intravitreal injection for non surgical treatment of focal vitreomacular adhesion (VMA) Clinicaltrial.gov ID: NCT00798317	ja; Phase III	Abgeschlossen 326 Patienten	6 Monate	Ocriplasmin 125µg; Beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TG-MV-007 A randomized, placebo controlled, double-masked, multicenter trial of Microplasmin intravitreal injection for non surgical treatment of focal vitreomacular adhesion (VMA) Clinicaltrial.gov ID: NCT00781859	ja; Phase III	Abgeschlossen 326 Patienten	6 Monate	Ocriplasmin 125µg; Beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo
TG-MV-014 A randomized, sham-controlled, double-masked multicenter study evaluating ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular adhesion/(VMT) including macular hole (OASIS) Clinicaltrial.gov ID: NCT01429441	nein; Phase IIIb*	Laufend* Etwa 210 Patienten geplant	24 Monate	Ocriplasmin 125µg; Beobachtendes Abwarten mit einmaliger Scheininjektion
* Rekrutierung abgeschlossen Q4/2012; Studie in clinicaltrials.gov fälschlich als Phase II bezeichnet				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Studienstatus ist zum 18.02.2013 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TG-MV-002	Ausschlussgrund E1: Andere Patientenpopulation (diabetisches Makulaödem)
TG-MV-003	Ausschlussgrund E3: Andere Intervention (Ocriplasmin zusätzlich zu Vitrektomie)
TG-MV-014	Ausschlussgrund E9: Studie laufend

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

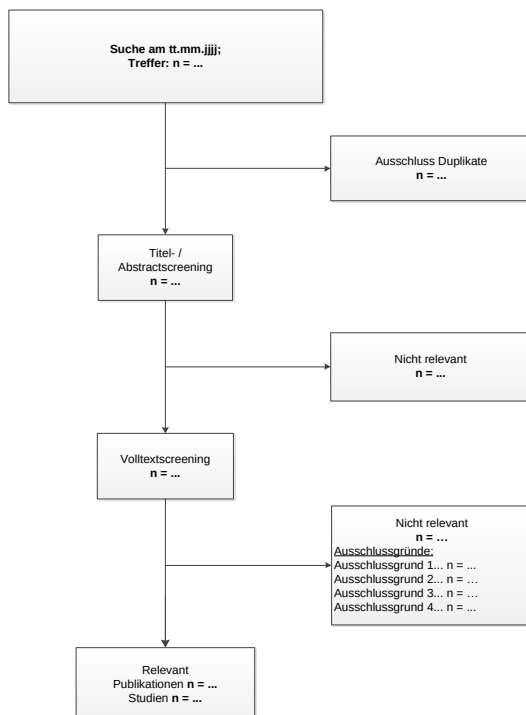
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.]

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.



Die umfassende bibliographische Literaturrecherche vom 18.02.2013 nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem Wirkstoff Ocriplasmin (bzw. auch „Microplasmin“) erzielte insgesamt 23 Treffer (Siehe Abbildung unten). Nach Ausschluss der Duplikate (n=6) wurden die verbleibenden 17 Publikationen auf Grundlage des Titels und Abstracts nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien gesichtet. Die Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Für die verbleibenden 17 Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllen, wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 14 nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (siehe auch Anhang 4-C). Somit ergab die bibliographische Literaturrecherche drei relevante Publikationen:

- STALMANS, P., DELAEY, C., DE SMET, M. D., VAN DIJKMAN, E. & PAKOLA, S. 2010. Intravitreal injection of microplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: results of a prospective, randomized, sham-controlled phase II trial (the MIVI-IIT trial). *Retina*, 30, 1122-7.

Diese Publikation berichtet über die Ergebnisse der TG-MV-004 Studie. (Stalmans et al., 2010)

- STALMANS, P., BENZ, M. S., GANDORFER, A., KAMPIK, A., GIRACH, A., PAKOLA, S., HALLER, J. A. & GROUP, M.-T. S. 2012a. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*, 367, 606-15.

Diese Publikation berichtet über die Ergebnisse der TG-MV-006 und -007 Studien. (Stalmans et al., 2012a)

- STALMANS, P., GIRACH, A. & HALLER, J. A. 2012b. The authors reply. *New England Journal of Medicine*, 367, 2054.

In dieser Publikation wurden zusätzliche Daten der Studien TG-MV-006 und -007 publiziert. (Stalmans et al., 2012b)

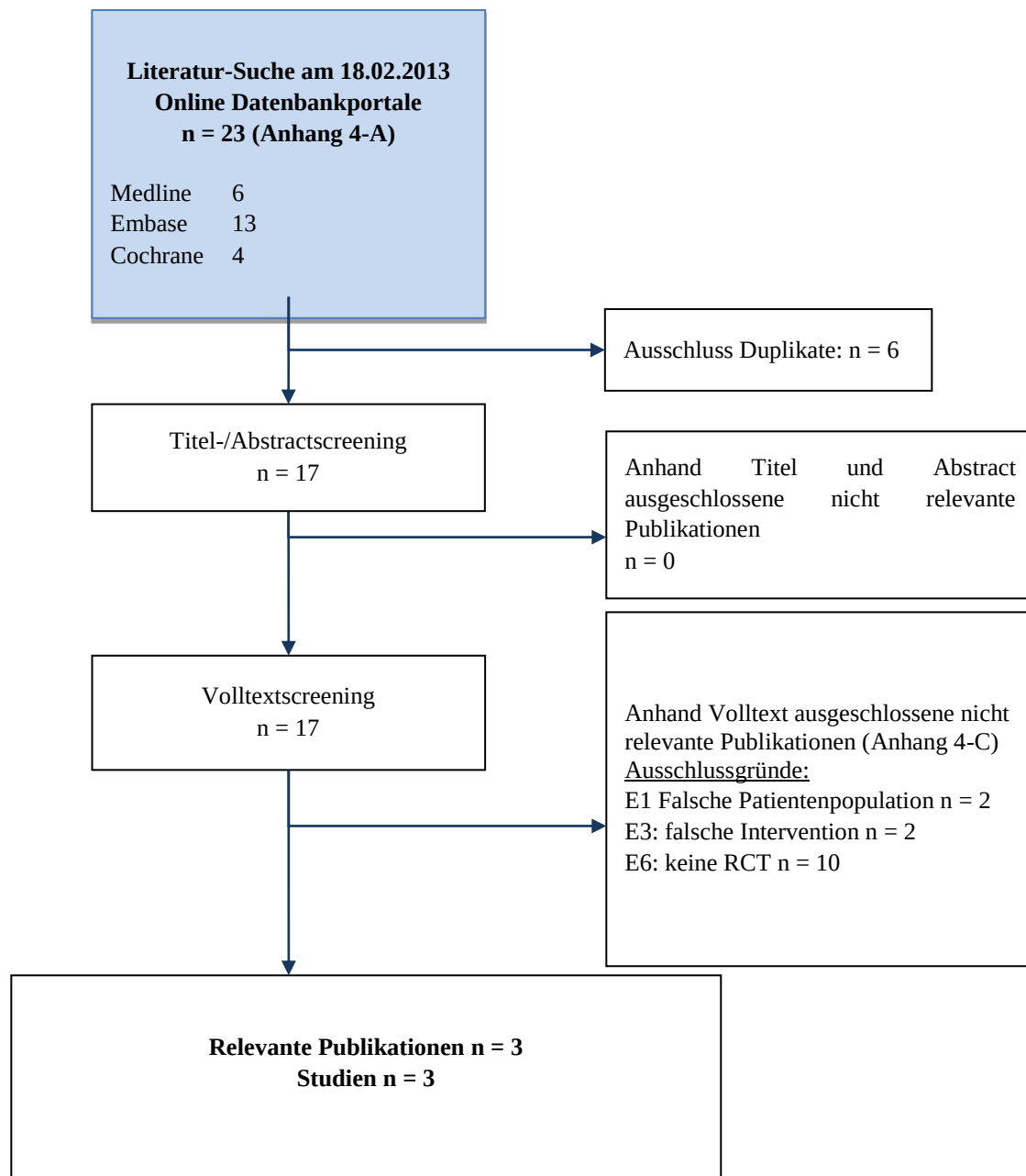


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-7) 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 4-9: 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)
TG-MV-004	Clinicaltrial.gov ID: NCT00435539 http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00435539 aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2009b). WHO International Clinical Trials Registry Platform http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00435539 aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2009a) EU Clinical Trials Register. ID 2006-006085-42 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006085-42 aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013e). [Dokument: jeweils Studienregistereintrag]	ja	ja (Stalmans et al., 2010)
TG-MV-006	Clinicaltrial.gov ID:NCT00781859 http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781859. aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013f). WHO International Clinical Trials Registry Platform http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00781859 aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013c). [Dokument: jeweils Studienregistereintrag]	ja	ja (Stalmans et al., 2012a, Stalmans et al., 2012b)
TG-MV-007	Clinicaltrial.gov ID:NCT00798317 http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00798317 aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013g). WHO International Clinical	ja	ja (Stalmans et al., 2012a, Stalmans et al., 2012b)

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
	Trials Registry Platform http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00798317 aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013d) EU Clinical Trials Register. ID 2008-004393-40 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-004393-40 aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013b). [Dokument: jeweils Studienregistereintrag]		
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

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 4-10: 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						
TG-MV-004	ja	ja	nein	ja (Thrombogenics, 2011a) (Alcon/Thrombogenics, 2013)	Clinicaltrial.gov ID: NCT00435539 http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00435539 aufgerufen am 25.02.2013. (Thrombogenics, 2009b) WHO International Clinical Trials Registry Platform http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00435539 aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2009a) EU Clinical Trials Register. ID 2006-006085-42 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006085-42 aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013e).	ja (Stalmans et al., 2010)
TG-MV-006	ja	ja	nein	ja (Thrombogenics, 2011b) (Chiltern/Thrombogenics, 2013)	Clinicaltrial.gov ID: NCT00781859 http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781859 aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013f).	ja (Stalmans et al., 2012a, Stalmans et al., 2012b)

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])
					WHO International Clinical Trials Registry Platform http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00781859 aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013c).	
TG-MV-007	ja	ja	nein	ja (Thrombogenics, 2011c) (Chiltern/ThromboGenics, 2013)	Clinicaltrial.gov ID:NCT00798317 http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00798317 aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013g). WHO International Clinical Trials Registry Platform http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00798317 aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013d) EU Clinical Trials Register. ID 2008-004393-40 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-004393-40 aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013b).	ja (Stalmans et al., 2012a, Stalmans et al., 2012b)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

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])

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 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >		
TG-MV-004	RCT, Phase II, doppelblind, parallel, kontrolliert, multizentrisch (3 Zentren)	Erwachsene über 18 Jahren mit symptomatischer VMA (i.e. VMT)	Ocriplasmin Gruppe 2 (n = 12): 125 µg Ocriplasmin Arm Beobachtendes Abwarten mit einmaliger Scheininjektion (n = 9) Nicht eingeschlossene Studienarme: Gruppe 1: 75 µg (n = 12) Gruppe 3: 175 µg (n = 13) Gruppe 4: 125 µg Ocriplasmin bis zu 3x (n = 12)	6 Monate (180 Tage)	Belgien 3/2007 – 1/2009	Primärer Endpunkt: Anteil von Patienten mit nicht-chirurgischer Lösung einer fokalen VMA an Tag 14 nach Injektion (bestimmt anhand Ultraschall durch das zentrale Reading Center) Sekundäre Endpunkte: • Lösung der vitreomakulären Traktion (Beurteilung Investigator) • Lösung der Index-Veränderung (Beurteilung Investigator) • Patienten mit kompletter hinterer Glaskörperabhebung an Tag 28, wie vom maskierten Untersucher / Reading Center im Ultraschall B-Bild beurteilt • Jedes Fortschreiten der hinteren Glaskörperabhebung (maskierter Untersucher / Reading Center-Beurteilung) • Fortschreiten der hinteren Glaskörperabhebung (maskierter Untersucher / Reading Center-Beurteilung)

						• Benötigte Vitrektomie • Veränderung des Makulaödems (Reading Center-Beurteilung von Netzhautdicke, Makula und Volumen) • Änderung von Membranbildung (Reading Center-Beurteilung) • Verbesserung von ≥ 5, ≥ 10 und ≥ 15 Buchstaben Gewinn an bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) • Verbesserung der BCVA • Verbesserung der Sehfunktion im National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) • Sicherheits-Endpunkte mit Fokus okulärer Ereignisse

TG-MV-006	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, kontrolliert, multizentrisch (42 Zentren)	Erwachsene über 18 Jahren mit symptomatischer VMA (i.e. VMT)	Ocriplasmin 125 µg (n = 219) Beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo (n = 107)	6 Monate (180 Tage)	U.S.A. 12/2008 – 3/2010	Primärer Endpunkt: Anteil von Patienten mit nicht-chirurgischer Lösung einer fokalen VMA am Tag 28 nach Injektion (bestimmt anhand OCT durch das zentrale Reading Center) Sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit kompletter hinterer Glaskörperabhebung an Tag 28, wie vom maskierten Untersucher im Ultraschall B-Bild beurteilt • Anteil der Patienten, die keine Vitrektomie benötigten • Anteil der Makulalöchern, die sich ohne Vitrektomie schlossen (bestimmt vom Reading Center) • Verbesserung von ≥ 2 und ≥ 3 Zeilen Gewinn an bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) ohne Notwendigkeit einer Vitrektomie • Verbesserung der BCVA • Verbesserung der Sehfunktion im National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) • Sicherheits-Endpunkte mit Fokus okulärer Ereignisse
TG-MV-007	RCT, Phase III, doppelblind, parallel,	Erwachsene über 18 Jahren mit	Ocriplasmin 125 µg (n = 245)	6 Monate (180 Tage)	Europa und U.S.A.	Primärer Endpunkt: Anteil von Patienten mit nicht-

	kontrolliert, multizentrisch (48 Zentren)	symptomatischer VMA (i.e. VMT)	Beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo (n = 81)		12/2008 – 6/2010	chirurgischer Lösung einer fokalen VMA an Tag 28 nach Injektion (bestimmt anhand OCT durch das zentrale Reading Center) Sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit kompletter hinterer Glaskörperabhebung an Tag 28, wie vom maskierten Untersucher im Ultraschall B-Bild beurteilt • Anteil der Patienten, die keine Vitrektomie benötigen • Anteil der Makulalöchern, die sich ohne Vitrektomie schlossen (bestimmt vom Reading Center) • Verbesserung von ≥ 2 und ≥ 3 Zeilen Gewinn an bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) ohne Notwendigkeit einer Vitrektomie • Verbesserung der BCVA • Verbesserung der Sehfunktion im National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) • Sicherheits-Endpunkte mit Fokus okulärer Ereignisse
BCVA = Best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe), NEI-VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire, OCT = Optical coherence tomography (Optische Kohärenztomographie), RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte klinische Studie), VMA = vitreomakuläre Adhäsion, VMT = vitreomakuläre Traktion, U.S.A. = United States of America						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ocriplasmin	Kontrollarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
TG-MV-004	Einmalig Ocriplasmin 125µg (in der eingeschlossenen Studiengruppe 2; FAS ^a)	Beobachtendes Abwarten mit einmaliger Scheininjektion	Beobachtung bis Tag 28, dann Vitrektomie frühestens zulässig, wenn sich keine Besserung zeigt (d. h. die Traktion sich nicht gelöst hat). Im Fall einer Visusverschlechterung von 2 Zeilen oder mehr zu jedem Zeitpunkt Vitrektomie zulässig.
TG-MV-006	Einmalig Ocriplasmin 125µg;	Beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo	Beobachtung bis Tag 28, dann Vitrektomie frühestens zulässig, wenn sich keine Besserung zeigt (d. h. die Traktion sich nicht gelöst hat). Im Fall einer Visusverschlechterung von 3 Zeilen oder mehr zu jedem Zeitpunkt Vitrektomie zulässig.
TG-MV-007	Einmalig Ocriplasmin 125µg;	Beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo	Beobachtung bis Tag 28, dann Vitrektomie frühestens zulässig, wenn sich keine Besserung zeigt (d. h. die Traktion sich nicht gelöst hat). Im Fall einer Visusverschlechterung von 3 Zeilen oder mehr zu jedem Zeitpunkt Vitrektomie zulässig.
^a FAS = Full analysis set			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m (%)	Sehschärfe ETDRS Buchstaben Mittelwert (SD)
TG-MV-004	22	NA	NA	NA
Ocriplasmin	13	74,7 (5,78)	61,5 / 38,5	59,4 (9,90)
Beobachtendes Abwarten	9	68,2 (8,54)	33,3 / 66,7	56,2 (15,85)
TG-MV-006	326	71,3 (10,17)	63,5 / 36,5	NA
Ocriplasmin	219	71,5 (10,25)	67,6 / 32,4	64,5 (10,86)
Beobachtendes Abwarten	107	71,1 (10,04)	55,1 / 44,9	65,3 (9,83)
TG-MV-007	326	72,0 (8,54)	68,1 / 31,9	NA
Ocriplasmin	245	72,6 (7,56)	67,8 / 32,2	63,4 (13,69)
Beobachtendes Abwarten	81	70,2 (10,85)	69,1 / 30,9	64,9 (11,58)
ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, NA: nicht verfügbar, SD = Standardabweichung,				

In die Studie TG-MV-004 wurden 22 Patienten eingeschlossen: 13 Patienten wurden in die Ocriplasmingruppe sowie 9 Patienten in die Kontrollgruppe (beobachtendes Abwarten mit einmaliger Scheininjektion) randomisiert. Patienten aus der Studie TG-MV-004 mit abweichender Dosierung oder gemäß Protokoll möglicher mehrfacher Injektion von Ocriplasmin wurden nicht für die frühe Nutzenbewertung eingeschlossen. Das Alter der Patienten in der Ocriplasmingruppe betrug im Mittel $74,7 \pm 5,78$ Jahre und in der Kontrollgruppe $68,2 \pm 8,54$ Jahre. Der Mittelwert der bestkorrigierten Sehschärfe betrug in der Ocriplasmingruppe $59,4 \pm 9,90$ Buchstaben ETDRS und in der Kontrollgruppe $56,2 \pm 15,85$ Buchstaben ETDRS.

An der Studie TG-MV-006 nahmen 326 Patienten teil. Davon wurden 219 Patienten in die Ocrlasmingruppe und 107 Patienten in die Kontrollgruppe (beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo) randomisiert. Das mittlere Alter der Patienten in dieser Studie betrug $71,3 \pm 10,17$ Jahre, und die Behandlungsarme waren diesbezüglich miteinander vergleichbar: Das mittlere Alter in der Ocrlasmingruppe betrug $71,5 \pm 10,25$ Jahre und in der Kontrollgruppe $71,1 \pm 10,04$ Jahre. Auch in dieser Studie stellte sich die Geschlechterverteilung mit 63,5 % : 36,5 % zugunsten der weiblichen Patienten ein. Diese beruhte im Wesentlichen auf der Verteilung innerhalb der Ocrlasmingruppe, in der die weiblichen Patienten 67,7 % der Population ausmachten und die männlichen Patienten nur 32,4 %. In der Kontrollgruppe verteilten sich die Geschlechter mit 55,1 % : 44,9 % ebenfalls zugunsten der weiblichen Studienpopulation. Bezüglich der mittleren bestkorrigierten Sehschärfe unterschieden sich die Patienten der Behandlungsarme in dieser Studie nicht beträchtlich voneinander. In der Ocrlasmingruppe wurde eine BCVA von $64,5 \pm 10,86$ Buchstaben ETDRS ermittelt, und in der Kontrollgruppe betrug die BCVA $65,3 \pm 9,83$ Buchstaben ETDRS.

In die Studie TG-MV-007 wurden 326 Patienten eingeschlossen und 245 Patienten in die Ocrlasmingruppe sowie 81 Patienten in die Kontrollgruppe (beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo) randomisiert. Das Alter der Patienten wurde im Mittel mit $72,0 \pm 8,54$ Jahren berechnet. Dieser Wert war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar: $72,6 \pm 7,56$ Jahre in der Ocrlasmingruppe und $70,2 \pm 10,85$ Jahre in der Kontrollgruppe (beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo). Insgesamt wurden etwa doppelt so viele weibliche Patienten (68,1 %) wie männliche Patienten (31,9 %) in die Studie aufgenommen. Dieses Geschlechterverhältnis spiegelte sich in den Behandlungsarmen wieder: Die Ocrlasmingruppe bestand zu 67,8 % aus weiblichen und zu 32,2 % aus männlichen Patienten, die Kontrollgruppe zu 69,1 % aus weiblichen und zu 30,9 % aus männlichen Patienten. Bezüglich der mittleren bestkorrigierten Sehschärfe unterschieden sich die Patienten der Behandlungsarme in dieser Studie nicht voneinander. In der Ocrlasmingruppe wurde eine BCVA von $63,4 \pm 13,69$ Buchstaben ETDRS ermittelt, und in der Kontrollgruppe betrug die BCVA $64,9 \pm 11,58$ Buchstaben ETDRS. Die Patienten, die aus den eingeschlossenen Studien in die Zulassungspopulation fallen, sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. Es besteht eine Beschränkung der Zulassung auf Makulalöcher mit Durchmesser kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser. (ThromboGenics, 2013a) Deshalb wurden aus den Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 insgesamt 22 Patienten mit Makulaloch >400 Mikrometer Durchmesser für die Analyse der Zulassungspopulation ausgeschlossen. Es ergibt sich:

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Zulassungspopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD):	Geschlecht w / m (%)	Sehschärfe ETDRS Buchstaben Mittelwert (SD)	AAO Klassen Makulaloch n (%)
TG-MV-004	22	NA	50 ,0 / 50,0	NA	NA
Ocriplasmin	13	74,2 (5,7)	61,5 / 38,5	59,4 (9,9)	Kein durchgreifendes Loch 12 (92,3) Stadium 2 (1 bis <300µm): 1 (7,7)
Beobachtendes Abwarten	9	67,7 (8,70)	33,3 / 66,7	56,2 (15,8)	Kein durchgreifendes Loch 6 (66,7) Stadium 2 (1 bis <300µm): 3 (33,3)
TG-MV-006	316	71,4 (10,13)	63,0 / 37,0	65,3 (10,17)	Kein durchgreifendes Loch 237 (75,0) Stadium 2 (1 bis <300µm): 61 (19,3) Stadium 3 (300-400µm): 18 (5,7)
Ocriplasmin	211	71,6 (10,16)	66,8 / 33,2	65,1 (10,50)	Kein durchgreifendes Loch 162 (76,8) Stadium 2 (1 bis <300µm): 36 (17,1) Stadium 3 (300-400µm): 13 (6,2)
Beobachtendes Abwarten	105	71,1 (10,12)	55,2 / 44,8	65,7 (9,50)	Kein durchgreifendes Loch 75 (71,4) Stadium 2 (1 bis <300µm): 25 (23,8) Stadium 3 (300-400µm): 5 (4,8)

TG-MV-007	314	72,1 (8,61)	66,9 / 33,1	64,7 (12,42)	Kein durchgreifendes Loch 262 (83,4) Stadium 2 (1 bis <300µm): 38 (12,1) Stadium 3 (300-400µm): 14 (4,5)
Ocriplasmin	234	72,7 (7,60)	66,2 / 33,8	64,5 (12,79)	Kein durchgreifendes Loch 196 (83,8) Stadium 2 (1 bis <300µm): 27 (11,5) Stadium 3 (300-400µm): 11 (4,7)
Beobachtendes Abwarten	80	70,2 (10,91)	68,8 / 31,3	65,2 (11,33)	Kein durchgreifendes Loch 66 (82,5) Stadium 2 (1 bis <300µm): 11 (13,8) Stadium 3 (300-400µm): 3 (3,8)
AAO = American Academy of Ophthalmology, BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe (best corrected visual acuity), ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, MW = Mittelwert, NA = nicht verfügbar, SD = Standardabweichung					

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

Zwischen den eingeschlossenen Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 bestehen keine relevanten Unterschiede, die Studienprotokolle der beiden Studien waren weitgehend identisch. Die Patienten in der eingeschlossenen Phase-II-Studie TG-MV-004 hatten eine etwas geringere Ausgangs-Sehschärfe, sind aber insgesamt zu den anderen Studien vergleichbar. Zusätzlich zu beobachtendem Abwarten über 6 Monate wurde in der Studie TG-MV-004 eine Schein-Injektion, in den Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 eine Placebo-Injektion durchgeführt. (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2)

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 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
TG-MV-004	ja	ja	ja	ja/nein*	nein	nein	niedrig
TG-MV-006	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
TG-MV-007	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
* Fehlende Verblindung des Operators, dieser war aber nicht (verblindeter) Endpunkterheber							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Design der beiden Phase-III-Zulassungsstudien TG-MV-006 und TG-MV-007 war identisch. Die Randomisierung wurde adäquat mittels einem zentralisierten IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde somit gewährleistet. Nur im Fall eines Notfalles konnte die Verblindung von dem behandelnden Arzt in einem fest vorab definierten und kontrollierten Prozess aufgehoben werden. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns und der Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Reading Center sind alle Maßnahmen ergriffen worden, um das Verzerrungspotential möglichst niedrig zu halten. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Besonders hervorzuheben ist, dass bei beiden Studien die Verblindung des behandelnden Arztes durch die Placebo-Injektionen erfolgte, so dass eine durchgängige doppelte Verblindung erreicht wurde.

Das Design der Phase-II-Studie TG-MV-004 war hinsichtlich des Verzerrungspotentials lediglich insofern abweichend, als keine Verblindung des Operators erfolgte, da eine Schein-Injektion mit stumpfer Nadel durchgeführt wurde. Die Endpunkte wurden jedoch von einem verblindeten Untersucher erhoben (bzw. durch ein verblindetes Reading Center). Dieses Vorgehen ist bei Studien in der Augenheilkunde mit intravitreal verabreichten Medikamenten durchaus üblich. (Heier et al., 2012) Es wird auf Studienebene deshalb insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

Beobachtendes Abwarten + Schein-/Placebo-Injektion

„Beobachtendes Abwarten“ stellt keine aktive Therapie dar, die darauf abzielt, die vitreomakulären Traktionen an der Makula aufzulösen und/oder die klinische Symptomatik zu beheben. Vielmehr wird lediglich der Verlauf der Erkrankung anhand regelmäßiger klinischer Kontrollen im Abstand von 4 bis 6 Monaten überprüft (maximal 8 Monate), um bei einer Verschlechterung des Zustandes zeitnah eine aktive Therapie einleiten zu können. (American Academy of Ophthalmology Retina Panel, 2008) In der deutschen Behandlungspraxis erfolgen Kontrollen in kürzeren Abständen, die bei etwa 4-12 Wochen liegen. (Expertenaussage) Im Rahmen der klinischen Studien mit Ocriplasmin erfolgten auch im Vergleichsarm des beobachtenden Abwartens Kontrolluntersuchungen nach 1 Monat, 3 und 6 Monaten, wobei im Fall einer fehlenden Besserung oder Verschlechterung des Krankheitsbildes (Visusverschlechterung von 3 Zeilen oder mehr) nach Entscheidung des behandelnden Netzhautspezialisten eine Pars-plana-Vitrektomie erfolgen konnte.

Um eine doppelte Verblindung und hochwertige Evidenz auf RCT-Ebene zu erreichen, erfolgte zu Studienbeginn in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten in der Phase-II-Studie TG-MV-004 eine Schein-Injektion, in den Phase-III-Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 eine Injektion mit Placebo (Trägersubstanz, d. h. Kochsalz-Lösung) und bis Monat 1 eine engmaschigere klinische Kontrolle in allen Studienarmen. Dies erfolgte in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden zum kontrollierten Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit. Um Behandlungsgleichheit in beiden Studienarmen zu erzielen, wurde in den Studien TG-MV-006 und -007 eineintravitreale Injektion von Placebo der Scheininjektion vorgezogen. Zitat aus dem Studienprotokoll von TG-MV-006 und TG-MV-007 zur Begründung: „The Sponsor and the FDA agreed upon specific aspects of the study design (during the 24 Sep2008 End of Phase 2 (EOP2) meeting and subsequent telephone discussion of 23 Jan 2009):

- A placebo intravitreal injection of 0.1mL of vehicle was chosen over a sham injection so the study treatment procedures were identical.
- The 6 month follow-up was considered appropriate for evaluating this single injection regimen.“ (Thrombogenics, 2011c)

Daher ist festzuhalten, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des „Beobachtenden Abwartens“ in allen drei für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien dem Studiendesign zu Grunde lag, dieses jedoch aus Gründen der regulatorischen Ergebnissicherheit in der Studie TG-MV-004 durch eine Schein-Injektion und in den Studien TG-MV-006 und -007 durch eine Placebo-Injektion ergänzt wurden. Somit ergibt sich eine Placebo-/Schein-Gabe zusätzlich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendem Abwarten“ über 6 Monate in einem randomisierten, doppelblinden Studiendesign.

Die aus regulatorischen Gründen erforderliche zusätzliche Schein- bzw. Placebo-Injektion geht zwar über den rein passiven Ansatz des beobachtenden Abwartens hinaus, aus diesem konservativen Studiendesign-Ansatz leiten sich jedoch verzerrende Wirkungen allenfalls zu Lasten von Ocriplasmin ab, wie nachfolgend gezeigt wird.

Aus einer systematischen Literatursuche zum Verlauf und Ergebnis von beobachtendem Abwarten wurden in Embase und Medline insgesamt 4 Studien identifiziert, die beobachtendes Abwarten bei VMT ohne weitere Intervention beschreiben. Zur Suchstrategie im Detail siehe (Institut für Gesundheitsökonomik (IfG), 2013). Es mussten mehr als 5 Patienten in die Studie eingeschlossen sein. Als Endpunkte wurden die Endpunkte extrahiert, die auch für die Bewertung Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten zugrundegelegt wurden. (siehe Abschnitt 4.2.5.2) Änderungen der Sehschärfe wurden anhand der in der Veröffentlichung angegebenen Daten auf der Basis von einzelnen Augen/Patienten extrahiert und berechnet. Zusätzlich zu der Darstellung der Einzelstudien erfolgte eine Berechnung gewichteter arithmetischer Mittelwerte. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden Extremwerte ausgeschlossen und die Ergebnisse gesondert dargestellt.

Die identifizierten 4 Studien berichten als einarmige Fallserien beobachtendes Abwarten über einen unterschiedlichen Zeitraum. In der größten Studie fanden sich nur bei etwa 11% der Patienten über einen Zeitraum von 6-32 Monaten eine spontane Lösung der VMT. (Hikichi et al., 1995) Dabei erfolgte eine spontane Lösung der VMT im Median nach 15 Monaten. Maximal wurden in einer anderen Studie 53% Spontanresolution über eine mittlere Beobachtungszeit von 8 Monaten beschrieben. (Charalampidou et al., 2012) Die Kontrolluntersuchungen unter beobachtendem Abwarten bei VMT erfolgten sofern berichtet zwischen 4 Monaten (Charalampidou et al., 2012) und lediglich 6 Wochen (Larsson, 2004). In letzterer Studie wurde statt sofortiger Vitrektomie, die eigentlich geplant war, auf Patientenwunsch zunächst für insgesamt 12 Wochen abwartend beobachtet. Anschliessend erfolgte bei allen Patienten eine Vitrektomie, weshalb hier nur 12 Wochen Beobachtungszeit vorliegen und die Studie im Design von den anderen abweicht. In der folgenden Tabelle 4-16 sind die Daten der Beobachtungsstudien zusammengefasst.

Tabelle 4-16: Ergebnisse aus Studien mit beobachtendem Abwarten bei VMT im Vergleich

Studie mit beobachten-dem Abwarten	N	Zeitpunkt MW±SD	Abstand der Untersuchungen	Alter (Jahre) MW±SD	Geschlecht w /m (%)	Ausgangs Sehschärfe MW (SD)	Spontane Lösung der VMT	Seh-schärfe Gewinn ≥3 Zeilen	Seh-schärfe Gewinn ≥ 2 Zeilen	Seh-schärfe Verlust ≥ 2 Zeilen	Seh-schärfe Verlust ≥ 3 Zeilen	Seh-schärfe Verlust ≥ 6 Zeilen
1) (Charalampidou et al., 2012)	15	9,2 Monate ± 7,4	4 Monate	68,4 ± 8,5	60% / 40%	75 Buchstaben ETDRS (0,17±0,17 LogMAR)	8 (53%)	0 (0%)	3 (20%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
2) (Hikichi et al., 1995)	53	Studienende: Mittelwert 60 Monate	Unklar, Kontrolle mindestens alle 6 Monate	66 (Median)	60% / 40%	15%≤35 Buchstaben (d. h. ≤0,1) 49%: 50-65 Buchstaben (d. h. 0,2-0,4) 36%: ≥70 Buchstaben ETDRS (d. h. ≥0,5)	6 (11%)	6 (11%)	7 (13%)	34 (64%)	33 (62%)	19 (36%)
3) (Larsson, 2004)	11	12 Wochen	6 Wochen	70 ±NA	73% / 27%	50 Buchstaben ETDRS (0,2±0,11)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (18%)	0 (0%)	0 (0%)
4) (Odrobina et al., 2011)	19	8 Monate ± 4,4	NA	69,2 ±7.4	63% / 37%	65 Buchstaben ETDRS (0,40±0,37 LogMAR)	9 (47%)	2 (11%)	4 (21%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)
5) TG-MV-004	9	6 Monate	3 Monate*	68,2 ± 8,54	33% / 67%	56,2 (15,8) Buchstaben ETDRS	2 (22%)	2 (22%)	3 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
6) TG-MV-006	105	6 Monate	3 Monate*	71,1 ± 10,12	55% / 45%	65,7 (9,50) Buchstaben ETDRS	14 (13%)	8 (8%)	16 (15%)	5 (5%)	2 (2%)	1 (1%)

7) TG-MV-007	80	6 Monate	3 Monate*	70,2 ± 10,91	69% / 31%	65,2 (11,33 Buchstaben ETDRS	9 (11%)	3 (4%)	13 (16%)	6 (8%)	4 (5%)	1 (1%)
Gewichtete Mittelwerte												
Mittelwert Studien 1-4		NA, 12 Wochen-60 Monate	NA	NA	62% / 38%	NA	23%	8%	14%	39%	35%	20%
Mittelwert Studien 5-7		6 Monate	3 Monate*	NA	60% / 40%	NA	13%	7%	16%	6%	3%	1%
Mittelwert Studien 1-7		NA	NA	NA	61% / 39%	NA	16%	7%	16%	17%	14%	8%
Sensitivitätsanalyse: Mittelwert Studien 1-4 OHNE 3)		NA	NA	NA	61% / 39%	NA	26%	9%	16%	41%	39%	23%
Sensitivitätsanalyse: Mittelwert Studien 1-4 OHNE 1)		NA	NA	NA	62% / 38%	NA	18%	10%	13%	45%	41%	24%
ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, MW = Mittelwert, NA = keine Angabe, SD = Standardabweichung, VMT = vitreomakuläre Traktion * engmaschige Kontrolle im Monat 1, danach Kontrolle in Monat 3 und 6												

Wie aus Tabelle 4-16 ersichtlich, weichen die Kontrollarme der Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007 hinsichtlich der auswertbaren Endpunkte „Lösung der VMT“, „Sehschärfengewinn“ und „Sehschärfenverlust“ nicht von den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen nach oben ab.

Beispielhaft werden graphisch in Abbildung 7 die Ergebnisse für den Endpunkt „Lösung der VMT“ dargestellt.

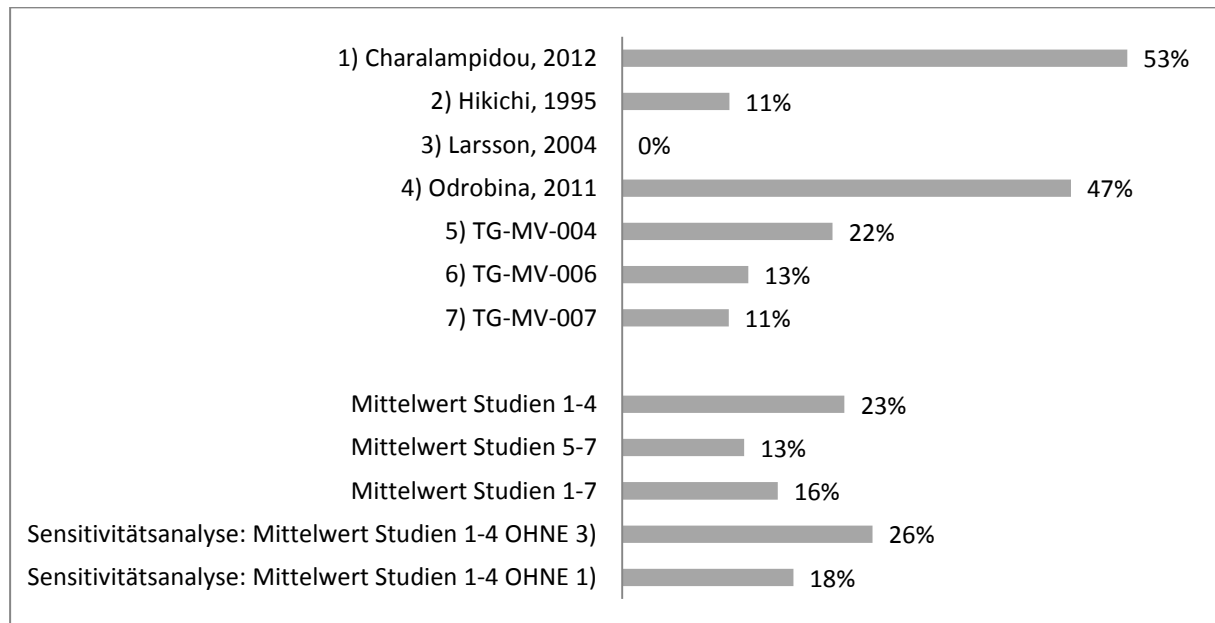


Abbildung 7: Lösung der VMT in Studien mit beobachtendem Abwarten bei VMT im Vergleich

Zusammenfassend zeigt sich ein heterogenes Bild in den Beobachtungsstudien. Die beiden Studien Nr. 1) und Nr. 4) in Tabelle 4-16 berichten besonders hohe Raten spontaner VMT-Lösung. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass in diese beiden Studien Patienten mit eher höherer Ausgangssehschärfe eingeschlossen waren. Studie Nr. 3) hingegen war primär auf eine Therapie mittels Vitrektomie ausgerichtet. Sie weicht sowohl vom Setting als auch in der Ausgangssehschärfe von den anderen Studien mit beobachtendem Abwarten ab. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden deshalb jeweils die Extremwerte Studie Nr. 3) und Studie Nr. 1) in Tabelle 4-16 ausgeschlossen.

Aus den Darstellungen inklusive Sensitivitätsanalyse ist ersichtlich, dass durch die Schein-Injektion bzw. Placebo-Injektion (Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007) die Rate von Spontanresolutionen im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf nicht erhöht wurde. Gleiches gilt für die Endpunkte Sehschärfengewinn Gewinn ≥ 3 Zeilen und Gewinn ≥ 2 Zeilen.

Für die auswertbaren Sicherheits-Endpunkte Verlust an Sehschärfe ≥ 2 , 3 und 6 Zeilen fällt in Tabelle 4-16 auf, dass die Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007 niedrigere Werte zeigen als die im Rahmen des systematischen Reviews identifizierten Beobachtungsstudien. Eine mögliche Ursache hierfür sind die im Studienprotokoll klar definierten Abstände für die Kontrolluntersuchungen. Demgegenüber sind die Kontrollintervalle in den Beobachtungsstudien in der Literatur nicht immer klar definiert bzw. beschrieben. Eine weitere mögliche Ursache ist in der unterschiedlichen Beobachtungsdauer der Studien zu sehen (siehe Tabelle 4-16). Insgesamt ergibt sich für beobachtendes Abwarten kein Hinweis für eine Verschlechterung der gezeigten Sicherheitsendpunkt durch eine zusätzliche Scheininjektion bzw. Placebo-Injektion. (Studien 1)-4) versus 5)-7) in Tabelle 4-16) Dem entspricht, dass hinsichtlich Nebenwirkungen schwere unerwünschte Ereignisse durch eine intravitreale Injektion in nur $<1\%$ zu erwarten sind. (Berufsverband der Augenärzte (BVA) und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), 2008) Dies konnte auch durch einen systematischen Review gezeigt werden. (van der Reis et al., 2011)

Aus den genannten Gründen und auf Grundlage der verfügbaren Daten ist somit keine Verzerrung durch die zusätzliche Placebo-/Schein-Gabe im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ anzunehmen. Es kann vielmehr davon ausgegangen werden, dass die einmalige Placebo-/Schein-Injektion zusätzlich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ den natürlichen Krankheitsverlauf nicht beeinflusst hat.

Weitere neuere wissenschaftliche Erkenntnisse hierzu werden sich aus der derzeit laufenden RCT TG-MV-014 ergeben, die über 2 Jahre beobachtendes Abwarten mit Ocriplasmin verblindet randomisiert vergleicht. Ergebnisse werden für 2015 erwartet. (Thrombogenics, 2012c)

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	Sehschärfe	Notwendigkeit Augenoperation Vitrektomie	Verschluss eines Makula-lochs	Lösung der VMT	Gesundheits- bezogene Lebensqua-lität	Mortalität	Neben- wirkungen
TG-MV-004	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
TG-MV-006	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
TG-MV-007	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
VMT = vitreomakuläre Traktion							

Grundsätzlich wurde das *Full analysis set* (FAS) zur Umsetzung des ITT-Prinzips verwendet.

Datenbasis

Die **Studienpopulation** und die **zugelassene Zielpopulation** von Ocriplasmin stimmen nicht komplett überein. Gemäß Fachinformation wird Ocriplasmin „zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen angewendet, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser“ (ThromboGenics, 2013a). Das schliesst Makulalöcher mit > 400 Mikrometer Durchmesser aus. Deshalb wurden n = 22 Patienten aus den beiden Studien TG-MV-006 und -007 ausgeschlossen. Für die Studie TG-MV-004 bestand keine Diskrepanz zwischen Studien- und Zulassungspopulation.

Im Folgenden werden alle beschriebenen Ergebnisse spezifisch für die Zulassungspopulation dargestellt.

Um der Vorgabe des G-BA Rechnung zu tragen, dass nur für VMT Patienten mit leichter Symptomatik zu Ocriplasmin die Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten ist, wurde zusätzlich zur Darstellung der Effekte der Krankheitsschwere in den Subgruppenanalysen immer gesondert die Datenbasis für Patienten mit einer Ausgangs-Sehschärfe ≥ 35 Buchstaben dargestellt. Diese Patienten gelten nach den international gültigen Kriterien der WHO zur Sehschärfe als nicht schwer sehbeeinträchtigt. (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2012) Entsprechend ist hier beobachtendes Abwarten die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Weiterhin wurden nur solche Patienten in die Studie eingeschlossen, die nicht primär mittels PPV behandelt werden müssen. Schon aus ethischen Gründen hätten keine Studien mit

Patientenrandomisierung auf beobachtendes Abwarten erfolgen können, wenn aus medizinischer Sicht eine PPV indiziert gewesen wäre.

4.3.1.3.1 Sehschärfe – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Die Sehschärfe wurde grundsätzlich für die Ferne mittels einer Precision Vision's oder äquivalenten hintergrundbeleuchteten Tafel gemäß dem Standard der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) in 4 Metern Testentfernung gemessen. Ein Phoropter mit 12 mm Vertex Entfernung wurde verwendet, um die Refraktion des Patienten auszugleichen. Falls nicht mindestens 20 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel in 4 Metern Entfernung gelesen wurden, so erfolgte ein Test in 1 Meter Entfernung mit entsprechender Berücksichtigung der Testentfernung. Die Anzahl der korrekt gelesenen Einzelbuchstaben wurde als bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) berichtet.

Tabelle 4-18: Operationalisierung der Sehschärfe

Studie	Operationalisierung
TG-MV-004	Als Prozentsatz (%) der Patienten, die nach 6 Monaten eine Änderung von mindestens 15 Buchstaben (d. h. 3 Zeilen) Gewinn Sehschärfe erzielt haben. Als weitere Operationalisierung war eine Änderung von mindestens 10 Buchstaben (d. h. 2 Zeilen) Gewinn Sehschärfe prädefinierter Endpunkt. Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF).
TG-MV-006	Als Prozentsatz (%) der Patienten, die nach 6 Monaten eine Änderung von mindestens 15 Buchstaben (d. h. 3 Zeilen) Gewinn Sehschärfe erzielt haben. Als weitere Operationalisierung war eine Änderung von mindestens 10 Buchstaben (d. h. 2 Zeilen) Gewinn Sehschärfe prädefinierter Endpunkt. Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF).
TG-MV-007	Als Prozentsatz (%) der Patienten, die nach 6 Monaten eine Änderung von mindestens 15 Buchstaben (d. h. 3 Zeilen) Gewinn Sehschärfe erzielt haben. Als weitere Operationalisierung war eine Änderung von mindestens 10 Buchstaben (d. h. 2 Zeilen) Gewinn Sehschärfe prädefinierter Endpunkt. Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF).
LOCF = Last observation carried forward	

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 die Sehschärfe 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
TG-MV-004	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
TG-MV-006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
TG-MV-007	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber in allen drei eingeschlossenen Studien waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle

randomisierten Patienten analysiert wurden (FAS). Fehlende Werte wurden gemäß der LOCF-Methode ersetzt. Die statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant und präspezifiziert statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sehschärfe (15 Buchstaben Gewinn)“ ist somit in allen eingeschlossenen Studien als niedrig zu bewerten. Selbst im Falle einer unzureichenden Verblindung des Endpunkterhebers wäre aufgrund der fest vorgegebenen, standardisierten Erhebung des Visus nach der ETDRS-Methode das Verzerrungsrisiko des Ergebnisses niedrig.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Sehschärfe" aus RCT 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 Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)					
TG-MV-004	13	4 (30,8)	9	2 (22,2)	1,38 [0,32; 6,02]
TG-MV-006	211	27 (12,8)	105	8 (7,6)	1,68 [0,79; 3,57]
TG-MV-007	234	27 (11,5)	80	3 (3,8)	3,08 [0,96; 9,87]
Meta-Analyse					1,89 [1,06; 3,39] p = 0,03
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets.					

Zwischen den Behandlungsarmen der Studie TG-MV-004 bestand ein Unterschied von 2 Patienten (4 Patienten [30,8 %] in der Ocriplasmingruppe sowie 2 Patienten [22,2 %] in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten). Das relative Risiko betrug 1,38 (95 % KI: [0,32; 6,2]), d. h. es bestand die Tendenz bei mehr Patienten in der Ocriplasmingruppe, eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 3 Zeilen zu verzeichnen als in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten.

In der Studie TG-MV-006 erreichten 27 Patienten (12,8 %) in der Ocriplasmingruppe sowie 8 Patienten (7,6 %) in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 3 Zeilen. Das relative Risiko betrug 1,68 (95 % KI: [0,79; 3,57]). Die Gabe von Ocriplasmin war also mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 3 Zeilen bei mehr Patienten assoziiert als in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten.

Auch in der Studie TG-MV-007 zeichnete sich die Tendenz ab, dass die Behandlung mit Ocriplasmin bei mehr Patienten zu einer Verbesserung der Sehschärfe führte als bei den Patienten aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten: 27 Patienten (11,5 %) aus der Ocriplasmingruppe sowie 3 Patienten (3,8 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten erzielten eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 3 Zeilen. Das relative Risiko fiel mit 3,08 (95 % KI: [0,96; 9,87]) zugunsten von Ocriplasmin aus.

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.

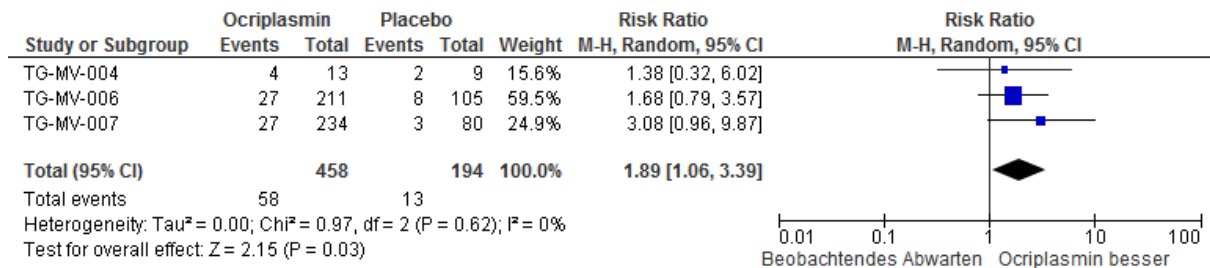


Abbildung 8: Meta-Analyse für „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“ aus RCT; Ocriclasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“ wurde ein RR von 1,89 (95 % KI: [1,06; 3,39]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,03$ berechnet (siehe Abbildung 8). Entsprechend ist der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe von ≥ 3 Zeilen in den Ocriclasmingruppen der drei Studien signifikant höher als in den Gruppe mit beobachtendem Abwarten.

Mit $I^2 = 0\%$ ($p = 0,62$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität (siehe Abbildung 8). Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“ miteinander vergleichbar.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“ aus RCT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)					
TG-MV-004	13	6 (46,2)	9	3 (33,3)	1,38 [0,46; 4,14]
TG-MV-006	211	64 (30,3)	105	16 (15,2)	1,99 [1,21; 3,27]
TG-MV-007	234	62 (26,5)	80	13 (16,3)	1,63 [0,95; 2,80]
Meta-Analyse					1,77 [1,25; 2,50] p = 0,001
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets.					

Zwischen den Behandlungsarmen der Studie TG-MV-004 bestand ein Unterschied von 3 Patienten (6 Patienten [46,2 %] in der Ocriplasmingruppe sowie 3 Patienten [33,3 %] in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten), die eine Verbesserung der Sehschärfe aufweisen. Das RR betrug in diesem Fall 1,38 (95 % KI: [0,46; 4,14]) zugunsten von Ocriplasmin.

Eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 2 Zeilen erreichten 64 Patienten (30,3 %) in der Ocriplasmingruppe sowie 16 Patienten (15,2 %) in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten aus der Studie TG-MV-006. Das RR betrug 1,99 (95 % KI: [1,21; 3,27]) zugunsten von Ocriplasmin.

In der Studie TG-MV-007 erzielten 62 Patienten (26,5 %) in der Ocriplasmingruppe sowie 13 Patienten (16,3 %) in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 2 Zeilen. Das RR wurde mit 1,63 (95 % KI: [0,95; 2,80]) zugunsten von Ocriplasmin berechnet.

In allen drei Studien stellte sich heraus, dass bei mehr Patienten unter der Behandlung mit Ocriplasmin als unter beobachtendem Abwarten einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 2 Zeilen erfolgte.

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.

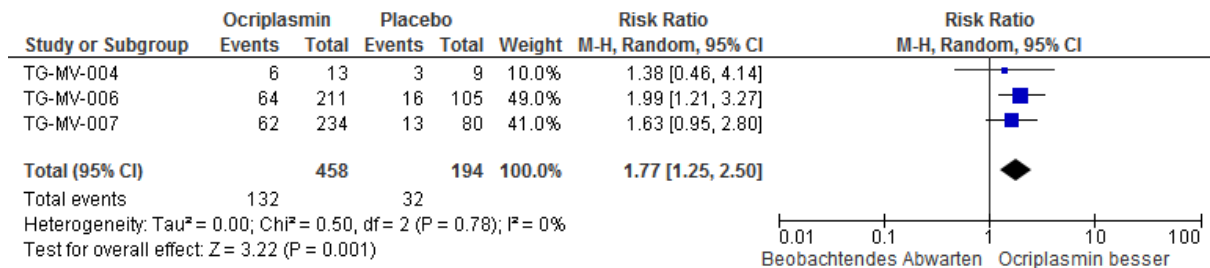


Abbildung 9: Meta-Analyse für „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“ aus RCT; Ocriclasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“ wurde ein RR von 1,77 (95 % KI: [1,25; 2,50]) ermittelt und ein statistisch signifikanter ($p = 0,001$) Gesamteffekt berechnet (siehe Abbildung 9). Entsprechend ist der Anteil Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe von ≥ 2 Zeilen Gewinn in den Ocriclasmingruppen der drei Studien signifikant höher als in den Gruppe mit beobachtendem Abwarten.

Mit $I^2 = 0\%$ ($p = 0,78$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität (siehe Abbildung 9). Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“ miteinander vergleichbar.

4.3.1.3.2 Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive

Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“

Studie	Operationalisierung
TG-MV-004	Als Prozentsatz (%) der Patienten, die über den Zeitraum bis nach 6 Monaten eine Pars-plana-Vitrektomie erhielten. Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF).
TG-MV-006	Als Prozentsatz (%) der Patienten, die über den Zeitraum bis nach 6 Monaten eine Pars-plana-Vitrektomie erhielten. Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF).
TG-MV-007	Als Prozentsatz (%) der Patienten, die über den Zeitraum bis nach 6 Monaten eine Pars-plana-Vitrektomie erhielten. Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF).
LOCF = Last observation carried forward	

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie 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
TG-MV-004	niedrig	Nein	ja	nein	nein	hoch
TG-MV-006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
TG-MV-007	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
ITT = Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkterheber in den Studien TG-MV-006 und -007 war zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet: auch der über die Vitrektomie entscheidende Arzt war verblindet. In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden („Full Analysis Set“). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Die statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant und präspezifiziert statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“ ist somit in der Studie TG-MV-006 und TG-MV-007 Studie als niedrig zu bewerten.

In der Studie TG-MV-004 war aufgrund der Scheininjektion der Endpunkterheber nicht notwendigerweise verblindet gegenüber der Gruppenzuordnung des Patienten. Derselbe Operateur konnte zumindest theoretisch die Vitrektomie veranlassen. Damit ist ein potentiell hohes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt gegeben. Die Studie TG-MV-004 wurde deshalb zunächst für diesen Endpunkt im Rahmen der Meta-Analyse ausgeschlossen und im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie (6 Monate)					
TG-MV-004	13	1 (7,7)	9	3 (33,3)	0,23 [0,03; 1,88]
TG-MV-006	211	39 (18,5)	105	30 (28,6)	0,65 [0,43; 0,98]
TG-MV-007	234	32 (13,7)	80	19 (23,8)	0,58 [0,35; 0,96]
Meta-Analyse (nur TG-MV-006 und TG-MV-007)					0,62 [0,45; 0,85] p = 0,003
Meta-Analyse					0,60 [0,44; 0,83] p = 0,002
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets.					

In Tabelle 4-24 werden die Ergebnisse zu „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“ aus den RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt.

Drei Patienten (33,3 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten der Studie TG-MV-004 benötigten eine Vitrektomie, während sich nur 1 Patient (7,7 %) aus der Ocriplasmingruppe dieser Augenoperation unterziehen musste. Das RR zwischen der Behandlung mit Ocriplasmin und beobachtendem Abwarten betrug 0,23 (95 % KI: [0,03; 1,88]).

In der Studie TG-MV-006 wurde im Zeitraum von 6 Monaten bei 39 Patienten (18,5 %) aus der Ocriplasmingruppe eine Vitrektomie durchgeführt, in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten bei 30 Patienten (28,6 %). Das RR (Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten) für eine Vitrektomie betrug bei dieser Studie 0,65 (95 % KI: [0,43; 0,98]).

Auch bei den mit beobachtendem Abwarten behandelten Patienten der Studie TG-MV-007 war es anteilig öfter notwendig, eine Vitrektomie durchzuführen als bei den mit Ocriplasmin behandelten (19 Patienten [23,8 %] vs. 32 Patienten [13,7 %]). Für diese Studie betrug das RR (Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten) für eine Vitrektomie 0,58 (95 % KI: [0,35; 0,96]).

Die Behandlung mit Ocriplasmin führte in den drei Studien bei weniger Patienten dazu, dass diese Augenoperation durchgeführt werden musste als bei Patienten ohne Behandlung (beobachtendes Abwarten).

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.

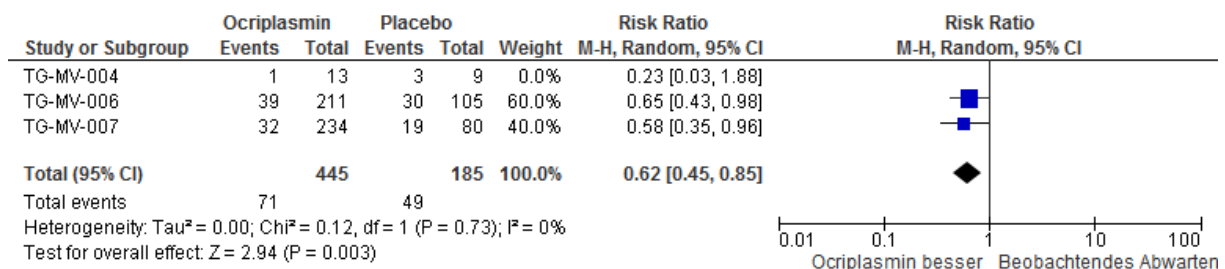


Abbildung 10: Meta-Analyse für „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“ aus RCT; Ocriclasmin versus beobachtendes Abwarten (TG-MV-004 ausgeschlossen)

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“ wurde ein RR von 0,62 (95 % KI: [0,45; 0,85]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,003$ berechnet (siehe Abbildung 10). Entsprechend ist der Anteil an Patienten, bei denen eine Vitrektomie stattfinden musste, in den Ocriclasmingruppen der drei Studien signifikant geringer als in den Gruppen mit beobachtendem Abwarten.

Mit $I^2 = 0\%$ ($p = 0,73$) bestand zwischen den zwei eingeschlossenen Studien keine bedeutsame Heterogenität. Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“ miteinander vergleichbar.

In der Studie TG-MV-004 war aufgrund der Scheininjektion der Endpunkterheber nicht notwendigerweise verblindet gegenüber der Gruppenzuordnung des Patienten. Derselbe Operateur konnte zumindest theoretisch die Vitrektomie veranlassen. Damit ist ein potentiell hohes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt gegeben. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde die Studie TG-MV-004 eingeschlossen. Es ergibt sich keine relevante Änderung des Ergebnisses, weshalb die Studie TG-MV-004 später bei den Subgruppenanalysen nicht mehr ausgeschlossen wurde:

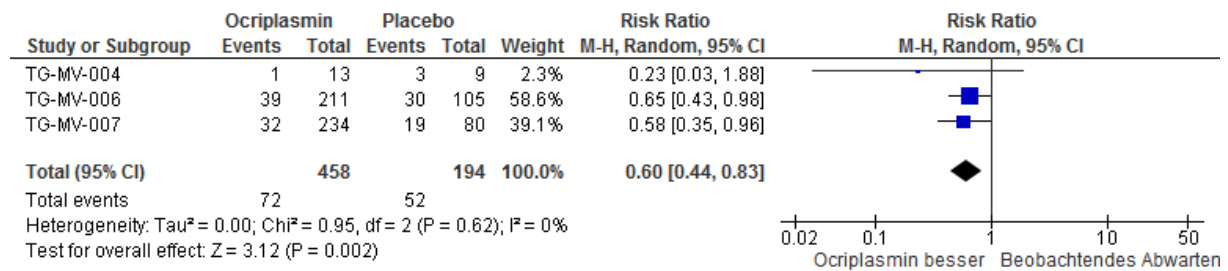


Abbildung 11: Meta-Analyse für „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“ aus RCT; Ocriclasmin versus beobachtendes Abwarten (TG-MV-004 eingeschlossen)

4.3.1.3.3 Verschluss eines Makulalochs – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs“

Studie	Operationalisierung
TG-MV-004	Als Prozentsatz (%) der Patienten, die über den Zeitraum nach 6 Monaten einen Verschluss eines Makulalochs bei Studieneinschluss <u>ohne</u> chirurgische Intervention (Pars-plana-Vitrektomie) erreicht haben. Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF). Die Beurteilung Loch Ja/Nein erfolgte verblindet durch das zentrale Reading Center.
TG-MV-006	Als Prozentsatz (%) der Patienten, die über den Zeitraum nach 6 Monaten einen Verschluss eines Makulalochs bei Studieneinschluss <u>ohne</u> chirurgische Intervention (Pars-plana-Vitrektomie) erreicht haben. Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF). Die Beurteilung Loch Ja/Nein erfolgte verblindet durch das zentrale Reading Center.
TG-MV-007	Als Prozentsatz (%) der Patienten, die über den Zeitraum nach 6 Monaten einen Verschluss eines Makulalochs bei Studieneinschluss <u>ohne</u> chirurgische Intervention (Pars-plana-Vitrektomie) erreicht haben. Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF). Die Beurteilung Loch Ja/Nein erfolgte verblindet durch das zentrale Reading Center.
LOCF = Last observation carried forward	

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs“ 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
TG-MV-006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
TG-MV-007	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
TG-MV-004	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
ITT = Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterhebungen in allen eingeschlossenen Studien waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Die Beurteilung des Endpunkts „Verschluss des Makulalochs“ erfolgte durch das Reading Center, das verblindet gegenüber der Gruppenzuordnung war.

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden (FAS). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Die statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant und präspezifiziert statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs“ ist somit in allen eingeschlossenen Studien als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs“ (6 Monate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs (6 Monate)					
TG-MV-004	1	0 (0,0)	3	0 (0,0)	NA
TG-MV-006	49	26 (53,1)	30	5 (16,7)	3,18 [1,37; 7,39]
TG-MV-007	38	17 (44,7)	14	3 (21,4)	2,09 [0,72; 6,05]
Meta-Analyse					2,71 [1,40; 5,24] p = 0,003
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, NA = keine Angaben, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets.					

In der Studie TG-MV-004 erfolgte kein Verschluss eines Makulalochs ohne PpV.

In der Studie TG-MV-006 wurde nach 6 Monaten bei 26 Patienten (53,1 %) in der Ocriplasmingruppe der Verschluss eines Makulalochs nachgewiesen, in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten jedoch lediglich bei 5 Patienten (16,7 %). Das RR (Ocriplasmin vs.

beobachtendes Abwarten) für den Verschluss eines Makulalochs betrug 3,18 (95 % KI: [1,37; 7,39]).

Auch in der Studie TG-MV-007 führte die Behandlung mit Ocriplasmin häufiger zum Verschluss eines Makulalochs: bei 17 Patienten (44,7 %) aus der Ocriplasmingruppe und 3 Patienten (21,4 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten. Das RR zwischen der Behandlung mit Ocriplasmin und beobachtendem Abwarten betrug 2,09 (95 % KI: [0,72; 6,05]).

In den Studien TG-MV-006 und -007 führte die Gabe von Ocriplasmin bei mehr Patienten zum Nachweis des Verschlusses eines Makulalochs als ohne Behandlung (beobachtendes Abwarten, Placebo, siehe Tabelle 4-27).

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.

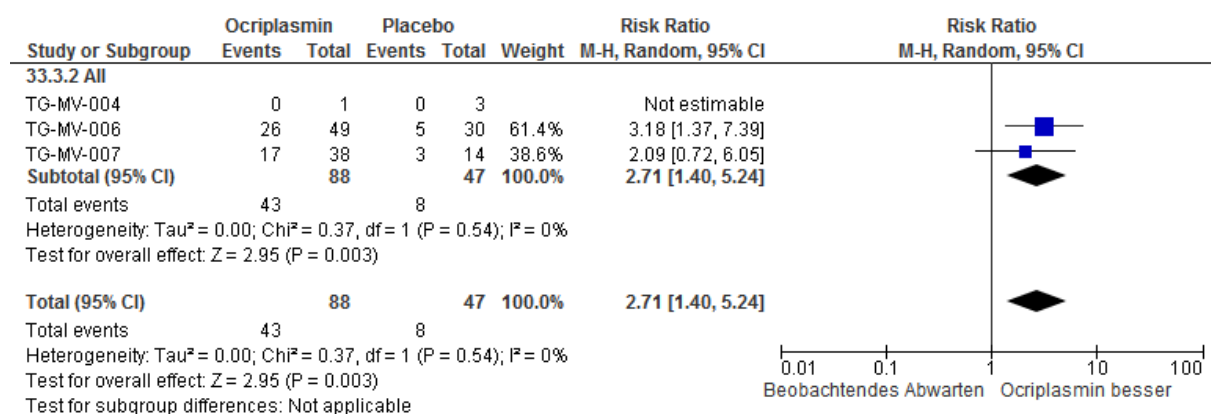


Abbildung 12: Meta-Analyse für „Verschluss eines Makulalochs“ (nach 6 Monaten) aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten

Es bestand keine bedeutsame Heterogenität (siehe Abbildung 12).

4.3.1.3.4 Lösung der „vitreomakulären Traktion“ – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Lösung der VMT“

Studie	Operationalisierung
TG-MV-004	Als Prozentsatz (%) der Patientenaugen, die über den Zeitraum nach 28 Tagen bzw. nach 6 Monaten eine Lösung der VMT <u>ohne</u> chirurgische Intervention (Pars-plana-Vitrektomie) und ohne Defekt im OCT erreicht haben. Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF). Die Beurteilung Loch Ja/Nein erfolgte verblindet durch das zentrale Reading Center.
TG-MV-006	Als Prozentsatz (%) der Patientenaugen, die über den Zeitraum nach 28 Tagen bzw. nach 6 Monaten eine Lösung der VMT <u>ohne</u> chirurgische Intervention (Pars-plana-Vitrektomie) und ohne Defekt im OCT erreicht haben. Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF). Die Beurteilung Loch Ja/Nein erfolgte verblindet durch das zentrale Reading Center.
TG-MV-007	Als Prozentsatz (%) der Patientenaugen, die über den Zeitraum nach 28 Tagen bzw. nach 6 Monaten eine Lösung der VMT <u>ohne</u> chirurgische Intervention (Pars-plana-Vitrektomie) und ohne Defekt im OCT erreicht haben. Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF). Die Beurteilung Loch Ja/Nein erfolgte verblindet durch das zentrale Reading Center.
LOCF = Last observation carried forward, OCT = Optical coherence tomography (Optische Kohärenztomographie), VMT = vitreomakuläre Traktion	

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lösung der VMT“ 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
TG-MV-004	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
TG-MV-006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
TG-MV-007	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
ITT = Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterhebungen in allen eingeschlossenen Studien waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Die Beurteilung erfolgte durch das Reading Center, das verblindet gegenüber der Gruppenzuordnung war.

In allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung vergleichbare Ausfallraten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten analysiert wurden (FAS). Fehlende Werte wurden durch die LOCF-Methode ersetzt. Die statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant und präspezifiziert statt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Lösung der VMT“ ist somit in allen eingeschlossenen Studien als niedrig zu bewerten.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Lösung der VMT“ (28 Tage) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Lösung der VMT (28 Tage)					
TG-MV-004	13	6 (46,2)	9	0 (0,0)	9,29 [0,59; 146,65]
TG-MV-006	211	58 (27,5)	105	14 (13,3)	2,06 [1,21; 3,52]
TG-MV-007	234	57 (24,4)	80	4 (5,0)	4,87 [1,83, 13,00]
Meta-Analyse					3,09 [1,44; 6,65] p = 0,004
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, VMT = vitreomakuläre Traktion Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets.					

Eine Lösung der VMT nach 28 Tagen fand in Studie TG-MV-004 lediglich bei 6 Patienten (46,2 %) in der Ocriplasmingruppe statt und bei keinem Patienten in der Gruppe beobachtendes Abwarten (siehe Tabelle 4-30). Das entsprechende RR (Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten) betrug 9,29 (95 %KI: [0,59; 146,65]).

In der Studie TG-MV-006 konnte bei 58 Patienten (27,5 %) in der Ocriplasmingruppe eine Lösung der VMT nach 28 Tagen ermittelt werden, dagegen nur bei 14 Patienten (13,3 %) in der Gruppe beobachtendes Abwarten. Das RR für die Lösung der VMT betrug 2,06 (95 % KI: [1,21; 3,52]) zugunsten von Ocriplasmin.

Auch in der Studie TG-VM-007 wurde bei mehr Patienten in der Ocriplasmingruppe als in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten eine Lösung der VMT nach 28 Tagen gemessen: 57 Patienten (24,4 %) vs. 4 Patienten (5,0 %). Das RR für die Lösung der VMT wurde mit 4,87 (95 % KI: [1,83; 13,00]) zugunsten von Ocriplasmin berechnet (siehe Tabelle 4-30).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Lösung der VMT“ (6 Monate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Lösung der VMT (6 Monate)					
TG-MV-004	13	6 (46,2)	9	2 (22,2)	2,08 [0,54; 8,06]
TG-MV-006	211	59 (28,0)	105	14 (13,3)	2,10 [1,23; 3,58]
TG-MV-007	234	63 (26,9)	80	9 (11,3)	2,39 [1,25; 4,59]
Meta-Analyse					2,20 [1,48; 3,26] p < 0,0001
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, VMT = vitreomakuläre Traktion Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets.					

In der Studie TG-MV-004 konnte bei 6 Patienten (46,2 %) in der Ocriplasmingruppe eine Lösung der VMT nach 6 Monaten ermittelt werden, in der Gruppe beobachtendes Abwarten dagegen nur bei 2 Patienten (22,2 %). Das RR für die Lösung der VMT betrug 2,08 (95 % KI: [0,54; 8,06]) zugunsten von Ocriplasmin (siehe Tabelle 4-31).

Eine Lösung der VMT nach 6 Monaten fand in Studie TG-MV-006 bei 59 Patienten (28,0 %) in der Ocriplasmingruppe und bei 14 Patienten (13,3 %) in der Gruppe beobachtendes Abwarten statt. Das entsprechende RR (Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten) betrug 2,10 (95 % KI: [1,23; 3,58]).

Auch in der Studie TG-VM-007 wurde bei mehr Patienten in der Ocriplasmingruppe als in der Gruppe beobachtendes Abwarten eine Lösung der VMT nach 6 Monaten gemessen: 63 Patienten (26,9 %) vs. 9 Patienten (11,3 %). Das RR für die Lösung der VMT wurde mit 2,39 (95 % KI: [1,25; 4,59]) zugunsten von Ocriplasmin berechnet.

Sowohl nach 28 Tagen als auch nach 6 Monaten wurde in den drei Studien jeweils bei mehr Patienten in den Ocriplasmingruppen Lösungen der VMT festgestellt als in den Gruppen beobachtendes Abwarten (siehe Tabelle 4-31).

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.

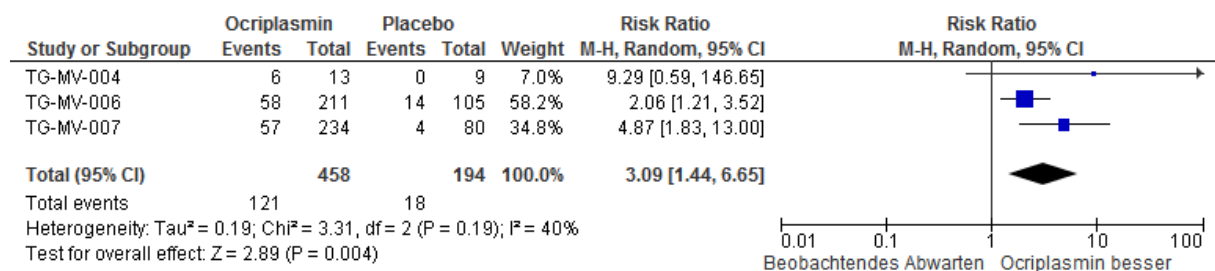


Abbildung 13: Meta-Analyse für „Lösung der VMT“ (28 Tage); Ocriclasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“ wurde ein RR von 3,09 (95 % KI: [1,44; 6,65]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,004$ berechnet (siehe Abbildung 13). Entsprechend ist der Anteil Patienten, bei denen nach 28 Tagen eine Lösung der VMT nachgewiesen wurde, in den Ocriplasmingruppen der drei Studien signifikant größer als in den Gruppen beobachtendes Abwarten.

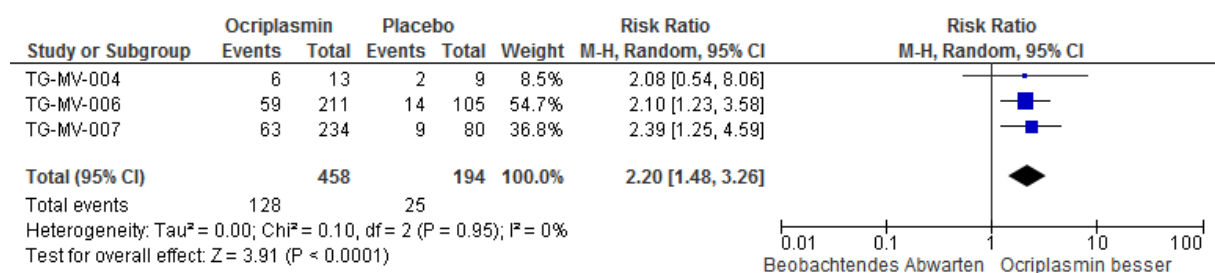


Abbildung 14: Meta-Analyse für „Lösung der VMT“ (6 Monate); Ocriclasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Lösung der VMT (6 Monate)“ wurde ein RR von 2,20 (95 % KI: [1,48; 3,26]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p < 0,0001$ berechnet (siehe

Abbildung 14). Entsprechend ist der Anteil Patienten, bei denen nach 6 Monaten eine Lösung der VMT nachgewiesen wurde, in den Ocriplasmingruppen der drei Studien signifikant größer als in den Gruppen beobachtendes Abwarten.

Mit $I^2 = 0\%$ ($p = 0,95$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität (siehe Abbildung 14). Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „Lösung der VMT (6 Monate)“ miteinander vergleichbar.

4.3.1.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
TG-MV-006	Änderung für den Summenscore sowie die Einzelskalen des Instruments des spezifischen, validierten Fragebogeninstruments NEI VFQ-25 nach 6 Monaten
TG-MV-007	Änderung für den Summenscore sowie die Einzelskalen des Instruments des spezifischen, validierten Fragebogeninstruments NEI VFQ-25 nach 6 Monaten
TG-MV-004	Änderung für den Summenscore sowie die Einzelskalen des Instruments des spezifischen, validierten Fragebogeninstruments NEI VFQ-25 nach 6 Monaten
Alle Studien	Zusätzlich erfolgte für den Gesamt-Score des NEI-VFQ25 eine patientenindividuelle Responder-Analyse. Basierend auf einer krankheitsspezifischen individuelle Minimal Important Difference [MID] von >3,6 wurde der Prozentsatz (%) der Patienten ausgewertet, die nach 6 Monaten eine klinisch relevante Verbesserung erreicht haben.
MID = Minimal Important Difference, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire	

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ 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
TG-MV-006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
TG-MV-007	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
TG-MV-004	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
ITT = Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für alle eingeschlossenen Studien wurde auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, indem alle

randomisierten Patienten analysiert wurden (FAS). Fehlende Werte wurden gemäß der LOCF-Methode ersetzt. Die statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant und präspezifiziert statt. Die Anteile der nicht berücksichtigten Patienten in der Analyse waren nicht bedeutsam verschieden und lag bei allen Studien $< 30\%$. Der geringe Anteil an -wegen fehlender Daten- nicht berücksichtigten Patienten in der Analyse der Lebensqualität ist hervorhebenswert, so dass eine valide Aussage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglich ist.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ocrlasmin Mittelwert (SD)				Beobachtendes Abwarten Mittelwert (SD)				Mittelwert- differenz [95 %-KI]	p-Wert
	N ^a	Ausgangswert	Studienende	Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn	N ^a	Ausgangswert	Studienende	Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn		
NEI VFQ-25 Summenscore										
TG-MV-004	13	78,8 (21,7)	84,6 (20,5)	5,8 (8,0)	9	87,1 (4,3)	89,3 (5,4)	2,1 (8,1)	3,70 [-3,15; 10,55]	0,29
TG-MV-006	193	78,5 (15,16)	82,2 (15,99)	3,7 (11,71)	97	82,8 (11,54)	84,1 (11,98)	1,3 (9,94)	2,40 [-0,18; 4,98]	0,07
TG-MV-007	222	76,0 (16,16)	79,3 (16,49)	3,4 (12,05)	73	80,7 (12,93)	80,3 (15,60)	-0,2 (10,36)	3,60 [0,74; 6,46]	0,01
Meta-Analyse									2,99 [1,15; 4,84]	0,001
NEI VFQ-25 Allgemeine Gesundheit										
TG-MV-004	12	52,1 (12,9)	46,2 (26,7)	-6,3 (21,7)	9	63,9 (25,3)	66,7 (21,7)	2,8 (26,4)	-9,10 [-30,27; 12,07]	0,40
TG-MV-006	193	64,0 (22,79)	64,4 (23,00)	1,0 (19,40)	97	66,4 (22,15)	66,0 (22,87)	0,0 (18,40)	1,00 [-3,57; 5,57]	0,67
TG-MV-007	222	52,1 (25,23)	54,9 (25,41)	2,4 (17,40)	73	52,8 (20,80)	50,3 (22,85)	-2,4 (17,76)	4,80 [0,13; 9,47]	0,04
Meta-Analyse									2,48 [-1,41; 6,36]	0,21

NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen										
TG-MV-004	12	60,0 (19,1)	66,2 (18,9)	5,0 (15,1)	9	68,9 (10,5)	60,0 (14,1)	-8,9 (14,5)	13,90 [1,14; 26,66]	0,03
TG-MV-006	193	63,2 (17,20)	69,9 (15,93)	7,0 (15,95)	97	67,6 (15,29)	69,1 (15,28)	2,1 (17,44)	4,90 [0,76; 9,04]	0,02
TG-MV-007	222	61,7 (16,42)	67,1 (16,16)	5,3 (16,11)	73	62,5 (14,80)	64,6 (16,73)	1,9 (13,40)	3,40 [-0,33; 7,13]	0,07
Meta-Analyse									4,68 [1,50; 7,87]	0,004
NEI VFQ-25 Augenschmerzen										
TG-MV-004	13	90,4 (19,2)	93,3 (17,4)	2,9 (7,5)	9	86,1 (21,1)	97,2 (5,5)	11,1 (22,0)	-8,20 [-23,14; 6,74]	0,28
TG-MV-006	193	85,5 (17,42)	87,0 (17,62)	1,2 (16,66)	97	88,0 (16,35)	89,8 (13,90)	0,4 (16,08)	0,80 [-3,17; 4,77]	0,69
TG-MV-007	221	79,6 (21,19)	81,8 (20,19)	2,4 (16,61)	73	83,1 (21,37)	85,3 (20,42)	2,6 (17,17)	-0,20 [-4,71; 4,31]	0,93
Meta-Analyse									0,04 [-2,89; 2,96]	0,98
NEI VFQ-25 Nahaktivitäten										
TG-MV-004	13	73,1 (30,8)	76,9 (32,8)	3,8 (13,4)	9	75,0 (16,7)	87,0 (13,2)	12,0 (24,3)	-8,20 [-25,67; 9,27]	0,36
TG-MV-006	193	68,3 (21,10)	73,5 (22,48)	5,1 (20,66)	97	74,4 (18,52)	78,9 (16,64)	4,6 (17,28)	0,50 [-4,01; 5,01]	0,83
TG-MV-007	222	66,6 (21,60)	72,2 (21,90)	5,5 (19,63)	73	68,2 (22,17)	70,2 (21,01)	1,7 (17,01)	3,80	0,11

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

									[-0,88; 8,48]	
Meta-Analyse									1,68 [-1,88; 5,24]	0,36
NEI VFQ-25 Fernaktivitäten										
TG-MV-004	13	71,5 (32,2)	77,2 (26,9)	5,8 (13,1)	9	86,6 (9,3)	85,6 (16,0)	-0,9 (13,5)	6,,70 [-4,64; 18,04]	0,25
TG-MV-006	193	74,6 (19,79)	78,6 (19,94)	4,2 (18,12)	97	78,6 (17,25)	81,4 (15,91)	2,3 (14,13)	1,90 [-1,90; 5,70]	0,33
TG-MV-007	222	72,7 (21,96)	77,1 (21,70)	4,2 (18,65)	73	78,9 (17,45)	77,8 (21,90)	-0,6 (16,37)	4,80 [0,31; 9,29]	0,04
Meta-Analyse									3,33 [0,52; 6,14]	0,02
NEI VFQ-25 Soziales Funktionieren										
TG-MV-004	13	86,5 (27,7)	86,5 (30,4)	0,0 (18,4)	9	97,2 (5,5)	100,0 (0,0)	2,8 (5,5)	-2,80 [-13,43; 7,83]	0,61
TG-MV-006	193	91,1 (15,54)	92,4 (15,06)	1,3 (13,74)	96	93,9 (12,80)	93,5 (11,61)	-0,3 (12,69)	1,60 [-1,59; 4,79]	0,33
TG-MV-007	221	88,9 (17,85)	89,9 (17,44)	1,2 (16,54)	73	93,5 (12,64)	92,1 (15,56)	-1,5 (11,01)	2,70 [-0,64; 6,04]	0,11
Meta-Analyse									1,90 [-0,35; 4,16]	0,10
NEI VFQ-25 Mentale Gesundheit										
TG-MV-004	13	70,7 (25,9)	81,7 (29,8)	11,1 (19,8)	9	80,6 (10,6)	79,9 (12,0)	-0,7 (14,8)	11,80 [-2,67; 26,27]	0,11

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

TG-MV-006	193	70,4 (24,22)	76,4 (22,61)	6,4 (20,46)	97	75,5 (22,00)	77,6 (21,87)	2,7 (20,29)	3,70 [-1,26; 8,66]	0,14
TG-MV-007	222	68,3 (23,33)	73,4 (22,85)	5,2 (19,90)	73	73,8 (21,62)	75,0 (20,64)	1,7 (16,91)	3,50 [-1,18; 8,18]	0,14
Meta-Analyse									4,02 [0,71; 7,34]	0,02
NEI VFQ-25 Rollenschwierigkeiten										
TG-MV-004	13	73,1 (36,7)	80,8 (32,9)	7,7 (15,8)	9	86,1 (17,1)	86,1 (13,2)	0,0 (26,5)	7,70 [-11,63; 27,03]	0,43
TG-MV-006	193	71,6 (26,33)	79,5 (25,24)	8,4 (23,88)	97	80,1 (22,25)	82,5 (22,00)	2,6 (22,24)	5,80 [0,24; 11,36]	0,04
TG-MV-007	221	68,8 (26,29)	71,6 (26,69)	2,4 (23,76)	73	71,5 (26,09)	73,0 (25,00)	2,2 (24,06)	0,20 [-6,15; 6,55]	0,95
Meta-Analyse									3,56 [-0,53; 7,65]	0,09
NEI VFQ-25 Abhängigkeit von anderen										
TG-MV-004	13	91,0 (27,5)	92,3 (23,2)	1,3 (5,7)	9	96,3 (8,4)	97,2 (5,9)	0,9 (8,8)	0,40 [-6,13; 6,93]	0,90
TG-MV-006	192	87,7 (21,17)	89,5 (19,76)	1,4 (18,52)	97	92,5 (14,20)	90,5 (18,46)	-2,3 (14,91)	3,70 [-0,26; 7,66]	0,07
TG-MV-007	221	85,2 (22,13)	87,2 (21,03)	2,0 (19,53)	73	92,5 (15,65)	90,4 (18,95)	-1,8 (12,44)	3,80 [-0,04; 7,64]	0,05
Meta-Analyse									3,24 [0,70; 5,78]	0,01

NEI VFQ-25 Autofahren										
TG-MV-004	6	67,9 (46,7)	91,7 (10,2)	12,5 (44,0)	7	91,1 (9,4)	87,5 (17,7)	-3,6 (15,7)	16,10 [-20,98; 53,18]	0,39
TG-MV-006	174	76,3 (23,61)	79,5 (22,53)	3,3 (16,84)	89	80,9 (15,67)	81,3 (20,04)	0,4 (15,48)	2,90 [-1,17; 6,97]	0,16
TG-MV-007	135	73,1 (26,60)	77,3 (26,15)	3,6 (21,26)	48	82,4 (20,68)	74,3 (28,22)	-5,7 (21,10)	9,40 [2,44; 16,36]	0,008
Meta-Analyse									5,49 [0,28; 10,70]	0,04
NEI VFQ-25 Farbsehen										
TG-MV-004	13	90,4 (24,0)	94,2 (20,8)	3,8 (22,5)	9	100,0 (0,0)	100,0 (0,0)	0,0 (0,0)	NA	NA
TG-MV-006	191	92,9 (15,37)	93,7 (15,12)	1,2 (13,40)	96	92,5 (15,14)	94,6 (13,12)	2,9 (13,99)	-1,70 [-5,08; 1,68]	0,32
TG-MV-007	217	92,0 (16,37)	92,8 (16,29)	1,0 (14,89)	71	97,5 (7,59)	95,5 (14,12)	-1,8 (13,58)	2,80 [-0,93; 6,53]	0,14
Meta-Analyse									0,48 [-3,93; 4,89]	0,83
NEI VFQ-25 Peripheres Sehen										
TG-MV-004	13	88,5 (24,2)	96,2 (13,9)	7,7 (15,8)	9	91,7 (17,7)	100,0 (0,0)	8,3 (17,7)	-0,60 [-15,00; 13,80]	0,93
TG-MV-006	193	82,5 (23,08)	85,2 (22,68)	2,7 (22,00)	97	87,4 (19,95)	86,6 (20,43)	-0,8 (22,67)	3,50 [-1,98; 8,98]	0,21
TG-MV-007	220	81,1 (23,68)	84,6 (22,08)	4,0 (20,93)	73	85,1 (19,00)	85,5 (20,69)	0,3 (20,62)	3,70 [-1,78; 9,18]	0,19

Meta-Analyse	3,32 [-0,42; 7,06]	0,08
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, MD = Mean Difference; NA nicht auswertbar, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire, SD = Standardabweichung Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets.		

Summenscore

Bezüglich der Summenscores auf dem NEI VFQ-25 unterschieden sich lediglich die Behandlungsarme aus der Studie TG-MV-007 signifikant voneinander: Der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung in der Ocriplasmingruppe betrug $76,0 \pm 16,16$ Punkte zu Studienbeginn und verbesserte sich auf $79,3 \pm 16,49$ Punkte nach 6 Monaten. Dies entspricht einem Unterschied von $3,4 \pm 12,05$ Punkten zugunsten der Ocriplasmingruppe. Die Patienten der Gruppe mit beobachtendem Abwarten starteten mit $80,7 \pm 12,93$ Punkten, und bei Studienende wurden $80,3 \pm 15,60$ Punkte als Summenscore ermittelt. Der Unterschied betrug $-0,2 \pm 10,36$ Punkte. Zwischen den Behandlungsarmen wurde insgesamt eine Mittelwertdifferenz von 2,99 Punkten (95 % KI: [1,15; 4,84], $p = 0,001$) zugunsten von Ocriplasmin berechnet (siehe Tabelle 4-34).

Allgemeine Gesundheit

Für die Teilscore „Allgemeine Gesundheit“ wurde lediglich in der Studie TG-MV-007 ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt. Der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung in der Ocriplasmingruppe betrug zu Studienbeginn $52,1 \pm 25,23$ Punkte und verbesserte sich auf $54,9 \pm 25,41$ Punkte nach 6 Monaten. Dies entspricht einem Unterschied von $2,4 \pm 17,40$ Punkten zugunsten der Ocriplasmingruppe. Die Patienten der Gruppe mit beobachtendem Abwarten starteten mit $52,8 \pm 20,80$ Punkten, und verschlechterten sich in dieser Teilscore bei Studienende auf $50,3 \pm 22,85$ Punkte. Der Unterschied betrug $-2,4 \pm 17,76$ Punkte.

Allgemeines Sehvermögen

Das „Allgemeine Sehvermögen“ unterschied sich in den Studien TG-MV-004 und -006 signifikant zwischen den Gruppen. In der Studie TG-MV-004 startete die Ocriplasmingruppe mit einer mittleren Punktzahl von $60,0 \pm 19,1$ Punkten und verbesserte sich um $5,0 \pm 15,1$ Punkte auf $66,2 \pm 18,9$ Punkte zu Studienende. Die Gruppe mit beobachtendem Abwarten dieser Studie verschlechterte sich jedoch von $68,9 \pm 10,5$ Punkten auf $60,0 \pm 14,1$ Punkte. Dies entspricht einer absoluten Änderung von $-8,9 \pm 14,5$ Punkten. Die Ocriplasmingruppe der Studie TG-MV-006 startete in dieser Teilscore mit $63,2 \pm 17,20$ Punkten und verbesserte sich um $7,0 \pm 15,95$ Punkte auf $69,9 \pm 15,93$ Punkte. In der Gruppe mit beobachtendem Abwarten betrug die Verbesserung des „Allgemeinen Sehvermögens“ lediglich $2,1 \pm 17,44$ Punkte (von $67,6 \pm 15,29$ Punkten auf $69,1 \pm 15,28$ Punkte). Zwischen den Behandlungsarmen wurde insgesamt für diesen Teilscore eine Mittelwertdifferenz von 4,68 Punkten (95 % KI: [1,50; 7,87], $p = 0,004$) zugunsten von Ocriplasmin berechnet (siehe Tabelle 4-34).

Augenschmerzen

Für die Teilscore „Augenschmerzen“ wurde in keiner der Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt (siehe Tabelle 4-34).

Nahaktivitäten

Für die Teilscore „Nahaktivitäten“ wurde in keiner der Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt (siehe Tabelle 4-34).

Fernaktivitäten

Für die Teilscore „Fernaktivitäten“ wurde lediglich in der Studie TG-MV-007 ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt. Der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung in der Ocriplasmingruppe betrug zu Studienbeginn $72,7 \pm 21,96$ Punkte und verbesserte sich auf $77,1 \pm 21,70$ Punkte nach 6 Monaten. Dies entspricht einer absoluten Änderung von $4,2 \pm 18,65$ Punkten zugunsten der Ocriplasmingruppe. Die Patienten der Gruppe mit beobachtendem Abwarten starteten mit $78,9 \pm 17,45$ Punkten, und verschlechterten sich in dieser Teilscore bei Studienende auf $77,8 \pm 21,90$ Punkte. Die absolute Änderung Unterschied betrug $-0,6 \pm 16,37$ Punkte. Zwischen den gesamten Behandlungsarmen wurde für diese Teilscore eine Mittelwertdifferenz von 3,33 Punkten (95 % KI: [0,52; 6,14], $p = 0,02$) zugunsten von Ocriplasmin berechnet (siehe Tabelle 4-34).

Soziales Funktionieren

Für die Teilscore „Soziales Funktionieren“ wurde in keiner der Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt (siehe Tabelle 4-34).

Mentale Gesundheit

Für die Teilscore „Mentale Gesundheit“ wurde in keiner der Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt (siehe Tabelle 4-34). Zwischen den Behandlungsarmen wurde insgesamt für diesen Teilscore eine Mittelwertdifferenz von 4,02 Punkten (95 % KI: [0,71; 7,34], $p = 0,02$) zugunsten von Ocriplasmin berechnet (siehe Tabelle 4-34).

Rollenschwierigkeiten

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wurde für die Teilscore „Rollenschwierigkeiten“ lediglich in der Studie TG-MV-006 ermittelt. Diese Teilscore betrug in der Ocriplasmingruppe zu Studienbeginn $71,6 \pm 26,33$ Punkte und verbesserte sich um $8,4 \pm 23,88$ Punkte auf $79,5 \pm 25,24$ Punkte. In der Gruppe mit beobachtendem Abwarten dagegen wurde eine Verbesserung des Startwerts von $80,1 \pm 22,25$ Punkte lediglich um $2,6 \pm 22,24$ Punkte verzeichnet, und der Teilscore betrug nach 6 Monaten $82,5 \pm 22,00$ Punkte.

Abhängigkeit von anderen

Die Teilscore „Abhängigkeit von anderen“ unterschied sich lediglich in der Studie TG-MV-007 signifikant zwischen den Gruppen. Die Ocriplasmingruppe startete mit einer mittleren

Punktzahl von $85,2 \pm 22,13$ Punkten und verbesserte sich um $2,0 \pm 19,53$ Punkte auf $87,2 \pm 21,03$ Punkte. In der Gruppe mit beobachtendem Abwarten verschlechterte sich dieser Teilscore jedoch um $-1,8 \pm 12,44$ Punkte (von $92,5 \pm 15,65$ Punkten auf $90,4 \pm 18,95$ Punkte). Insgesamt in der Metaanalyse wurde eine Mittelwertdifferenz von 3,24 Punkten (95 % KI: [0,70; 5,78], $p = 0,01$) zugunsten von Ocriplasmin ermittelt (siehe Tabelle 4-34).

Autofahren

Die Teilscore „Autofahren“ wurde nur von Patienten ausgefüllt, die tatsächlich Auto fuhren, daher standen für diese Teilscore weniger Patienten in der Auswertung zur Verfügung. Für diese Teilscore bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der Studie TG-MV-007. Für die Ocriplasmingruppe wurde ein Startwert von $73,1 \pm 26,60$ Punkten ermittelt, welcher sich um $3,6 \pm 21,26$ Punkte auf $77,3 \pm 26,15$ verbesserte. In der Gruppe mit beobachtendem Abwarten jedoch verschlechterte sich dieser Wert von $82,4 \pm 20,68$ auf $74,3 \pm 28,22$, das entspricht einer Verschlechterung um $-5,7 \pm 21,10$ Punkte. Insgesamt wurde eine Mittelwertdifferenz von 5,49 Punkten (95 % KI: [0,28; 10,70], $p = 0,04$) zugunsten von Ocriplasmin ermittelt (siehe Tabelle 4-34).

Farbsehen

Für die Teilscore „Farbsehen“ wurde in keiner der Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt (siehe Tabelle 4-34).

Peripheres Sehen

Für die Teilscore „Peripheres Sehen“ wurde in keiner der Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt (siehe Tabelle 4-34).

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.

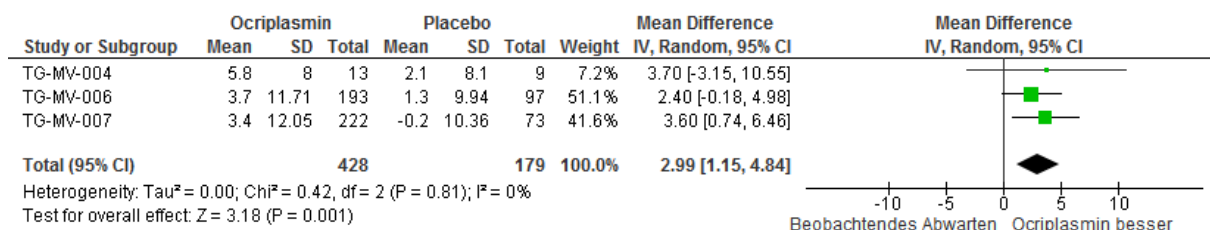


Abbildung 15: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Summenscore“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Summenscore“ wurde eine mittlere Änderung von 2,99 Punkten (95 % KI: [1,15; 4,84]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,001$ berechnet (siehe Abbildung 15). Entsprechend ist die Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezüglich der Summenscore in den Ocriplasmingruppen der drei Studien signifikant größer als in den Gruppen mit beobachtendem Abwarten. Mit $I^2 = 0\%$ ($p = 0,81$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität. Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Summenscore“ miteinander vergleichbar (siehe Abbildung 15).

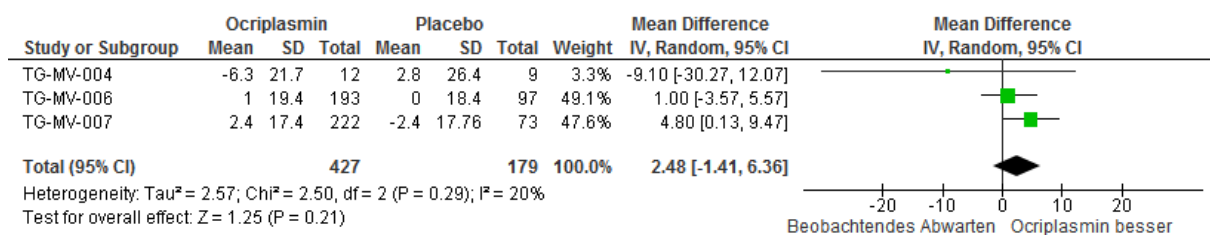


Abbildung 16: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Allgemeine Gesundheit“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Allgemeine Gesundheit“ wurde eine mittlere Änderung von 2,48 Punkten (95 % KI: [-1,41; 6,36]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,21$ berechnet (siehe Abbildung 16). Entsprechend bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der „Allgemeinen Gesundheit“ zwischen den Gruppen der drei Studien.

Mit $I^2 = 20\%$ ($p = 0,29$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität. Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Allgemeine Gesundheit“ miteinander vergleichbar.

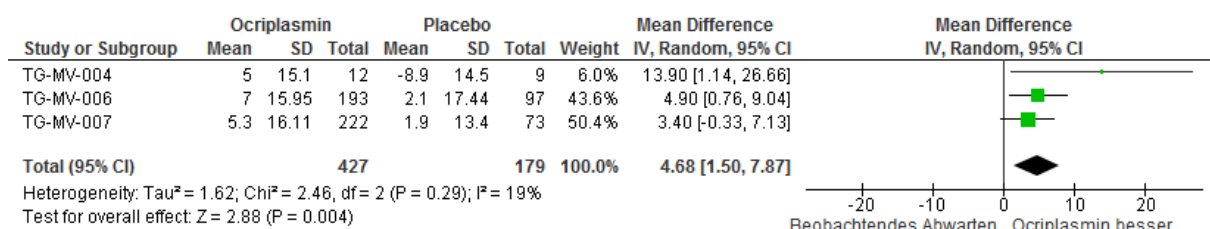


Abbildung 17: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ wurde eine mittlere Änderung von 4,68 Punkten (95 % KI: [1,50; 7,87]) ermittelt und für den

Gesamteffekt ein $p = 0,004$ berechnet (siehe Abbildung 17). Entsprechend ist die Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezüglich des „Allgemeinen Sehens“ in den Ocriplasmingruppen der drei Studien signifikant größer als in den Gruppen mit beobachtendem Abwarten. Mit $I^2 = 19\%$ ($p = 0,29$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität. Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ miteinander vergleichbar.

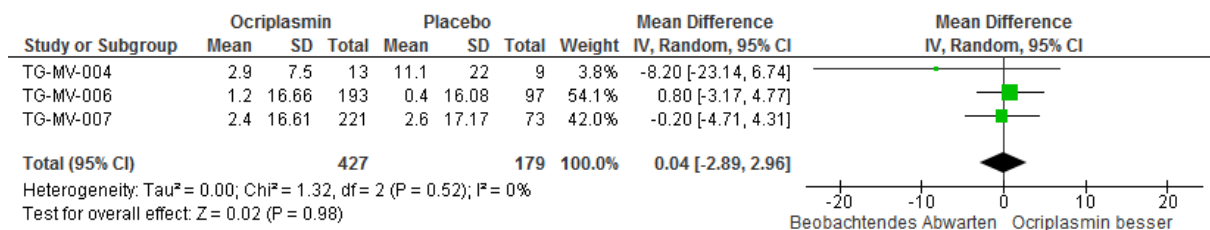


Abbildung 18: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Augenschmerzen“ aus RCT; Ocriclasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Augenschmerzen“ wurde eine mittlere Änderung von 0,04 Punkten (95 % KI: [-2,89; 2,96]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,98$ berechnet (siehe Abbildung 18). Entsprechend bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von „Augenschmerzen“ zwischen den Gruppen der drei Studien.

Mit $I^2 = 0\%$ ($p = 0,52$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität. Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Augenschmerzen“ miteinander vergleichbar.

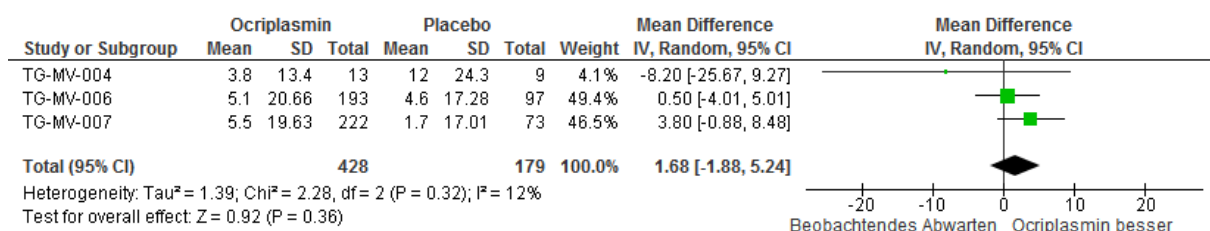


Abbildung 19: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Nahaktivitäten“ aus RCT; Ocriclasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Nahaktivitäten“ wurde eine mittlere Änderung von 1,68 Punkten (95 % KI: [-1,88; 5,24]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein

$p = 0,36$ berechnet (siehe Abbildung 19). Entsprechend bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Teilscore „Nahaktivitäten“ zwischen den Gruppen der drei Studien.

Mit $I^2 = 12\%$ ($p = 0,32$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität. Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Nahaktivitäten“ miteinander vergleichbar.

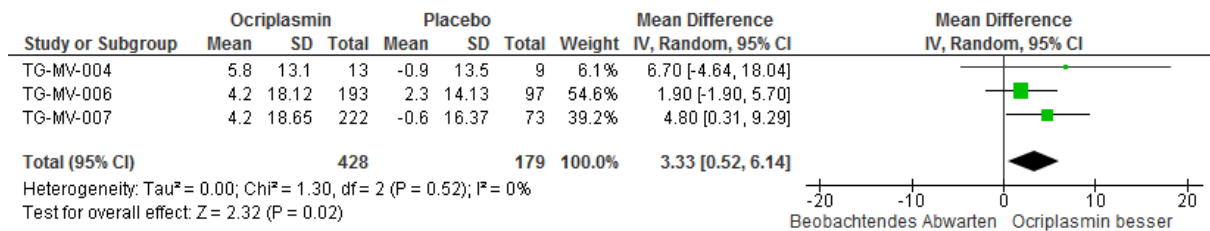


Abbildung 20: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Fernaktivitäten“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Fernaktivitäten“ wurde eine mittlere Änderung von 3,33 Punkten (95 % KI: [0,52; 6,14]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,02$ berechnet (siehe Abbildung 20). Entsprechend ist die Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezüglich der „Fernaktivitäten“ in den Ocriplasmingruppen der drei Studien signifikant größer als in den Gruppen mit beobachtendem Abwarten.

Mit $I^2 = 0\%$ ($p = 0,52$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität. Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Fernaktivitäten“ miteinander vergleichbar.

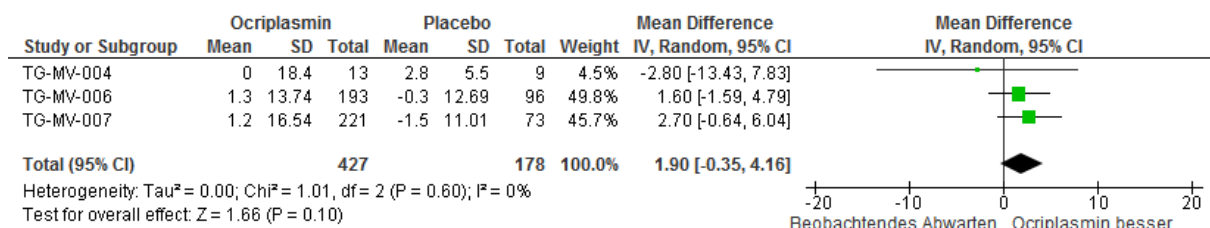


Abbildung 21: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Soziales Funktionieren“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Soziales Funktionieren“ wurde eine mittlere Änderung von 1,90 Punkten (95 % KI: [-0,35; 4,16]) ermittelt und für den

Gesamteffekt ein $p = 0,10$ berechnet (siehe Abbildung 21). Entsprechend bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Teilscore „Soziales Funktionieren“ zwischen den Gruppen der drei Studien.

Mit $I^2 = 0\%$ ($p = 0,60$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität. Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Soziales Funktionieren“ miteinander vergleichbar.

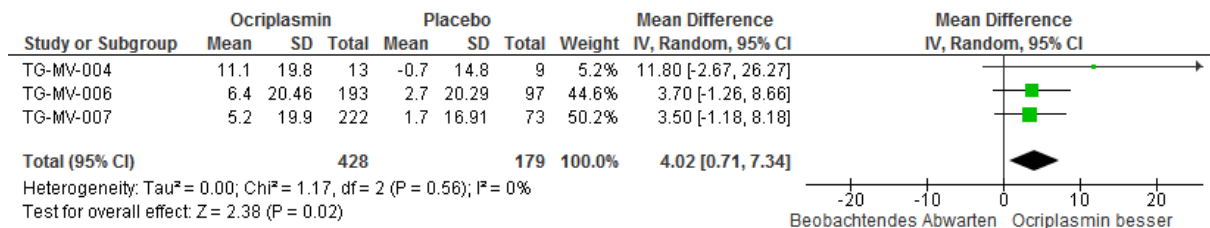


Abbildung 22: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Mentale Gesundheit“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Mentale Gesundheit“ wurde eine mittlere Änderung von 4,02 Punkten (95 % KI: [0,71; 7,34]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,02$ berechnet (siehe Abbildung 22). Entsprechend ist die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezüglich der „Mentalen Gesundheit“ in den Ocriplasmingruppen der drei Studien signifikant größer als in den Gruppen mit beobachtendem Abwarten.

Mit $I^2 = 0\%$ ($p = 0,56$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität. Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Mentale Gesundheit“ miteinander vergleichbar.

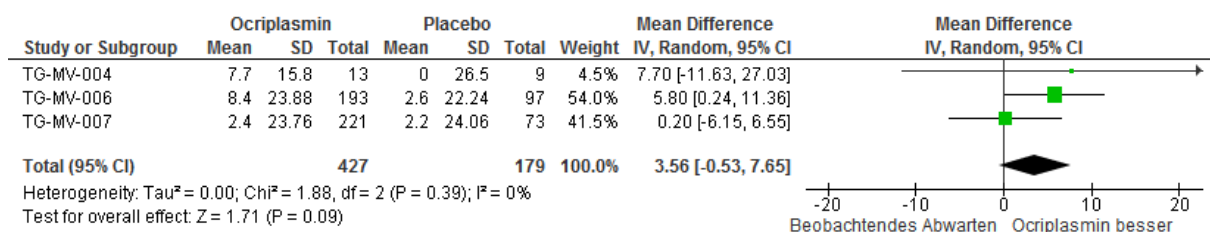


Abbildung 23: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ wurde eine mittlere Änderung von 3,56 Punkten (95 % KI: [-0,53; 7,65]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,09$ berechnet (siehe Abbildung 23). Entsprechend bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Teilscore „Rollenschwierigkeiten“ zwischen den Gruppen der drei Studien.

Mit $I^2 = 0\%$ ($p = 0,39$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität. Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ miteinander vergleichbar.

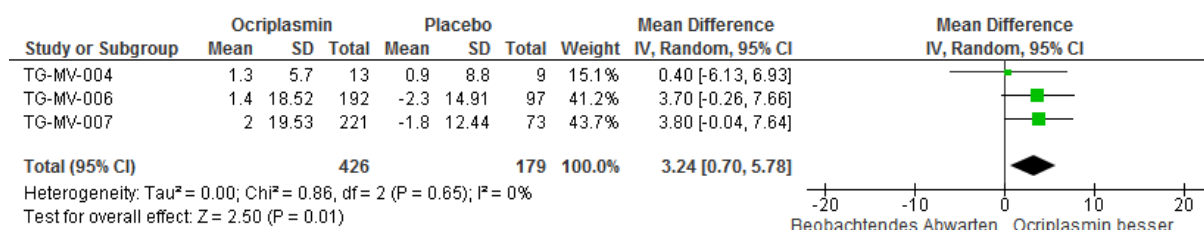


Abbildung 24: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Abhängigkeit von anderen“ aus RCT; Ocriclasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Abhängigkeit von anderen“ wurde eine mittlere Änderung von 3,24 Punkten (95 % KI: [0,70; 5,78]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,01$ berechnet (siehe Abbildung 24). Entsprechend ist die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezüglich der „Abhängigkeit von anderen“ in den Ocriclasmingruppen der drei Studien signifikant größer als in den Gruppen mit beobachtendem Abwarten.

Mit $I^2 = 0\%$ ($p = 0,65$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität. Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Abhängigkeit von anderen“ miteinander vergleichbar.

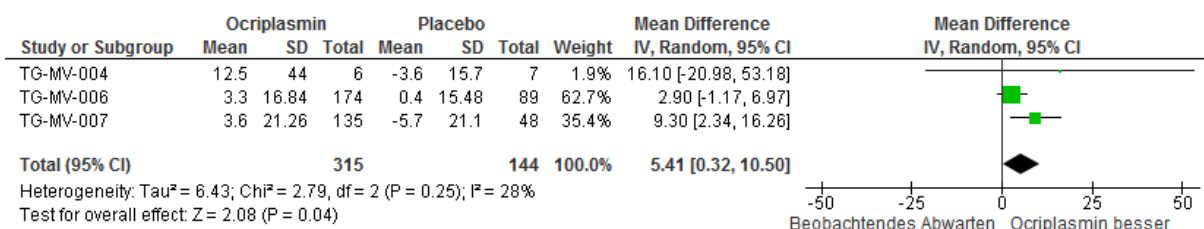


Abbildung 25: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Autofahren“ aus RCT; Ocriclasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Autofahren“ wurde eine mittlere Änderung von 5,41 Punkten (95 % KI: [0,32; 10,50]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,04$ berechnet (siehe Abbildung 25). Entsprechend ist die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezüglich des „Autofahrens“ in den Ocriplasmingruppen der drei Studien signifikant größer als in den Gruppen mit beobachtendem Abwarten.

Mit $I^2 = 28\%$ ($p = 0,25$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität. Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Autofahren“ miteinander vergleichbar.

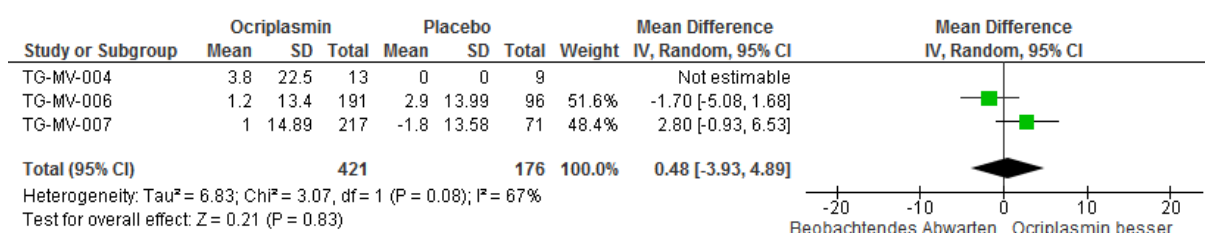


Abbildung 26: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Farbsehen“ aus RCT; Ocriclasmin versus beobachtendes Abwarten

Mit $I^2 = 67\%$ ($p = 0,08$) liegt zwischen den drei Studien eine bedeutsame Heterogenität vor. (siehe Abbildung 26). Die drei Studien unterscheiden sich bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Farbsehen“ signifikant und sind daher diesbezüglich nicht miteinander vergleichbar.

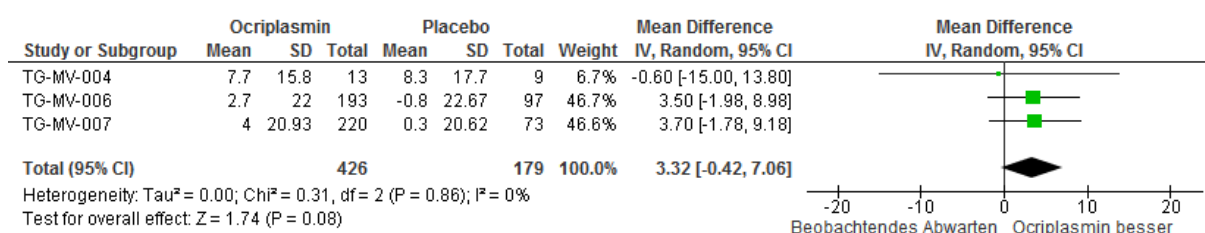


Abbildung 27: Meta-Analyse für „NEI VFQ-25 Peripheres Sehen“ aus RCT; Ocriclasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Peripheres Sehen“ wurde eine mittlere Änderung von 3,32 Punkten (95 % KI: [-0,42; 7,06]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,08$ berechnet (siehe Abbildung 27). Entsprechend bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des „Peripheren Sehens“ zwischen den Gruppen der drei Studien.

Mit $I^2 = 0\%$ ($p = 0,86$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität. Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Peripheres Sehen“ miteinander vergleichbar.

Responder-Analyse

Da sich im Gesamtscore ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ocriplasmin zeigte, wurde zur Beurteilung der Frage, ob es sich um einen klinisch relevanten Nutzen handelt, eine Responder-Analyse durchgeführt. Diese erfolgte auf patientenindividueller Ebene unter Berücksichtigung des minimalen, klinisch relevanten Unterschieds (MCID).

Der MCID wurde auf der Basis der beiden Phase-III-Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 durch den Standardfehler (SE) der Baseline-Werte geschätzt. Nach Wyrwich wurde MCID errechnet durch die Standardabweichung, multipliziert mit der Quadratwurzel von Eins minus dem Reliabilitätskoeffizienten, wobei Cronbach's alpha als Reliabilitätskoeffizient verwendet wurde. (Wyrwich et al., 1999) Daraus ergibt sich für den Summenscore des NEI VFQ-25 eine Grenze von 3,6 Punkten als MCID. Dieser Wert ist gut vereinbar mit den für Erkrankungen der Makula aus der Literatur bekannten Grenzwerten für den Summenscore des NEI VFQ-25 (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Auf patientenindividueller Ebene wurde jeweils 3,6 (für die gesamte Zulassungspopulation) als Grenze für eine Änderung des Summenscores verwendet, um zu bestimmen, ob eine individuelle Verbesserung erreicht wurde oder nicht.

Um eine Berücksichtigung des Effekts einer ggf. durchgeführten Vitrektomie bei der Beurteilung zu vermeiden, wurden alle Fälle mit Vitrektomie als „Non-Responder“ klassifiziert. Andernfalls fände eine doppelte Berücksichtigung des bereits dargestellten Endpunktes Vitrektomie statt.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Responder-Analyse NEI VFQ-25 Summenscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vitrektomie als „Non-Responder“)

Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	OR und RR [95 %-KI] p-Wert
Responder Summenscore NEI VFQ-25					
TG-MV-004	13	3 (23,1)	9	0 (0,0)	OR 6,33 [0,29; 139,25] RR 5,00 [0,29; 86,43]
TG-MV-006	202	73 (36,1)	99	27 (27,3)	OR 1,51 [0,89; 2,56] RR 1,33 [0,92; 1,92]
TG-MV-007	223	63 (28,3)	73	13 (17,8)	OR 1,82 [0,93; 3,54] RR 1,59 [0,93; 2,71]
Meta-Analyse					OR 1,66 [1,10; 2,50] p = 0,02 p = 0,63; I ² = 0 % RR 1,42 [1,05; 1,93] p = 0,02 p = 0,59; I ² = 0 %
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire, OR = Odds ratio, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets.					

In der Studie TG-MV-004 überschreitet die Änderung der Summenscore des NEI VFQ-25 bei lediglich 3 Patienten (23,1 %) in der Ocriplasmingruppe die MCID von 3,6 Punkten. Die entsprechende OR betrug 6,33 (95 % KI: [0,29; 139,25]), und das RR betrug 5,00 (95 % KI: [0,29; 86,43]) zugunsten von Ocriplasmin (siehe Tabelle 4-35).

Bei 73 Patienten (36,1 %) in der Ocriplasmingruppe der Studie TG-MV-006 überschreitet die Änderung der Summenscore des NEI VFQ-25 die MCID von 3,6 Punkten, in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten jedoch nur bei 27 Patienten (27,3 %). Für diese Studie wurde eine OR zwischen Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten von 1,51 (95 % KI: [0,89; 2,56]) sowie ein RR von 1,33 (95 % KI: [0,92; 1,92]) berechnet (siehe Tabelle 4-35).

Auch in der Studie TG-MV-007 wurde die MCID von 3,6 Punkten bezüglich der Änderung der Summenscore des NEI VFQ-25 bei mehr Patienten in der Ocriplasmingruppe als in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten nachgewiesen (63 Patienten [28,3 %] vs. 13 Patienten [17,8 %]). Dies entspricht einer OR von 1,82 (95 % KI: [0,93; 3,54]) und einem RR von 1,59 (95 % KI: [0,93; 2,71]) (siehe Tabelle 4-35).

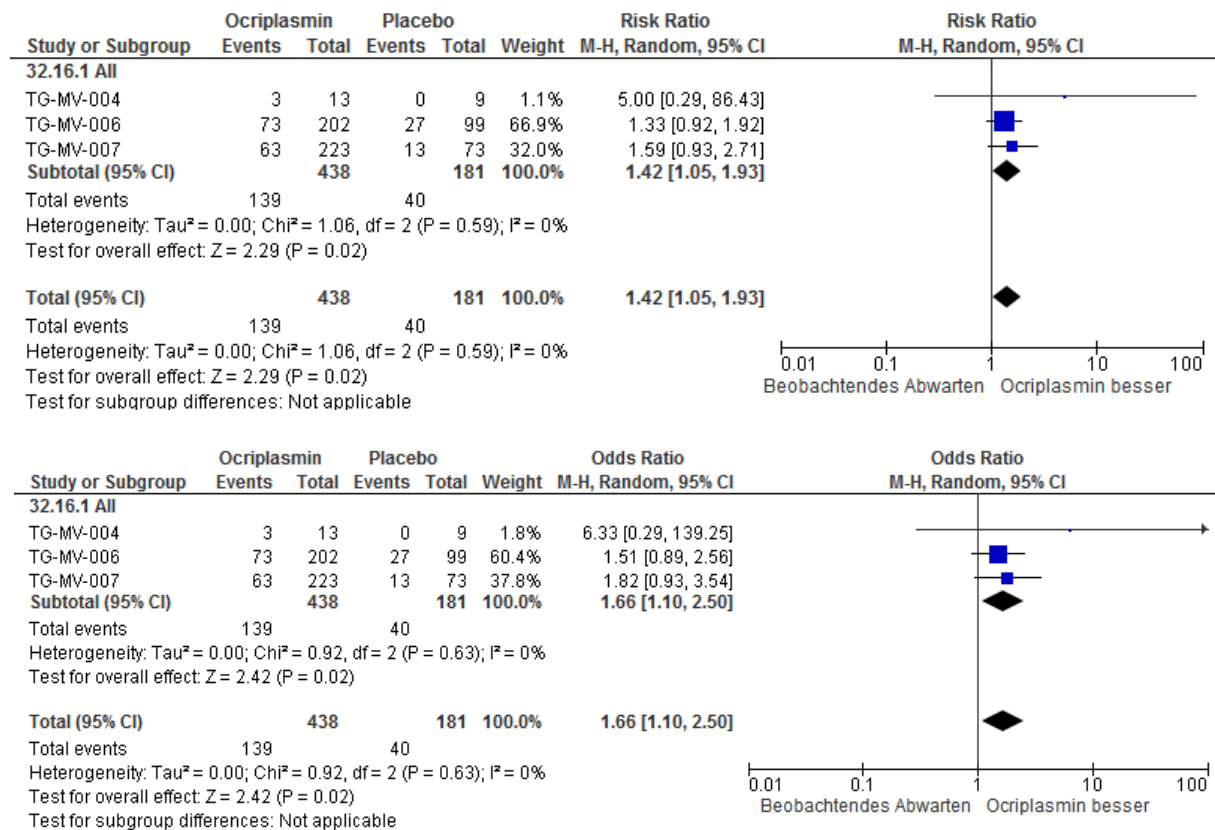


Abbildung 28: Meta-Analyse für die Responder-Analyse „NEI VFQ-25 Summenscore“ aus RCT; Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten (Vitrektomie als „Non-Responder“)

In der Meta-Analyse für die Responder-Analyse des NEI VFQ-25-Summscores wurde eine OR von 1,66 (95 % KI: [1,10; 2,50]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,02$ berechnet. Entsprechend bestand bezüglich der Responder-Analyse des NEI VFQ-25-Summscores zwischen den Gruppen der drei Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ocriclasmin. Das bedeutet, dass in allen drei Studien statistisch mehr Patienten aus den Ocriclasmin-Gruppen die MCID von 3,6 Punkten bezüglich der Änderung der Summenscore des NEI VFQ-25 überschritten als aus den Gruppen mit beobachtendem Abwarten (siehe Abbildung 28). Für das RR ergibt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied.

Mit $I^2 = 0\%$ bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität (siehe Abbildung 28). Die Studien waren bezüglich der Responder-Analyse des NEI VFQ-25-Summscores miteinander vergleichbar.

Als Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich unabhängig von einer ggf. durchgeführten Vitrektomie die Analyse wiederholt:

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Responder-Analyse „NEI VFQ-25 Summenscore“ (unabhängig von PpV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	OR und RR [95 %-KI] p-Wert
Responder Summenscore NEI VFQ-25, mit PpV					
TG-MV-004	13	4 (30,8)	9	0 (0,0)	OR 9,00 [0,42; 191,37] RR 6,43 [0,39; 106,44]
TG-MV-006	193	83 (43,0)	97	37 (38,1)	OR 1,22 [0,74; 2,02] RR 1,13 [0,83; 1,52]
TG-MV-007	222	97 (28,3)	72	20 (27,8)	OR 2,02 [1,13; 3,60] RR 1,57 [1,05; 2,35]
Meta-Analyse					OR 1,62 [0,96; 2,72] p = 0,07 p = 0,23; I2 = 32 % RR 1,33 [0,94; 1,90] p = 0,11 p = 0,22; I2 = 35 %
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire, OR = Odds ratio, PpV = Pars-plana-Vitrektomie, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets.					

Lediglich bei 4 Patienten (30,8 %) in der Ocriplasmingruppe der Studie TG-MV-004 überschritt die Änderung der Summenscore des NEI VFQ-25 die MCID von 3,6 Punkten. Für diese Studie wurde eine OR zwischen Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten von 9,00 (95 % KI: [0,42; 191,37]) sowie ein RR von 6,43 (95 % KI: [0,39; 106,44]) berechnet (siehe Tabelle 4-36).

In der Studie TG-MV-006 überschritt die Änderung der Summenscore des NEI VFQ-25 bei 83 Patienten (43,0 %) in der Ocriplasmingruppe und bei 37 Patienten (38,1 %) in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten die MCID von 3,6 Punkten. Die entsprechende OR betrug 1,22 (95 % KI: [0,74; 2,02]), und das RR betrug 1,13 (95 % KI: [0,83; 1,52]) zugunsten von Ocriplasmin.

In der Studie TG-MV-007 wurde die MCID von 3,6 Punkten bezüglich der Änderung der Summenscore des NEI VFQ-25 in beiden Gruppen im Verhältnis etwa gleich oft überschritten: bei 97 Patienten (28,3 %) in der Ocriplasmingruppe und bei 20 Patienten

(27,8 %) in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten. Dies entspricht einer OR von 2,02 (95 % KI: [1,13; 3,60]) und einem RR von 1,57 (95 % KI: [1,05; 2,35]).

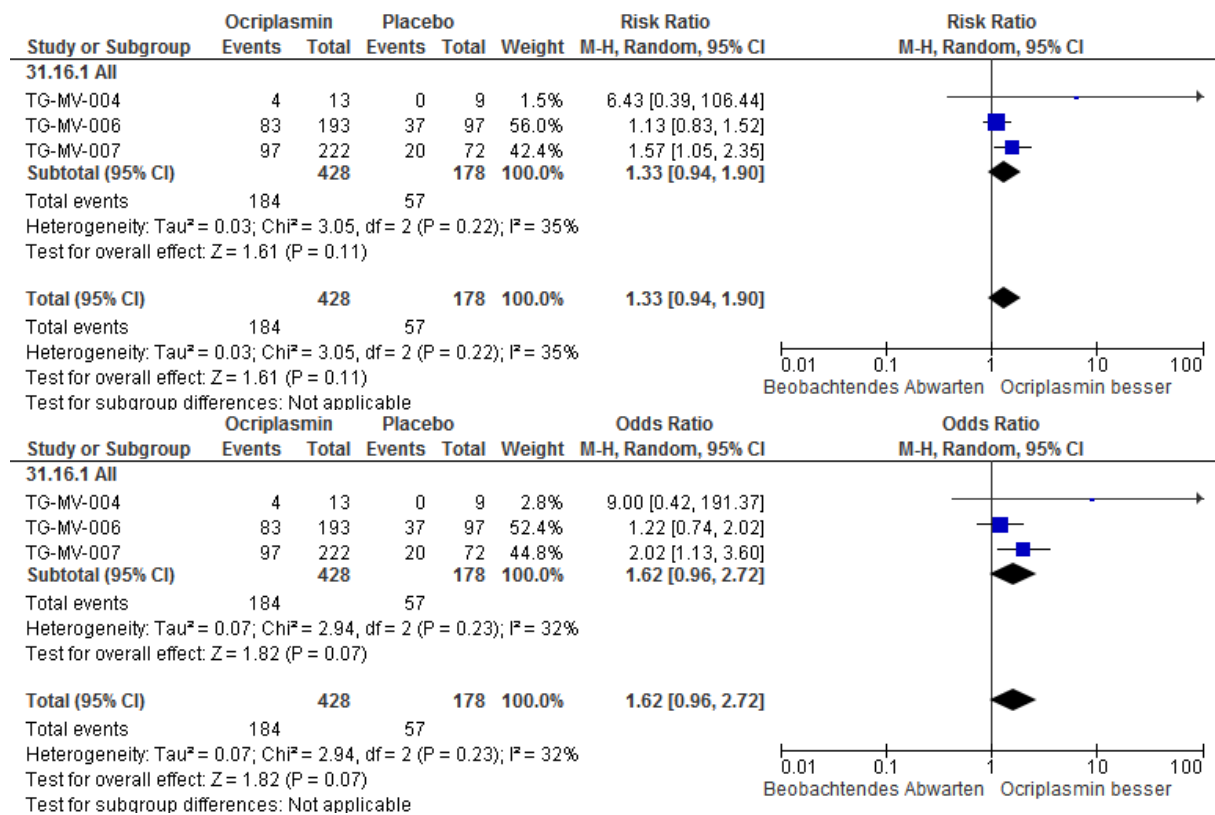


Abbildung 29: Meta-Analyse für die Responder-Analyse „NEI VFQ-25 Summenschore“ (unabhängig von PpV) aus RCT; Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für die Responder-Analyse des NEI VFQ-25-Summenschore (mit PpV) wurde eine OR von 1,62 (95 % KI: [0,96; 2,72]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,07$ berechnet (siehe Abbildung 29). Entsprechend bestand bezüglich der Responder-Analyse des NEI VFQ-25-Summenschore unter Einschluss der Patienten mit PpV zwischen den Gruppen der drei Studien kein statistisch signifikanter Unterschied. Für das RR ergibt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied wenn im Rahmen der Sensitivitätsanalyse die Pars-plana-Vitrektomie mit eingeschlossen wird.

4.3.1.3.6 Nebenwirkungen – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Nebenwirkungen“

Studie	Operationalisierung
TG-MV-004	Mortalität Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Verlust an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben), ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben) und ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)
TG-MV-006	Mortalität Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Verlust an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben), ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben) und ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)
TG-MV-007	Mortalität Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Verlust an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben), ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben) und ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist jedes ungünstige und unerwartete Ereignis (einschließlich z. B. abnormaler Laborwerte), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht. Angegeben ist als Beobachtungseinheit jeweils der Patient, d. h. es wird jeweils die Anzahl an Patienten pro Behandlungsgruppe erfasst, die mindestens ein Ereignis aufwies. Betrachtet wurde jeweils der gesamte Studienzeitraum.

Unerwünschte Ereignisse am Auge beinhalten insbesondere als häufige UEs (Thrombogenics, 2012b): Glaskörpertrübungen, Bindehautblutung, Augenschmerzen, Photopsie, verschwommenes Sehen, Makulaloch, reduzierte Sehschärfe, Netzhautödem, Visusminderung, Makulaödem, erhöhter intraokulärer Druck, Vorderkammerzellen, okuläre Unannehmlichkeit, Glaskörperabhebung, Iritis, Katarakt, trockenes Auge, konjunktivale Hyperämie, Metamorphopsien.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind alle unerwünschten Ereignisse, die in den folgenden Ergebnissen resultieren:

- Tod
- Unmittelbar lebensbedrohliches Ereignis
- Notwendigkeit einer (ungeplanten) Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung

- Andauernde oder signifikante Beeinträchtigung
- Kongenitale Anomalie/Geburtsdefekt

Beispiele für SUE (Thrombogenics, 2012b): Makulaloch, Glaskörperadhäsion, reduzierte Sehschärfe, Netzhautablösung, Augenentzündung, Hyphema, Hintere Kapseltrübung der Linse, Glaskörperblutung, Makulaödem, Katarakt, vaskuläre Verschänderungen am Sehnerv, Arterienverschluss, Venenverschluss, erhöhter intraokulärer Druck, Entzündung in der Vorderkammer, Abhebung der Choroidea, Makuladegeneration, Netzhautriss, traumatische Katarakt, Choroidale Blutung.

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 4-38: 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
TG-MV-004	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
TG-MV-006	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
TG-MV-007	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
ITT = Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ ist in allen eingeschlossenen Studien niedrig. Die Überwachung und Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte in der Studie gemäß Good Clinical Practice (GCP)-Standards. Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet, in allen Behandlungsgruppen gab es nach Randomisierung in beiden Gruppen dieselben Ausfallraten. Die statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Nebenwirkungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR bzw. Peto-OR [95 %-KI] p-Wert
Mortalität (6 Monate)^b					
TG-MV-004	13	0 (0,0)	9	0 (0,0)	NA
TG-MV-006	219	3 (1,4)	107	0 (0,0)	4,47 [0,40; 50,15] p = 0,22
TG-MV-007	245	1 (0,4)	81	0 (0,0)	3,78 [0,04; 352,93] p = 0,57
Meta-Analyse					4,31 [0,51; 36,38] p = 0,18
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (6 Monate)					
TG-MV-004	13	10 (76,9)	9	6 (66,7)	1,15 [0,67; 2,00] p = 0,61
TG-MV-006	212	174 (82,1)	104	75 (72,1)	1,14 [0,99; 1,30] p = 0,06
TG-MV-007	234	168 (71,8)	80	52 (65,0)	1,10 [0,92; 1,32] p = 0,28
Meta-Analyse					1,13 [1,01; 1,25] p = 0,03
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (6 Monate)					
TG-MV-004	13	2 (15,4)	9	0 (0,0)	3,57 [0,19; 66,61] p = 0,39
TG-MV-006	212	26 (12,3)	104	13 (12,5)	0,98 [0,53; 1,83] p = 0,95
TG-MV-007	234	29 (12,4)	80	11 (13,8)	0,90 [0,47; 1,72] p = 0,75
Meta-Analyse					0,97 [0,62; 1,51] p = 0,90
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (6 Monate)^b					
TG-MV-004	13	0 (0,0)	9	0 (0,0)	NA

Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR bzw. Peto-OR [95 %-KI] p-Wert
TG-MV-006	219	2 (0,9)	107	2 (1,9)	0,46 [0,06, 3,71] p = 0,46
TG-MV-007	245	2 (0,8)	81	0 (0,0)	3,80 [0,15, 94,34] p = 0,42
Meta-Analyse					0,86 [0,15; 4,97] p = 0,86
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: aufgrund der geringen Ereigniszahl Peto-OR und Datenbasis gesamte Studie ohne Ausschlüsse für Zulassungspopulation KI = Konfidenzintervall, NA = keine Angaben, OR = Odds ratio, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets sofern nicht anders angegeben.(LOCF). <u>Anmerkung:</u> Ein Patient der Studie TG-MV-006 wurde in die Gruppe mit beobachtendem Abwarten randomisiert, aber irrtümlich mit Ocriplasmin behandelt. Deshalb waren 220 Patienten in der mit Ocriplasmin behandelten Gruppe und 106 Patienten in der mit beobachtendem Abwarten behandelten Gruppe.					

Es ereigneten sich in der Studie TG-MV-004 innerhalb von 6 Monaten keine Todesfälle. In der Studie TG-MV-006 hingegen verstarben 3 Patienten (1,4 %) aus der Ocriplasmingruppe. Das RR für das Eintreten des Todesfalls betrug 4,47 (95 % KI: [0,40; 50,15], p = 0,22), der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant. Auch 1 Patient (0,4 %) aus der Ocriplasmingruppe der Studie TG-MV-007 verstarb innerhalb von 6 Monaten. Das RR wurde mit 3,78 (95 % KI: [0,04; 352,93]) berechnet, der Unterschied zwischen den Gruppen war auch in dieser Studie nicht statistisch signifikant (p = 0,57, siehe Tabelle 4-39).

In der Studie TG-MV-004 wurde bei 10 Patienten (76,9 %) aus der Ocriplasmingruppe und bei 6 Patienten (66,7 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten mindestens ein unerwünschtes Ereignis festgestellt. Das RR für das Eintreten eines UE betrug 1,15 (95 % KI: [0,67; 2,00]). In der Studie TG-MV-006 waren insgesamt 174 Patienten (82,1 %) aus der Ocriplasmingruppe und 75 Patienten (72,1 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten von unerwünschten Ereignissen betroffen. Diese Studie verfügte über ein RR für das Eintreten eines UE von 1,14 (95 % KI: [0,99; 1,30]). 168 der mit Ocriplasmin behandelten Patienten (71,8 %) und 52 der mit beobachtendem Abwarten behandelten Patienten (65,0 %) aus der Studie TG-MV-007 berichteten von mindestens einem unerwünschten Ereignis. Dies entspricht einem RR für das Eintreten eines UE von 1,10 (95 % KI: [0,92; 1,32]). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren für keine der drei Studien statistisch signifikant (p = 0,61; p = 0,06 und p = 0,28, jeweils für TG-MV-004, -006 und -007, siehe Tabelle 4-39). In der Meta-Analyse der drei Studien zeigte sich jedoch ein statistisch

signifikanter Nachteil für die Ocriplasmingruppe mit einem RR von 1,13 [1,01; 1,25] und $p = 0,03$.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) betrafen nur 2 Patienten (15,4 %) aus der Ocriplasmingruppe TG-MV-004. Dies entspricht einem RR von 3,57 (95 % KI: [0,19; 66,61]). In der Studie TG-MV-006 berichteten 26 Patienten (12,3 %) aus der Ocriplasmingruppe und 13 Patienten (12,5 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten über SUE. Das betreffende RR betrug 0,98 (95 % KI: [0,53; 1,83]). In der Studie TG-MV-007 erlitten 29 Patienten (12,4 %) aus der Ocriplasmingruppe und 11 Patienten (13,8 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten ein SUE. Das RR für das Eintreten eines SUE wurde mit 0,90 (95 % KI: [0,47; 1,72]) berechnet. Auch diese Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,39$; $p = 0,95$ und $p = 0,75$, jeweils für TG-MV-004, -006 und -007, siehe Tabelle 4-39).

Keiner der Teilnehmer der Studie TG-MV-004 brach die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Jeweils 2 Patienten aus der Ocriplasmin- und Gruppe mit beobachtendem Abwarten (0,9 % und 1,9 %) brachen die Studie TG-MV-006 aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Das RR für einen Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse betrug 0,46 (95 % KI: [0,06; 3,71], $p = 0,46$). Der Gruppenunterschied war statistisch nicht signifikant. Die Studie TG-MV-007 brachen lediglich 2 Patienten (0,8 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten ab. Für diese Studie wurde ein RR für den Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse von 3,80 (95 % KI: [0,15; 94,34], $p = 0,42$) ermittelt. Auch in dieser Studie war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-39).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Nebenwirkungen „Verlust an Sehschärfe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR bzw. Peto-OR [95 %-KI] p-Wert
Verlust an Sehschärfe $\geq$ 2 Zeilen (10 Buchstaben)					
TG-MV-004	13	0 (0,0)	9	0 (0,0)	NA
TG-MV-006	211	22 (10,4)	105	5 (4,8)	2,19 [0,85, 5,62] p = 0,10
TG-MV-007	234	13 (5,6)	80	6 (7,5)	0,74 [0,29, 1,88] p = 0,53
Meta-Analyse					1,27 [0,44, 3,71] p = 0,66
Verlust an Sehschärfe $\geq$ 3 Zeilen (15 Buchstaben)					
TG-MV-004	13	0 (0,0)	9	0 (0,0)	NA
TG-MV-006	211	16 (7,6)	105	2 (1,9)	3,98 [0,93, 16,99] p = 0,06
TG-MV-007	234	10 (4,3)	80	4 (5,0)	0,85 [0,28, 2,65] p = 0,79
Meta-Analyse					1,73 [0,37; 8,08] p = 0,49
Verlust an Sehschärfe $\geq$ 6 Zeilen (30 Buchstaben)^b					
TG-MV-004	13	0 (0,0)	9	0 (0,0)	NA
TG-MV-006	211	3 (1,4)	105	1 (1,0)	1,45 [0,18, 11,76] p = 0,73
TG-MV-007	234	3 (1,3)	80	1 (1,25)	1,03 [0,11, 9,83] p = 0,98
Meta-Analyse ^b					1,24 [0,27; 5,74] p = 0,79
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: aufgrund der geringen Ereigniszahl Peto-OR KI = Konfidenzintervall, NA = keine Angaben, OR = Odds ratio, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

Bei keinem der Patienten in der Studie TG-MV-004 wurde ein Verlust an Sehschärfe um ≥ 2 Zeilen, um ≥ 3 Zeilen oder um ≥ 6 Zeilen dokumentiert (siehe Tabelle 4-40).

In der Studie TG-MV-006 dagegen berichteten 22 Patienten (10,4 %) aus der Ocriplasmingruppe und 5 Patienten (4,8 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten von einem Verlust an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen. Das RR für eine solche Verschlechterung der Sehschärfe betrug 2,19 (95 % KI: [0,85; 5,62]). 13 Patienten (5,6 %) aus der Ocriplasmingruppe und 6 Patienten (7,5 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten der Studie TG-MV-007 berichteten von einer Verschlechterung der Sehschärfe von ≥ 2 Zeilen. Das entsprechende RR wurde mit 0,74 (95 % KI: [0,29; 1,88]) berechnet. Weder für die Studie TG-MV-006 ($p = 0,10$) noch für die Studie TG-MV-007 ($p = 0,53$) bestanden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Verlusts an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (siehe Tabelle 4-40).

In der Studie TG-MV-006 wurde bei 16 Patienten (7,6 %) aus der Ocriplasmingruppe sowie bei 2 Patienten (1,9 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten ein Verlust von ≥ 3 Zeilen gemessen. Das RR für diesen Verlust betrug 3,98 (95 % KI: [0,93; 16,99]). In der Studie TG-MV-007 erlitten 10 Patienten (4,3 %) aus der Ocriplasmingruppe und 4 Patienten (5,0 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten einen Verlust an Sehschärfe ≥ 3 Zeilen. Dies entspricht einem RR von 0,85 (95 % KI: [0,28; 2,65]). Auch bezüglich des Verlusts von ≥ 3 Zeilen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen der Studien TG-MV-006 ($p = 0,06$) und TG-MV-007 ($p = 0,79$, siehe Tabelle 4-40)).

Bei 3 Patienten (1,4 %) aus der Ocriplasmingruppe sowie 1 Patient (1,0 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten der Studie TG-MV-006 wurde ein Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen gemessen, welches einem RR von 1,45 (95 % KI: [0,18; 11,76], $p = 0,73$) entspricht. In der Studie TG-MV-007 berichteten 3 Patienten (1,3 %) aus der Ocriplasmingruppe und 1 Patient (1,25 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten von einer Verschlechterung der Sehschärfe von ≥ 6 Zeilen. Das RR für eine solche Verschlechterung der Sehschärfe wurde mit 1,03 (95 % KI: [0,11; 9,83], $p = 0,98$) berechnet. Keiner dieser Gruppenunterschiede war statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-40).

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.

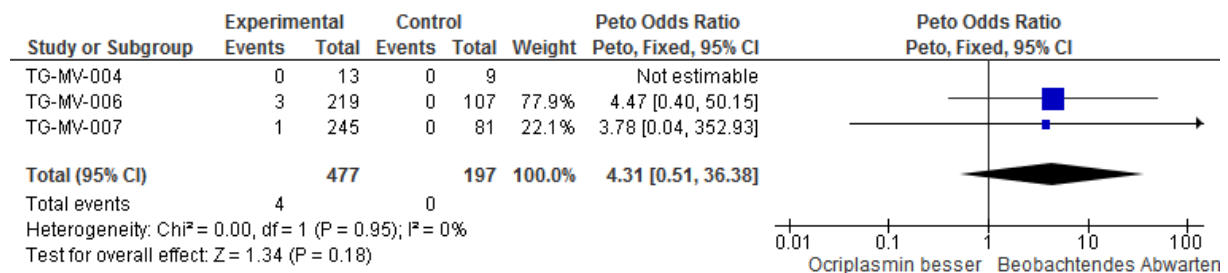


Abbildung 30: Meta-Analyse für „Mortalität“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Mortalität“ wurde eine Peto-OR von 4,31 (95 % KI: [0,51; 36,38]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,18$ berechnet (siehe Abbildung 31). Es besteht kein Hinweis auf relevante Heterogenität.

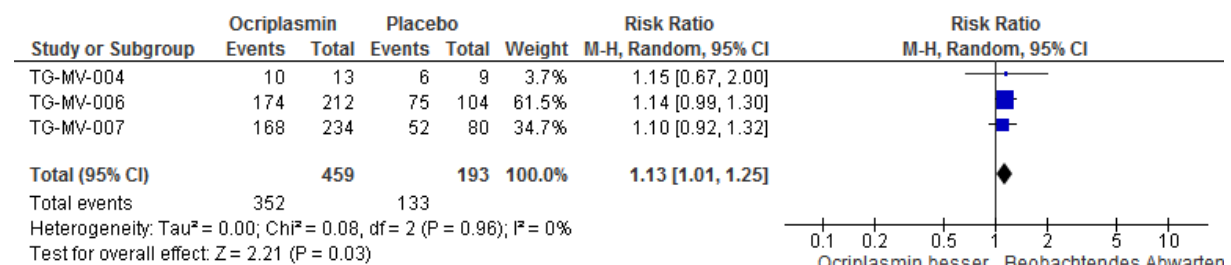


Abbildung 31: Meta-Analyse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ wurde ein RR von 1,13 (95 % KI: [1,01; 1,25]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,03$ berechnet (siehe Abbildung 31). Entsprechend war die Rate unerwünschter Ereignisse in den gepoolten Ocriplasmingruppen der drei Studien signifikant höher als in den Gruppen mit beobachtendem Abwarten. Allerdings sind viele der erfassten unerwünschten Ereignisse nicht schwerwiegend, sondern aufgrund der Wirkungsweise zu erwarten bzw. Teil des Effektes. Insbesondere traten durch den Therapiemechanismus und Erfolg von Ocriplasmin zu erwartende „unerwünschte Ereignisse“ wie fokale Glaskörpertrübungen („Floaters“) und Photopsie (i.e. Wahrnehmung von Lichtblitzen) numerisch um jeweils 9% häufiger auf. (siehe Tabelle 12 in (Thrombogenics, 2012b))

Mit $I^2 = 0\%$ ($p = 0,96$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität (siehe Abbildung 31). Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ miteinander vergleichbar.

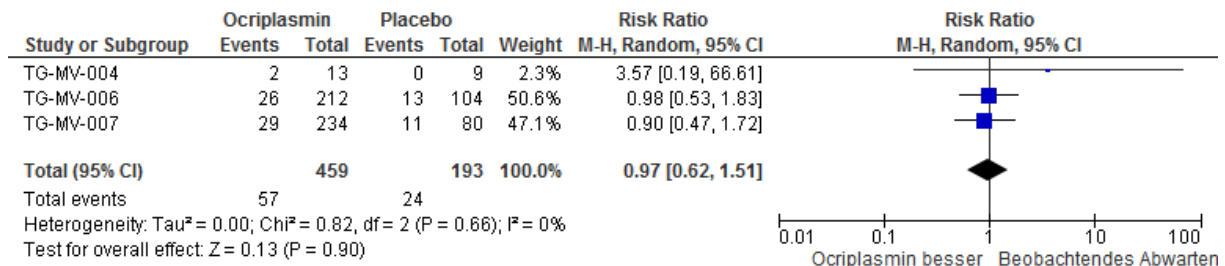


Abbildung 32: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Ocriclasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde ein RR von 0,97 (95 % KI: [0,62; 1,51]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,90$ berechnet (siehe Abbildung 32). Entsprechend bestand für diesen Endpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der drei Studien.

Mit $I^2 = 0\%$ ($p = 0,66$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität (siehe Abbildung 32). Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ miteinander vergleichbar.

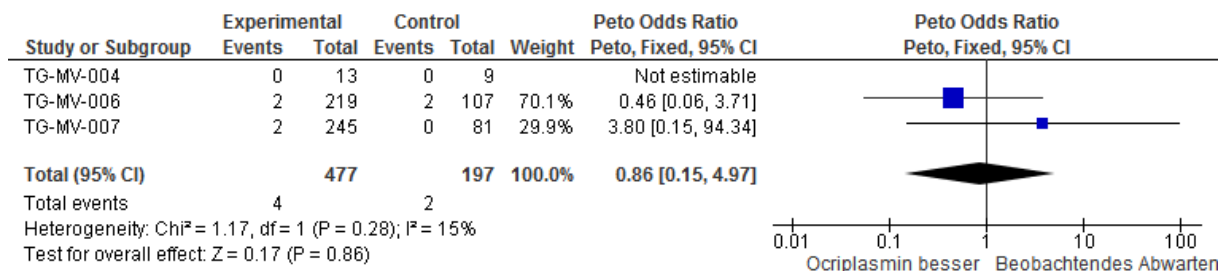


Abbildung 33: Meta-Analyse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschten Ereignisses“ aus RCT; Ocriclasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde eine Peto Odds Ratio von 0,86 (95 % KI: [0,15; 4,97]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,86$ berechnet (siehe Abbildung 33). Entsprechend bestand für diesen Endpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der drei Studien.

Mit $I^2 = 15\%$ ($p = 0,28$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität. Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ miteinander vergleichbar.

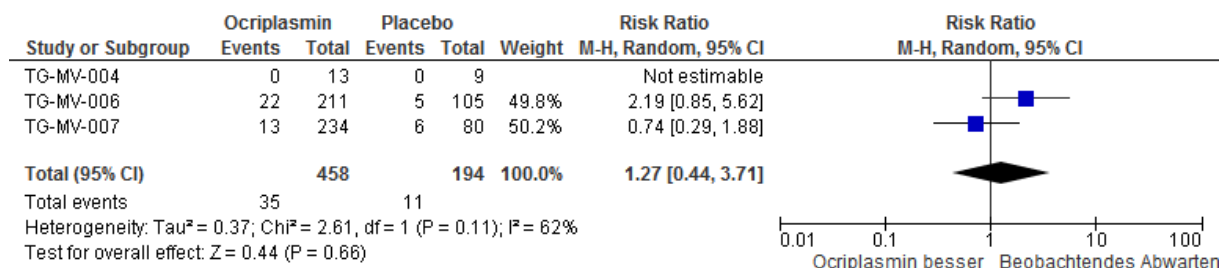


Abbildung 34: Meta-Analyse für „Verlust an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben)“ aus RCT; Ocriclasmin versus beobachtendes Abwarten

Mit $I^2 = 62\%$ ($p = 0,11$) bestand zwischen den drei Studien eine bedeutsame Heterogenität. Daher sind die Studien bezüglich des Endpunkts „Verlust an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben)“ nicht miteinander vergleichbar (siehe Abbildung 34).

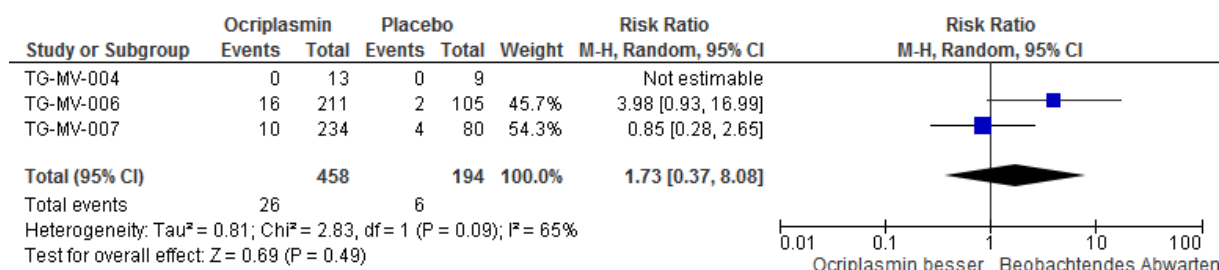


Abbildung 35: Meta-Analyse für „Verlust an Sehschärfe ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben)“ aus RCT; Ocriclasmin versus beobachtendes Abwarten

Mit $I^2 = 65\%$ ($p = 0,09$) liegt zwischen den drei Studien eine bedeutsame Heterogenität vor (siehe Abbildung 35). Die drei Studien unterscheiden sich bezüglich des Endpunkts „Verlust an Sehschärfe ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben)“ signifikant und sind daher diesbezüglich nicht miteinander vergleichbar.

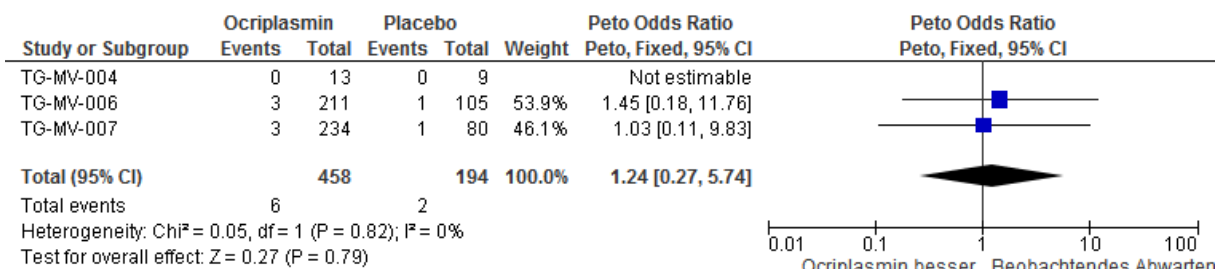


Abbildung 36: Meta-Analyse für „Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)“ aus RCT; Ocriclasmin versus beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)“ wurde eine mittlere Änderung von 1,24 Punkten (95 % KI: [0,27; 5,74]) ermittelt und für den Gesamteffekt ein $p = 0,79$ berechnet (siehe Abbildung 36). Entsprechend bestand für diesen Endpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der drei Studien.

Mit $I^2 = 0\%$ ($p = 0,82$) bestand zwischen den drei Studien keine bedeutsame Heterogenität. Die Studien waren bezüglich des Endpunkts „Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)“ miteinander vergleichbar.

4.3.1.3.7 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.

Im Folgenden werden zuerst die Ergebnisse der post-hoc definierten Subgruppen dargestellt. Es sind – entsprechend den Vorgaben zur Dossiererstellung – für alle drei eingeschlossenen Studien und alle als patientenrelevant identifizierten Endpunkte Subgruppenanalysen hinsichtlich Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere (operationalisiert als Ausgangssehschärfe) durchgeführt worden. Die Post-hoc-Subgruppenanalysen beziehen sich alle auf die Zulassungspopulation. Es werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests angegeben. Die Ergebnisse des Interaktionstests und für das RR wurden mittels Review Manager berechnet (Review Manager (RevMan), Version 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012). Im Falle von Hinweis oder Beleg auf Interaktionen werden die Ergebnisse im Detail dargestellt.

4.3.1.3.7.1 Darstellung der post-hoc definierten Subgruppen

Es wurden Subgruppenanalysen für die Endpunkte

- ≥ 3 Zeilen Visusverbesserung
- ≥ 2 Zeilen Visusverbesserung
- Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie
- Verschluß Makulaloch
- Lösung der VMT (28 Tage)
- Lösung der VMT (6 Monate)
- NEI VFQ-25 Gesamtpunktzahl (Mittelwertdifferenz, MD, engl. *Mean Difference*)
- sämtliche Teilscores des NEI VFQ-25
- Unerwünschte Ereignisse

- Schwere unerwünschte Ereignisse
- ≥ 2 Zeilen Visusverschlechterung
- ≥ 3 Zeilen Visusverschlechterung
- ≥ 6 Zeilen Visusverschlechterung

durchgeführt. Aufgrund geringer Ereigniszahlen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.6) war eine Subgruppenanalyse für die Endpunkte Mortalität und Studienabbruch aufgrund unerwünschten Ereignisses nicht sinnvoll möglich.

Die Studienpopulationen wurden dabei in folgende Subgruppen stratifiziert:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Sehschärfe zu Studienbeginn (BLVA):
 - BLVA < 35 vs. BLVA 35-60 vs. BLVA > 60

Hiermit ergibt sich die folgende Übersicht (Tabelle 4-41 zu Interaktionen:

Tabelle 4-41: Subgruppen mit Hinweisen und Belegen auf eine Interaktion nach Endpunkt

Subgruppen p-Wert des Interaktionstests Endpunkte	Alter (<65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Sehschärfe Baseline (> 60 vs. ≤60 bis >35 vs. ≤ 35)
Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung	0,52	0,39	0,54
Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung	0,51	0,68	0,67
Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie	0,93	0,96	0,09 a
Verschuß eines Makulalochs	0,94	0,23	0,19 a
Lösung der VMT (28 Tage)	0,22	0,89	0,88
Lösung der VMT (6 Monate)	0,37	0,49	0,86
NEI VFQ-25 Summenscore (MD)	0,27	0,70	0,10 a
NEI VFQ-25 Allgemeine Gesundheit	0,58	0,30	0,96
NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen	0,47	0,17 a	0,08 a
NEI VFQ-25 Augenschmerzen	1,00	0,47	0,71
NEI VFQ-25 Nahaktivitäten	0,77	0,28	0,53
NEI VFQ-25 Fernaktivitäten	0,34	0,99	0,46
NEI VFQ-25 Soziales Funktionieren	0,67	0,93	0,35
NEI VFQ-25 Mentale Gesundheit	0,60	0,52	0,69
NEI VFQ-25 Rollenschwierigkeiten	0,18 a	0,57	0,37
NEI VFQ-25 Abhängigkeit von anderen	0,54	0,93	0,29
NEI VFQ-25 Autofahren	0,43	0,73	0,43
NEI VFQ-25 Farbsehen	0,79	0,43	0,91
NEI VFQ-25 Peripheres Sehen	0,06 a	0,98	0,24
Gesamtmortalität ⁺	k.A.*	k.A.*	k.A.*
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,26	0,09 a	0,59
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,78	0,14 a	0,04 b
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ⁺	k.A.*	k.A.*	k.A.*

Verlust an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen	0,87	0,70	0,60
Verlust an Sehschärfe ≥ 3 Zeilen	0,73	0,86	0,78
Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen ⁺	0,46	0,85	0,81
a Hinweis auf Interaktion; b Beleg für Interaktion * Bei geringer Ereigniszahl keine Subgruppenanalyse sinnvoll; ⁺ Peto OR k. A. keine Angaben, MD = Mittelwertdifferenz, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire, VMT = vitreomakuläre Traktion			

Alle Subgruppen mit Hinweis oder Beleg für Interaktion werden im Folgenden im Detail nach Subgruppen dargestellt. Zuerst werden die Subgruppen für Alter dann für Geschlecht dargestellt. Die Subgruppen für die Ausgangssehschärfe werden unabhängig vom Bestehen von Interaktionen in Abschnitt 4.3.1.3.7.3 vollständig dargestellt, um die Abhängigkeit von der Krankheitsschwere detailliert darzustellen. Einschränkend ist festzustellen, dass im Rahmen der vollständigen Darstellung nach Ausgangssehschärfe keine Darstellung der Subskalen des NEI VFQ-25 erfolgt: es besteht nur für eine Subskala („allgemeines Sehvermögen“) ein Hinweis für eine Interaktionen (siehe Tabelle 4-41). Im Interesse der Lesbarkeit des Dossiers wird nur diese dargestellt (siehe Tabelle 4-74).

Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Alter für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Ocriplasmin Mittelwert (SD)				Beobachtendes Abwarten Mittelwert (SD)				MD (95 %-KI)	p-Wert
	N ^a	Ausgangs- wert	Studienende	Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn	N ^a	Baseline	Ende	Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn		
NEI VFQ-25 Rollenschwierigkeiten										
TG-MV-004										
Alter < 65 Jahre	1	100,0	100,0	0 (0,00)	3	95,8 (7,2)	91,7 (7,2)	-4,2 (7,20)	NA	NA
Alter ≥ 65 Jahre	12	70,8 (37,4)	79,2 (33,9)	8,3 (16,30)	6	81,3 (19,0)	83,3 (15,1)	2,1 (33,00)	6,20 [-21,77; 34,17]	0,66
TG-MV-006										
Alter < 65 Jahre	40	74,2 (24,04)	78,4 (25,00)	6,6 (25,47)	20	77,4 (18,71)	78,8 (24,37)	1,3 (22,18)	5,30 [-7,22; 17,82]	0,41
Alter ≥ 65 Jahre	153	70,9 (26,95)	79,8 (25,37)	8,9 (23,50)	77	81,0 (23,33)	83,4 (21,41)	2,9 (22,39)	6,00 [-0,24; 12,24]	0,06
TG-MV-007										
Alter < 65 Jahre	28	68,5 (28,86)	80,4 (22,42)	11,2 (19,35)	15	78,9 (26,50)	75,0 (25,82)	-5,0 (19,93)	16,20 [3,83; 28,57]	0,01
Alter ≥ 65 Jahre	193	68,8 (25,98)	70,4 (27,06)	1,2 (24,11)	58	69,6 (25,86)	72,4 (24,97)	4,1 (24,82)	-2,90 [-10,14; 4,34]	0,43
Meta-Analyse										
Alter < 65Jahre									10,79 [0,11; 21,48]	0,56
Alter ≥ 65 Jahre									2,09 [-4,92; 9,10]	0,18
Interaktionstest										p = 0,18
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, MD = Mean Difference (engl. Mittelwertdifferenz), NA = nicht auswertbar, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire, SD = Standardabweichung. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).										

In der Altersgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre betrug die mittlere Veränderung der Teilscore „Rollenschwierigkeiten“ auf dem NEI VFQ-25 zwischen dem Ausgangswert und dem Wert zu Studienende in der Studie TG-MV-004 und zwischen den Behandlungsarmen 6,20 Punkte (95 % KI: [-21,77; 34,17], $p = 0,66$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Aufgrund des geringen Unterschieds zwischen dem Ausgangswert und dem Wert zu Studienende in der Ocrlasmingruppe konnte diese Berechnung für die Altersgruppe < 65 Jahre dieser Studie nicht durchgeführt werden (siehe Tabelle 4-42).

In der Studie TG-MV-006 betrug die mittlere Veränderung der Teilscore „Rollenschwierigkeiten“ auf dem NEI VFQ-25 zwischen Ausgangswert und Studienende und zwischen den Behandlungsarmen in der Altersgruppe der Patienten < 65 Jahre 5,30 Punkte (95 % KI: [-7,22; 17,82]). In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre wurde eine Mittelwertdifferenz von 6,00 Punkten (95 % KI: [-0,24; 12,24]) ermittelt. Für keine dieser Subgruppen bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,41$ und $p = 0,06$).

Bei den Patienten im Alter von < 65 Jahren der Studie TG-MV-007 betrug die Differenz der Mittelwerte 16,20 Punkte (95 % KI: [3,83; 28,57]). Mit $p = 0,01$ war dieser Unterschied statistisch signifikant, d. h. die Patienten im Alter von < 65 Jahren der Studie TG-MV-007 aus der Ocrlasmingruppe verbesserten sich bezüglich der Teilscore „Rollenschwierigkeiten“ um einen signifikant höhere Punktzahl als die Patienten ohne Behandlung. In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre jedoch -2,90 Punkte (95 % KI: [-10,14; 4,34], $p = 0,43$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant.

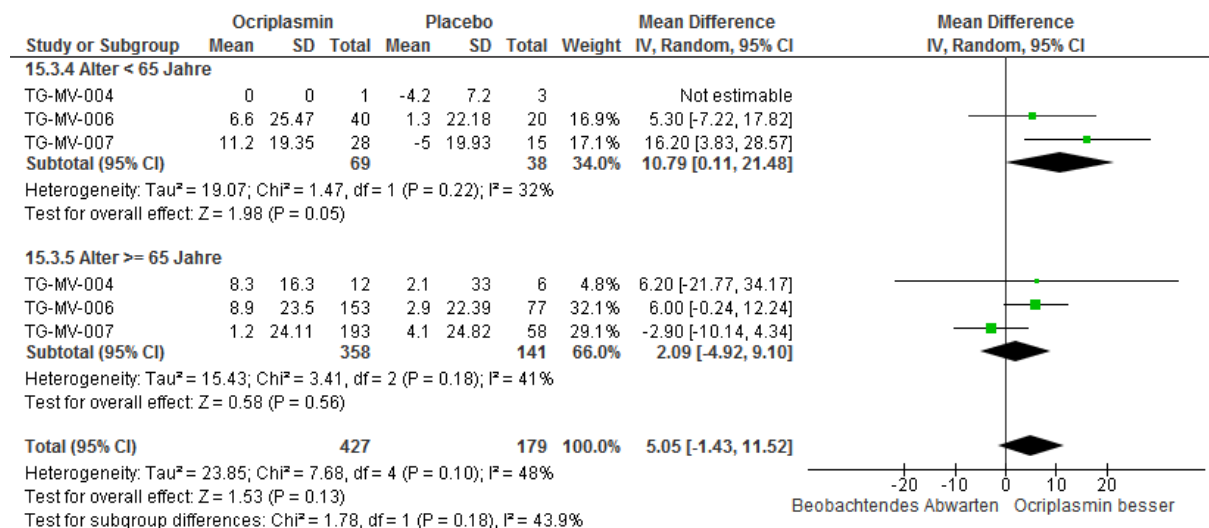


Abbildung 37: Meta-Analyse für Subgruppen der Zulassungspopulation nach Alter für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“, Ocrlasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Alter für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ wurde für die Subgruppe im Alter < 65 Jahre

eine mittlere Veränderung von 10,79 Punkten (95 % KI: [0,11; 21,48]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,05$ berechnet (siehe Abbildung 37). Für die Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahre wurde eine mittlere Veränderung von 2,09 Punkten (95 % KI: [-4,92; 9,10]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,56$ berechnet. Entsprechend bestand zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt bestand aufgrund fehlender Signifikanz in den beiden Subgruppen kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen der Patienten < 65 und ≥ 65 Jahren bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“.

Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Alter für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Peripheres Sehen“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Ocriclasmin Mittelwert (SD)				Beobachtendes Abwarten Mittelwert (SD)				MD (95 %-KI)	p-Wert
	N ^a	Baseline	Ende	absolute Änderung	N ^a	Baseline	Ende	absolute Änderung		
NEI VFQ-25 Peripheres Sehen										
TG-MV-004										
Alter < 65 Jahre	1	75,0	100,00	25,0 (0,0)	3	83,3 (28,9)	100,00 (0,0)	16,7 (28,9)	NA	NA
Alter ≥ 65 Jahre	12	89,6 (24,9)	95,8 (14,4)	6,3 (15,5)	6	95,8 (10,2)	100,0 (0,09)	4,2 (10,2)	2,10 [-9,88; 14,08]	0,73
TG-MV-006										
Alter < 65 Jahre	40	81,7 (26,86)	88,8 (21,89)	9,4 (25,75)	20	92,3 (11,77)	87,5 (19,02)	-6,3 (24,16)	15,70 [2,44; 28,96]	0,02
Alter ≥ 65 Jahre	153	82,7 (22,02)	84,3 (22,86)	1 (20,66)	77	85,8 (21,81)	86,4 (20,90)	0,6 (22,2)	0,40 [-5,54; 6,34]	0,90
TG-MV-007										
Alter < 65 Jahre	28	88,8 (18,40)	90,2 (18,43)	1,8 (19,16)	15	87,5 (15,81)	84,4 (20,16)	-5 (21,55)	6,80 [-6,21; 19,81]	0,31
Alter ≥ 65 Jahre	192	80,0 (24,18)	83,8 (22,49)	4,3 (21,2)	58	84,5 (19,79)	85,8 (21,00)	1,7 (20,34)	2,60 [-3,43; 8,63]	0,40
Meta-Analyse										
Alter < 65 Jahre									11,17 [1,88; 20,45]	0,02
Alter ≥ 65 Jahre									1,55 [-2,44; 5,54]	0,45
Interaktionstest										p = 0,06
a: Anzahl Patienten in der Auswertung										
KI = Konfidenzintervall, MD = Mean Difference (engl. Mittelwertdifferenz), NA = nicht auswertbar, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual										

Function Questionnaire, SD = Standardabweichung.

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).

In der Altersgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre betrug die mittlere Veränderung der Teilscore „Peripheres Sehen“ auf dem NEI VFQ-25 zwischen dem Ausgangswert und dem Wert zu Studienende der Studie TG-MV-004 und zwischen den Behandlungsarmen 2,10 Punkte (95 % KI: [-9,88; 14,08]). Aufgrund des geringen Unterschieds zwischen dem Ausgangswert und dem Wert zu Studienende in der Ocriplasmingruppe konnte diese Berechnung für die Altersgruppe < 65 Jahre dieser Studie nicht durchgeführt werden (siehe Tabelle 4-43).

In der Studie TG-MV-006 betrug die mittlere Veränderung der Teilscore „Peripheres Sehen“ auf dem NEI VFQ-25 zwischen Ausgangswert und Studienende und zwischen den Behandlungsarmen in der Altersgruppe der Patienten < 65 Jahre 15,70 Punkte (95 % KI: [2,44; 28,96]). In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre wurde jedoch nur eine Mittelwertdifferenz von 0,40 Punkten (95 % KI: [-5,54; 6,34]) ermittelt.

Bei den Patienten im Alter von < 65 Jahren der Studie TG-MV-007 betrug die Differenz der Mittelwerte für die Teilscore „Peripheres Sehen“ 6,80 Punkte (95 % KI: [-6,21; 19,81]), in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre wurde eine Mittelwertdifferenz von 2,60 Punkten (95 % KI: [-3,43; 8,63]) ermittelt (siehe Tabelle 4-43).

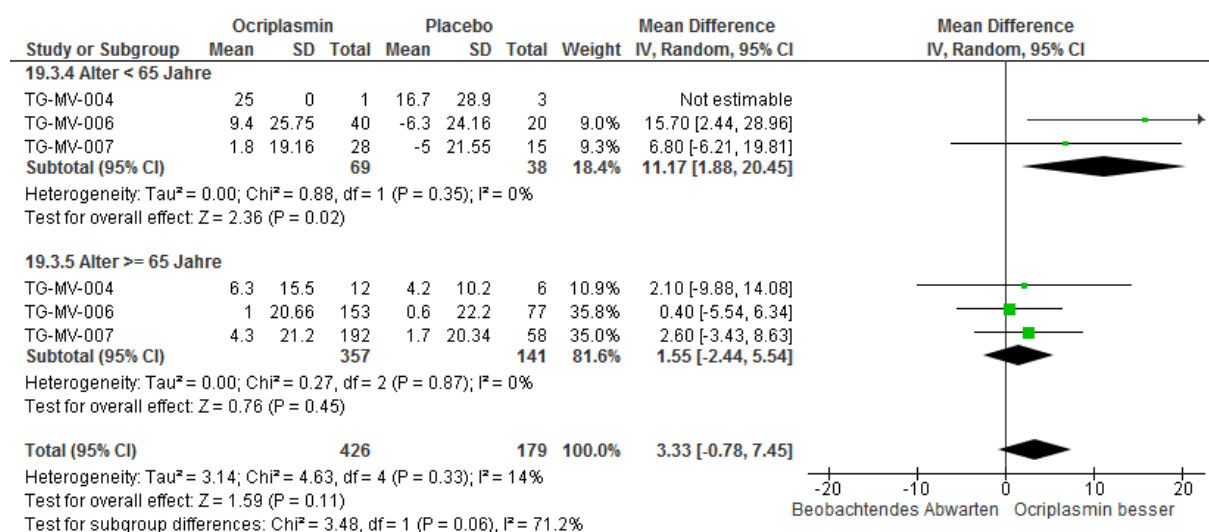


Abbildung 38: Meta-Analyse für Subgruppen der Zulassungspopulation nach Alter für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Peripheres Sehen“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Alter für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Peripheres Sehen“ wurde für die Subgruppe im Alter < 65 Jahre eine mittlere Veränderung von 11,17 Punkten (95 % KI: [1,88; 20,45]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,02$ berechnet (siehe Abbildung 38). Entsprechend bestand bei Patienten im Alter < 65 Jahre unter Behandlung mit Ocriclasmin eine signifikant größere Verbesserung der Teilscore „Peripheres Sehen“ auf dem NEI VFQ-25 als bei den Patienten ohne Behandlung (beobachtendes Abwarten).

Für die Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahre wurde eine mittlere Veränderung von 1,55 Punkten (95 % KI: [-2,44; 5,54] ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,45$ berechnet. Entsprechend bestand zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied.

Insgesamt bestand ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen der Patienten < 65 und ≥ 65 Jahren bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Peripheres Sehen“ (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Ocriplasmin Mittelwert (SD)				Beobachtendes Abwarten Mittelwert (SD)				MD (95 %-KI)	p-Wert
	N ^a	Baseline	Ende	absolute Änderung	N ^a	Baseline	Ende	absolute Änderung		
NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen										
TG-MV-004										
Männlich	5	52,0 (26,8)	60,0 (28,3)	8,0 (17,90)	6	70,0 (11,0)	56,7 (15,1)	-13,3 (16,30)	21,30 [0,90; 41,70]	0,04
Weiblich	7	65,7 (9,8)	70,0 (10,7)	2,9 (13,8)	3	66,7 (11,5)	66,7 (11,5)	0 (0,00)	NA	NA
TG-MV-006										
Männlich	63	59,7 (18,18)	67,3 (18,07)	7,3 (15,37)	45	67,7 (13,55)	68,4 (13,81)	1,3 (15,61)	6,00 [0,07; 11,93]	0,05
Weiblich	130	65,0 (16,47)	71,1 (14,71)	6,9 (16,28)	52	67,6 (16,68)	69,6 (16,56)	2,7 (19,01)	4,20 [-1,68; 10,08]	0,16
TG-MV-007										
Männlich	74	61,8 (16,07)	67,3 (16,41)	5,4 (15,28)	24	66,4 (14,97)	65,8 (13,81)	-0,8 (12,48)	6,20 [0,11; 12,29]	0,05
Weiblich	148	61,7 (16,64)	67,0 (16,10)	5,3 (16,56)	49	60,7 (14,52)	64,0 (18,07)	3,3 (13,75)	2,0 [-2,68; 6,68]	0,40
Meta-Analyse										
Männlich									6,75 [2,51; 10,99]	0,002
Weiblich									2,85 [-0,81; 6,52]	0,13
Interaktionstest										p = 0,17
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, MD = Mean Difference (engl. Mittelwertdifferenz), NA = nicht auswertbar, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire, SD = Standardabweichung. Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).										

Unter den männlichen Patienten betrug die mittlere Veränderung des Teilscore „Allgemeines Sehvermögen“ auf dem NEI VFQ-25 zwischen dem Ausgangswert und dem Wert zu Studienende in der Studie TG-MV-004 und zwischen den Behandlungsarmen 21,30 Punkte (95 % KI: [-0,90; 41,70], $p = 0,04$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant, d. h. die mit Ocriplasmin behandelten männlichen Patienten verbesserten sich bezüglich der Teilscore „Allgemeines Sehvermögen“ um eine statistisch signifikant höhere Punktzahl als die nicht behandelten männlichen Patienten. Die Mittelwertdifferenz unter den weiblichen Patienten war für diese Studie nicht auswertbar (siehe Tabelle 4-44).

In der Studie TG-MV-006 betrug die mittlere Veränderung der Teilscore „Allgemeines Sehvermögen“ auf dem NEI-VFQ-25 zwischen Ausgangswert und Studienende und zwischen den Behandlungsarmen der männlichen Patienten 6,00 Punkte (95 % KI: [0,07; 11,93], $p = 0,05$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant, d. h. die mit Ocriplasmin behandelten männlichen Patienten verbesserten sich bezüglich der Teilscore „Allgemeines Sehvermögen“ um eine statistisch signifikant höhere Punktzahl als die nicht behandelten männlichen Patienten. Bei den weiblichen Patienten wurde eine Mittelwertdifferenz von 6,20 Punkten (95 % KI: [0,11; 12,29], $p = 0,16$) ermittelt. Zwischen den Behandlungsarmen der weiblichen Patienten dieser Studie bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei den männlichen Patienten der Studie TG-MV-007 betrug die Differenz der Mittelwerte 4,20 Punkte (95 % KI: [-1,68; 10,08], $p = 0,05$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant, d. h. die mit Ocriplasmin behandelten männlichen Patienten verbesserten sich bezüglich der Teilscore „Allgemeines Sehvermögen“ um eine statistisch signifikant höhere Punktzahl als die nicht behandelten männlichen Patienten. Bei den weiblichen Patienten wurde eine Mittelwertdifferenz von 2,00 Punkte berechnet (95 % KI: [-0,81; 6,52], $p = 0,40$). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

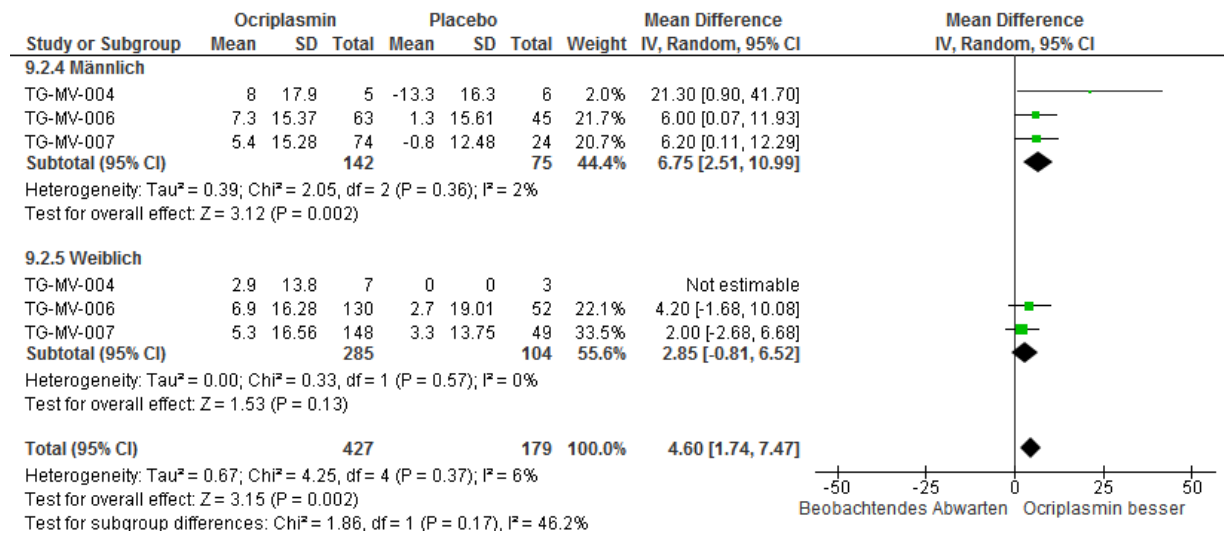


Abbildung 39: Meta-Analyse für Subgruppen der Zulassungspopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ wurde für die männlichen Patienten eine mittlere Veränderung von 6,75 Punkten (95 % KI: [2,51; 10,99]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,002$ berechnet (siehe Abbildung 37). Entsprechend bestand bei männlichen Patienten unter Behandlung mit Ocriplasmin eine statistisch signifikant größere Verbesserung der Teilscore „Allgemeines Sehvermögen“ auf dem NEI VFQ-25 als bei den Patienten ohne Behandlung (beobachtendes Abwarten).

Für die Subgruppe der weiblichen Patienten wurde eine mittlere Veränderung von 2,85 Punkten (95 % KI: [-0,81; 6,52]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,13$ berechnet. Entsprechend bestand zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied.

Insgesamt bestand ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Geschlechtern bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ (siehe Abschnitt 4.2.5.5), wobei für Männer ein größerer Effekt beobachtet wurde. Die Effektrichtung zwischen Männern und Frauen war gleichgerichtet.

Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nach Geschlecht					
TG-MV-004					
Männlich	5	3 (60,0)	6	5 (83,3)	0,72 [0,32; 1,60]
Weiblich	8	7 (87,5)	3	1 (33,3)	2,63 [0,52; 13,29]
TG-MV-006					
Männlich	70	51 (72,9)	47	36 (76,6)	0,95 [0,77; 1,18]
Weiblich	142	123 (86,6)	57	39 (68,4)	1,27 [1,05; 1,53]
TG-MV-007					
Männlich	79	57 (72,2)	25	16 (64,0)	1,13 [0,82; 1,56]
Weiblich	155	111 (71,6)	55	36 (65,5)	1,09 [0,88; 1,36]
Meta-Analyse					
Männlich					0,99 [0,83; 1,17] p = 0,87
Weiblich					1,20 [1,04; 1,38] p = 0,01
Interaktionstest					p = 0,09
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

In der Studie TG-MV-004 bestanden bei 3 der männlichen Patienten (60,0 %) aus der Ocriplasmingruppe und 5 männliche Patienten (83,3 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten unerwünschte Ereignisse (siehe Tabelle 4-45). Das RR für das Auftreten eines UE betrug für diese Subgruppe 0,72 (95 % KI: [0,32; 1,60]). In der Ocriplasmingruppe dieser Studie erlitten 7 Patientinnen (87,5 %) ein UE, jedoch nur 1 Patientin (33,3 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten. Für die weiblichen Patienten wurde ein RR für das Auftreten eines UE von 2,63 (95 % KI: [0,52; 13,29]) berechnet.

Die männlichen Patienten in der Studie TG-MV-006 aus der Ocriplasmingruppe berichteten in 51 Fällen (72,9 %) von einem UE, in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten in 36 Fällen (76,6 %). Das RR für das Auftreten eines UE betrug in dieser Subgruppe 0,95 (95 % KI: [0,77; 1,18]). Unter den weiblichen Patienten wurde bei 123 Patientinnen (86,6 %) aus der Ocriplasmingruppe und bei 39 Patientinnen (68,4 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten ein UE dokumentiert. Das RR für die weiblichen Patienten wurde mit 1,27 (95 % KI: [1,05; 1,53]) berechnet.

In der Studie TG-MV-007 betrug die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter den Männern aus der Ocriplasmingruppe 72,2 % (57 Patienten) und in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten 64,0 % (16 Patienten). Das RR belief sich auf 1,13 (95 % KI: [0,82; 1,56]). 111 weibliche Patienten (71,6 %) berichteten in der Ocriplasmingruppe von einem UE, in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten 36 Patienten (65,5 %). Für die weiblichen Patienten wurde ein RR von 1,09 (95 % KI: [0,88; 1,36]) berechnet.

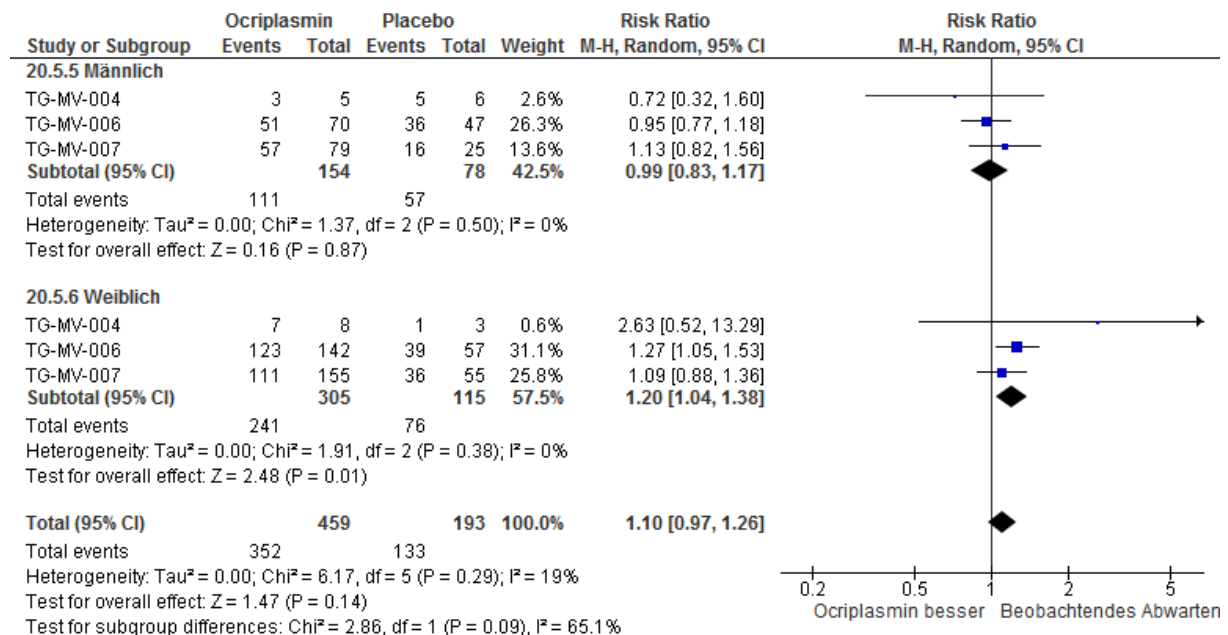


Abbildung 40: Meta-Analyse für Subgruppen der Zulassungspopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ wurde für männliche Patienten ein RR von 0,99 (95 % KI: [0,83; 1,17]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,87$ berechnet (siehe Abbildung 40). Entsprechend bestand zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Subgruppe der weiblichen Patienten wurde ein RR von 1,20 (95 % KI: [1,04; 1,38]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,01$ berechnet. Entsprechend traten bei weiblichen Patienten unter Behandlung mit Ocriclasmin signifikant öfter unerwünschte Ereignisse auf als bei den weiblichen Patienten ohne Behandlung (beobachtendes Abwarten).

Insgesamt bestand ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den männlichen und weiblichen Patienten bezüglich des Endpunkts „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ (siehe Abschnitt 4.2.5.5), wobei bei Frauen häufiger unter Ocriclasmin unerwünschte Ereignisse beobachtet wurden. Hierfür ist keine klinische Erklärung bekannt. Eine mögliche Erklärung ist die Tatsache, dass die Erkrankung VMT bei Frauen häufiger auftritt als bei Männern und

diese Subgruppe in den Studien stärker repräsentiert wird. Eine klinische Relevanz dieses Effekts ist nicht bekannt. (Stalmans et al., 2012a)

Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
TG-MV-004					
Männlich	5	0 (0,0)	6	0 (0,0)	NA
Weiblich	8	2 (25,0)	3	0 (0,0)	2,22 [0,14; 36,49]
TG-MV-006					
Männlich	70	4 (5,7)	47	6 (12,8)	0,45 [0,13; 1,50]
Weiblich	142	22 (15,5)	57	7 (12,3)	1,26 [0,57; 2,79]
TG-MV-007					
Männlich	79	6 (7,6)	25	3 (12,0)	0,63 [0,17; 2,35]
Weiblich	155	23 (14,8)	55	8 (14,5)	1,02 [0,49; 2,15]
Meta-Analyse					
Männlich					0,52 [0,22; 1,28] p = 0,16
Weiblich					1,15 [0,68; 1,97] p = 0,60
Interaktionstest					p = 0,14
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

In der Studie TG-MV-004 berichtete keiner der männlichen Patienten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, daher war das RR für diese Subgruppe nicht auswertbar (siehe Tabelle 4-46). In der Ocriplasmingruppe dieser Studie berichteten lediglich 2 weibliche Patienten (25,0 %) über ein SUE. Dies entspricht einem RR für das Auftreten eines SUE von 2,22 (95 % KI: [0,14; 36,49]) für die weiblichen Patienten.

Die männlichen Patienten in der Studie TG-MV-006 aus der Ocriplasmingruppe berichteten in 4 Fällen (5,7 %) von einem SUE, in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten in 6 Fällen (12,8 %). Das RR für das Auftreten eines UE betrug in dieser Subgruppe 0,45 (95 % KI: [0,13; 1,50]). Unter den weiblichen Patienten wurde bei 22 Patienten (15,5 %) aus der Ocriplasmingruppe und bei 7 Patienten (12,3 %) aus der Gruppe mit beobachtendem

Abwarten ein SUE dokumentiert. Das RR für die weiblichen Patienten wurde mit 1,26 (95 % KI: [0,57; 2,79]) berechnet.

In der Studie TG-MV-007 betrug die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter den männlichen Patienten aus der Ocriplasmingruppe 7,6 % (6 Patienten) und in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten 12,0 % (3 Patienten). Das RR belief sich auf 0,63 (95 % KI: [0,17; 2,35]). 23 weibliche Patienten (14,8 %) berichteten in der Ocriplasmingruppe von einem SUE, in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten 8 Patienten (14,5 %). Für die weiblichen Patienten wurde ein RR von 1,02 (95 % KI: [0,49; 2,15]) berechnet.

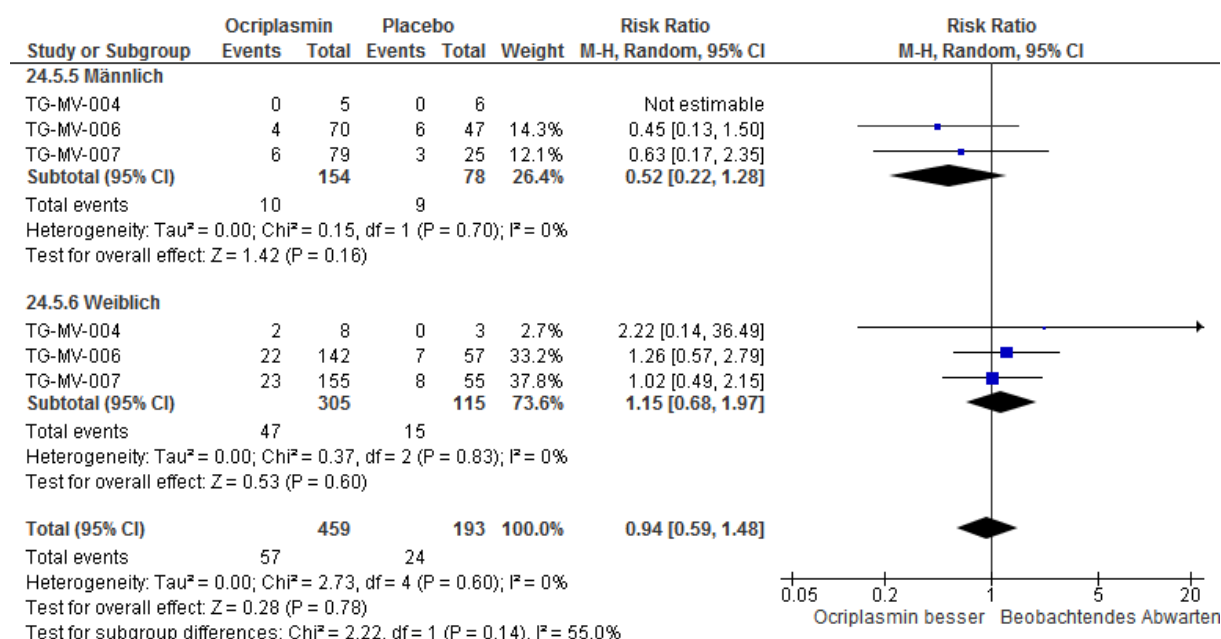


Abbildung 41: Meta-Analyse für Subgruppen der Zulassungspopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde für männlichen Patienten ein RR von 0,52 (95 % KI: [0,22; 1,28]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,16$ berechnet (siehe Abbildung 41). Entsprechend bestand zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Subgruppe der weiblichen Patienten wurde ein RR von 1,15 (95 % KI: [0,68; 1,97]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,60$ berechnet. Entsprechend bestand auch zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied.

Insgesamt bestand aufgrund Interaktionstest ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den männlichen und weiblichen Patienten bezüglich des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Keine der einzelnen Subgruppen zeigte jedoch einen statistisch signifikanten Effekt.

4.3.1.3.7.2 Darstellung der prädefinierten Subgruppen

In den Phase-III-Studien wurden prädefinierte Subgruppenanalysen durchgeführt. Im Folgenden werden die Ergebnisse für alle prädefinierten Subgruppen für den primären Wirksamkeitsendpunkt dargestellt (entnommen aus insbesondere Abschnitt 11.4.2.8.1 und 11.4.5. der Clinical Study Reports. (Thrombogenics, 2011b, Thrombogenics, 2011c). Die prädefinierten Subgruppenanalysen beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation, während sich die in Abschnitt 4.3.1.3.7.1 und 4.3.1.3.7.3 dargestellten post-hoc-Subgruppenanalysen auf die Zulassungspopulation beziehen.

Im Folgenden werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests der prädefinierten Subgruppenanalysen gemäß Studienbericht für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Lösung der VMT an Tag 28“ angegeben. Die Ergebnisse der Interaktionstests sowie das relative Risiko wurden manuell mittels Review Manager Software berechnet (Review Manager (RevMan), Version 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012), da im Studienbericht und den dort zugrundeliegenden Ergebnistabellen keine Interaktionstests berichtet werden.

Anmerkung: Wie bereits bei den Methoden ausgeführt, sind alle Subgruppenanalysen für die Phase-II-Studie TG-MV-004 explizit explorativ. Daher wird auf eine Darstellung verzichtet.

Im Folgenden erfolgt, wie im statistischen Analyseplan sowie in den Studienberichten definiert die Darstellung aller prädefinierten Subgruppenanalysen. Dabei werden zunächst prädefinierte sowie weitere Subgruppenanalysen (gesondert gekennzeichnet) für den primären Studienendpunkt vollständig dargestellt. Anschliessend wird die gemäß statistischem Analyseplan prädefinierte Subgruppe „Makulaloch bei Studienbeginn“ für alle patientenrelevanten Endpunkte erörtert. Abschließend wird die gemäß Studienbericht für den patientenrelevanten Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“ durchgeführte Subgruppenanalyse für die vorliegenden, fakultativen Subgruppen dargestellt.

Weitere, ergänzende Metaanalysen für die gemäß statistischem Analyseplan und Studienbericht fakultativ möglichen Subgruppen, für die Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten vorlagen, sind aus Vollständigkeitsgründen in Modul 5 beigelegt.

Prädefinierte Subgruppenanalysen (Studienpopulation) für den Endpunkt „Lösung der VMT“:

Tabelle 4-47: Prädefinierte Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“ zur Studienpopulation für TG-MV-006, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten	Interaktionstest
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	p-Wert, I ²
Lösung der VMT (28 Tage)						
Alter						
Alter ≥ 65 Jahre	171	35 (20,5)	81	6 (7,4)	2,76 [1,21; 6,30] p = 0,02	p = 0,40; I ² = 0 %
Alter < 65 Jahre	48	26 (54,2)	26	8 (30,8)	1,76 [0,94; 3,31] p = 0,08	
Geschlecht						
Männlich	71	13 (18,3)	48	2 (4,2)	4,39 [1,04; 18,60] p = 0,04	p = 0,20; I ² = 39 %
Weiblich	148	48 (32,4)	59	12 (20,3)	1,59 [0,91; 2,78] p = 0,10	
ERM Status bei Studienbeginn						
ERM vorhanden	86	6 (7,0)	35	0 (0,0)	5,38 [0,31; 93,01] p = 0,25	p = 0,52; I ² = 0 %
Keine ERM vorhanden	128	52 (40,6)	72	14 (19,4)	2,09 [1,25; 3,50] p = 0,005	
Durchgreifendes Makulaloch bei Studienbeginn						
FTMH vorhanden	57	27 (47,4)	32	9 (28,1)	1,68 [0,91; 3,12] p = 0,10	p = 0,26; I ² = 21 %
Kein FTMH vorhanden	162	34 (21,0)	75	5 (6,7)	3,15 [1,28; 7,73] p = 0,01	
Linsenstatus bei Studienbeginn *						
Phak (natürliche Linse)	128	47 (36,7)	78	12 (15,4)	2,39 [1,35; 4,21] p = 0,003	p = 0,93; I ² = 0 %
Pseudophak (Kunstlinse)	91	14 (15,4)	29	2 (6,9)	2,23 [0,54; 9,24] p = 0,27	
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie *						

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten	Interaktionstest
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	p-Wert, I ²
Erwartet	174	50 (28,7)	85	10 (11,8)	2,44 [1,30; 4,57] p = 0,005	p = 0,28; I ² = 14 %
Nicht erwartet	44	10 (22,7)	22	4 (18,2)	1,25 [0,44; 3,54] p = 0,67	
VMT Umfang						p = 0,66; I ² = 0 %
>1500 micron	47	4 (8,5)	19	0 (0,0)	3,75 [0,21; 66,46] p = 0,37	
≤1500 micron	145	53 (36,6)	74	14 (18,9)	1,93 [1,15; 3,24] p = 0,01	
ERM Status und VMT Umfang						p = 0,72; I ² = 0 %
ERM mit VMT > 1500 micron	30	0 (0,0)	12	0 (0,0)	NA	
ERM mit VMT ≤1500 micron	40	5 (12,5)	15	0 (0,0)	4,29 [0,25; 73,24] p = 0,31	
Keine ERM mit VMT > 1500 micron	15	4 (26,7)	7	0 (0,0)	4,50 [0,27; 73,69] p = 0,29	
Keine ERM mit VMT ≤1500 micron	103	46 (44,7)	59	14 (23,7)	1,88 [1,14; 3,12] p = 0,01	
ERM-Status am Ort der VMT bei Studienbeginn						p = 0,62; I ² = 0 %
ERM vorhanden	65	5 (7,7)	25	0 (0,0)	4,33 [0,25; 75,61] p = 0,31	
Keine ERM vorhanden	21	1 (4,8)	10	0 (0,0)	1,50 [0,07; 33,89] p = 0,80	
Ausgangs- Sehschärfe						p=0,97; I ² = 0%
≤65 Buchstaben	104	35 (33,7)	50	8 (16,0)	2,10 [1,05; 4,19] p=0,03	
> 65 Buchstaben	115	26 (22,6)	57	6 (10,5)	2,15 [0,94; 4,92] p=0,07	
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten	Interaktionstest
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	p-Wert, I ²
ERM = Epiretinale Membran, FTMH = Full thickness macular hole (durchgreifendes Makulaloch), KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, VMT = Vitreomakuläre Traktion * im Studienbericht dargestellte Subgruppenanalyse, die aber gemäß statistischem Analyseplan <u>nicht</u> präspezifiziert ist Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).						

Die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation bezüglich des primären Endpunkts „Lösung der VMT (28 Tage)“ wurde nach den Subgruppen Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich), ERM-Status bei Studienbeginn (ERM vorhanden vs. keine ERM vorhanden), Vorliegen eines durchgreifenden Makulalochs zu Studienbeginn (FTMH vorhanden vs. kein FTMH vorhanden), Linsenstatus bei Studienbeginn (Phak [natürliche Linse] vs. Pseudophak [Kunstlinse]), erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie (erwartet vs. nicht erwartet), Umfang der VMT (> 1.500 µm vs. ≤ 1.500 µm), kombinierter ERM-Status und Umfang der VMT (ERM mit VMT > 1.500 µm vs. ERM mit VMT ≤ 1.500 µm vs. keine ERM mit VMT > 1.500 µm vs. keine ERM mit VMT ≤ 1.500 µm), ERM-Status am Ort der VMT zu Studienbeginn (ERM vorhanden vs. keine ERM vorhanden) sowie nach der Sehschärfe zu Studienbeginn (≤ 65 Buchstaben vs. > 65 Buchstaben) stratifiziert.

Es bestand lediglich für die Subgruppe Geschlecht in der Studie TG-MV-006 ein Hinweis auf eine Interaktion (p=0,20; I²=39%). Bei 13 männlichen Patienten (18,3 %) aus der Ocriplasmingruppe und bei 2 männlichen Patienten (4,2 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten wurde die Lösung der VMT nach 28 Tagen nachgewiesen. Das entsprechende RR betrug 4,39 (95 % KI: [1,04; 18,60], p = 0,04). Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant, d. h. unter den männlichen Patienten wurde bei den mit Ocriplasmin behandelten signifikant häufiger die Lösung der VMT nach 28 Tagen festgestellt als bei den unbehandelten Patienten (beobachtendes Abwarten). Unter den weiblichen Patientinnen wurde bei 48 Patientinnen (32,4 %) aus der Ocriplasmingruppe sowie bei 12 Patientinnen (20,3 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten die Lösung der VMT nach 28 Tagen bestätigt. Dies entspricht einem RR von 1,59 (95 % KI: [0,91; 2,78], p = 0,10). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Der Effektschätzer für die Subgruppen der männlichen und weiblichen Patienten bezüglich der „Lösung der VMT (28 Tage)“ ist gleichsinnig. Zudem besteht in der Zulassungspopulation in der Meta-Analyse für diesen Endpunkt keine relevante Heterogenität (siehe Abschnitt 4.3.1.3.7.1).

Tabelle 4-48: Prädefinierte Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“ zur Studienpopulation für TG-MV-007, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten	Interaktionstest
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	p-Wert, I ²
Lösung der VMT (Tag 28)						
Alter						
Alter ≥ 65 Jahre	213	50 (23,5)	64	3 (4,7)	5,01 [1,62; 15,52] p = 0,005	p = 0,62; I ² = 0 %
Alter < 65 Jahre	32	12 (54,2)	17	2 (11,8)	3,19 [0,80; 12,63] p = 0,10	
Geschlecht						
Männlich	79	15 (19,0)	25	2 (8,0)	2,37 [0,58; 9,67] p = 0,23	p = 0,38; I ² = 0 %
Weiblich	166	47 (28,3)	56	3 (5,4)	5,29 [1,71; 16,31] p = 0,004	
ERM Status bei Studienbeginn						
ERM vorhanden	98	10 (10,2)	33	1 (3,0)	3,37 [0,45; 25,32] p = 0,24	p = 0,69; I ² = 0 %
Keine ERM vorhanden	142	49 (34,5)	47	3 (6,4)	5,41 [1,77; 16,54] p = 0,003	
Durchgreifendes Makulaloch bei Studienbeginn						
FTMH vorhanden	49	26 (53,1)	15	3 (20,0)	2,65 [0,93; 7,55] p = 0,07	p = 0,35; I ² = 0 %
Kein FTMH vorhanden	196	36 (18,4)	66	2 (3,0)	6,06 [1,50; 24,49] p = 0,01	
Linsenstatus bei Studienbeginn *						
Phak (natürliche Linse)	164	53 (32,3)	57	5 (8,8)	3,68 [1,55; 8,76] p = 0,003	p = 0,76; I ² = 0 %
Pseudophak (Kunstlinse)	81	9 (11,1)	24	0 (0,0)	5,79 [0,35; 96,06] p = 0,22	
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie *						

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten	Interaktionstest
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	p-Wert, I ²
Erwartet	222	57 (25,7)	67	4 (6,0)	4,30 [1,62; 11,42] p = 0,003	p = 0,76; I ² = 0 %
Nicht erwartet	23	5 (21,7)	14	1 (7,1)	3,04 [0,40; 23,44] p = 0,29	
VMT Umfang						p = 0,67; I ² = 0 %
> 1500 micron	55	2 (3,6)	22	0 (0,0)	2,05 [0,10; 41,14] p = 0,64	
≤ 1500 micron	169	56 (33,1)	49	4 (8,2)	4,06 [1,55; 10,64] p = 0,004	
ERM Status und VMT Umfang						p = 0,54; I ² = 0 %
ERM mit VMT > 1500 micron	41	2 (4,9)	14	0 (0,0)	1,79 [0,09; 35,11] p = 0,70	
ERM mit VMT ≤1500 micron	47	7 (14,9)	14	1 (7,1)	2,09 [0,28; 15,54] p = 0,47	
Keine ERM mit VMT > 1500 micron	14	0 (0,0)	8	0 (0,0)	NA	
Keine ERM mit VMT ≤ 1500 micron	117	46 (39,3)	34	2 (5,9)	6,68 [1,71; 26,13] p = 0,006	
ERM-Status am Ort der VMT bei Studienbeginn						p = 0,70; I ² = 0 %
ERM vorhanden	78	8 (10,3)	28	1 (3,6)	2,87 [0,38; 21,94] p = 0,31	
Keine ERM vorhanden	20	2 (10,0)	5	0 (0,0)	1,43 [0,08; 25,90] p = 0,81	
Ausgangs- Sehschärfe						p=0,39; I ² = 0%
≤65 Buchstaben	110	36 (32,7)	37	2 (5,4)	6,05 [1,53; 23,93] p=0,01	
> 65 Buchstaben	135	26 (19,3)	43	3 (7,0)	2,76 [0,88; 8,67] p=0,08	
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall						

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten	Interaktionstest
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	p-Wert, I ²

ERM = Epiretinale Membran, FTMH = Full thickness macular hole (durchgreifendes Makulaloch), KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, VMT = Vitreomakuläre Traktion

* im Studienbericht dargestellte Subgruppenanalyse, die aber gemäß statistischem Analyseplan nicht präspezifiziert ist

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).

Die Auswertung und Darstellung der Subgruppen von Patienten mit Makulaloch nach deren Größe erfolgte in den Studienberichten nicht für den primären Endpunkt „Lösung der VMT“, sondern für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, weshalb aufgrund fehlender Daten im Dossier keine Darstellung erfolgt.

In den Subgruppenanalysen der Studie TG-MV-007 mit Endpunkt „Lösung der VMT“ bestanden keine Hinweise oder Belege auf Interaktionen zwischen den Subgruppen.

Es folgen die Meta-Analysen der beiden Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 für die prädefinierten Subgruppen bzw. die im Studienbericht dargestellten, ergänzenden Subgruppen für den primären Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“:

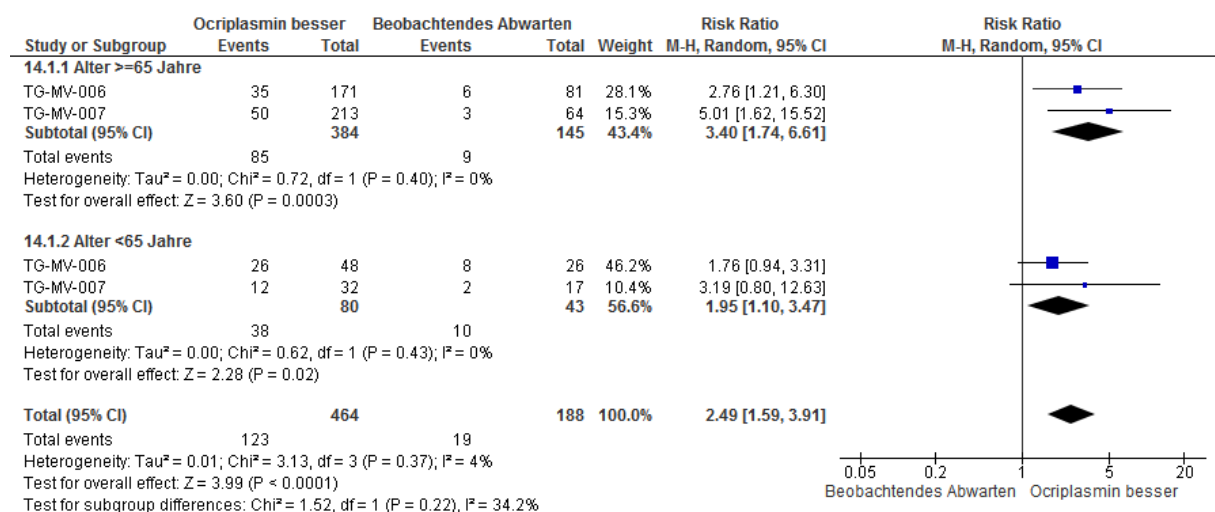


Abbildung 42: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Alter für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Alter für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“ bestand keine bedeutsame Heterogenität.

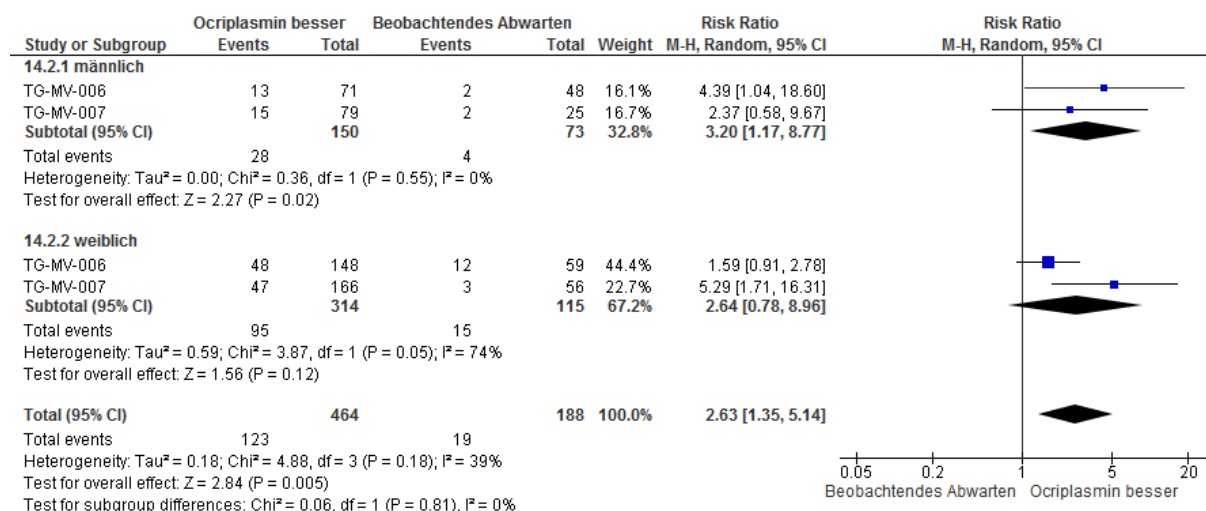


Abbildung 43: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“ bestand zwischen den Subgruppen der Patienten nach Geschlecht kein Hinweis auf Heterogenität.

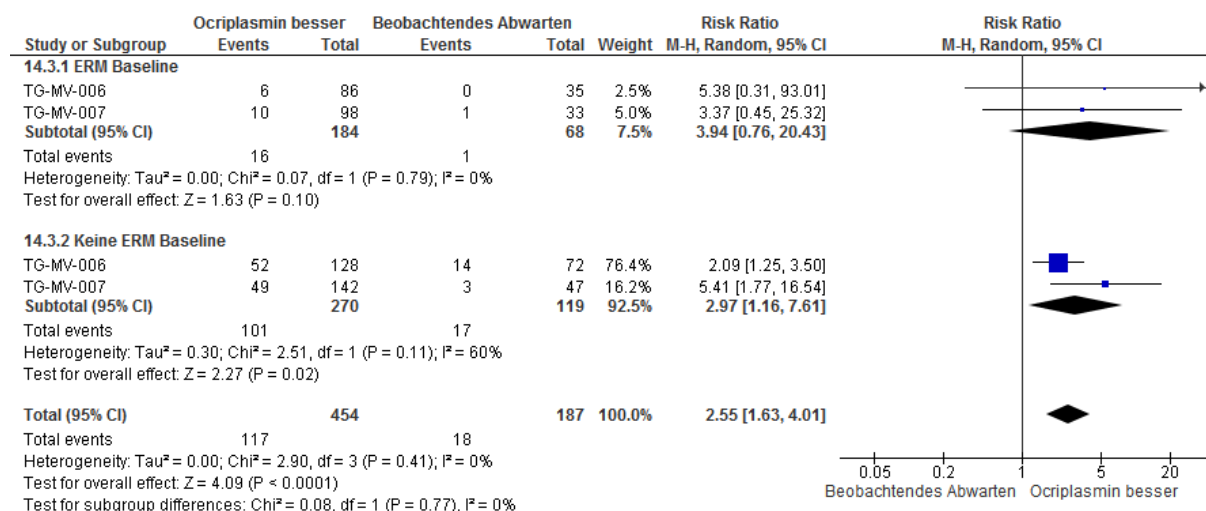


Abbildung 44: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach ERM-Status zu Studienbeginn für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach ERM-Status für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“ bestand kein Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität.

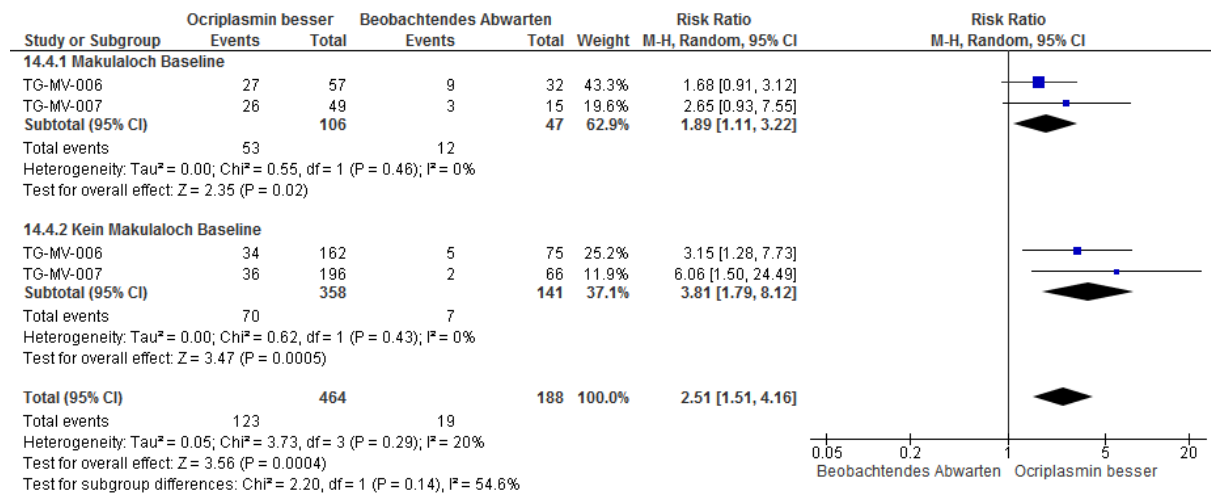


Abbildung 45: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Vorliegen eines durchgreifenden Makulalochs (FTMH) zu Studienbeginn für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Vorliegen eines FTMH zu Studienbeginn für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“ wurde für die Subgruppe der Patienten mit FTMH zu Studienbeginn ein RR von 1,89 (95 % KI: [1,11; 3,22]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,02$ berechnet (siehe Abbildung 45). Entsprechend bestand zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied: Unter den Patienten mit FTMH zu Studienbeginn verfügten die mit Ocriplasmin behandelten über einen signifikant größeren Patientenanteil mit einer Lösung der VMT nach 28 Tagen als die Patienten ohne Behandlung (beobachtendes Abwarten).

Für die Patienten ohne FTMH zu Studienbeginn wurde ein RR von 3,81 (95 % KI: [1,79; 8,12]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,0005$ berechnet. Entsprechend bestand auch zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied: Unter den Patienten ohne FTMH zu Studienbeginn verfügten die mit Ocriplasmin behandelten über einen signifikant größeren Patientenanteil mit einer Lösung der VMT nach 28 Tagen als die Patienten ohne Behandlung (beobachtendes Abwarten).

Insgesamt wurde in der Meta-Analyse über die beiden Subgruppen ein RR von 2,51 (95 % KI: [1,51; 4,16]) ermittelt und für den Interaktionstest ein $p = 0,14$ berechnet. Damit bestand ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen der Patienten nach Vorliegen eines durchgreifenden Makulalochs zu Studienbeginn bezüglich des Endpunkts „Lösung der VMT (28 Tage)“ (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Die Effekte in beiden Subgruppen

sind jedoch gleichsinnig und beide signifikant. Einem dennoch möglichen Unterschied wird durch die durchgängige Darstellung und Berücksichtigung der Krankheitsschwere Rechnung getragen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.7.3).

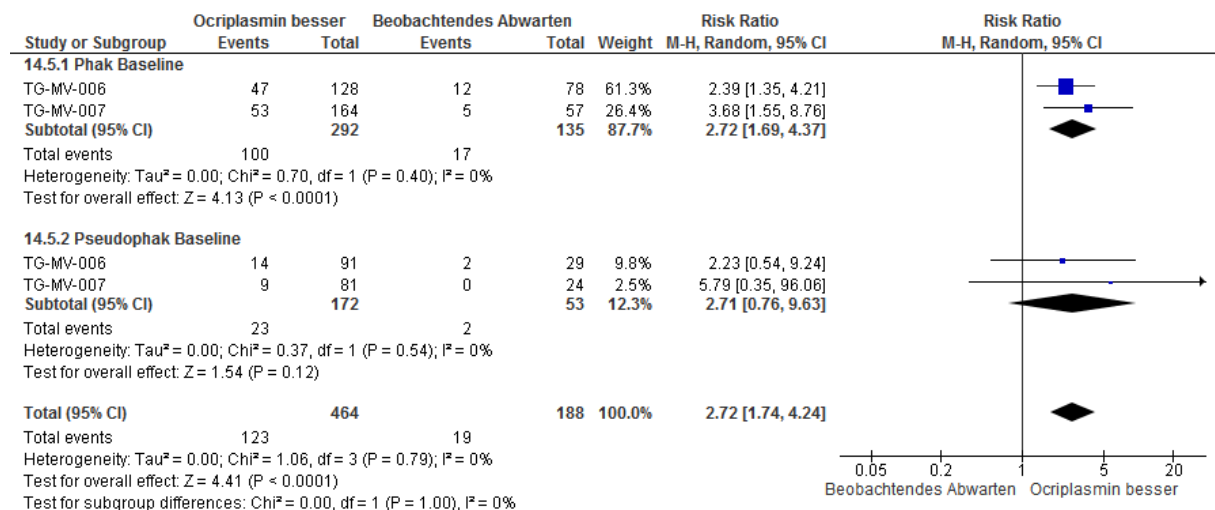


Abbildung 46: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Linsenstatus zu Studienbeginn für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Linsenstatus zu Studienbeginn für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“ besteht kein Hinweis auf bedeutsame Interaktion.

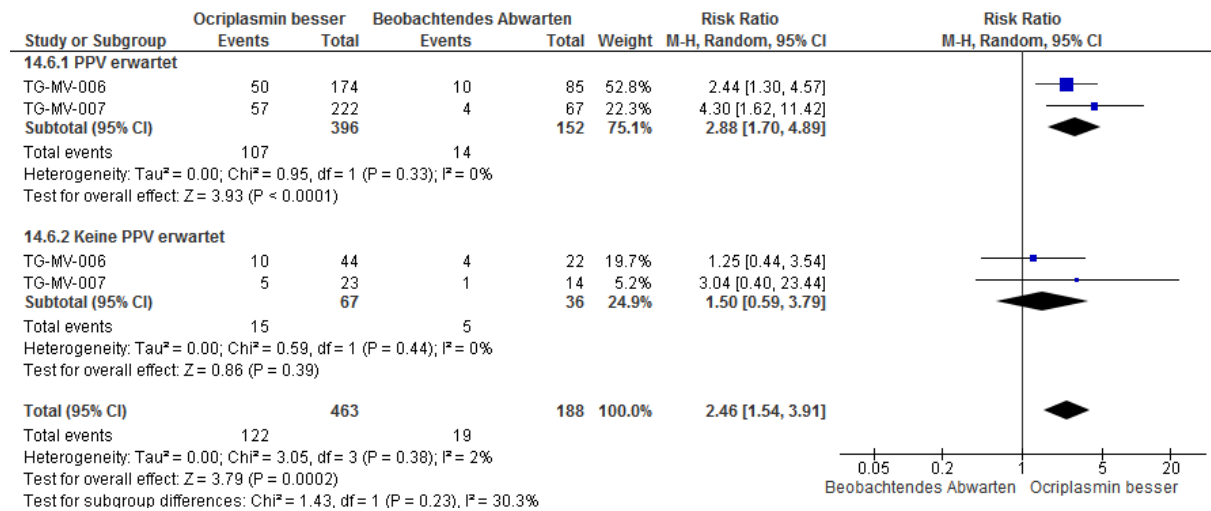


Abbildung 47: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach erwarteter Notwendigkeit einer Vitrektomie für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach erwarteter Notwendigkeit einer Vitrektomie für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“ bestand gemäß Interaktionstest keine bedeutsame Heterogenität.

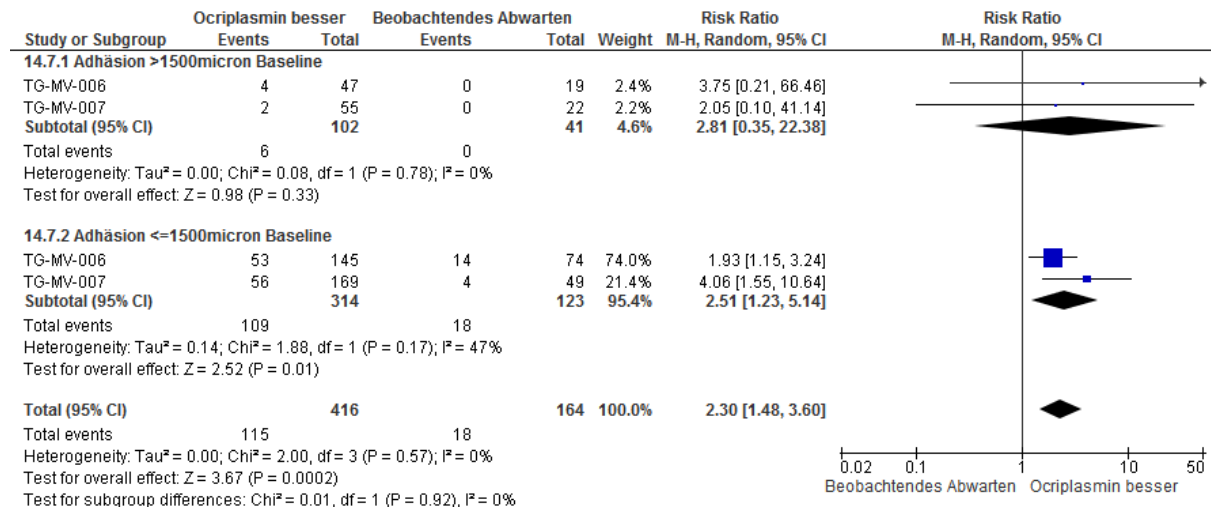


Abbildung 48: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Umfang der VMT für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Umfang der VMT für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“ bestand keine bedeutsame Heterogenität.

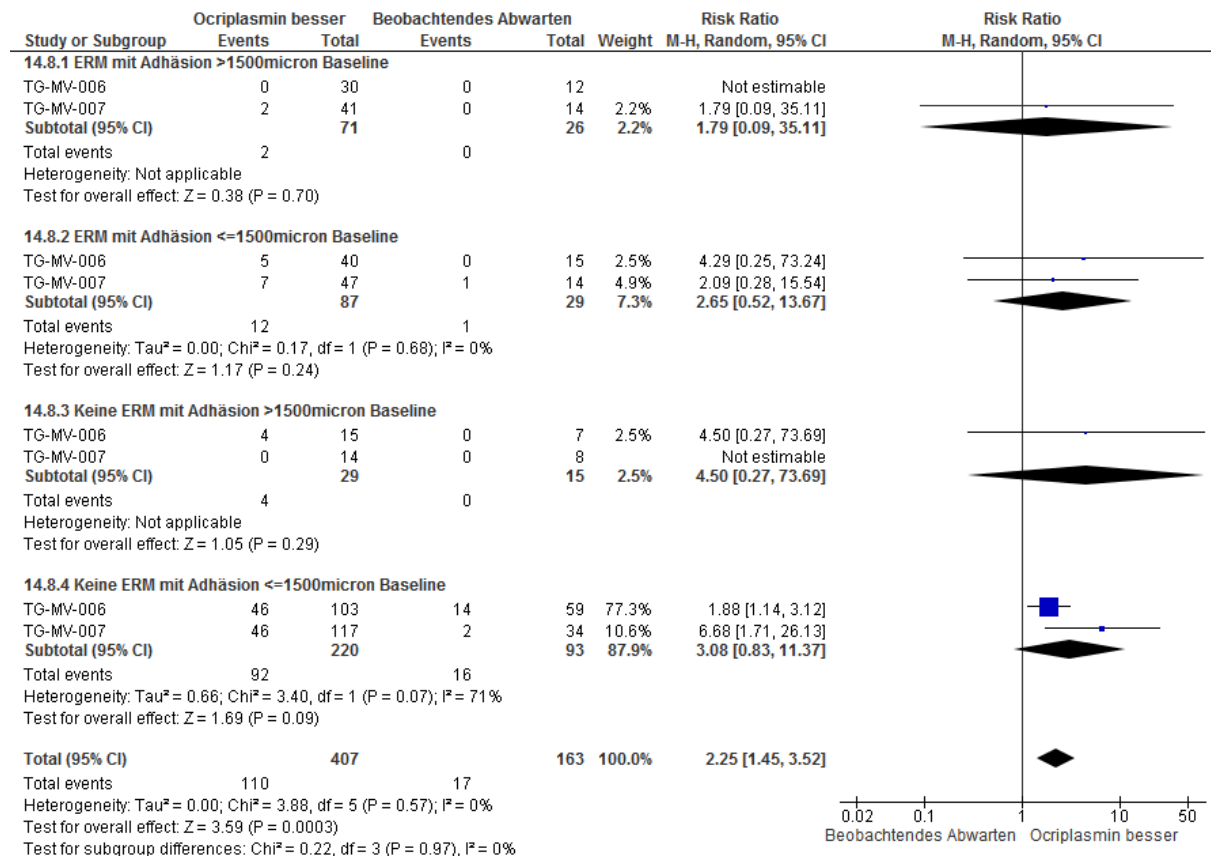


Abbildung 49: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach ERM-Status kombiniert mit Umfang der VMT für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach ERM-Status kombiniert mit Umfang der VMT für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“ bestand kein Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität.

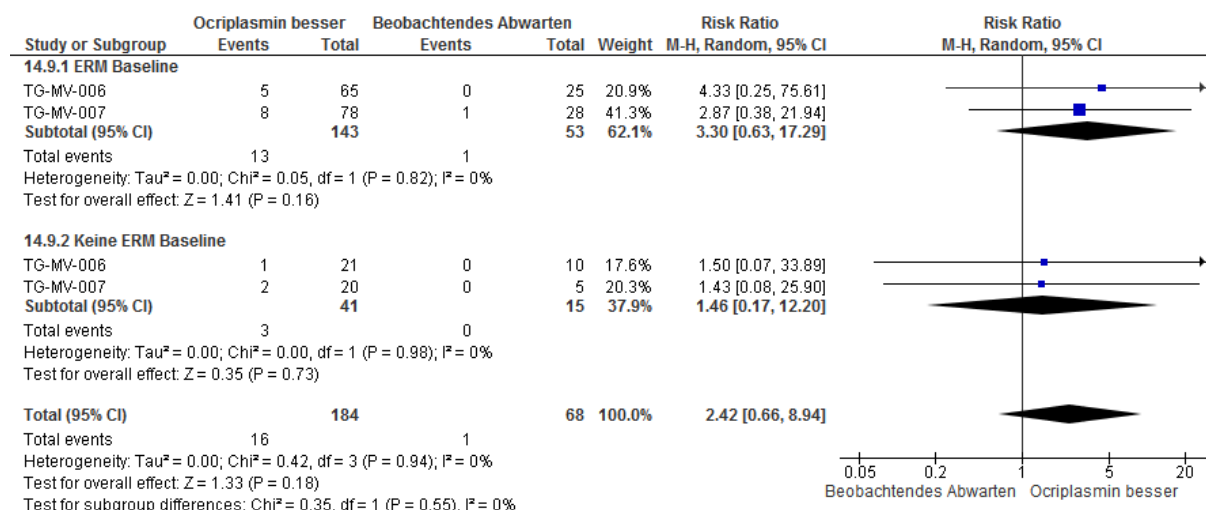


Abbildung 50: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach ERM-Status am Ort der VMT für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach ERM-Status am Ort der VMT für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“ bestand kein Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität.

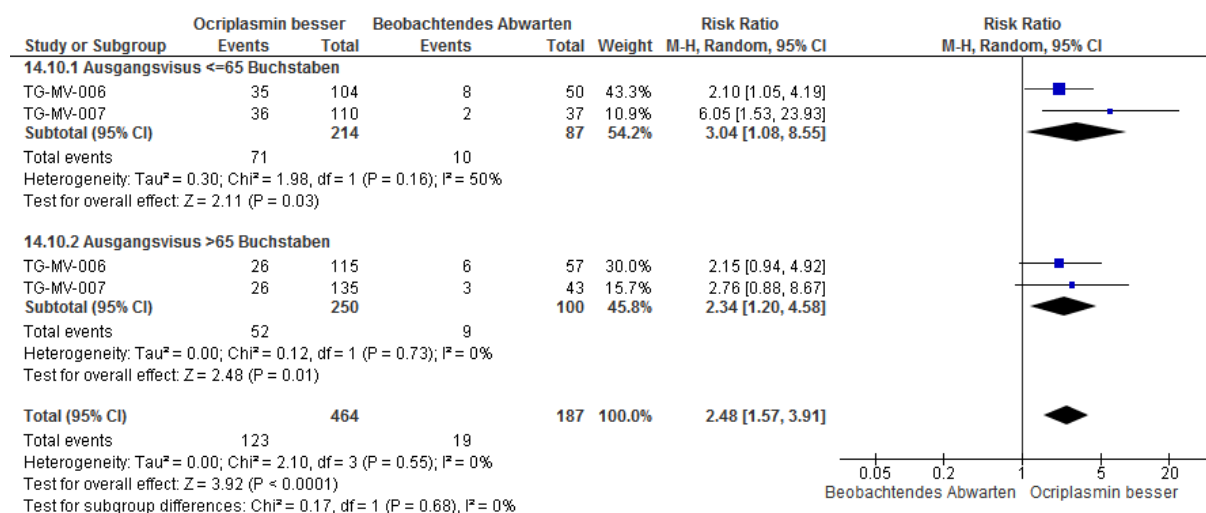


Abbildung 51: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Ausgangsvisus für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“ bestand kein Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität.

Prädefinierte Subgruppenanalysen (Studienpopulation) für die Subgruppe „Makulaloch bei Studienbeginn“ für alle patientenrelevanten Endpunkte:

Die Subgruppe „Makulaloch bei Studienbeginn“ ist gemäß statistischem Analyseplan der Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 prädefiniert. Entsprechend werden die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

- Sehschärfe
 - ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)
 - ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)
- Notwendigkeit der Augenoperation Pars-plana-Vitrektomie
- Lösung der VMT (Tage und 180)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25 Gesamtpunktzahl; Mittelwertdifferenz)
- Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwere unerwünschte Ereignisse
 - Verlust an Sehschärfe (≥ 2 Zeilen, 3 Zeilen und 6 Zeilen)

Der Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“ entfällt, da dieser nur für die Subgruppe von Patienten mit Makulaloch bei Studienbeginn zutrifft. Der Endpunkt „Lösung der VMT nach 28 Tagen“ wurde bereits vollständig dargestellt (siehe Abbildung 45). Für den 6-Monats-Zeitpunkt liegt keine prädefinierte Auswertung vor.

Aufgrund der sehr geringen Ereigniszahlen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.6) erfolgt auch in dieser Analyse keine Subgruppenanalyse für die Endpunkte „Mortalität“ und „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“.

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriclasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	Na	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben) nach 6 Monaten					
TG-MV-006					
Makulaloch	57	13 (22,8)	32	6 (18,8)	1,22 [0,51; 2,89]
Kein Makulaloch	162	15 (9,3)	75	3 (4,0)	2,31 [0,69; 7,75]
TG-MV-007					
Makulaloch	49	16 (32,7)	15	0 (0,0)	10,56 [0,67; 166,28]
Kein Makulaloch	196	13 (6,6)	66	3 (4,5)	1,46 [0,43; 4,96]
Meta-Analyse					
Makulaloch					2,60 [0,26; 25,79] p = 0,10
Kein Makulaloch					1,84 [0,78; 4,36] p = 0,60
Interaktionstest					p = 0,41
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

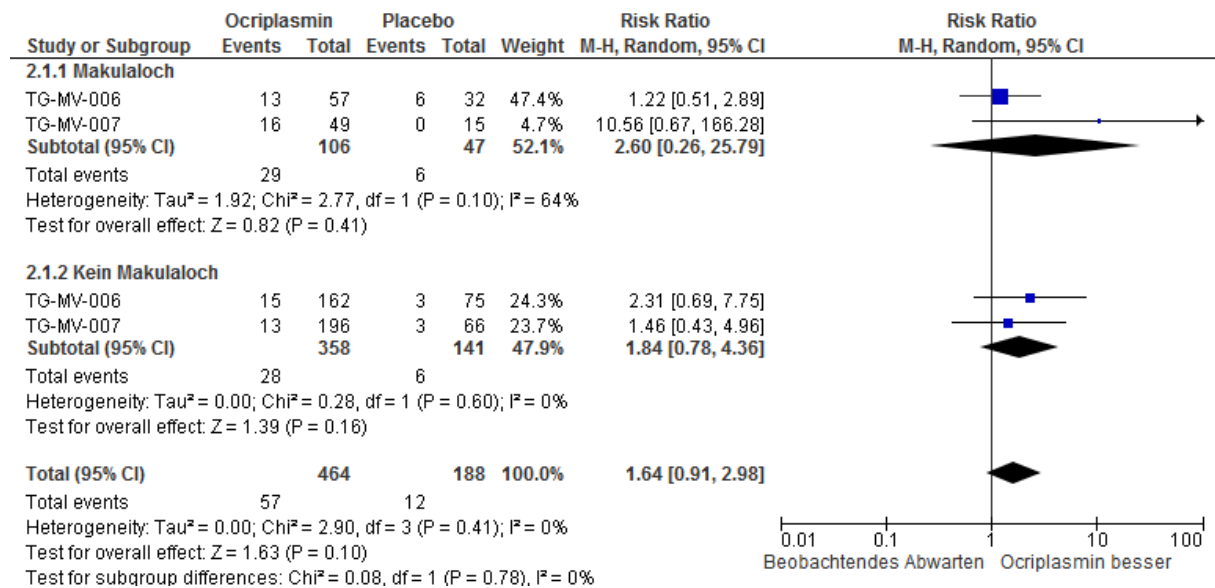


Abbildung 52: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“ bestand zwischen den Subgruppen gemäß Interaktionstest kein Hinweis auf Heterogenität.

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben) nach 6 Monaten					
TG-MV-006					
Makulaloch	57	27 (47,4)	32	9 (28,1)	1,68 [0,91; 3,12]
Kein Makulaloch	162	39 (24,1)	75	9 (12,0)	2,01 [1,03; 3,92]
TG-MV-007					
Makulaloch	49	20 (40,1)	15	5 (33,3)	1,22 [0,56; 2,70]
Kein Makulaloch	196	44 (22,4)	66	9 (13,6)	1,65 [0,85; 3,19]
Meta-Analyse					
Makulaloch					1,49 [0,92; 2,43] p = 0,11
Kein Makulaloch					1,81 [1,13; 2,91] p = 0,01
Interaktionstest					p = 0,57
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

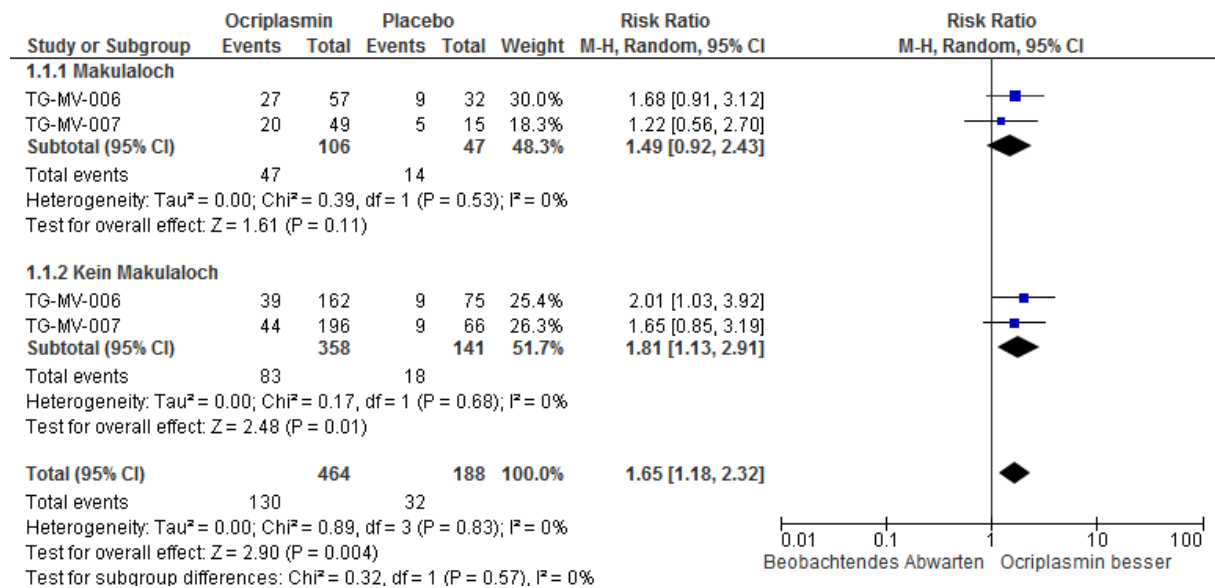


Abbildung 53: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“ bestand zwischen den Subgruppen gemäß Interaktionstest kein Hinweis auf Heterogenität.

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie nach 6 Monaten					
TG-MV-006					
Makulaloch	57	26 (45,6)	32	19 (59,4)	0,77 [0,51; 1,15]
Kein Makulaloch	162	19 (11,7)	75	12 (16,0)	0,73 [0,38; 1,43]
TG-MV-007					
Makulaloch	49	21 (42,9)	15	8 (53,3)	0,80 [0,45; 1,43]
Kein Makulaloch	196	16 (8,2)	66	11 (16,7)	0,49 [0,24; 1,00]
Meta-Analyse					
Makulaloch					0,78 [0,56; 1,08] p = 0,14
Kein Makulaloch					0,61 [0,37; 0,99] p = 0,05
Interaktionstest					p = 0,41
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

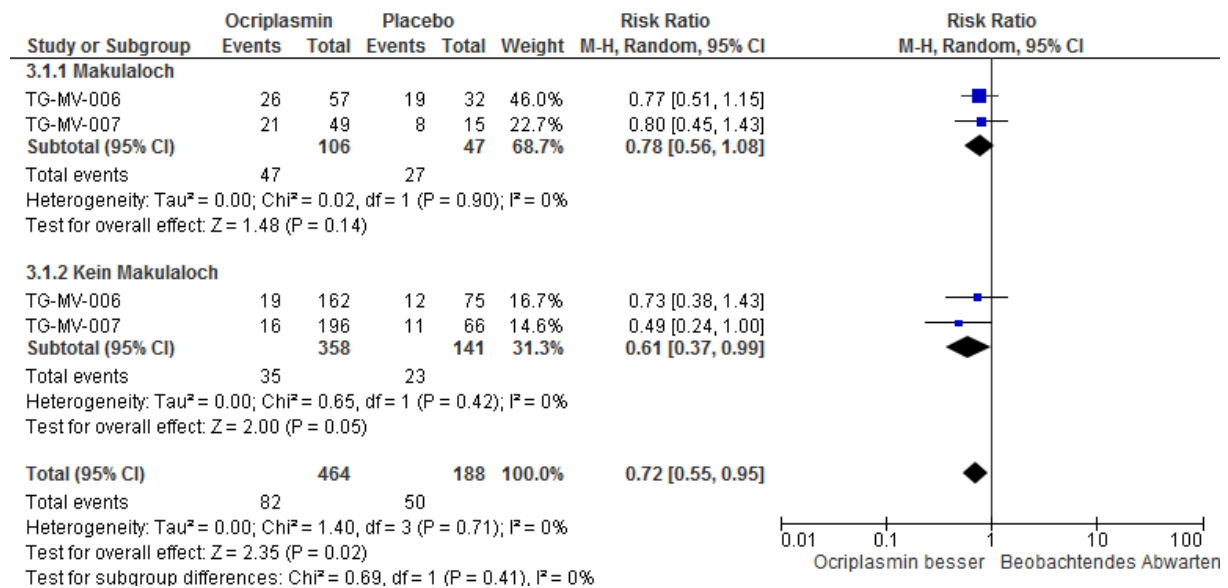


Abbildung 54: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“ bestand zwischen den Subgruppen gemäß Interaktionstest kein Hinweis auf Heterogenität.

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Gesamtpunktzahl“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Ocriplasmin Mittelwert (SD)				Beobachtendes Abwarten Mittelwert (SD)				Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert
	N ^a	Ausgangswert	Studienende	Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn	N ^a	Ausgangswert	Studienende	Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn		
NEI VFQ-25 Summenscore nach 6 Monaten										
TG-MV-006										
Makulaloch	47	81,3 (13,79)	84,6 (14,10)	4,1 (12,81)	29	86,2 (8,42)	85,4 (9,99)	-1,4 (9,2)	5,50 [0,54; 10,46]	0,03
Kein Makulaloch	151	77,9 (15,38)	81,6 (16,37)	3,4 (11,432)	70	81,6 (12,47)	83,9 (12,68)	2,3 (9,98)	1,10 [-1,86; 4,06]	0,47
TG-MV-007										
Makulaloch	44	75,2 (16,99)	80,8 (14,51)	5,5 (14,97)	12	80,3 (15,34)	77,5 (15,67)	-0,8 (9,73)	6,30 [-0,76; 13,36]	0,08
Kein Makulaloch	186	75,7 (16,47)	78,5 (17,12)	2,8 (11,13)	62	80,7 (12,34)	80,8 (15,53)	0 (10,47)	2,80 [-0,26; 5,86]	0,07
Meta-Analyse										
Makulaloch									5,76 [1,70; 9,82]	0,005
Kein Makulaloch									1,92 [-0,20; 4,05]	0,08
Interaktionstest										p = 0,10
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire, SD = Standardabweichung Alle Angaben beziehen sich auf das Full Analysis Set.										

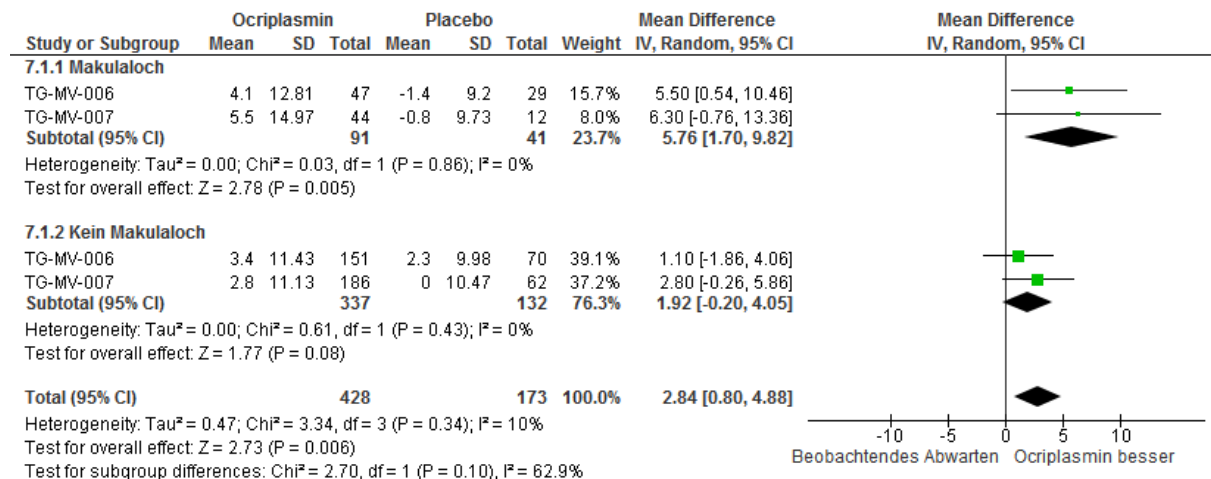


Abbildung 55: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Gesamtpunktzahl“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Gesamtpunktzahl“ bestand zwischen den Subgruppen gemäß Interaktionstest ein Hinweis auf eine Interaktion ($p=0,10$; $I^2=63\%$). Für Patienten mit Makulaloch betrug die Mittelwertdifferenz für den NEI VFQ-25 5,76 (95 % KI: [1,70; 9,82], $p = 0,005$). Demgegenüber war die Mittelwertdifferenz für die Patienten ohne Makulaloch mit 1,92 (95 % KI: [-0,20; 4,05], $p = 0,08$) zwar gleichsinnig, aber geringer ausgeprägt und statistisch nicht signifikant. Somit besteht ein Hinweis auf einen stärker ausgeprägten Effekt hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patienten mit Makulaloch.

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse					
TG-MV-006					
Makulaloch	57	50 (87,7)	32	24 (75,0)	1,17 [0,94; 1,46]
Kein Makulaloch	163	132 (81,0)	74	53 (71,6)	1,13 [0,96; 1,33]
TG-MV-007					
Makulaloch	49	41 (83,7)	15	14 (93,3)	0,90 [0,75; 1,08]
Kein Makulaloch	196	135 (68,9)	66	38 (57,6)	1,20 [0,95; 1,50]
Meta-Analyse					
Makulaloch					1,02 [0,77; 1,35] p = 0,91
Kein Makulaloch					1,15 [1,01; 1,31] p = 0,03
Interaktionstest					p = 0,44
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

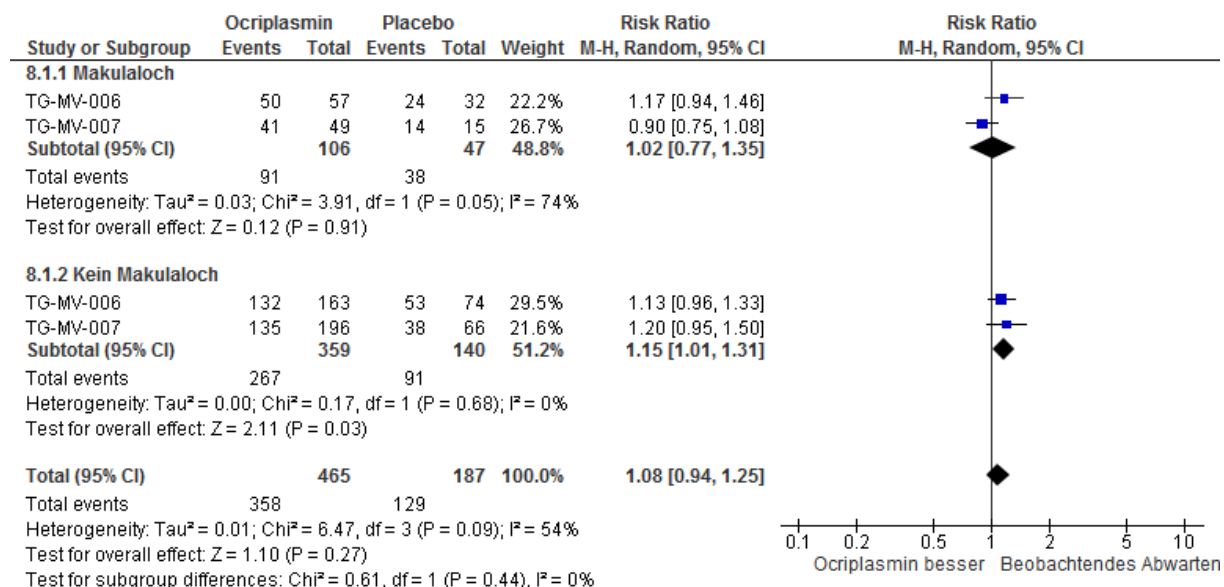


Abbildung 56: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ bestand zwischen den Subgruppen gemäß Interaktionstest kein Hinweis auf Heterogenität.

Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Schwere unerwünschte Ereignisse					
TG-MV-006					
Makulaloch	57	17 (29,8)	32	9 (28,1)	1,06 [0,54; 2,10]
Kein Makulaloch	163	15 (9,2)	74	4 (5,4)	1,70 [0,59; 4,95]
TG-MV-007					
Makulaloch	49	12 (24,5)	15	4 (26,7)	0,92 [0,35; 2,43]
Kein Makulaloch	196	21 (10,7)	66	7 (10,6)	1,01 [0,45; 2,27]
Meta-Analyse					
Makulaloch					1,01 [0,58; 1,77] p = 0,97
Kein Makulaloch					1,22 [0,64; 2,33] p = 0,54
Interaktionstest					p = 0,66
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

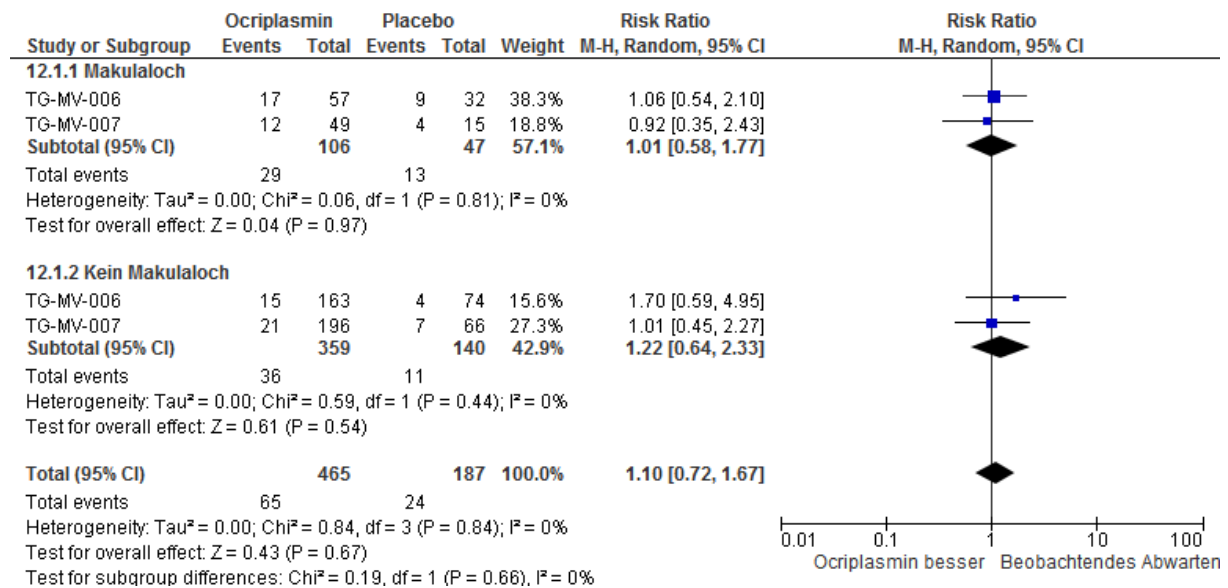


Abbildung 57: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ bestand zwischen den Subgruppen gemäß Interaktionstest kein Hinweis auf Heterogenität.

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verschlechterung (10 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verschlechterung (10 Buchstaben) nach 6 Monaten					
TG-MV-006					
Makulaloch	57	6 (10,5)	32	4 (12,5)	0,84 [0,26; 2,76]
Kein Makulaloch	162	16 (9,9)	75	1 (1,3)	7,41 [1,00; 54,82]
TG-MV-007					
Makulaloch	49	3 (6,1)	15	3 (20,0)	0,31 [0,07; 1,36]
Kein Makulaloch	196	11 (5,6)	66	3 (4,5)	1,23 [0,36; 4,29]
Meta-Analyse					
Makulaloch					0,56 [0,21 1,49] p = 0,25
Kein Makulaloch					2,58 [0,42; 15,98] p = 0,31
Interaktionstest					p = 0,15
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

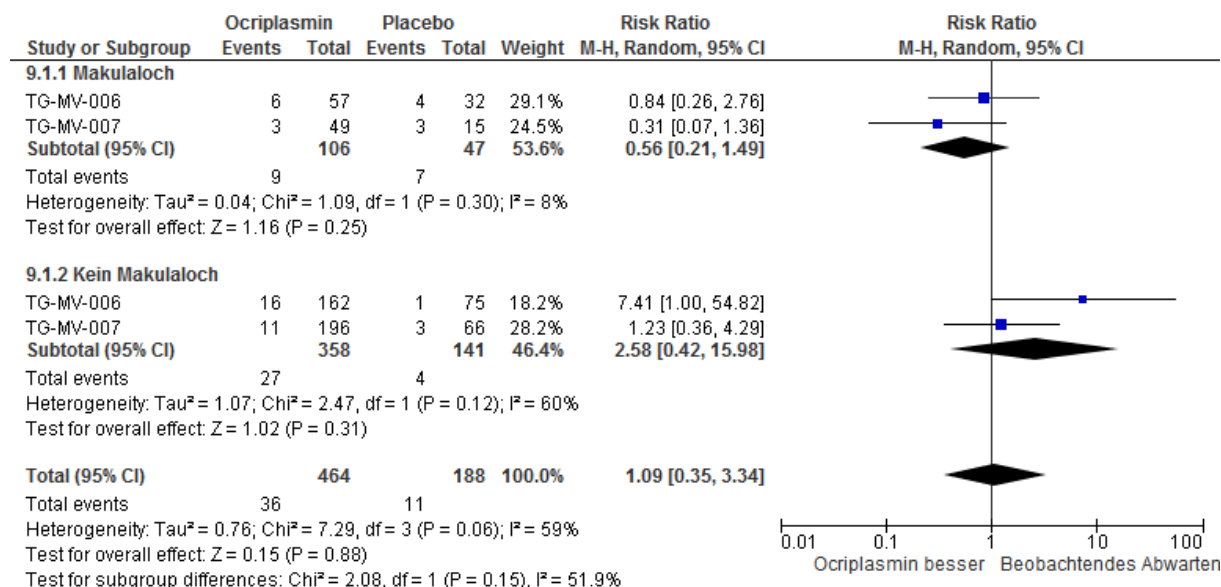


Abbildung 58: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verschlechterung (10 Buchstaben)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verschlechterung (10 Buchstaben)“ bestand zwischen den Subgruppen gemäß Interaktionstest ein Hinweis auf eine Interaktion ($p=0,15$; $I^2=52\%$). Allerdings besteht weder für die Gruppe mit Makulaloch ($p=0,25$) noch die Gruppe ohne Makulaloch ($p=0,31$) ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit Ocriclasmin und der Gruppe mit beobachtendem Abwarten, so dass nicht von einem unterschiedlichen Effekt in den Subgruppen Makulaloch/kein Makulaloch auszugehen ist.

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verschlechterung (15 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verschlechterung (15 Buchstaben) nach 6 Monaten					
TG-MV-006					
Makulaloch	57	6 (10,5)	32	2 (6,3)	1,68 [0,36; 7,86]
Kein Makulaloch	162	10 (6,2)	75	0 (0,0)	9,79 [0,58; 164,92]
TG-MV-007					
Makulaloch	49	1 (2,0)	15	3 (20,0)	0,10 [0,01; 0,91]
Kein Makulaloch	196	9 (4,6)	66	1 (1,5)	3,03 [0,39; 23,47]
Meta-Analyse					
Makulaloch					0,46 [0,03; 7,17] p = 0,58
Kein Makulaloch					4,54 [0,87; 23,81] p = 0,07
Interaktionstest					p = 0,16
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

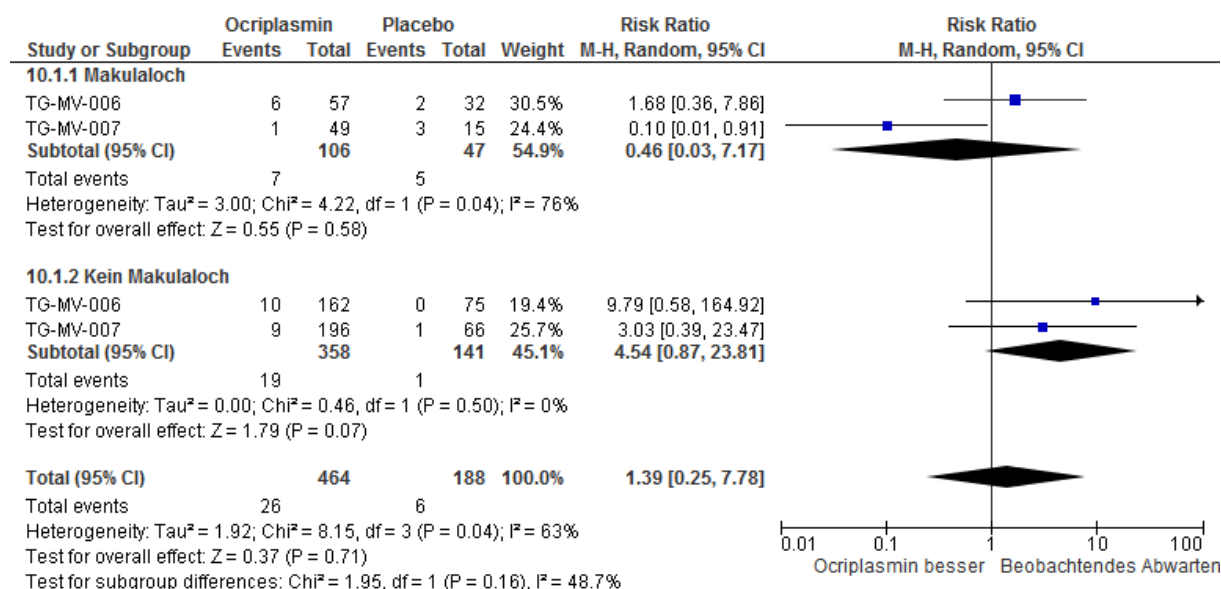


Abbildung 59: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verschlechterung (15 Buchstaben)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verschlechterung (15 Buchstaben)“ bestand zwischen den Subgruppen gemäß Interaktionstest ein Hinweis auf eine Interaktion ($p=0,16$; $I^2=49\%$). Allerdings besteht weder für die Gruppe mit Makulaloch ($p=0,58$) noch die Gruppe ohne Makulaloch ($p=0,07$) ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit Ocriclasmin und der Gruppe mit beobachtendem Abwarten, so dass nicht von einem unterschiedlichen Effekt in den Subgruppen Makulaloch/kein Makulaloch auszugehen ist.

Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen der Studienpopulation nach „Makulaloch bei Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 6 Zeilen Verschlechterung (30 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Peto-OR [95 % KI] p-Wert
Sehschärfe $\geq$ 6 Zeilen Verschlechterung (30 Buchstaben) nach 6 Monaten					
TG-MV-006					
Makulaloch	57	1 (1,7)	32	1 (3,1)	0,54 [0,03; 9,85]
Kein Makulaloch	162	2 (1,2)	75	0 (0,0)	4,35 [0,22; 86,09]
TG-MV-007					
Makulaloch	49	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,01 [0,00; 1,43]
Kein Makulaloch	196	3 (1,5)	66	0 (0,0)	3,85 [0,28; 52,66]
Meta-Analyse					
Makulaloch					0,19 [0,02; 2,25] p = 0,19
Kein Makulaloch					4,06 [0,57; 29,02] p = 0,16
Interaktionstest					p = 0,06
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

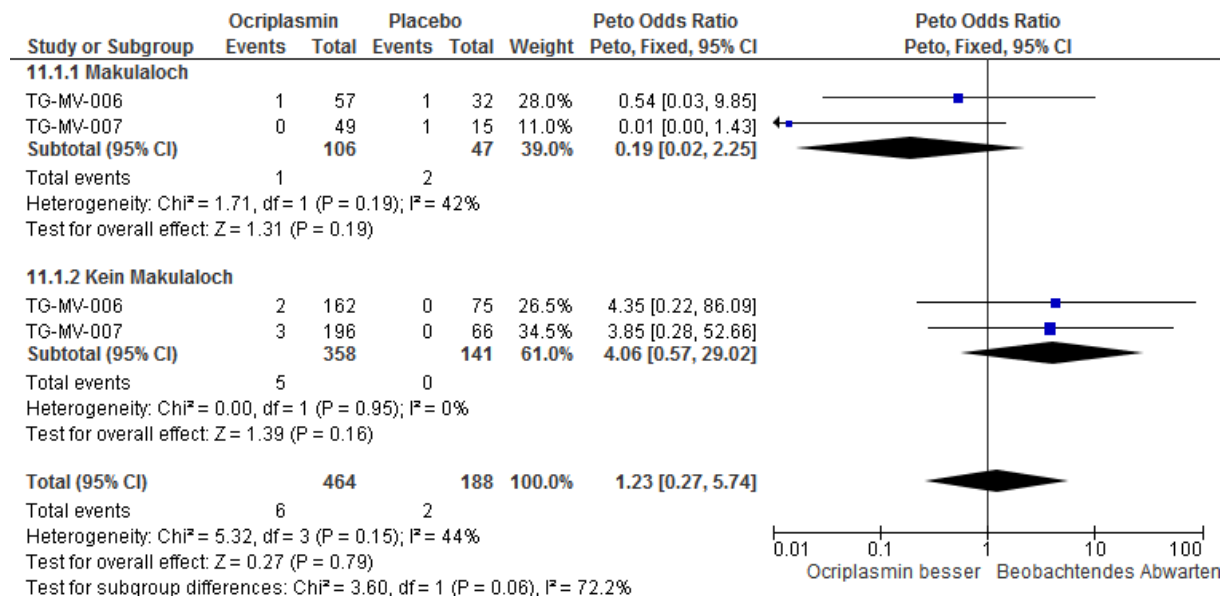


Abbildung 60: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach „Makulaloch zu Studienbeginn“ für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 6 Zeilen Verschlechterung (30 Buchstaben)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 6 Zeilen Verschlechterung (30 Buchstaben)“ bestand zwischen den Subgruppen gemäß Interaktionstest ein Hinweis auf eine Interaktion ($p=0,06$; $I^2=72\%$). Allerdings besteht weder für die Gruppe mit Makulaloch ($p=0,19$) noch die Gruppe ohne Makulaloch ($p=0,16$) ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit Ocriclasmin und der Gruppe mit beobachtendem Abwarten, so dass nicht von einem unterschiedlichen Effekt in den Subgruppen Makulaloch/kein Makulaloch auszugehen ist.

Prädefinierte Subgruppenanalysen (Studienpopulation) für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“:

Tabelle 4-58: Prädefinierte Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“ zur Studienpopulation für TG-MV-006, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten	Interaktions- test
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	
Verschluss eines Makulalochs						
Alter						
Alter ≥ 65 Jahre	38	17 (44,7)	21	4 (19,0)	2,35 [0,91; 6,07] p = 0,08	p = 0,47; I ² = 0 %
Alter < 65 Jahre	19	9 (47,4)	11	1 (9,1)	5,21 [0,76; 35,82] p = 0,09	
Geschlecht						
Männlich	11	6 (54,5)	10	2 (20,0)	2,73 [0,71; 10,54] p = 0,15	p = 0,86; I ² = 0 %
Weiblich	46	20 (43,5)	22	3 (13,6)	3,19 [1,06; 9,60] p = 0,04	
VMT Umfang						
>1500 micron	2	1 (50,0)	3	0 (0,0)	4,00 [0,24; 67,71] p = 0,34	p = 0,73; I ² = 0 %
≤1500 micron	48	23 (47,9)	25	5 (20,0)	2,40 [1,04; 5,54] p = 0,04	
ERM Status bei Studienbeginn						
ERM vorhanden	11	4 (36,4)	4	1 (25,0)	1,45 [0,22; 9,43] p = 0,69	p = 0,45; I ² = 0 %
Keine ERM vorhanden	43	20 (46,5)	28	4 (14,3)	3,26 [1,24; 8,52] p = 0,02	
Größe des Makulalochs zu Studienbeginn						
> 250 µm	27	8 (29,6)	16	3 (18,8)	1,58 [0,49; 5,11] p = 0,44	p = 0,23; I ² = 31 %
≤ 250 µm	29	17 (58,6)	16	2 (12,5)	4,69 [1,24; 17,77] p = 0,02	
Ausgangs- Sehschärfe						
≤65 Buchstaben	45	18 (40,0)	23	4 (17,4)	2,30 [0,88; 6,01]	

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten	Interaktions- test
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	p-Wert, I ²
> 65 Buchstaben	12	8 (66,7)	9	1 (11,1)	p=0,09 6,00 [0,91, 39,74] p=0,06	p=0,38; I ² = 0%
a: Anzahl Patienten in der Auswertung ERM = Epiretinale Membran, FTMH = Full thickness macular hole (durchgreifendes Makulaloch), KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, VMT = Vitreomakuläre Traktion Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).						

In den prädefinierten Subgruppenanalysen der Studie TG-MV-006 mit Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“ bestanden keine Hinweise oder Belege auf Interaktionen zwischen den Subgruppen.

Tabelle 4-59: Prädefinierte Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“ zur Studienpopulation für TG-MV-007, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten	Interaktions- test
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	p-Wert, I ²
Verschluss eines Makulalochs						
Alter						
Alter ≥ 65 Jahre	37	12 (32,4)	11	1 (9,1)	3,57 [0,52; 24,47] p = 0,20	p = 0,21; I ² = 37 %
Alter < 65 Jahre	12	5 (41,7)	4	2 (50,0)	0,83 [0,25; 2,73] p = 0,76	
Geschlecht						
Männlich	11	4 (36,4)	5	2 (40,0)	0,91 [0,24; 3,43] p = 0,89	p = 0,26; I ² = 20 %
Weiblich	38	13 (34,2)	10	1 (10,0)	3,42 [0,51; 23,12] p = 0,21	
VMT Umfang						
>1500 micron	1	0 (0,0)	3	0 (0,0)	NA	NA
≤1500 micron	42	17 (40,5)	14	2 (14,3)	2,83 [0,75; 10,76] p = 0,13	
ERM Status bei Studienbeginn						
ERM vorhanden	7	3 (42,9)	1	0 (0,0)	1,75 [0,14; 21,88] p = 0,66	p = 0,84; I ² = 0 %
Keine ERM vorhanden	39	14 (35,9)	13	2 (15,4)	2,33 [0,61; 8,93] p = 0,22	
Größe des Makulalochs zu Studienbeginn						
> 250 µm	30	6 (20,0)	6	0 (0,0)	2,94 [0,19; 46,24] p = 0,44	p = 0,73; I ² = 0 %
≤ 250 µm	19	11 (57,9)	9	3 (33,3)	1,74 [0,64; 4,72] p = 0,28	
Ausgangs- Sehschärfe						
≤65 Buchstaben	44	14 (31,8)	11	2 (18,2)	1,75 [0,46; 6,59]	

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten	Interaktions- test
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert	p-Wert, I ²
> 65 Buchstaben	5	3 (60,0)	3	1 (33,3)	p=0,41 1,80 [0,31, 10,39] p=0,51	p=0,98; I ² = 0%

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ERM = Epiretinale Membran, FTMH = Full thickness macular hole (durchgreifendes Makulaloch), KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, VMT = Vitreomakuläre Traktion
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).

In den prädefinierten Subgruppenanalysen der Studie TG-MV-007 mit Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“ bestanden keine Hinweise oder Belege auf Interaktionen zwischen den Subgruppen.

Es folgen die Darstellung der Meta-Analysen der beiden Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 für die prädefinierten Subgruppen.

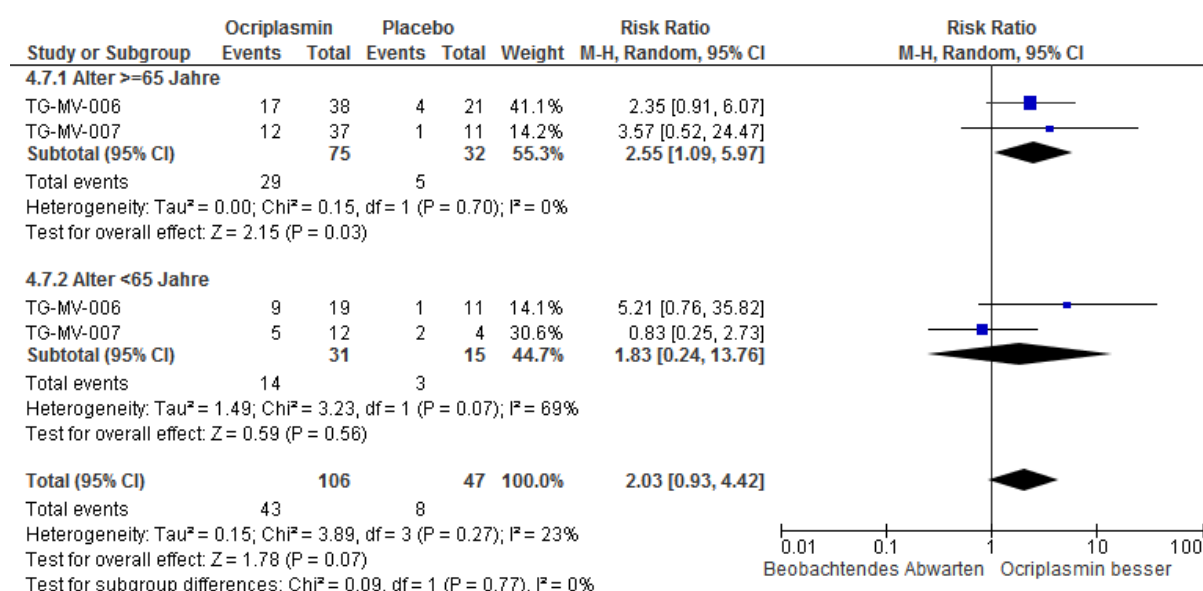


Abbildung 61: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Alter für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Alter für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“ bestand kein Hinweis auf Heterogenität.

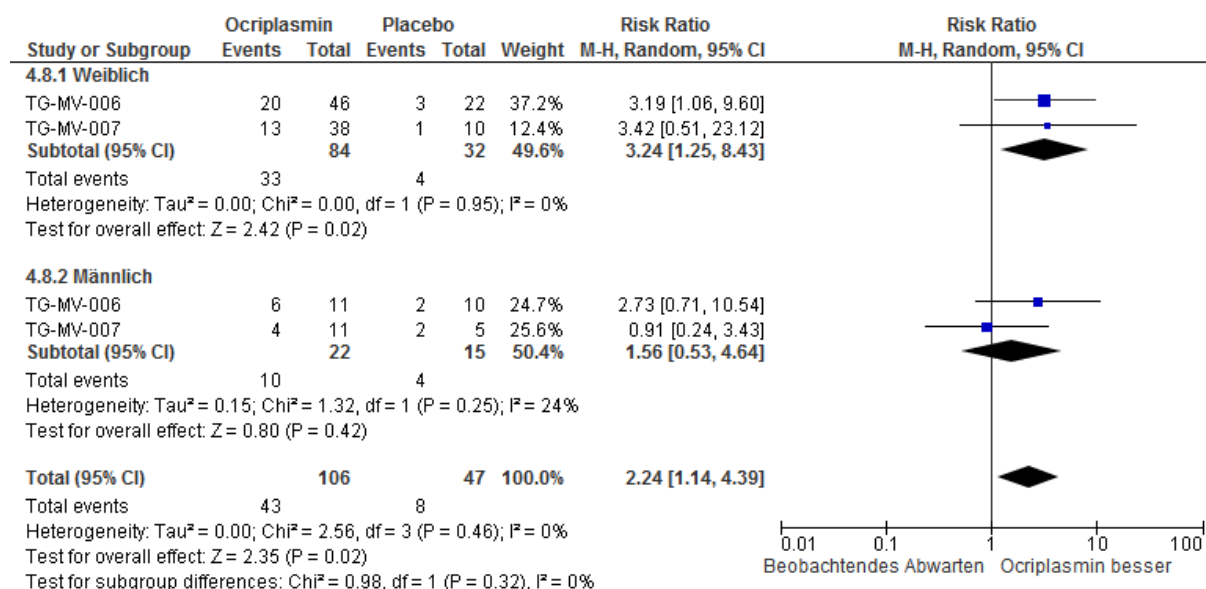


Abbildung 62: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Geschlecht für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“ bestand zwischen den Subgruppen der Patienten nach Geschlecht kein Hinweis auf Heterogenität.

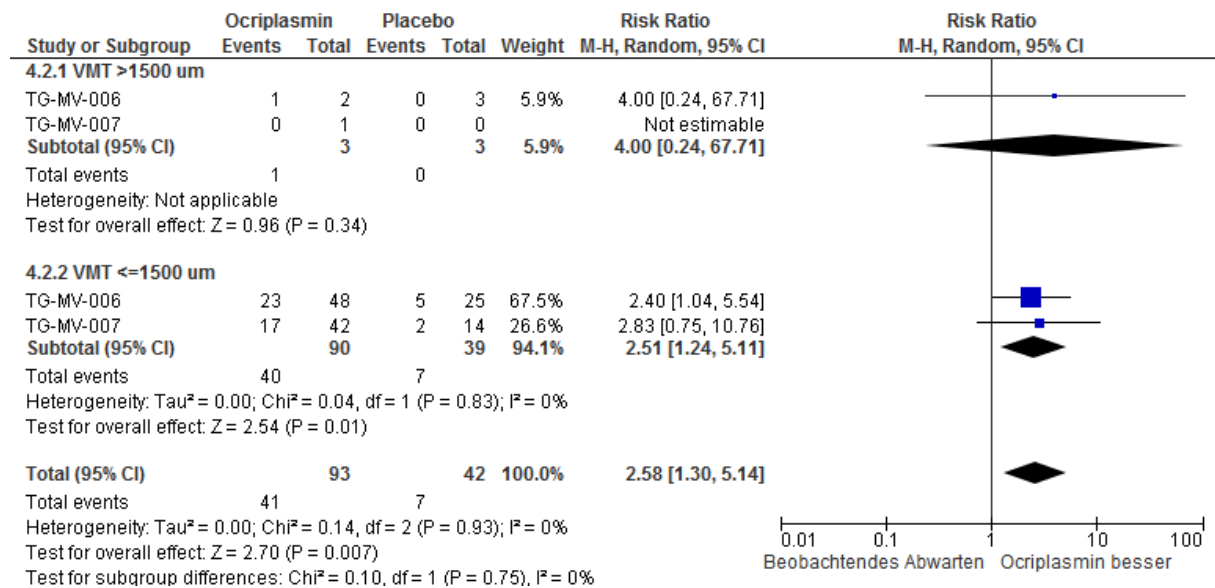


Abbildung 63: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Umfang der VMT für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Umfang der VMT für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“ bestand kein Hinweis auf Heterogenität.

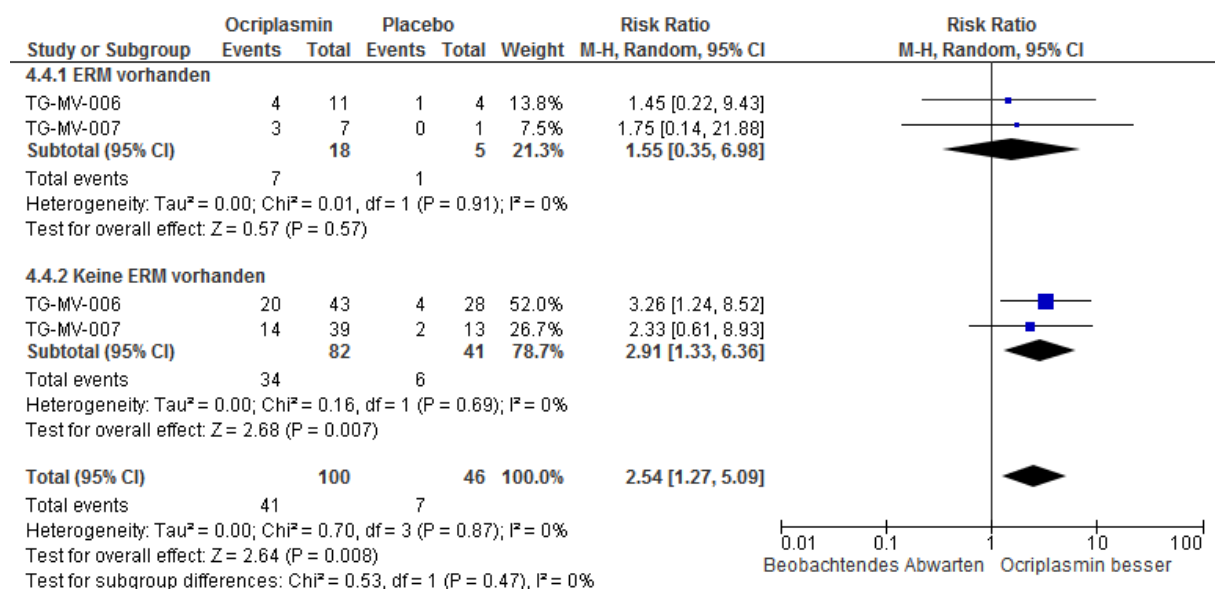


Abbildung 64: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach ERM-Status zu Studienbeginn für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach ERM-Status für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“ bestand kein Hinweis auf Heterogenität.

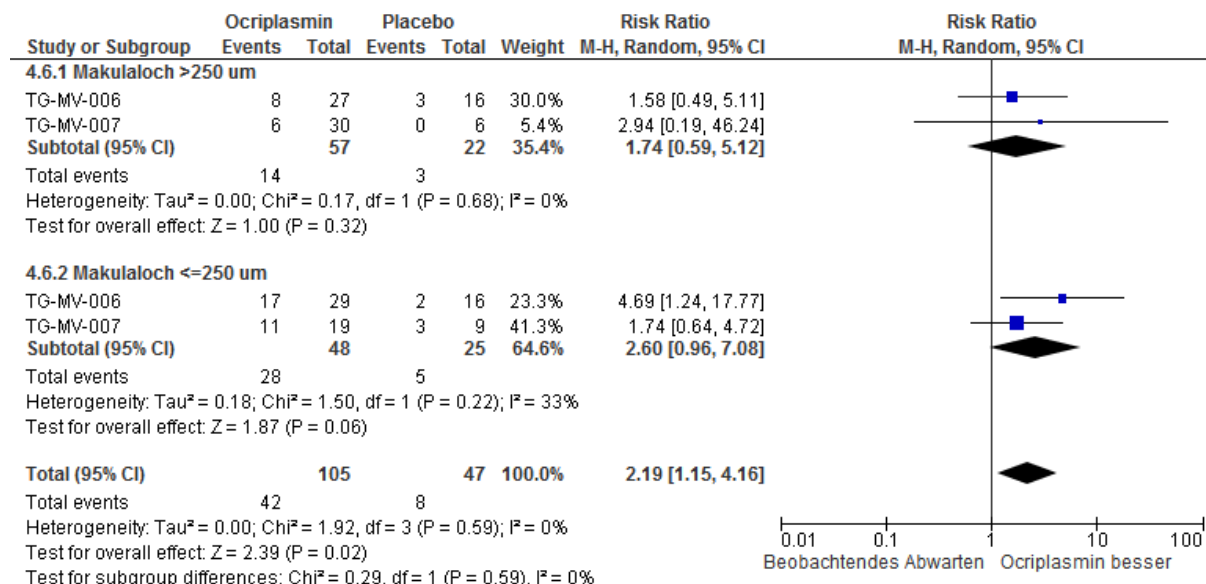


Abbildung 65: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Größe des Makulalochs zu Studienbeginn für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Größe des Makulalochs zu Studienbeginn für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“ bestand kein Hinweis auf Heterogenität.

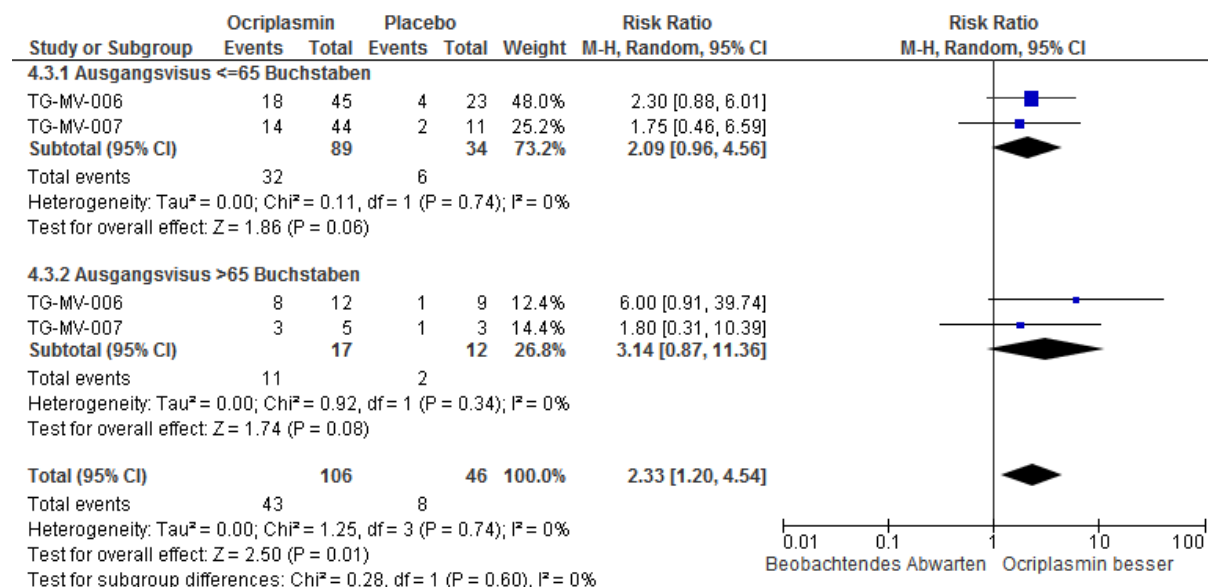


Abbildung 66: Meta-Analyse der Subgruppen der Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“ bestand kein Hinweis auf Heterogenität.

4.3.1.3.7.3 Vollständige Darstellung Subgruppen nach Krankheitsschwere (Ausgangssehstärke)

Um die Krankheitsschwere abzubilden werden unabhängig von Interaktionen die Subgruppenanalysen nach Ausgangssehstärke (BLVA) für die Gruppen:

- BLVA < 35 vs. BLVA 35-60 vs. BLVA > 60

dargestellt. Zusätzlich erfolgt ggf. eine Darstellung für die Gruppen:

- BLVA < 35 vs. BLVA $\geq$ 35

Zunächst werden die Subgruppen kurz charakterisiert:

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehstärke zu Studienbeginn, Darstellung Patientencharakteristika

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD):	Geschlecht w / m (%)	Sehstärke ETDRS Buchstaben Mittelwert (SD)	AAO Klassen Makulaloch n (%)
TG-MV-004					
< 35 Buchstaben					
Gesamt	2	NA	NA	NA	NA
Ocriplasmin	0	0	0	0	0
Beobachtendes Abwarten	2	73,5 (4,9)	2 (100,0) / 0 (0,0)	30,0 (1,4)	Kein durchgreifendes Loch: 1 (50,0) Stadium 2 (1 bis <300µm): 1 (50,0)
35-60 Buchstaben					
Gesamt	9	NA	NA	NA	NA
Ocriplasmin	6	73,0 (7,2)	4 (66,7) / 2 (33,3)	49,8 (5,1)	Kein durchgreifendes Loch: 5 (83,3) Stadium 2 (1 bis <300µm): 1 (16,7)

Beobachtendes Abwarten	3	64,7 (4,7)	1 (33,3) / 2 (66,7)	58,3 (1,2)	Kein durchgreifendes Loch: 1 (33,3) Stadium 2 (1 bis <300µm): 1 to <300µm: 2 (66,7)
>= 60 Buchstaben					
Gesamt	11	NA	NA	NA	NA
Ocriplasmin	7	75,3 (4,3)	4 (57,1) / 3 (42,9)	67,6 (2,1)	Kein durchgreifendes Loch: 7 (100,0) Stadium 2 (1 bis <300µm): 0
Beobachtendes Abwarten	4	67,0 (12,0)	0 / 4 (100,0)	67,8 (5,3)	Kein durchgreifendes Loch: 4 (100,0) Stadium 2 (1 bis <300µm): 0
TG-MV-006					
< 35 Buchstaben					
Gesamt	1	59,0	1 (100,0) / 0	20,0	Kein durchgreifendes Loch: 0 Stadium 2(1 bis <300µm): 1 (100,0) Stadium 3 (300-400µm): 0
Ocriplasmin	1	1 (100,0) 0	1 (100,0) / 0	20,0	Kein durchgreifendes Loch: 0 Stadium 2 (1 bis <300µm): 1 (100,0)
Beobachtendes Abwarten	0	0	0	0	0
35-60 Buchstaben					
Gesamt	98	72,9 (9,37)	62 (63,3) / 36 (36,7)	53,3 (5,37) :	Kein durchgreifendes Loch: 53 (54,1) Stadium 2 (1 bis <300µm): 31 (31,6)

					Stadium 3 (300-400µm): 14 (14,3)
Ocriplasmin	65	72,8 (9,59)	41 (63,1) / 24 (36,9)	52,9 (5,77)	Kein durchgreifendes Loch: 36 (55,4) Stadium 2 (1 bis <300µm): 18 (27,7) Stadium 3 (300-400µm): 11 (16,9)
Beobachtendes Abwarten	33	73,2 (9,07)	21 (63,6) / 12 (36,4)	54,0 (4,45)	Kein durchgreifendes Loch: 17 (51,5) Stadium 2 (1 bis <300µm): 13 (39,4) Stadium 3 (300-400µm): 3 (9,1)
>= 60 Buchstaben					
Gesamt	217	70,8 (10,40)	136 (62,7) / 81 (37,3)	71,0 (5,53)	Kein durchgreifendes Loch: 184 (84,8) Stadium 2 (1 bis <300µm): 29 (13,4) Stadium 3 (300-400µm): 4 (1,8)
Ocriplasmin	145	71,2 (10,38)	99 (68,3) / 46 (31,7)	70,9 (5,54)	Kein durchgreifendes Loch: 126 (86,9) Stadium 2 (1 bis <300µm): 17 (11,7) Stadium 3 (300-400µm): 2 (1,4)
Beobachtendes Abwarten	72	70,1 (10,48)	37 (51,4) / 35 (48,6)	71,1 (5,56)	Kein durchgreifendes Loch: 58 (80,6) Stadium 2 (1 bis <300µm): 12 (16,7) Stadium 3 (300-400µm): 2 (2,8)
TG-MV-007					
< 35 Buchstaben					
Gesamt					

	10	70,4 (10,75)	8 (80,0) / 2 (20,0)	22,8 (9,15)	Kein durchgreifendes Loch: 9 (90,0) Stadium 2 (1 bis <300µm): 1 (10,0) Stage 3: 300-400µm: 0
Ocriplasmin	8	74,0 (7,78)	6 (75,0) / 2 (25,0)	23,4 (8,25)	Kein durchgreifendes Loch: 7 (87,5) Stadium 2 (1 bis <300µm): 1 (12,5) Stadium 3 (300-400µm): 0
Beobachtendes Abwarten	2	56,0 (9,90)	2 (100,0) / 0 (0,0)	20,5 (16,26)	Kein durchgreifendes Loch: 2 (100,0) Stadium 2 (1 bis <300µm): 0 Stadium 3 (300-400µm): 0
35-60 Buchstaben					
Gesamt	87	72,9 (7,99)	55 (63,2) / 32 (36,8)	53,4 (5,18)	Kein durchgreifendes Loch: 55 (63,2) Stadium 2 (1 bis <300µm): 23 (26,4) Stadium 3 (300-400µm): 9 (10,3)
Ocriplasmin	67	73,2 (7,46)	43 (64,2) / 24 (35,8)	52,9 (5,17)	Kein durchgreifendes Loch: 43 (64,2) Stadium 2 (1 bis <300µm): 16 (23,9) Stadium 3 (300-400µm): 8 (11,9)
Beobachtendes Abwarten	20	71,6 (9,64)	12 (60,0) / 8 (40,0)	55,4 (4,87)	Kein durchgreifendes Loch: 12 (60,0) Stadium 2 (1 bis <300µm): 7 (35,0)

>= 60 Buchstaben					Stadium 3 (300-400µm): 1 (5,0)
Gesamt	216	71,9 (8,79)	147 (68,1) / 69 (31,9)	71,1 (5,91)	Kein durchgreifendes Loch: 198 (91,7) Stadium 2 (1 bis <300µm): 14 (6,5) Stadium 3 (300-400µm): 4 (1,9)
Ocriplasmin	159	72,4 (7,67)	106 (66,7) / 53 (33,3)	71,5 (5,90)	Kein durchgreifendes Loch: 146 (91,8) Stadium 2 (1 bis <300µm): 10 (6,3) Stadium 3 (300-400µm): 3 (1,9)
Beobachtendes Abwarten	57	70,3 (11,26)	41 (71,9) / 16 (28,1)	70,2 (5,89)	Kein durchgreifendes Loch: 52 (91,2) Stadium 2 (1 bis <300µm): 4 (7,0) Stadium 3 (300-400µm): 1 (1,8)
AAO = American Academy of Ophthalmology, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, MW = Mittelwert, NA = nicht auswertbar, SD = Standardabweichung					

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte für die Subgruppen nach Ausgangssehschärfe dargestellt.

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben) nach 6 Monaten					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	1 (50,0)	NA
BLVA [35-60]	6	3 (50)	3	1 (33,3)	1,50 [0,25; 8,98]
BLVA > 60	7	1 (14,3)	4	0 (0,0)	1,88 [0,09; 37,63]
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	65	19 (29,2)	33	5 (15,2)	1,93 [0,79; 4,71]
BLVA > 60	145	7 (4,8)	72	3 (4,2)	1,16 [0,31; 4,35]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	4 (50,0)	2	1 (50,0)	1,00 [0,21; 4,71]
BLVA [35-60]	67	17 (25,4)	20	0 (0,0)	10,81 [0,68; 172,19]
BLVA > 60	159	6 (3,8)	57	2 (3,5)	1,08 [0,22; 5,18]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					1,00 [0,21; 4,71] p = 1,00
BLVA [35-60]					2,10 [0,98; 4,53] p = 0,06
BLVA > 60					1,18 [0,45; 3,09] p = 0,73
Interaktionstest					p = 0,54
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

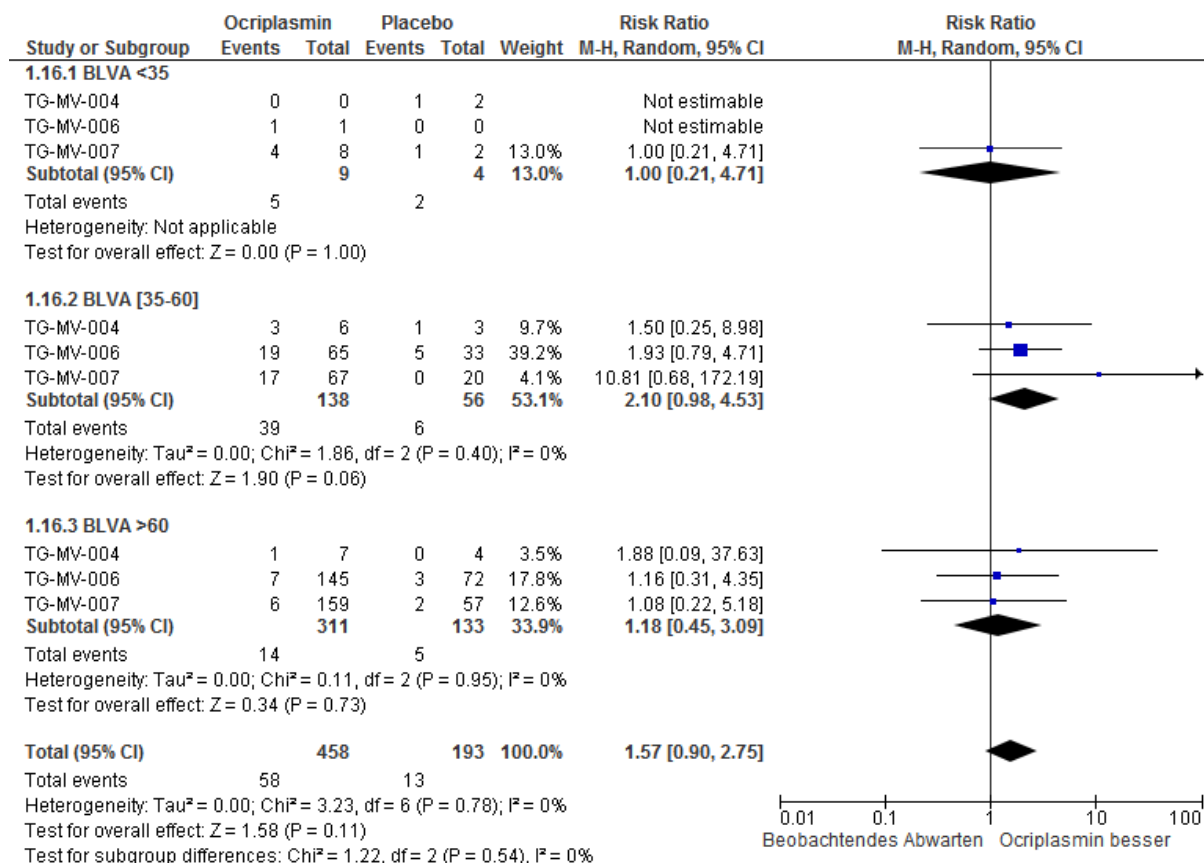


Abbildung 67: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“ bestand zwischen den Subgruppen gemäß Interaktionstest kein Hinweis auf Heterogenität (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben) nach 6 Monaten					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	1 (50,0)	NA
BLVA ≥ 35	13	4 (30,8)	7	1 (14,3)	2,15 [0,29; 15,75]
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	210	26 (12,4)	105	8 (7,6)	1,63 [0,76; 3,46]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	4 (50,0)	2	1 (50,0)	1,00 [0,21; 4,71]
BLVA ≥ 35	226	23 (10,2)	77	2 (2,6)	3,92 [0,95; 16,24]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					1,00 [0,21; 4,71] p = 1,00
BLVA ≥ 35					1,99 [1,06; 3,75] p = 0,03
Interaktionstest					p = 0,42
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

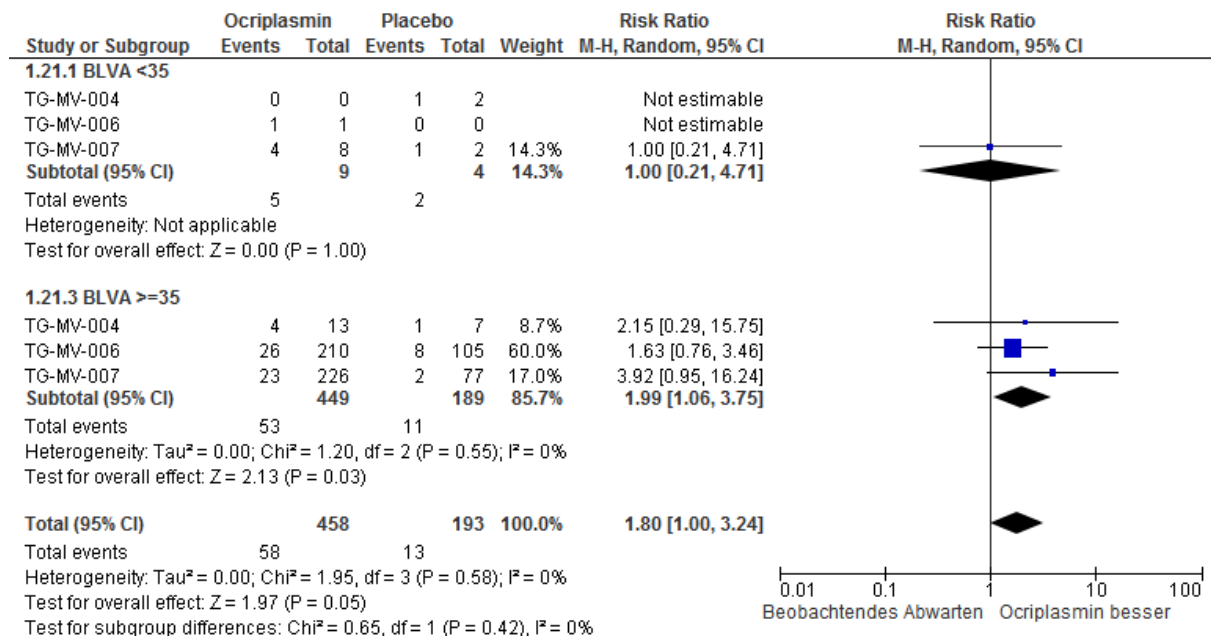


Abbildung 68: Meta-Analyse der Subgruppenanalysen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)“ bestand gemäß Interaktionstest kein Hinweis auf Heterogenität.

Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Sehschärfe $\geq$ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben) nach 6 Monaten					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	1 (50,0)	NA
BLVA [35-60]	6	4 (66,7)	3	1 (33,3)	2,00 [0,37; 10,92]
BLVA > 60	7	2 (28,6)	4	1 (25,0)	1,14 [0,15; 8,99]
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	65	32 (49,2)	33	10 (30,3)	1,62 [0,92; 2,88]
BLVA > 60	145	31 (21,4)	72	6 (8,3)	2,57 [1,12; 5,87]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	4 (50,0)	2	1 (50,0)	1,00 [0,21; 4,71]
BLVA [35-60]	67	30 (44,8)	20	6 (30,0)	1,49 [0,73; 3,07]
BLVA > 60	159	28 (17,6)	57	6 (10,5)	1,67 [0,73; 3,83]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					1,00 [0,21; 4,71] p = 1,00
BLVA [35-60]					1,60 [1,04; 2,46] p = 0,03
BLVA > 60					1,98[1,13; 3,48] p = 0,02
Interaktionstest					p = 0,67
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

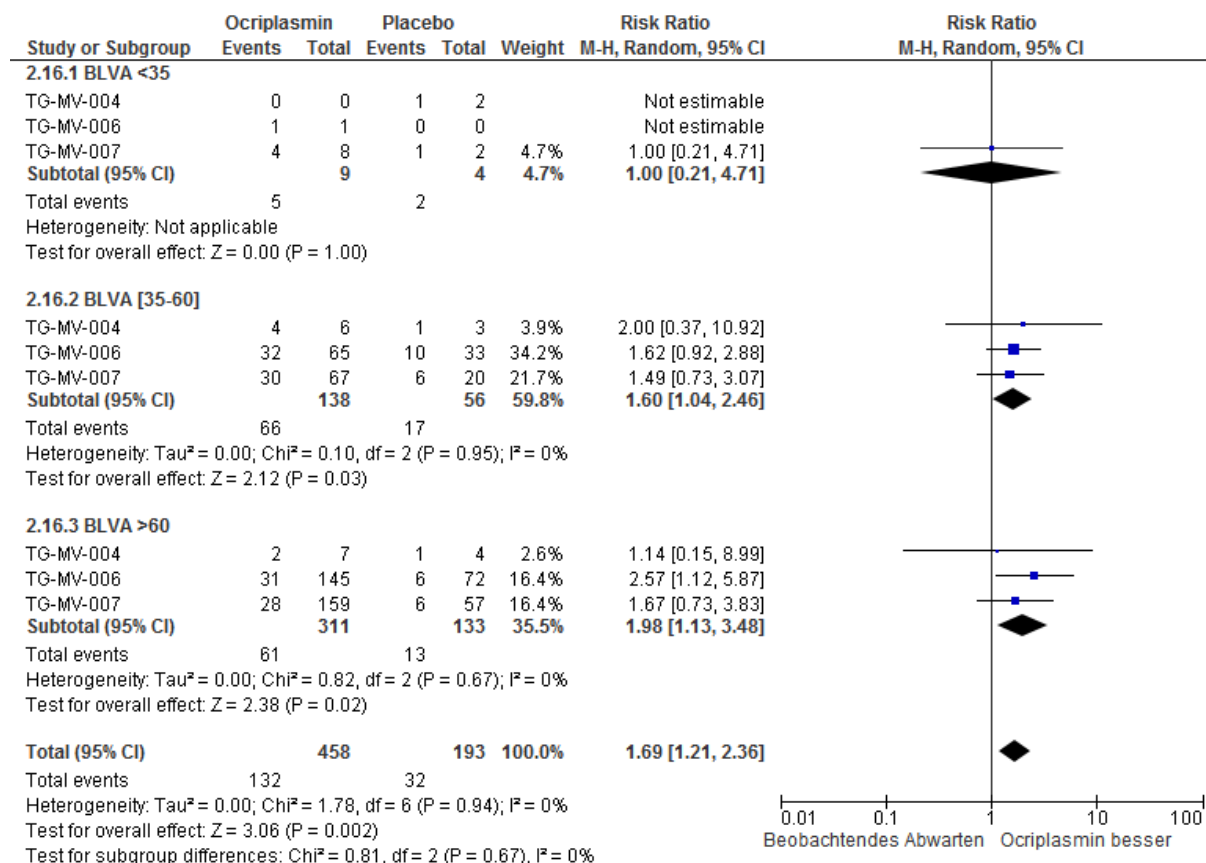


Abbildung 69: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Sehschärfe $\geq$ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Sehschärfe ($\geq$ 2 Zeilen Gewinn) gemäß Interaktionstest kein Hinweis auf Heterogenität.

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben) nach 6 Monaten					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	1 (50,0)	NA
BLVA ≥ 35	13	6 (46,2)	7	2 (28,6)	1,62 [0,44; 5,99]
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	210	63 (30,0)	105	16 (15,2)	1,97 [1,20; 3,23]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	4 (50,0)	2	1 (50,0)	1,00 [0,21; 4,71]
BLVA ≥ 35	226	58 (25,7)	77	12 (15,6)	1,65 [0,94; 2,90]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					1,00 [0,21; 4,71] p = 1,000
BLVA ≥ 35					1,81 [1,26; 2,58] p = 0,001
Interaktionstest					p = 0,47
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

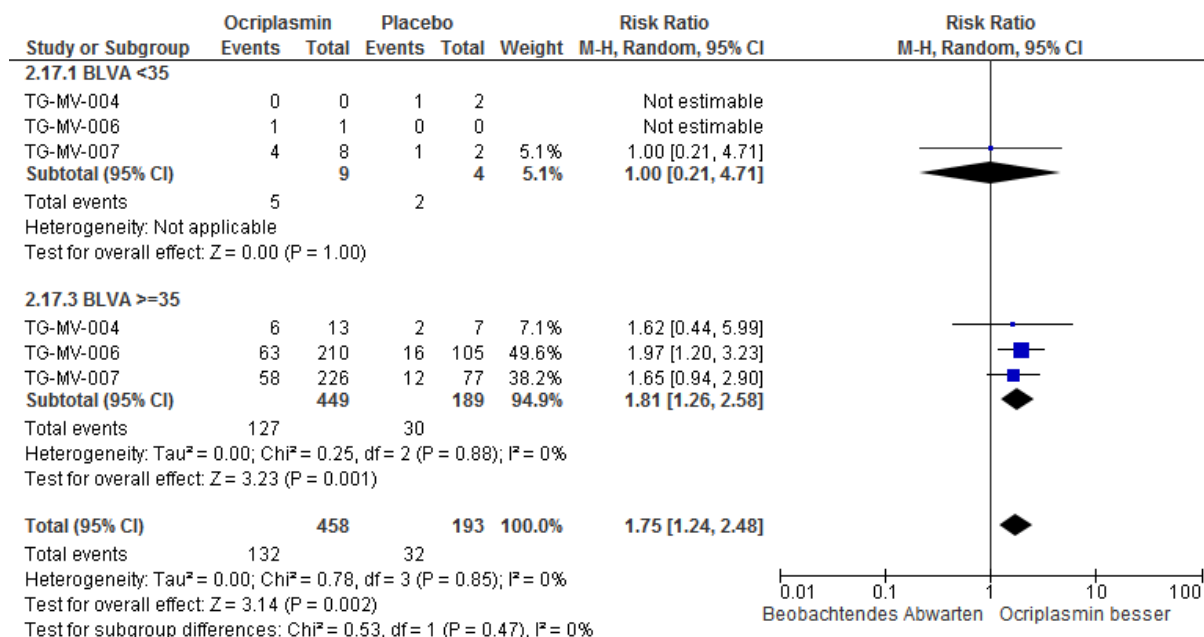


Abbildung 70: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)“ gemäß Interaktionstest kein Hinweis auf Heterogenität.

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“, Ocricplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocricplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocricplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	1 (50,0)	NA
BLVA [35-60]	6	1 (16,7)	3	2 (66,7)	0,25 [0,04; 1,77]
BLVA > 60	7	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	65	25 (38,5)	33	12 (36,4)	1,06 [0,61; 1,83]
BLVA > 60	145	14 (9,7)	72	18 (25,0)	0,39 [0,20; 0,73]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,11 [0,01; 2,06]
BLVA [35-60]	67	17 (25,4)	20	7 (35,0)	0,72 [0,35; 1,50]
BLVA > 60	159	15 (9,4)	57	10 (17,5)	0,54 [0,26; 1,13]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					0,11 [0,01; 2,06] p = 0,140
BLVA [35-60]					0,85 [0,52; 1,37] p = 0,500
BLVA > 60					0,44 [0,27; 0,72] p = 0,001
Interaktionstest					p = 0,09
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

In der Studie TG-MV-004 wurde in der Subgruppe mit BLVA < 35 lediglich bei einem Patienten (50,0 %) aus dem Studienarm mit beobachtendem Abwarten eine Vitrektomie durchgeführt. Daher war die Berechnung des RR für diese Subgruppe nicht möglich. In der Patientengruppe mit BLVA 35-60 erhielt 1 Patient (16,7 %) aus der Ocricplasmingruppe und 2 Patienten (66,7 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten eine Vitrektomie. Das RR für eine Vitrektomie in dieser Subgruppe betrug 0,25 (95 % KI: [0,04; 1,77]). In der

Subgruppe mit BLVA > 60 wurde keinem der Patienten eine Vitrektomie durchgeführt, daher war die Berechnung des RR auch für diese Subgruppe nicht möglich.

Nur ein Patient aus der Ocriplasmingruppe der Studie TG-MV-006 mit einem BLVA < 35 wurde einer Vitrektomie unterzogen. Daher war die Berechnung des RR für diese Subgruppe nicht möglich. Unter den Patienten mit einem BLVA 35-60 erhielten 25 Patienten (38,5 %) aus der Ocriplasmingruppe und 12 Patienten (36,4 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten eine Vitrektomie. Das entsprechende RR betrug 1,06 (95 % KI: [0,61; 1,83]). Innerhalb der Subgruppe von Patienten mit einem BLVA > 60 wurde bei 14 Patienten (9,7 %) aus der Ocriplasmingruppe und bei 18 Patienten (25,0 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten eine Vitrektomie durchgeführt. Das zugehörige RR wurde mit 0,39 (95 % KI: [0,20; 0,73]) berechnet.

Innerhalb der Patientengruppe mit einem BLVA < 35 der Studie TG-MV-007 unterzog sich lediglich 1 Patient (50,0 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten einer Vitrektomie. Das RR innerhalb dieser Subgruppe betrug 0,11 (95 % KI: [0,01; 2,06]). Von den Patienten mit einem BLVA 35-60 erhielten 17 Patienten (25,4 %) aus der Ocriplasmingruppe und 7 Patienten (35,0 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten eine Vitrektomie. Das zugehörige RR wurde mit 0,72 (95 % KI: [0,35; 1,50]) berechnet. Innerhalb der Subgruppe von Patienten mit einem BLVA > 60 wurde bei 15 Patienten (9,4 %) aus der Ocriplasmingruppe und bei 10 Patienten (17,5 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten eine Vitrektomie durchgeführt. Das RR für diese Subgruppe betrug 0,54 (95 % KI: [0,26; 1,13]).

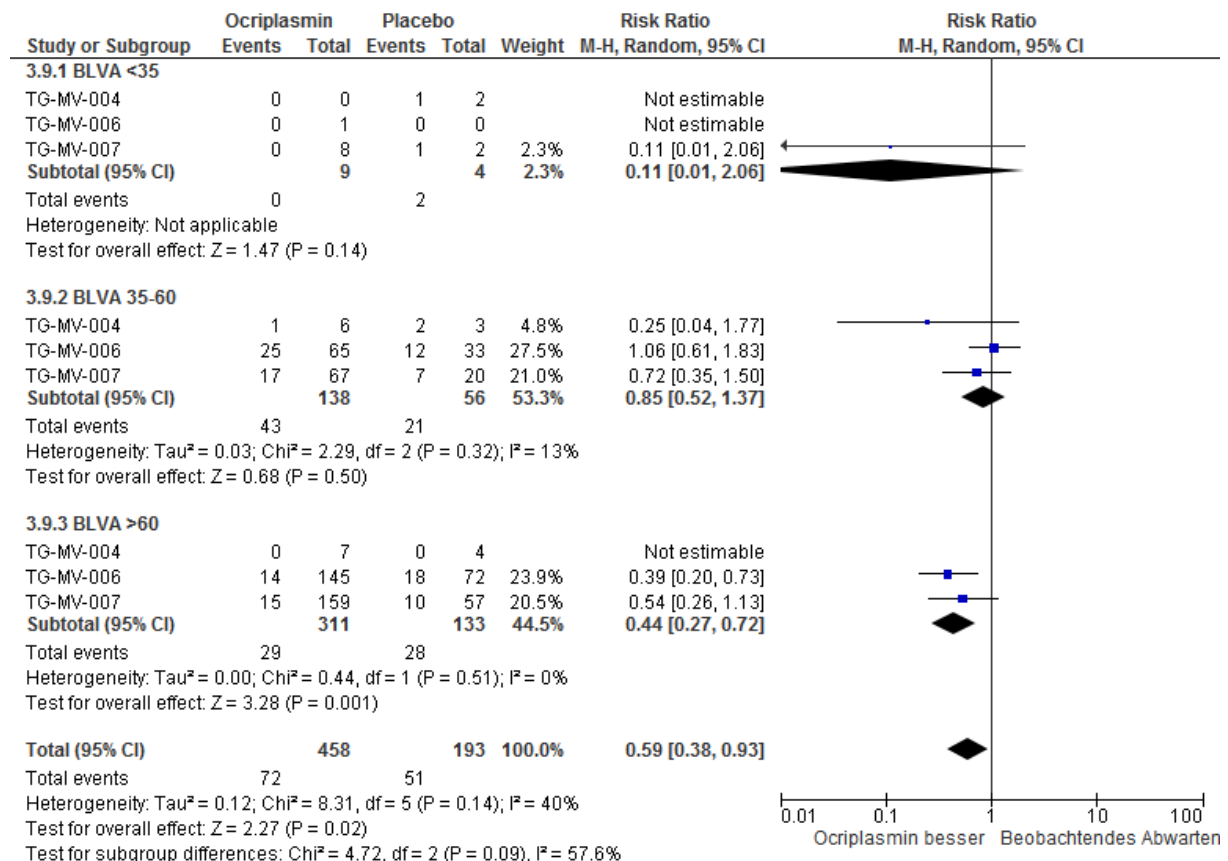


Abbildung 71: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“ wurde für die Subgruppe der Patienten mit BLVA < 35 ein RR von 0,11 (95 % KI: [0,01; 2,06]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,14$ berechnet. Entsprechend bestand zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Subgruppe der Patienten mit BLVA 35-60 wurde ein RR von 0,85 (95 % KI: [0,52; 1,37]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,50$ berechnet. Entsprechend bestand auch zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das RR für die Subgruppe der Patienten mit BLVA > 60 betrug 0,44 (95 % KI: [0,27; 0,72]), und der Gesamteffekt verfügte über $p = 0,001$. Entsprechend bestand zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied: Unter den Patienten mit einer BLVA > 60 mussten sich signifikant weniger der mit Ocriclasmin behandelten Patienten einer Vitrektomie unterziehen als unbehandelte Patienten (beobachtendes Abwarten).

Insgesamt bestand zwischen den Subgruppen der Patienten mit einem BLVA < 35, 35-60 und > 60 ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte bezüglich des Endpunkts „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“ (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocrlasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocrlasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	1 (50,0)	NA
BLVA ≥ 35	13	1 (7,7)	7	2 (28,6)	0,27 [0,03; 2,47]
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	210	39 (18,6)	105	30 (28,6)	0,65 [0,43; 0,98]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,11 [0,01; 2,06]
BLVA ≥ 35	226	32 (14,2)	77	17 (22,1)	0,64 [0,38; 1,09]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					0,11 [0,01; 2,06] p = 0,14
BLVA ≥ 35					0,63 [0,46; 0,88] p = 0,006
Interaktionstest					p = 0,25
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

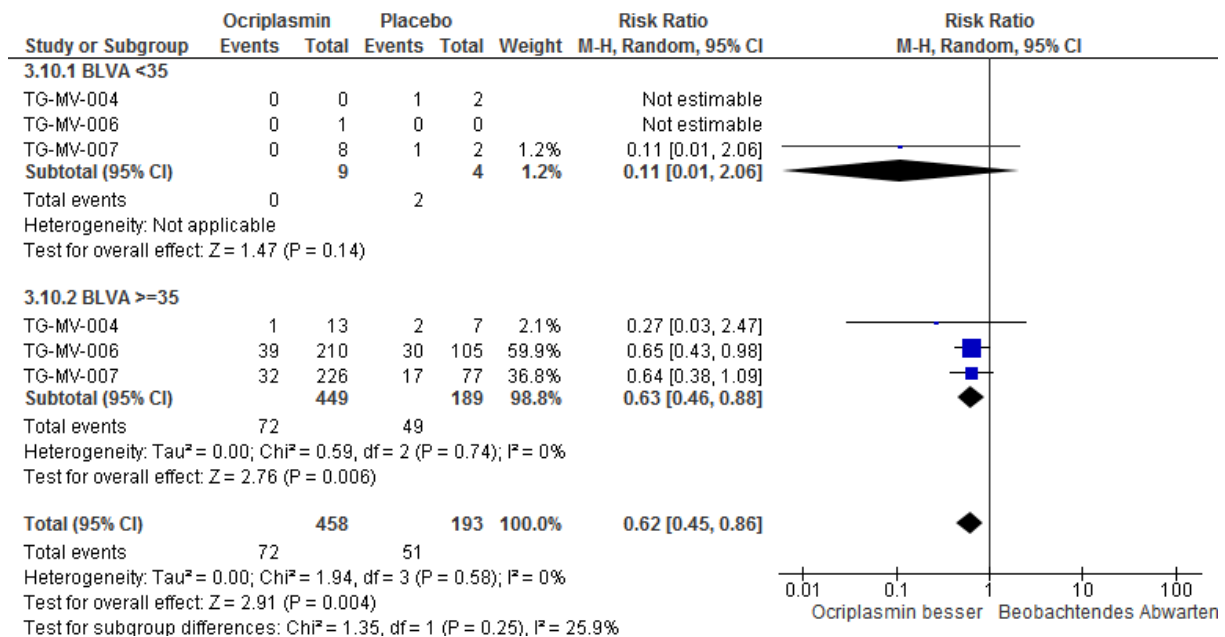


Abbildung 72: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie“ wurde für die zwei Subgruppen der Patienten mit BLVA < 35 und BLVA ≥ 35 gemäß Interaktionstest kein Hinweis auf Heterogenität.

Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocricplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocricplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocricplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs (6 Monate)					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	1	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	2	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA > 60	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	NA
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	29	13 (44,8)	16	4 (25,0)	1,79 [0,70; 4,59]
BLVA > 60	19	12 (63,2)	14	1 (7,1)	8,84 [1,30; 60,29]
TG-MV-007					
BLVA < 35	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	24	9 (37,5)	8	2 (25,0)	1,50 [0,41; 5,54]
BLVA > 60	13	7 (53,8)	5	1 (20,0)	2,69 [0,43; 16,68]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					NA
BLVA [35-60]					1,69 [0,79; 3,62] p = 0,18
BLVA > 60					4,73 [1,26; 17,76] p = 0,02
Interaktionstest					p = 0,19
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

In der Studie TG-MV-004 erfolgte kein Verschluss eines Makulalochs ohne PpV, daher war die Berechnung des RR nicht möglich.

Nur bei 1 Patient aus der Ocricplasmingruppe der Studie TG-MV-006 mit einem BLVA < 35 wurde der Verschluss eines Makulalochs nachgewiesen, daher war die Berechnung des RR für diese Subgruppe nicht möglich. Unter den Patienten mit einem BLVA 35-60 wurde bei 13 Patienten (44,8 %) aus der Ocricplasmingruppe und bei 4 Patienten (25,0 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten der Nachweis über den Verschluss eines Makulalochs

erbracht. Das entsprechende RR betrug 1,79 (95 % KI: [0,70; 4,59]). Innerhalb der Subgruppe von Patienten mit einem BLVA > 60 wurde bei 12 Patienten (63,2 %) aus der Ocriplasmingruppe und bei 1 Patient (7,1 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten der Verschluss eines Makulalochs nachgewiesen. Das zugehörige RR wurde mit 8,84 (95 % KI: [1,30; 60,29]) berechnet.

Innerhalb der Patientengruppe mit einem BLVA < 35 der Studie TG-MV-007 wurde bei lediglich 1 Patient (50,0 %) aus der Ocriplasmingruppe der Verschluss eines Makulalochs nachgewiesen, daher war die Berechnung des RR für diese Subgruppe nicht möglich. Von den Patienten mit einem BLVA 35-60 wurde bei 9 Patienten (37,5 %) aus der Ocriplasmingruppe und bei 2 Patienten (25,0 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten der Verschluss eines Makulalochs nachgewiesen. Das zugehörige RR wurde mit 1,50 (95 % KI: [0,41; 5,54]) berechnet. Innerhalb der Subgruppe von Patienten mit einem BLVA > 60 wurde bei 7 Patienten (53,8 %) aus der Ocriplasmingruppe und bei 1 Patient (20,0 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten der Verschluss eines Makulalochs bestätigt. Das RR für diese Subgruppe betrug 2,69 (95 % KI: [0,43; 16,68]).

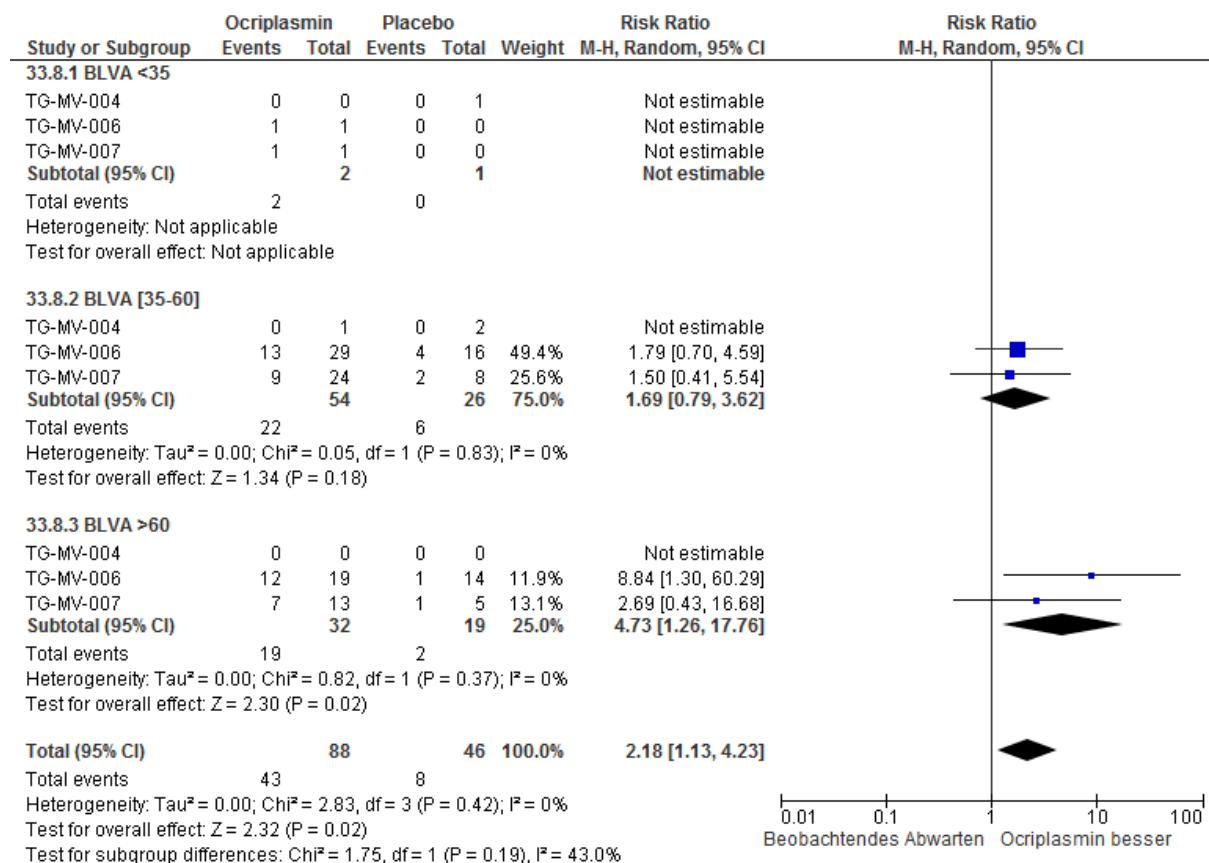


Abbildung 73: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“ konnte für die Subgruppe der Patienten mit BLVA < 35 kein RR berechnet werden.

Für die Subgruppe der Patienten mit BLVA 35-60 wurde ein RR von 1,69 (95 % KI: [0,79; 3,62]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,18$ berechnet. Entsprechend bestand auch zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das RR für die Subgruppe der Patienten mit BLVA > 60 betrug 4,73 (95 % KI: [1,26; 17,76]), und der Gesamteffekt verfügte über $p = 0,02$. Entsprechend bestand zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied: Unter den Patienten mit einer BLVA > 60 wurde bei den mit Ocriplasmin behandelten Patienten signifikant öfter der Verschluss eines Makulalochs nachgewiesen als bei den Patienten ohne Behandlung (beobachtendes Abwarten).

Insgesamt wurde für den Interaktionstest ein $p = 0,19$ berechnet. Damit bestand zwischen den Subgruppen der Patienten mit einem BLVA < 35, 35-60 und > 60 ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte bezüglich des Endpunkts „Verschluss eines Makulalochs“ (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs (6 Monate)					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	1	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	2	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	48	25 (52,1)	30	5 (16,7)	3,13 [1,34; 7,27]
TG-MV-007					
BLVA < 35	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	37	16 (43,2)	13	3 (23,1)	1,87 [0,65; 5,40]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					NA
BLVA ≥ 35					2,56 [1,32; 4,96] p = 0,005
Interaktionstest					NA
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

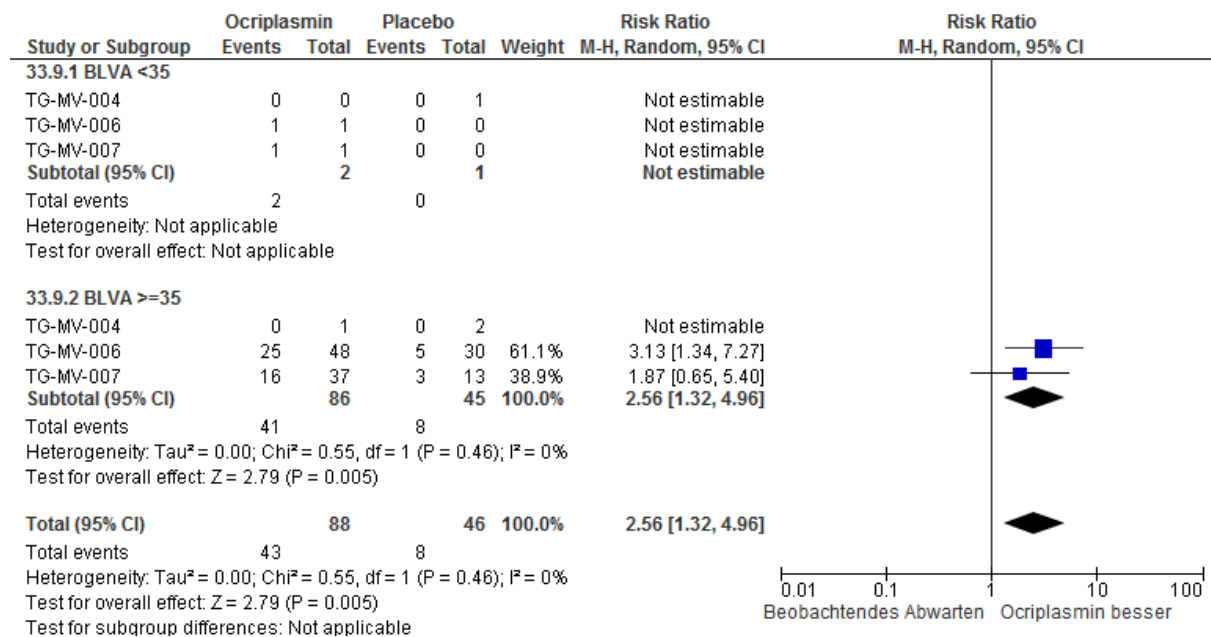


Abbildung 74: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Verschluss eines Makulalochs“ konnte für die Subgruppe der Patienten mit BLVA < 35 kein RR berechnet werden. Für die Gruppe der Patienten mit BLVA ≥ 35 wurde ein RR von 2,56 (95 % KI: [1,32; 4,96]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,005$ berechnet. Entsprechend bestand zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied: Unter den Patienten mit einer BLVA ≥ 35 Buchstaben wurde bei den mit Ocriplasmin behandelten Patienten signifikant öfter der Verschluss eines Makulalochs nachgewiesen als bei den Patienten ohne Behandlung (beobachtendes Abwarten). Ein Interaktionstest ist für nur eine auswertbare Subgruppe nicht möglich.

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Lösung der VMT (28 Tage)					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	6	5 (83,3)	3	0 (0,0)	6,29 [0,46; 86,47]
BLVA > 60	7	1 (14,3)	4	0 (0,0)	1,88 [0,09; 37,63]
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	65	22 (33,8)	33	5 (15,2)	2,23 [0,93; 5,36]
BLVA > 60	145	35 (24,1)	72	9 (12,5)	1,93 [0,98; 3,80]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	2 (25,0)	2	0 (0,0)	1,67 [0,11; 25,83]
BLVA [35-60]	67	21 (31,3)	20	1 (5,0)	6,27 [0,90; 43,75]
BLVA > 60	159	34 (21,4)	57	3 (5,3)	4,06 [1,30; 12,72]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					1,67 [0,11; 25,83] p = 0,710
BLVA [35-60]					2,86 [1,33; 6,14] p = 0,007
BLVA > 60					2,32 [1,31; 4,11] p = 0,004
Interaktionstest					p = 0,88
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

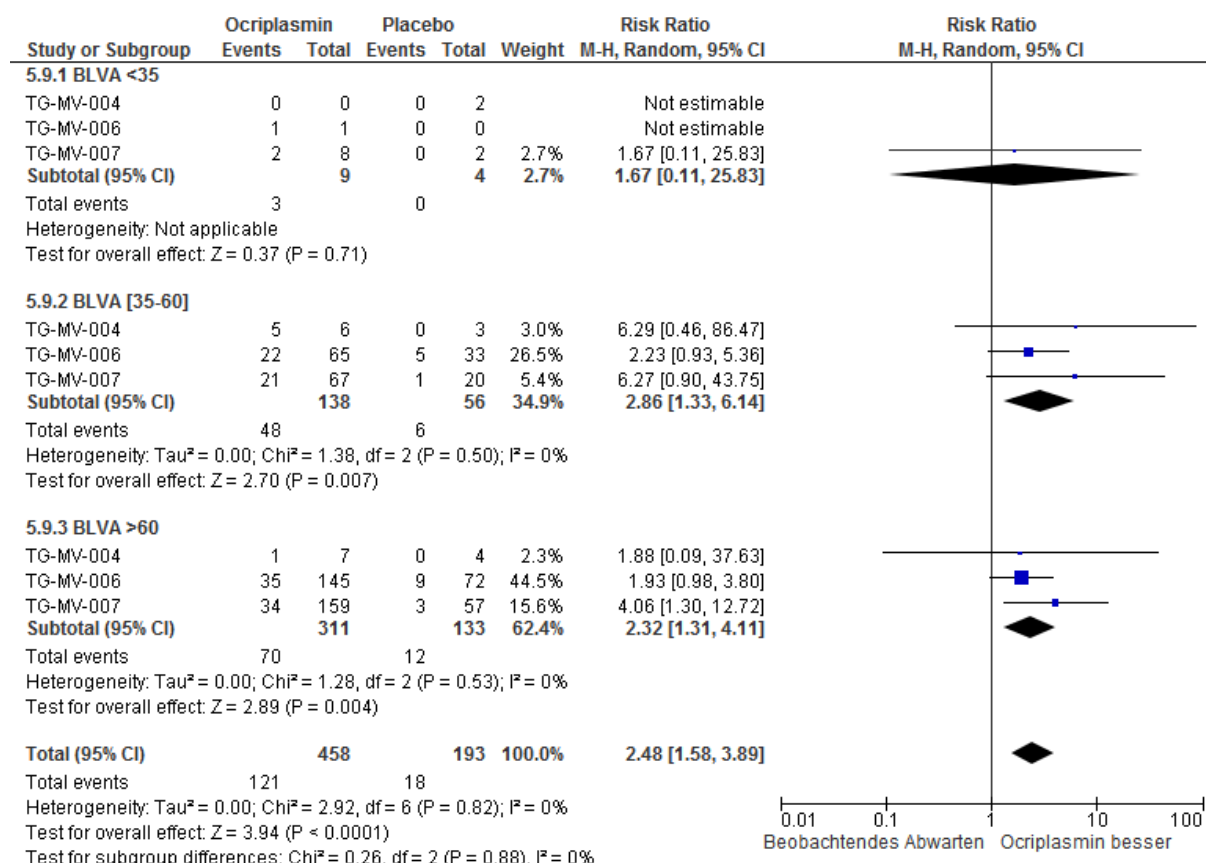


Abbildung 75: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“ fand sich gemäß Interaktionstest kein Hinweis auf Heterogenität.

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Lösung der VMT (28 Tage)					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	13	6 (46,2)	7	0 (0,0)	7,43 [0,48; 115,29]
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	210	57 (27,1)	105	14 (13,3)	2,04 [1,19; 3,48]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	2 (25,0)	2	0 (0,0)	1,67 [0,11; 25,83]
BLVA ≥ 35	226	55 (24,3)	77	4 (5,2)	4,68 [1,76; 12,50]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					1,67 [0,11; 25,83] p = 0,710
BLVA ≥ 35					2,89 [1,45; 5,78] p = 0,003
Interaktionstest					NA
a: Anzahl Patienten in der Auswertung					
BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

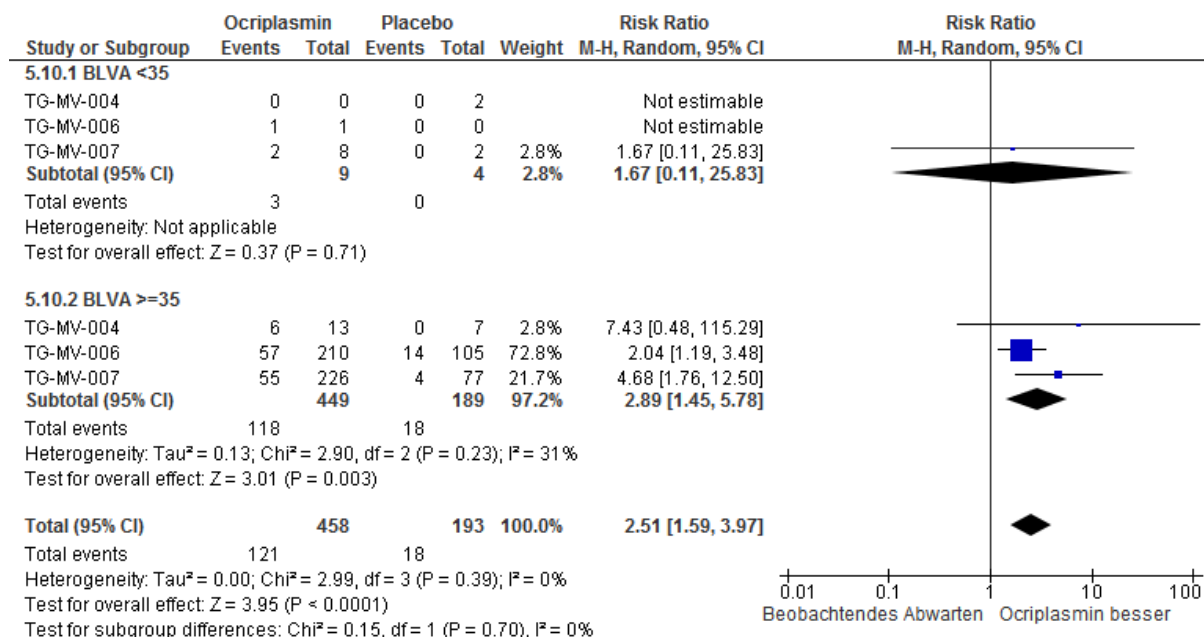


Abbildung 76: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Lösung der VMT (28 Tage)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse bestand gemäß Interaktionstest keine bedeutsame Heterogenität.

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Lösung der VMT (6 Monate)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Lösung der VMT (6 Monate)					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	6	4 (66,7)	3	0 (0,0)	5,14 [0,36; 72,85]
BLVA > 60	7	2 (28,6)	4	2 (50,0)	0,57 [0,12; 2,63]
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	65	17 (26,2)	33	6 (18,2)	1,44 [0,63; 3,30]
BLVA > 60	145	41 (28,3)	72	8 (11,1)	2,54 [1,26; 5,14]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	2 (25,0)	2	0 (0,0)	1,67 [0,11; 25,83]
BLVA [35-60]	67	20 (29,9)	20	4 (20,0)	1,49 [0,58; 3,86]
BLVA > 60	159	41 (25,8)	57	5 (8,8)	2,94 [1,22; 7,07]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					1,67 [0,11; 25,83] p = 0,71
BLVA [35-60]					1,56 [0,85; 2,87] p = 0,15
BLVA > 60					2,04 [0,96; 4,34] p = 0,06
Interaktionstest					p = 0,86
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

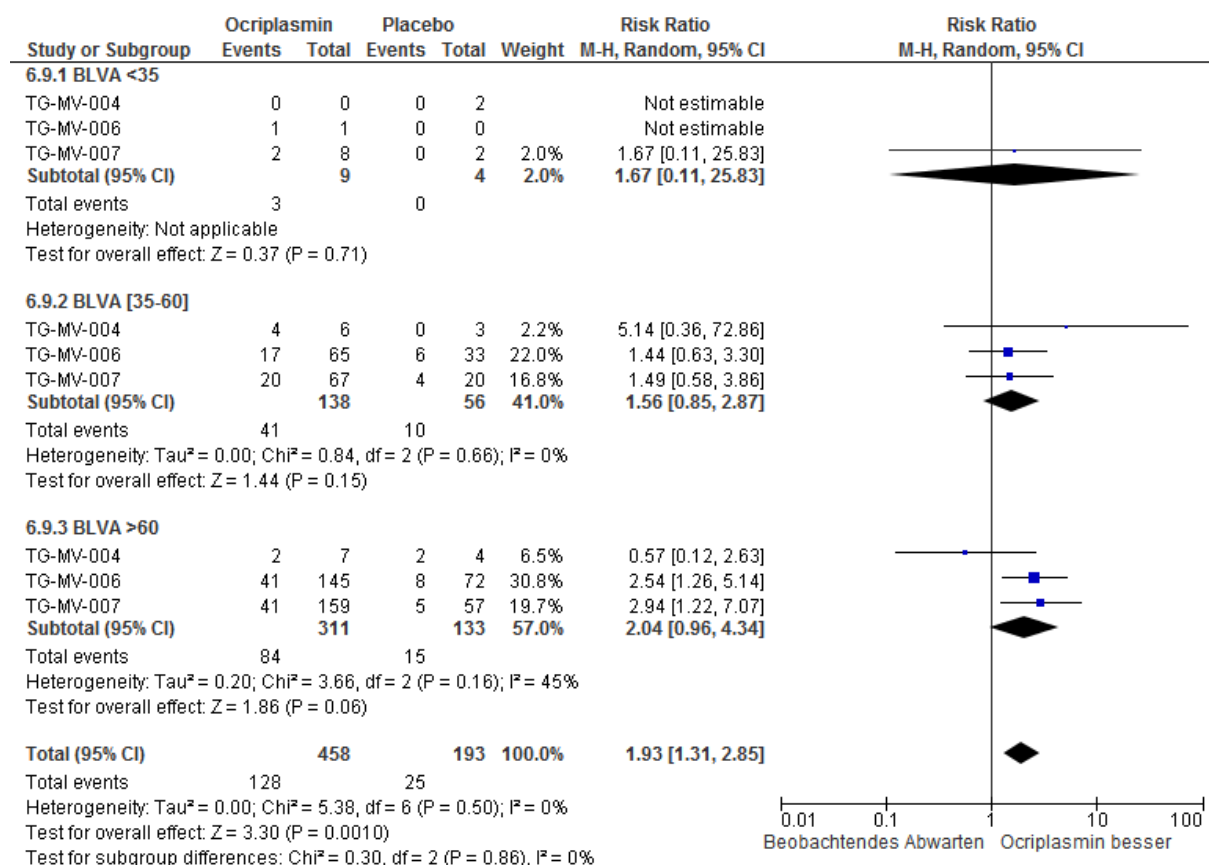


Abbildung 77: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Lösung der VMT (6 Monate)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse bestand keine bedeutsame Heterogenität.

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und $\geq$ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Lösung der VMT (6 Monate)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Lösung der VMT (6 Monate)					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA $\geq$ 35	13	6 (46,2)	7	2 (28,6)	1,62 [0,44; 5,99]
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA $\geq$ 35	210	58 (27,6)	105	14 (13,3)	2,07 [1,21; 3,54]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	2 (25,0)	2	0 (0,0)	1,67 [0,11; 25,83]
BLVA $\geq$ 35	226	61 (27,0)	77	9 (11,7)	2,31 [1,21; 4,42]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					1,67 [0,11; 25,83] p = 0,71
BLVA $\geq$ 35					2,11 [1,42; 3,13] p = 0,0002
Interaktionstest					p = 0,87
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

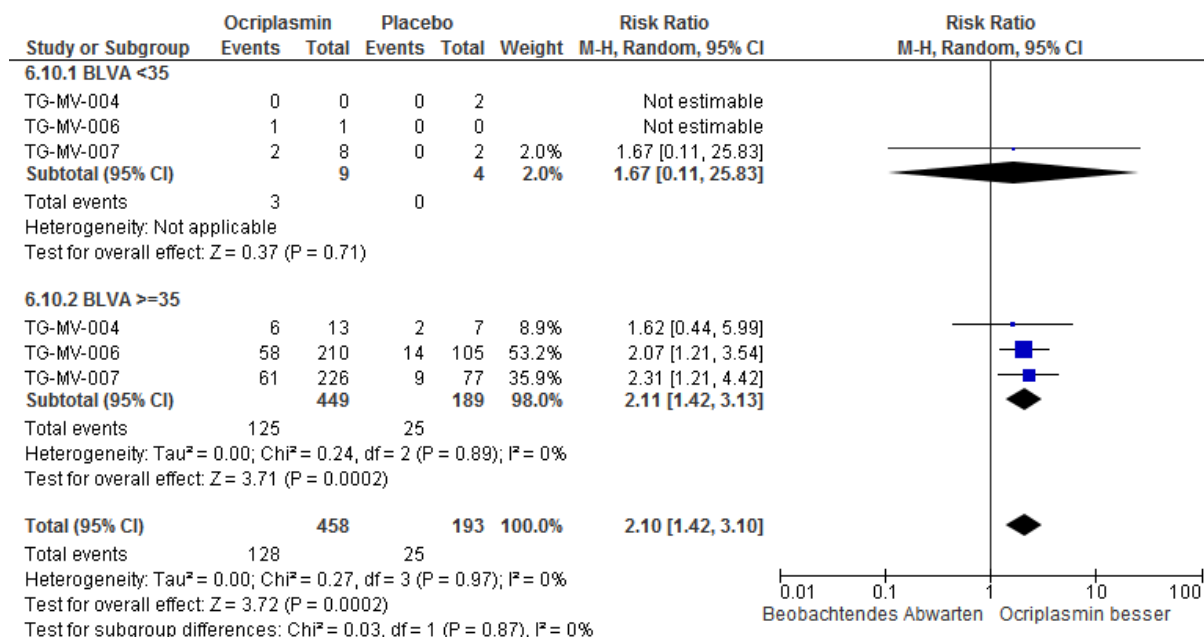


Abbildung 78: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Lösung der VMT (6 Monate)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse bestand keine bedeutsame Heterogenität.

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Summenscore“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Ocriclasmin Mittelwert (SD)				Beobachtendes Abwarten Mittelwert (SD)				Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert
	N ^a	Ausgangswert	Studienende	Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn	N ^a	Ausgangswert	Studienende	Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn		
NEI VFQ-25 Summenscore nach 6 Monaten										
TG-MV-004										
BLVA < 35	0			0 (0,0)	2	85,4 (4,4)	93,1 (2,4)	7,7 (6,8)	NA	NA
BLVA [35-60]	6	72,8 (30,2)	79,8 (28,5)	7,0 (6,5)	3	87,7 (2,3)	87,0 (8,8)	-0,7 (11,1)	7,70 [-5,89; 21,29]	0,27
BLVA > 60	7	83,9 (10,6)	88,7 (11,0)	4,8 (9,4)	4	87,6 (6,0)	89,1 (3,1)	1,5 (6,9)	3,30 [-6,41; 13,01]	0,51
TG-MV-006										
BLVA < 35	1	61,5 (0,0)	74,0 (0,0)	12,5 (0,0)	0			0 (0,0)	NA	NA
BLVA [35-60]	52	75,9 (18,10)	81,8 (18,05)	6,0 (13,52)	30	80,2 (14,23)	80,8 (14,54)	0,9 (11,98)	5,10 [-0,55; 10,75]	0,08
BLVA > 60	140	79,8 (13,55)	82,4 (15,25)	2,8 (10,92)	67	83,9 (9,97)	85,6 (10,41)	1,5 (8,98)	1,30 [-1,51; 4,11]	0,36
TG-MV-007										
BLVA < 35	8	59,1 (23,97)	63,7 (26,15)	4,6 (9,31)	1	87,0 (10,12)	73,6	-20,6 (0)	NA	NA
BLVA [35-60]	64	75,7 (16,26)	79,2 (15,90)	4,0 (12,81)	17	75,8 (13,72)	72,3 (19,81)	-1,4 (11,13)	5,40 [-0,75; 11,55]	0,09
BLVA > 60	150	77,1 (15,28)	80,3 (15,83)	3 (11,89)	54	82,0 (12,55)	83,0 (13,55)	0,9 (9,77)	2,10 [-1,13; 5,33]	0,20
Meta-Analyse										
BLVA < 35									NA	NA
BLVA [35-60]									5,45 [1,47; 9,43]	0,007
BLVA > 60									1,72 [-0,35; 3,79]	0,10
Interaktionstest										p = 0,10
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire , SD = Standardabweichung Alle Angaben beziehen sich auf das Full Analysis Set.										

Die Mittelwertdifferenz der Patienten-Subgruppen mit BLVA < 35 für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Summenscore“ konnte aufgrund der geringen Unterschiede zwischen Studienbeginn und Studienende in den Ocriplasmin- oder Gruppen mit beobachtendem Abwarten für keine der drei Studien berechnet werden (siehe Tabelle 4-73).

Für die Patienten der Studie TG-MV-004 mit BLVA 35-60 bestand für die Summenscore eine Mittelwertdifferenz von 7,70 Punkten (95 % KI: [-5,89; 21,29], $p = 0,27$) zugunsten von Ocriplasmin. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch innerhalb der Patientengruppe mit BLVA > 60 bestand zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der NEI VFQ-25 Summenscore kein statistisch signifikanter Unterschied (Mittelwertdifferenz von 3,30 Punkten, 95 % KI: [-6,41; 13,01], $p = 0,51$).

Die Mittelwertdifferenz der Summenscore unter den Patienten mit BLVA 35-60 der Studie TG-MV-006 betrug 5,10 Punkte (95 % KI: [-0,55; 10,75]) mit dem entsprechenden $p = 0,08$. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch für die Subgruppe der Patienten mit BLVA > 60 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der NEI VFQ-25 Summenscore zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen (Mittelwertdifferenz von 1,30 Punkten, 95 % KI: [-1,51; 4,11], $p = 0,36$).

Für die Patienten der Studie TG-MV-007 mit BLVA 35-60 bestand für die Summenscore eine Mittelwertdifferenz von 5,40 Punkten (95 % KI: [-0,75; 11,55], $p = 0,09$) zugunsten von Ocriplasmin. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch innerhalb der Patientengruppe mit BLVA > 60 bestand zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der NEI VFQ-25 Summenscore kein statistisch signifikanter Unterschied (Mittelwertdifferenz von 2,10 Punkten, 95 % KI: [-1,13; 5,33], $p = 0,20$).

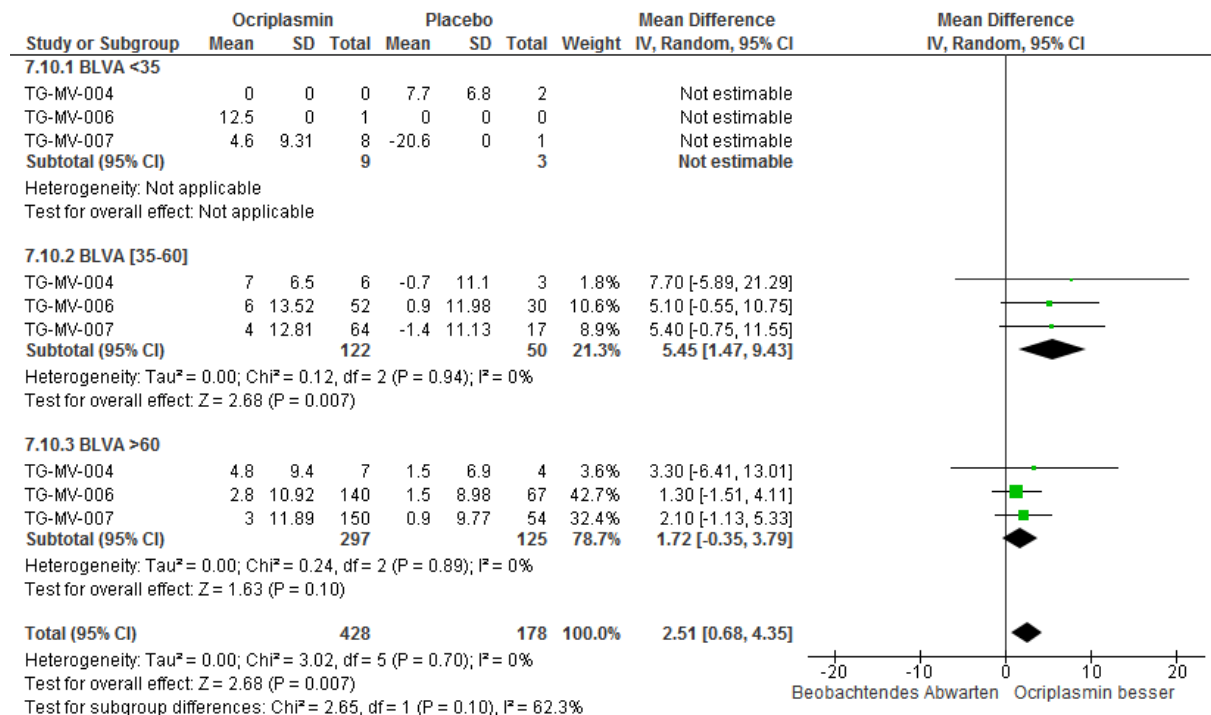


Abbildung 79: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Summenscore“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Summenscore“ konnte das RR innerhalb der Subgruppe der Patienten mit BLVA < 35 nicht berechnet werden.

Für die Subgruppe der Patienten mit BLVA 35-60 wurde ein RR von 5,45 (95 % KI: [1,47; 9,43]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,007$ berechnet. Entsprechend bestand zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied: Unter den Patienten mit einer BLVA 35-60 verfügten die mit Ocriclasmin behandelten über eine signifikant größerer Verbesserung der bezüglich der Summenscore der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als die Patienten ohne Behandlung (beobachtendes Abwarten).

Das RR für die Subgruppe der Patienten mit BLVA > 60 betrug 1,72 (95 % KI: [-0,35; 3,79]), und der Gesamteffekt verfügte über $p = 0,10$. Entsprechend bestand zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied.

Insgesamt wurde in der Meta-Analyse für den Interaktionstest ein $p = 0,10$ berechnet. Damit liegt ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen der Patienten mit einem BLVA < 35, 35-60 und > 60 bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Summenscore“ vor (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Die Effektschätzer sind jedoch alle gleichsinnig, so dass die Angabe eines zusammenfassenden Schätzers möglich ist.

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

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Ocriplasmin Mittelwert (SD)				Beobachtendes Abwarten Mittelwert (SD)				Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert
	N ^a	Ausgangswert	Studienende	Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn	N ^a	Ausgangswert	Studienende	Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn		
NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen nach 6 Monaten										
TG-MV-004										
BLVA < 35	0			0 (0,0)	2	60,0 (0,0)	60,0 (0,0)	0 (0,0)	NA	NA
BLVA [35-60]	5	56,0 (21,9)	63,3 (23,4)	4 (8,9)	3	73,3 (11,5)	53,3 (23,1)	-20 (20,0)	24,00 [0,06; 47,94]	0,05
BLVA > 60	7	62,9 (18,0)	68,6 (15,7)	5,7 (19,0)	4	70,0 (11,5)	65,0 (10,0)	-5 (10,0)	10,70 [-6,45; 27,85]	0,22
TG-MV-006										
BLVA < 35	1	60,0	60,0	0 (0,0)	0			0 (0,0)	NA	NA
BLVA [35-60]	52	58,8 (17,77)	67,2 (18,44)	10,8 (18,77)	30	69,7 (14,25)	68,0 (14,48)	-2 (13,24)	12,80 [5,84; 19,76]	0,0003
BLVA > 60	140	65,2 (16,67)	71,0 (14,85)	5,7 (14,65)	67	66,7 (15,74)	69,6 (15,71)	3,9 (18,83)	1,80 [-3,32; 6,92]	0,49
TG-MV-007										
BLVA < 35	8	55,0 (14,14)	60,0 (15,12)	5 (14,14)	1	70,0 (14,14)	60,0	-20 (0,0)	NA	
BLVA [35-60]	64	60,3 (16,14)	66,6 (17,11)	6,3 (17,77)	17	59,0 (13,73)	60,0 (17,32)	2,4 (12,00)	3,90 [-3,28; 11,08]	0,29
BLVA > 60	150	62,7 (16,60)	67,7 (15,81)	4 (15,53)	54	63,2 (15,15)	66,2 (16,72)	2,6 (13,48)	1,40 [-2,97; 5,77]	0,53
Meta-Analyse										
BLVA < 35									NA	NA
BLVA [35-60]									10,06 [1,48; 18,65]	0,02
BLVA > 60									1,90 [-1,36; 5,16]	0,25
Interaktionstest										p = 0,08
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire , SD = Standardabweichung Alle Angaben beziehen sich auf das Full Analysis Set.										

Die Mittelwertdifferenz der Patienten-Subgruppen mit BLVA < 35 für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ konnte aufgrund der geringen Unterschiede zwischen Studienbeginn und Studienende in den Ocrlasmin- oder Gruppen mit beobachtendem Abwarten für keine der drei Studien berechnet werden (siehe Tabelle 4-74).

Für die Patienten der Studie TG-MV-004 mit BLVA 35-60 bestand für die Teilscore „Allgemeines Sehvermögen“ eine Mittelwertdifferenz von 24,0 Punkten (95 % KI: [0,06; 47,94]) zugunsten von Ocrlasmin. Dieser Unterschied war mit $p = 0,05$ statistisch signifikant. Die Teilscore „Allgemeines Sehvermögen“ verbesserte sich in der Ocrlasmingruppe von $56,0 \pm 21,9$ Punkten um $4,0 \pm 8,9$ auf $63,3 \pm 23,4$ Punkte. In der Gruppe mit beobachtendem Abwarten verschlechterte sich diese Teilscore jedoch um $-20,0 \pm 20,0$ Punkte (von $73,3 \pm 11,5$ Punkten auf $53,3 \pm 23,1$ Punkte). Die Patienten der Studie TG-MV-004 mit einer Sehschärfe 35-60 zu Studienbeginn erfuhren unter der Behandlung mit Ocrlasmin eine statistisch signifikant größere Verbesserung der Teilscore „Allgemeines Sehvermögen“ des NEI VFQ-25 als die Patienten derselben Subgruppe ohne Behandlung (beobachtendes Abwarten). Bei Patienten mit BLVA > 60 wurde jedoch keine statistisch signifikante Verbesserung in dieser Teilscore nachgewiesen. Die Mittelwertdifferenz betrug 10,70 Punkte (95 % KI: [-6,45; 27,85], $p = 0,22$).

Auch innerhalb der Patientengruppe mit BLVA 35-60 der Studie TG-MV-006 bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Teilscore „Allgemeines Sehvermögen“ verbesserte sich in der Ocrlasmingruppe von $58,8 \pm 17,77$ Punkten um $10,8 \pm 18,77$ auf $67,2 \pm 18,44$ Punkte. In der Gruppe mit beobachtendem Abwarten verschlechterte sich diese Teilscore jedoch um $-2,0 \pm 13,24$ Punkte (von $69,7 \pm 14,25$ Punkten auf $68,0 \pm 14,48$ Punkte). Die Mittelwertdifferenz betrug 12,80 Punkte (95 % KI: [5,84; 19,76], $p = 0,0003$). Die Patienten der Studie TG-MV-006 mit einer Sehschärfe 35-60 zu Studienbeginn erfuhren unter der Behandlung mit Ocrlasmin eine statistisch signifikant größere Verbesserung der Teilscore „Allgemeines Sehvermögen“ des NEI VFQ-25 als die Patienten derselben Subgruppe ohne Behandlung (beobachtendes Abwarten). Bei Patienten mit BLVA > 60 wurde jedoch keine statistisch signifikante Verbesserung in dieser Teilscore nachgewiesen. Die Mittelwertdifferenz betrug 1,80 Punkte (95 % KI: [-3,32; 6,92], $p = 0,49$).

Die Mittelwertdifferenz der Teilscore „Allgemeines Sehvermögen“ unter den Patienten mit BLVA 35-60 der Studie TG-MV-007 betrug 3,90 Punkte (95 % KI: [-3,28; 11,08]) mit dem entsprechenden $p = 0,29$. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch für die Subgruppe der Patienten mit BLVA > 60 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der NEI VFQ-25 Teilscore „Allgemeines Sehvermögen“ zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen (Mittelwertdifferenz von 1,40 Punkten, 95 % KI: [-2,97; 5,77], $p = 0,53$).

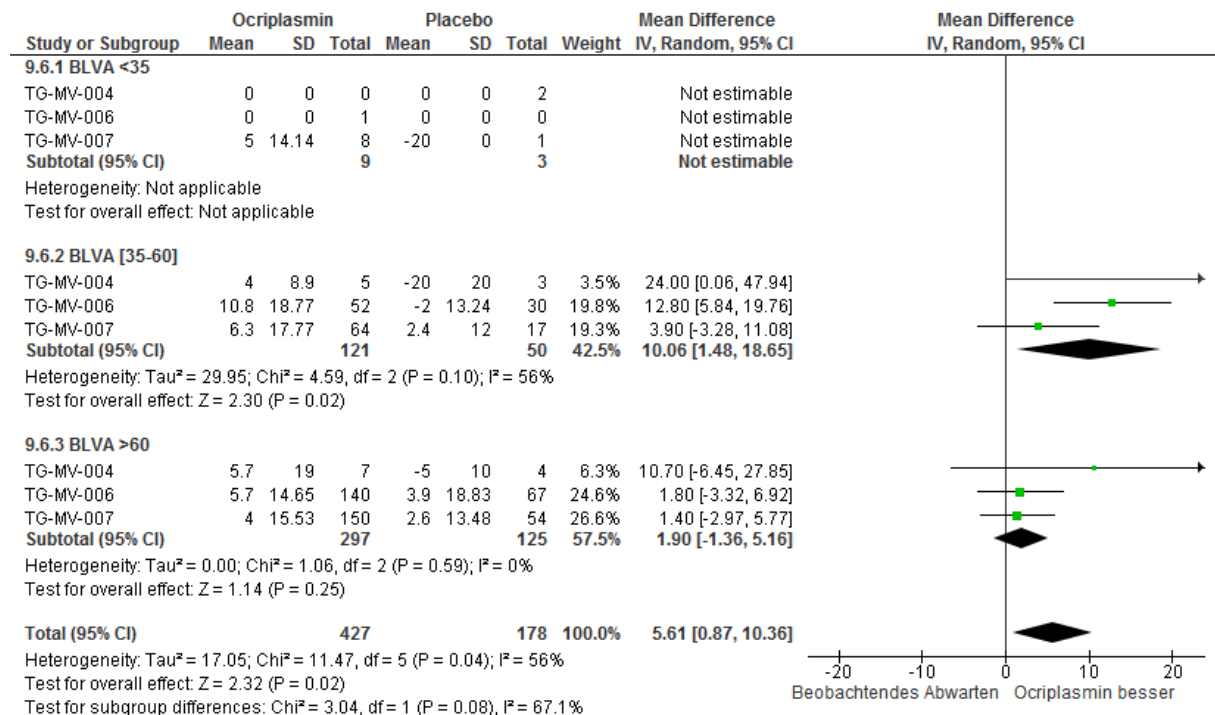


Abbildung 80: Meta-Analyse der Subgruppen der Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

Mit $I^2 = 67\%$ ($p = 0,08$) besteht ein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Subgruppen < 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn (BLVA) für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“. Die Effektschätzer sind jedoch alle gleichsinnig.

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für die Responder-Analyse des „NEI VFQ-25 Summenscore“ nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]); Patienten mit PpV als Nicht-Responder

Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	OR und RR [95 %-KI] p-Wert
Responder Summenscore NEI VFQ-25 Subgruppen (Patienten mit PpV als Nicht-Responder) nach 6 Monaten					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	6	1 (16,7)	3	0 (0,0)	OR 1,91 [0,06; 61,34] RR 1,71 [0,09; 32,93]
BLVA > 60	7	2 (28,6)	4	0 (0,0)	OR 4,09 [0,15; 108,94] RR 3,13 [0,19; 52,60]
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	60	18 (30,0)	32	9 (28,1)	OR 1,10 [0,42; 2,83] RR 1,07 [0,54; 2,10]
BLVA > 60	141	54 (38,3)	67	18 (26,9)	OR 1,69 [0,89; 3,20] RR 1,43 [0,91; 2,23]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	4 (50,0)	1	0 (0,0)	OR 3,00 [0,09; 95,17] RR 2,00 [0,17; 24,07]
BLVA [35-60]	64	21 (32,8)	18	2 (11,1)	OR 1,69 [0,89; 3,20] RR 2,95 [0,76; 11,42]
BLVA > 60	151	58 (38,4)	54	11 (20,4)	OR 2,44 [1,16; 5,10] RR 1,89 [1,07; 3,32]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					OR 3,00 [0,09; 95,17], p = 0,53 RR 2,00 [0,17; 24,07], p = 0,59
BLVA [35-60]					OR 1,56 [0,71; 3,43], p = 0,27 RR 1,32 [0,73; 2,39], p = 0,36
BLVA > 60					OR 2,01 [1,24; 3,24], p = 0,004 RR 1,60 [1,13; 2,27], p = 0,008
Interaktionstest					OR=RR; p = 0,84; I ² = 0 %
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, OR = Odds ratio, RR = Relatives Risiko					

Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	OR und RR [95 %-KI] p-Wert
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets.					

In der Responder-Analyse der Subgruppen bezüglich des NEI VFQ-25-Summscores des NEI VFQ-25 verzeichnete keiner der Patienten der Studie TG-MV-004 mit BLVA < 35 eine Verbesserung um das MCID, daher konnte für diese Subgruppen weder OR noch RR berechnet werden (siehe Tabelle 4-75). Unter den Patienten mit BLVA 35-60 wurde lediglich bei 1 Patient (16,7 %) aus der Ocriplasmingruppe eine Verbesserung der NEI VFQ-25-Summscore $\geq$ MCID ermittelt. Die OR für diese Gruppe betrug 1,91 (95% KI: [0,06; 61,34]) und das RR betrug 1,71 (95 % KI: [0,09; 32,93]) zugunsten von Ocriplasmin. Auch unter den Patienten mit BLVA > 60 wurde nur bei 2 Patienten (28,6 %) aus der Ocriplasmingruppe eine Verbesserung der NEI VFQ-25-Summscore $\geq$ MCID festgestellt. In dieser Subgruppe betrug die OR 4,09 (95 % KI: [0,15; 108,94]) zugunsten von Ocriplasmin, und das RR wurde mit 3,13 (95 % KI: [0,19; 52,60]) berechnet.

In der Studie TG-MV-006 wurde lediglich bei 1 Patient (100,0%) mit BLVA < 35 aus der Ocriplasmingruppe eine Verbesserung der NEI VFQ-25-Summscore um $\geq$ MCID ermittelt. Für diese Subgruppe konnte keine Responder-Analyse durchgeführt werden. Dagegen verbesserte sich die NEI VFQ-25-Summscore bei 18 Patienten (30,0 %) aus der Ocriplasmingruppe und bei 9 Patienten (28,1 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten mit BLVA 35-60 um die MCID. Dies entspricht einer OR von 1,10 (95 % KI: [0,42; 2,83]) und einem RR von 1,07 (95 % KI: [0,54; 2,10]) zugunsten von Ocriplasmin. Unter den Patienten mit BLVA > 60 bestand bei 54 Patienten (38,3 %) aus der Ocriplasmingruppe und bei 18 Patienten (26,9 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten eine Verbesserung der NEI VFQ-25-Summscore $\geq$ MCID. Die zugehörige OR zugunsten von Ocriplasmin wurde mit 1,69 (95 % KI: [0,89; 3,20]) angegeben und das RR mit 1,43 (95 % KI: [0,91; 2,23]).

Die NEI VFQ-25-Summscore der Patienten der Studie TG-MV-007 mit einem BLVA < 35 verbesserte sich nur in 4 Fällen (50,0 %) in der Ocriplasmingruppe um $\geq$ MCID. Die OR für diese Gruppe betrug 3,00 (95 % KI: [0,09; 95,17]), und das RR wurde mit 2,00 (95 % KI: [0,17; 24,07]) berechnet. 21 Patienten (32,8 %) aus der Ocriplasmingruppe und 2 Patienten (11,1 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten der Patienten mit BLVA 35-60 verzeichneten eine Verbesserung der NEI VFQ-25-Summscore um $\geq$ MCID. Die Berechnung der entsprechenden OR ergab 1,69 (95 % KI: [0,89; 3,20]) und des RR ergab 2,95 (95 % KI: [0,76; 11,42]). Unter den Patienten mit BLVA > 60 wurde eine Verbesserung der NEI VFQ-25-Summscore um $\geq$ MCID bei 58 Patienten (38,4 %) aus der Ocriplasmingruppe und bei 11 Patienten (20,4 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten festgestellt. Die zugehörige OR betrug 2,44 (95 % KI: [1,16; 5,10]), und das RR betrug 1,89 (95 % KI: [1,07; 3,32]) zugunsten von Ocriplasmin.

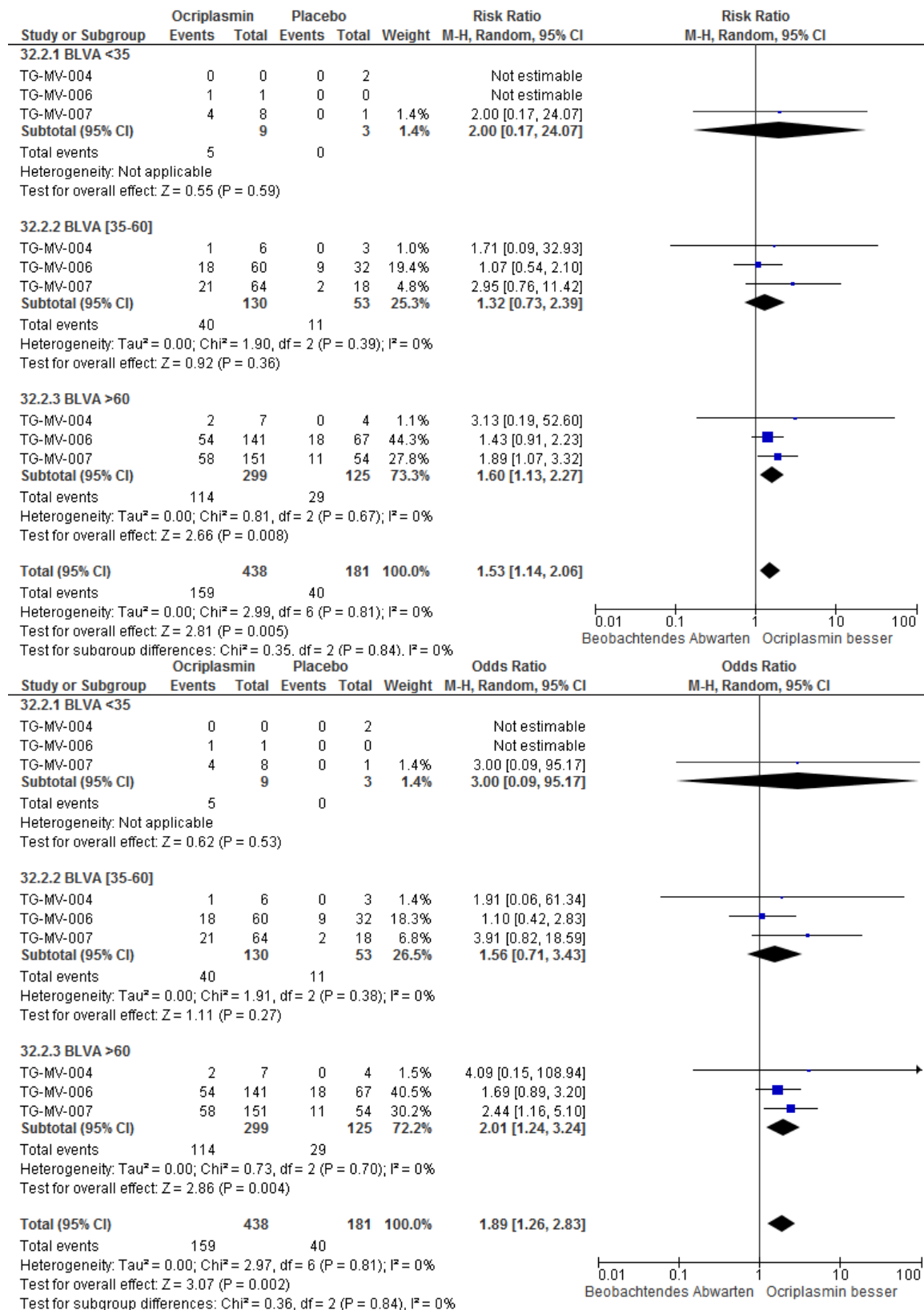


Abbildung 81: Meta-Analyse zu den Subgruppen-Ergebnissen für die Responder-Analyse „NEI VFQ-25 Summenscore“ nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]); Patienten mit PpV als Nicht-Responder

In der Meta-Analyse der Responder für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Summenscore“ und die Subgruppen nach Sehschärfe zu Studienbeginn liegt zwischen den Subgruppen mit BLVA < 35, 35-60 und > 60 der Responder bezüglich des Endpunkts „NEI VFQ-25 Summenscore“ kein Hinweis auf bedeutsame Heterogenität vor.

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für die Responder-Analyse des „NEI VFQ-25 Summenscore“ nach Sehschärfe zu Studienbeginn aus RCT (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]); Patienten mit PpV als Nicht-Responder

Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	OR und RR [95 %-KI] p-Wert
Responder Summenscore NEI VFQ-25 Subgruppen (Patienten mit PpV als Nicht-Responder)					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	13	3 (23,1)	7	0 (0,0)	OR 5,00 [0,22; 111,86] RR 4,00 [0,24; 67,99]
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	201	72 (35,8)	99	27 (27,3)	OR 1,49 [0,88; 2,52] RR 1,31 [0,91; 1,90]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	4 (50,0)	1	0 (0,0)	OR 3,00 [0,09; 95,17] RR 2,00 [0,17; 24,07]
BLVA ≥ 35	215	59(27,4)	72	13 (18,1)	OR 1,72 [0,88; 3,36] RR 1,52 [0,89; 2,60]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					OR 3,00 [0,09; 95,17], p = 0,53 RR 2,00 [0,17; 24,07], p = 0,59
BLVA ≥ 35					OR 1,60 [1,06; 2,42], p = 0,02 RR 1,39 [1,03 1,89], p = 0,03
Interaktionstest					OR p = 0,72; RR p = 0,78; I2 = 0 %
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, OR = Odds ratio, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets.					

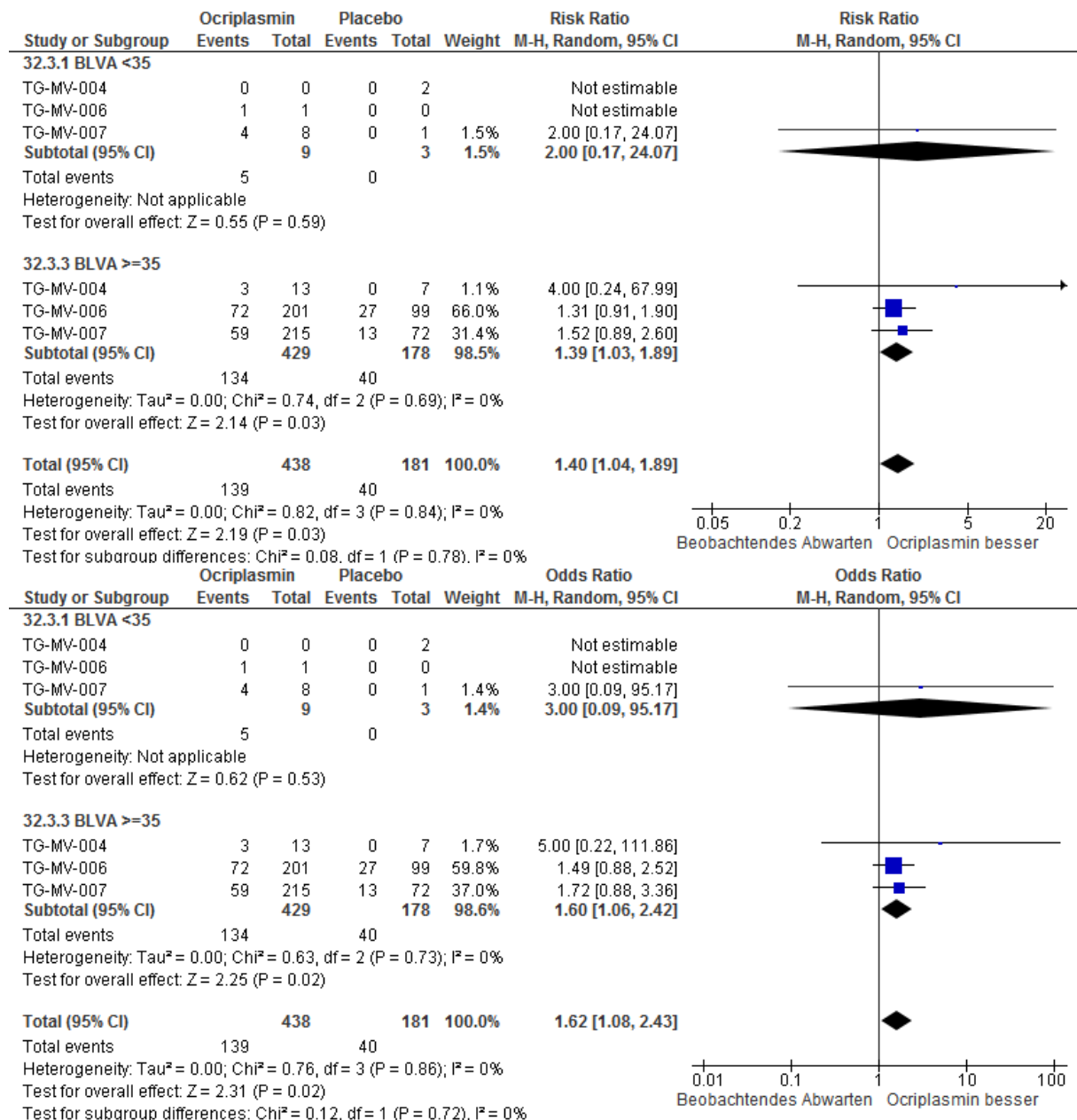


Abbildung 82: Meta-Analyse zu den Subgruppen-Ergebnissen für die Responder-Analyse des „NEI VFQ-25 Summenscore“ nach Sehschärfe zu Studienbeginn RCT (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]); Patienten mit PpV als Nicht-Responder

Es liegt kein Hinweis auf bedeutsame Heterogenität vor.

In einer Sensitivitätsanalyse werden die Werte für die Responderanalyse unabhängig von einer durchgeführten PpV dargestellt:

Tabelle 4-77: Subgruppen Ergebnisse für die Responder-Analyse des „NEI VFQ-25 Summenscore“ nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]); unabhängig von PpV (Sensitivitätsanalyse)

Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	OR und RR [95 %-KI] p-Wert
Responder Summenscore NEI VFQ-25 Subgruppen (unabhängig von PpV)					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	6	2 (33,3)	3	0 (0,0)	OR 3,89 [0,14; 109,99] RR 2,86 [0,18; 45,91]
BLVA > 60	7	2 (28,6)	4	0 (0,0)	OR 4,09 [0,15; 108,94] RR 3,13 [0,19; 52,60]
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	52	25 (48,1)	30	14 (46,7)	OR 1,06 [0,43; 2,60] RR 1,03 [0,64; 1,66]
BLVA > 60	140	57 (40,7)	67	23 (34,3)	OR 1,31 [0,72; 2,41] RR 1,19 [0,81; 1,75]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	4 (50,0)	1	0 (0,0)	OR 3,00 [0,09; 95,17] RR 2,00 [0,17; 24,07]
BLVA [35-60]	64	29 (45,3)	17	5 (29,4)	OR 1,99 [0,63; 6,30] RR 1,54 [0,70; 3,37]
BLVA > 60	150	64 (42,7)	54	15 (27,8)	OR 1,93 [0,98; 3,81] RR 1,54 [0,96; 2,45]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					OR 3,00 [0,09; 95,17], p = 0,53 RR: 2,00 [0,17; 24,07], p = 0,59
BLVA [35-60]					OR 1,41 [0,70; 2,82], p = 0,34 RR 1,17 [0,78; 1,75], p = 0,44
BLVA > 60					OR 1,59 [1,02; 2,49], p = 0,04 RR 1,33 [0,99; 1,79], p = 0,06
Interaktionstest					OR p = 0,89; I ² = 0 % RR p = 0,83; I ² = 0 %
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, OR = Odds ratio, RR = Relatives Risiko					

Endpunkt Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	OR und RR [95 %-KI] p-Wert
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

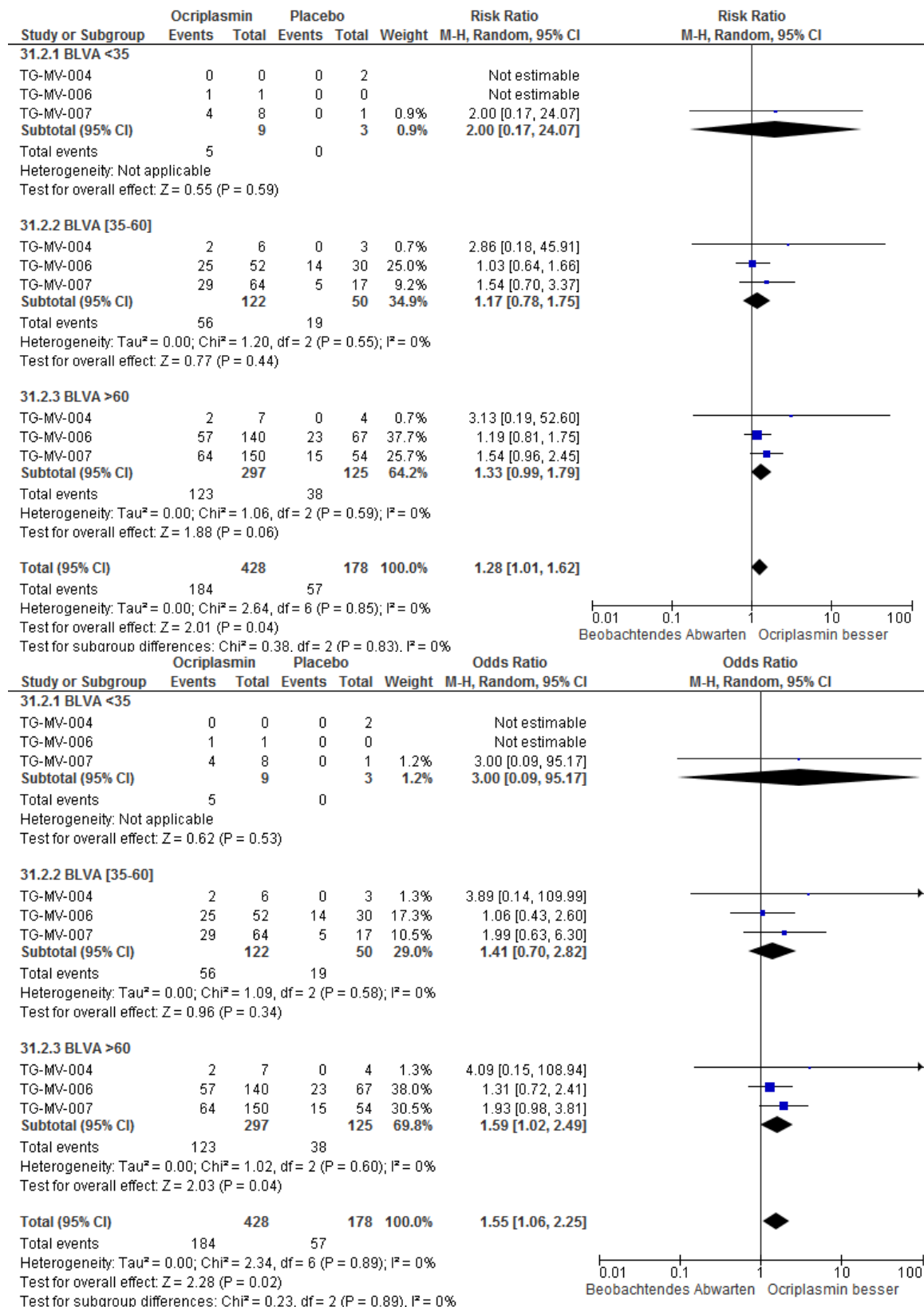


Abbildung 83: Meta-Analyse zu den Subgruppen-Ergebnissen für die Responder-Analyse des „NEI VFQ-25 Summenscore“ nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]); unabhängig von PpV (Sensitivitätsanalyse)

In der Meta-Analyse der Responder für den Endpunkt „NEI VFQ-25 Summenscore“ und die Subgruppen nach Sehschärfe zu Studienbeginn bestand kein Hinweis auf bedeutsame Heterogenität.

Anmerkung: Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde auf eine zusätzliche Darstellung der Responder-Analyse verzichtet. Diese sowie weiterführende Analysen finden sich in Modul 5.

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	1 (50,0)	NA
BLVA [35-60]	6	5 (83,3)	3	1 (33,3)	2,50 [0,49; 12,89]
BLVA > 60	7	5 (71,4)	4	4 (100,0)	0,76 [0,44; 1,33]
TG-MV-006					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	65	55 (84,6)	33	24 (72,7)	1,16 [0,92; 1,47]
BLVA > 60	146	119 (81,5)	71	51 (71,8)	1,13 [0,96; 1,34]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	8 (100,0)	2	1 (50,0)	1,89 [0,60; 5,92]
BLVA [35-60]	67	51 (76,1)	20	17 (85,0)	0,90 [0,71; 1,12]
BLVA > 60	159	109 (68,6)	57	33 (57,9)	1,18 [0,93; 1,51]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					1,89 [0,60; 5,92] p = 0,28
BLVA [35-60]					1,04 [0,79; 1,37] p = 0,76
BLVA > 60					1,12 [0,97; 1,29] p = 0,11
Interaktionstest					p = 0,59
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

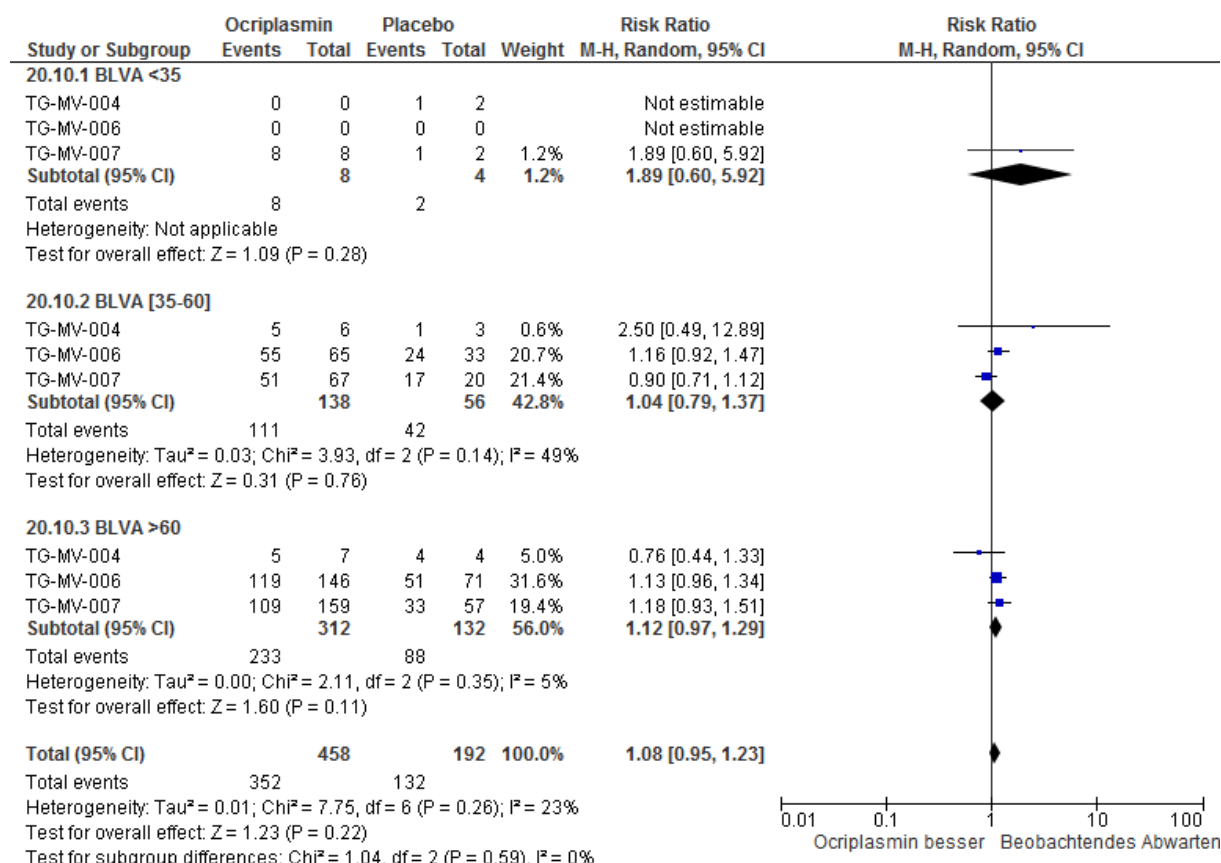


Abbildung 84: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ bestand kein Hinweis auf bedeutsame Heterogenität.

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	1 (50,0)	NA
BLVA ≥ 35	13	10 (76,9)	7	5 (71,4)	1,08 [0,62; 1,88]
TG-MV-006					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	211	174 (82,5)	104	75 (72,1)	1,14 [1,00; 1,31]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	8 (100,0)	2	1 (50,0)	1,89 [0,60; 5,92]
BLVA ≥ 35	226	160 (70,8)	77	50 (64,9)	1,09 [0,91; 1,31]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					1,89 [0,60; 5,92] p = 0,28
BLVA ≥ 35					1,12 [1,01; 1,25] p = 0,03
Interaktionstest					p = 0,37
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

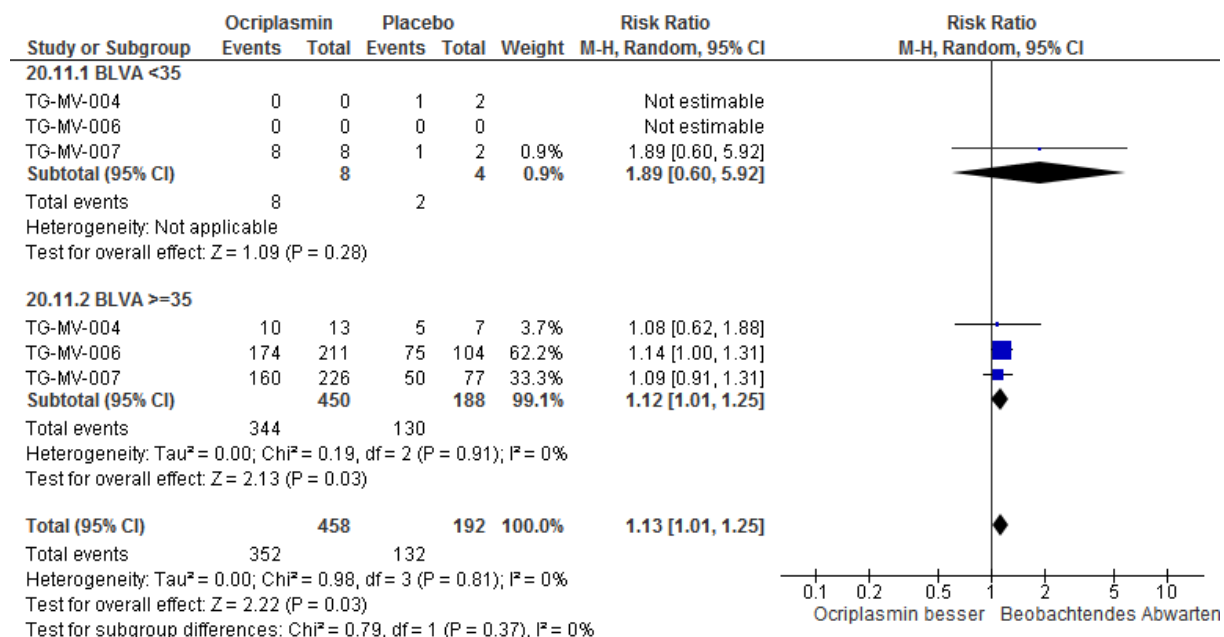


Abbildung 85: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

Es besteht kein Hinweis auf Heterogenität.

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriclasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	6	1 (16,7)	3	0 (0,0)	1,71 [0,09; 32,93]
BLVA > 60	7	1 (14,3)	4	0 (0,0)	1,88 [0,09; 37,63]
TG-MV-006					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	65	16 (24,6)	33	3 (9,1)	2,71 [0,85; 8,64]
BLVA > 60	146	10 (6,8)	71	10 (14,1)	0,49 [0,21; 1,11]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,11 [0,01; 2,06]
BLVA [35-60]	67	13 (19,4)	20	3 (15,0)	1,29 [0,41; 4,09]
BLVA > 60	159	16 (10,1)	57	7 (12,3)	0,66 [0,37; 1,17]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					0,11 [0,01; 2,06] p = 0,14
BLVA [35-60]					1,86 [0,84; 4,08] p = 0,12
BLVA > 60					0,66 [0,37; 1,17] p = 0,15
Interaktionstest					p = 0,04
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

In der Studie TG-MV-004 wurden bei keinem der Patienten mit BLVA < 35 ein SUE berichtet, daher ließ sich das RR für diese Subgruppe nicht berechnen (siehe Tabelle 4-80). Dagegen trat bei 1 Patient (16,7 %) aus der Ocriclasmingruppe mit einem BLVA 35-60 ein SUE ein. Das RR für das Auftreten eines SUE betrug für diese Subgruppe 1,71 (95 % KI: [0,09; 32,93]). In der Patientengruppe mit BLVA > 60 wurden eben falls lediglich bei 1 Patienten (14,3 %) aus der Ocriclasmingruppe schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Das RR wurde mit 1,88 (95 % KI: [0,09; 37,63]) berechnet.

Keiner der Patienten mit BLVA < 35 aus der Studie TG-MV-006 berichtete über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, daher konnte das RR für diese Subgruppe nicht berechnet werden. 16 Patienten (24,6 %) aus der Ocriplasmingruppe und 3 Patienten (9,1 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten mit BLVA 35-60 erlitten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Das RR für das Auftreten eines SUE betrug in dieser Gruppe 2,71 (95 % KI: [0,85; 8,64]). Von den Patienten mit BLVA > 60 berichteten 10 Patienten (6,8 %) aus der Ocriplasmingruppe und 10 Patienten (14,1 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Dies entspricht einem RR von 0,49 (95 % KI: [0,21; 1,11]).

In der Studie TG-MV-007 traten lediglich bei 1 Patient (50,0 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten mit einem BLVA < 35 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Das entsprechende RR betrug 0,11 (95 % KI: [0,01; 2,06]). In der Patientengruppe mit BLVA 35-60 berichteten 13 Patienten (19,4 %) aus der Ocriplasmingruppe und 3 Patienten (15,0 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten über SUE. Dies entspricht einem RR von 1,29 (95 % KI: [0,41; 4,09]). Bei 16 Patienten (10,1 %) aus der Ocriplasmingruppe sowie 7 Patienten (12,3 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten mit einem BLVA > 60 ereigneten sich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Das entsprechende RR wurde mit 0,66 (95 % KI: [0,37; 1,17]) berechnet.

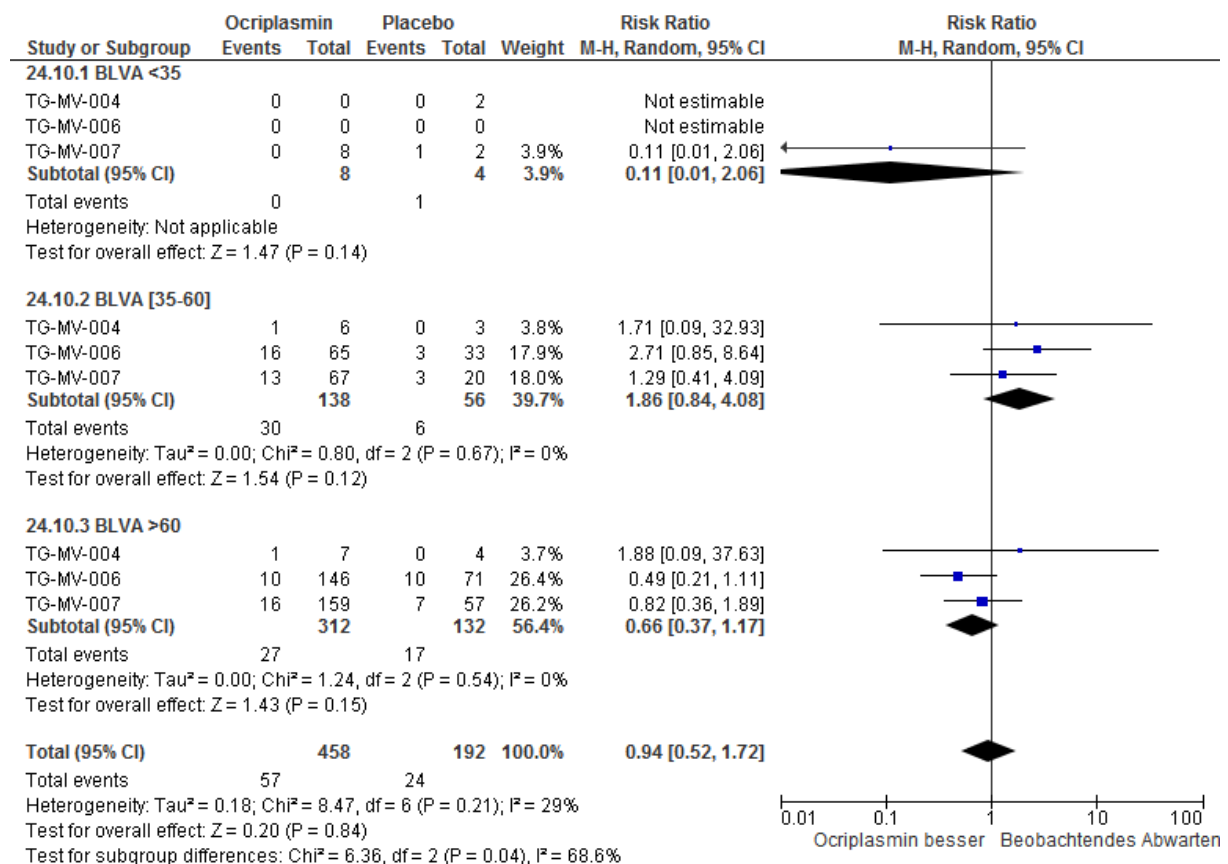


Abbildung 86: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den

Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ wurde für die Patienten mit BLVA < 35 eine RR von 0,11 (95 % KI: [0,01; 2,06]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,14$ berechnet (siehe Abbildung 86). Entsprechend bestand zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Subgruppe der Patienten mit BLVA 35-60 wurde eine RR von 1,86 (95 % KI: [0,84; 4,08]) ermittelt und ein Gesamteffekt mit $p = 0,12$ berechnet. Entsprechend bestand auch zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Patienten mit BLVA > 60 wurde ein RR von 0,66 (95 % KI: [0,37; 1,17]) und ein Gesamteffekt $p = 0,15$ berechnet. Daher bestand auch zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied.

Insgesamt wurde für den Interaktionstest ein $p = 0,04$ berechnet. Damit bestand zwar ein Beleg auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen mit BLVA <35, 35-60 und > 60 bezüglich des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“. Es bestehen für die Patienten mit einer sehr schlechten Ausgangssehschärfe BLVA < 35 tendenziell weniger schwere unerwünschte Ereignisse in der Ocriplasmingruppe. In der Gruppe dieser Patienten kommt als Vergleichstherapie die Vitrektomie zur Anwendung. Der beobachtete Vorteil zugunsten Ocriplasmin könnte den bekannten, schwerwiegenden Nebenwirkungen der Vitrektomie (siehe Abschnitt 4.2.5.2) entsprechen. Insgesamt besteht aber für keine der Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 , und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse“, Ocrlasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocrlasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocrlasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	13	2 (15,4)	7	0 (0,0)	2,86 [0,16; 52,42]
TG-MV-006					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	211	26 (12,3)	104	13 (12,5)	0,99 [0,53; 1,84]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,11 [0,01; 2,06]
BLVA ≥ 35	226	29 (12,8)	77	10 (13,0)	0,99 [0,51; 1,93]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					0,11 [0,01; 2,06]
BLVA ≥ 35					1,01 [0,64; 1,59] p = 0,96
Interaktionstest					NA
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

In der Studie TG-MV-004 wurde unter den Patientem mit BLVA ≥ 35 lediglich bei 2 Patienten (15,4 %) aus der Ocrlasmingruppe ein SUE berichtet. Das RR für das Auftreten eines SUE betrug für diese Subgruppe 2,86 (95 % KI: [0,16; 52,42]).

In der Studie TG-MV-006 erlitten 26 Patienten (12,3 %) aus der Ocrlasmingruppe und 13 Patienten (12,5 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten mit BLVA ≥ 35 ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Das RR für das Auftreten eines UE betrug in dieser Gruppe 0,99 (95 % KI: [0,53; 1,84]).

Bei 29 Patienten (12,8 %) aus der Ocrlasmingruppe und bei 10 Patienten (13,0 %) aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten mit einem BLVA ≥ 35 traten in der Studie TG-MV-007 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Das entsprechende RR betrug 0,99 (95 % KI: [0,51; 1,93]). In der Studie TG-MV-007 traten lediglich bei 1 Patient (50,0 %) aus der

Gruppe mit beobachtendem Abwarten mit einem BLVA < 35 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Das entsprechende RR betrug 0,11 (95 % KI: [0,01; 2,06]).

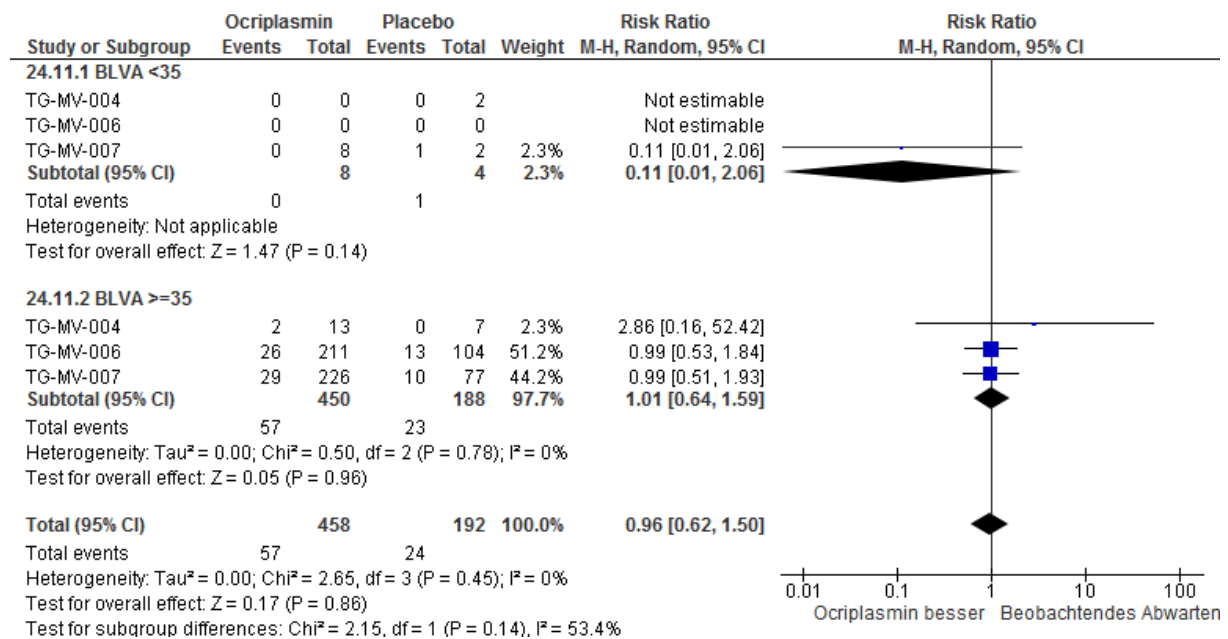


Abbildung 87: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse für Subgruppen zur Studienpopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn betrug BLVA < 35 für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse das RR 0,11 (95 % KI: [0,01; 2,06]).

Für die Patienten mit BLVA ≥ 35 wurde ein RR von 1,01 (95 % KI: [0,64; 1,59]) ermittelt und für den Gesamteffekt bestand p = 0,96. Damit bestand zwischen den Behandlungsarmen in dieser Subgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied.

Insgesamt wurde in der Meta-Analyse ein Hinweis auf eine Heterogenität festgestellt. In der Gruppe mit BLVA < 35 traten tendenziell weniger schwere unerwünschte Ereignisse mit Ocriplasmin auf. Insgesamt besteht aber keine statistische Signifikanz für eine der Gruppen.

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Verlust an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben)					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	6	0 (0,0)	3	0 (0,0)	NA
BLVA > 60	7	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	65	8 (12,3)	33	2 (6,1)	2,03 [0,46; 9,03]
BLVA > 60	145	14 (9,7)	72	3 (4,2)	2,32 [0,69; 7,81]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	67	5 (7,5)	20	1 (5,0)	1,49 [0,18; 12,04]
BLVA > 60	159	8 (5,0)	57	5 (8,8)	0,57 [0,20; 1,68]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					NA
BLVA [35-60]					1,83 [0,54; 6,16] p = 0,33
BLVA > 60					1,12 [0,28; 4,48] p = 0,87
Interaktionstest					p = 0,60
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

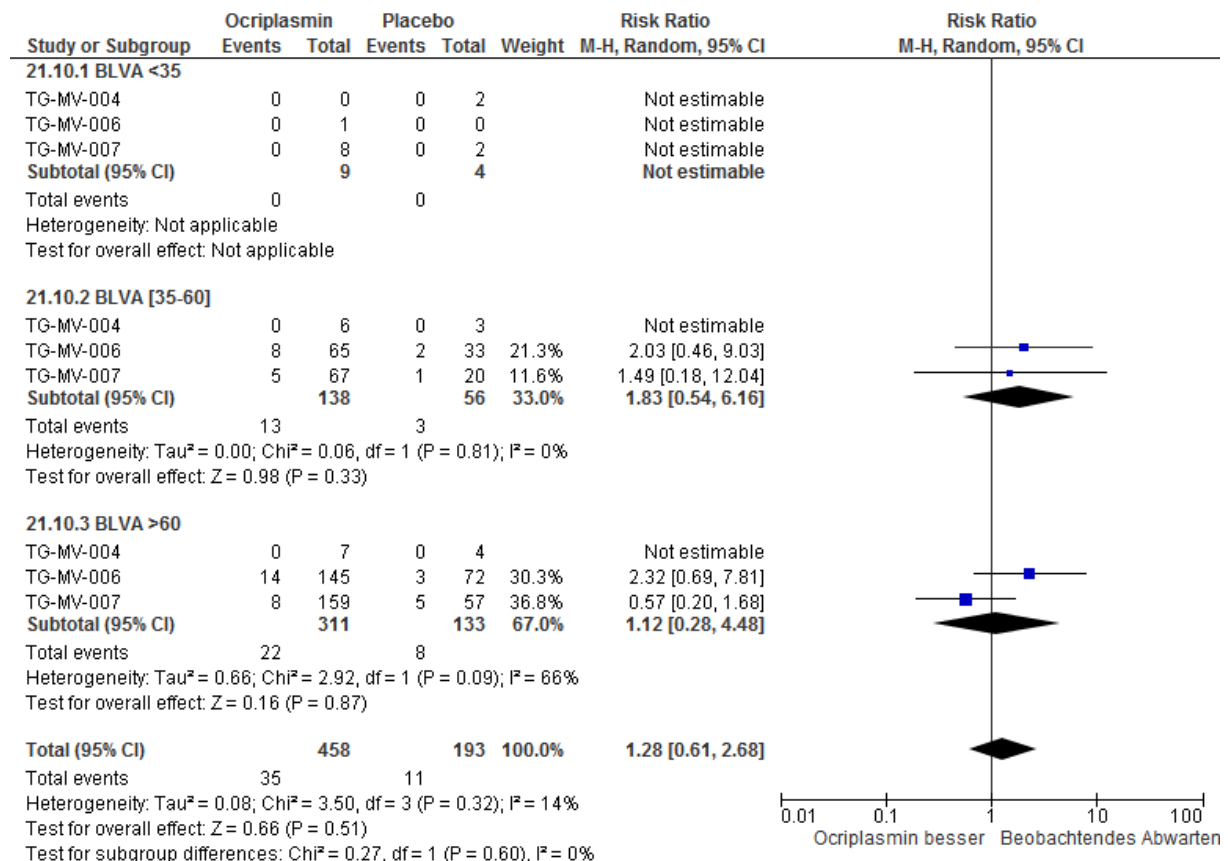


Abbildung 88: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

In der Meta-Analyse bestand zwischen den Subgruppen mit BLVA <35, 35-60 und > 60 kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte bezüglich des Endpunkts „Verlust an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben)“.

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 , und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben)“, Ocrlasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocrlasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocrlasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Verlust an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben)					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	13	0 (0,0)	7	0 (0,0)	NA
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	210	22 (10,5)	105	5 (4,8)	2,20 [0,86; 5,65]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	226	13 (5,8)	77	6 (7,8)	0,74 [0,29; 1,87]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					NA
BLVA ≥ 35					1,27 [0,43; 3,74]
Interaktionstest					NA
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

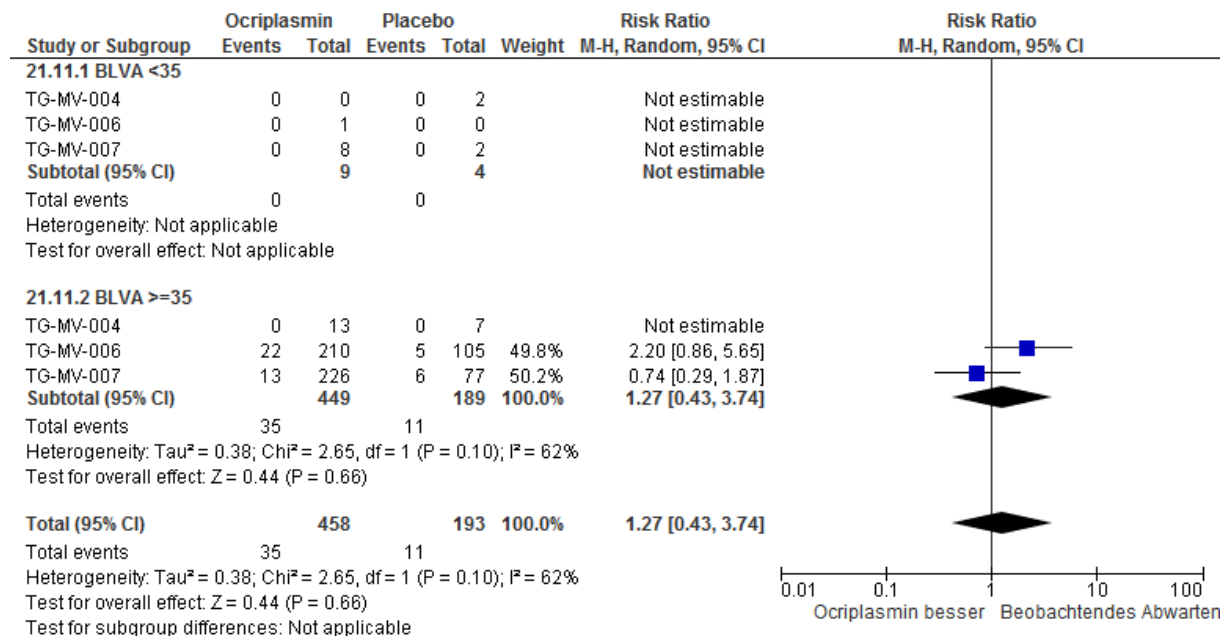


Abbildung 89: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

Aufgrund der fehlenden Ereignisse in der Subgruppe < 35 Buchstaben Sehschärfe zu Studienbeginn (BLVA) ist der Interaktionstest nicht auswertbar.

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Verlust an Sehschärfe ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben)					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	6	0 (0,0)	3	0 (0,0)	NA
BLVA > 60	7	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	65	8 (12,3)	33	1 (3,0)	4,06 [0,53; 31,12]
BLVA > 60	145	8 (5,5)	72	1 (1,4)	3,97 [0,51; 31,15]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	67	3 (4,5)	20	1 (5,0)	0,90 [0,10; 8,14]
BLVA > 60	159	7 (4,4)	57	3 (5,3)	0,84 [0,22; 3,13]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					NA
BLVA [35-60]					2,03 [0,45; 9,14] p = 0,36
BLVA > 60					1,50 [0,33; 6,85] p = 0,60
Interaktionstest					p = 0,78
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn), KI = Konfidenzintervall, NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

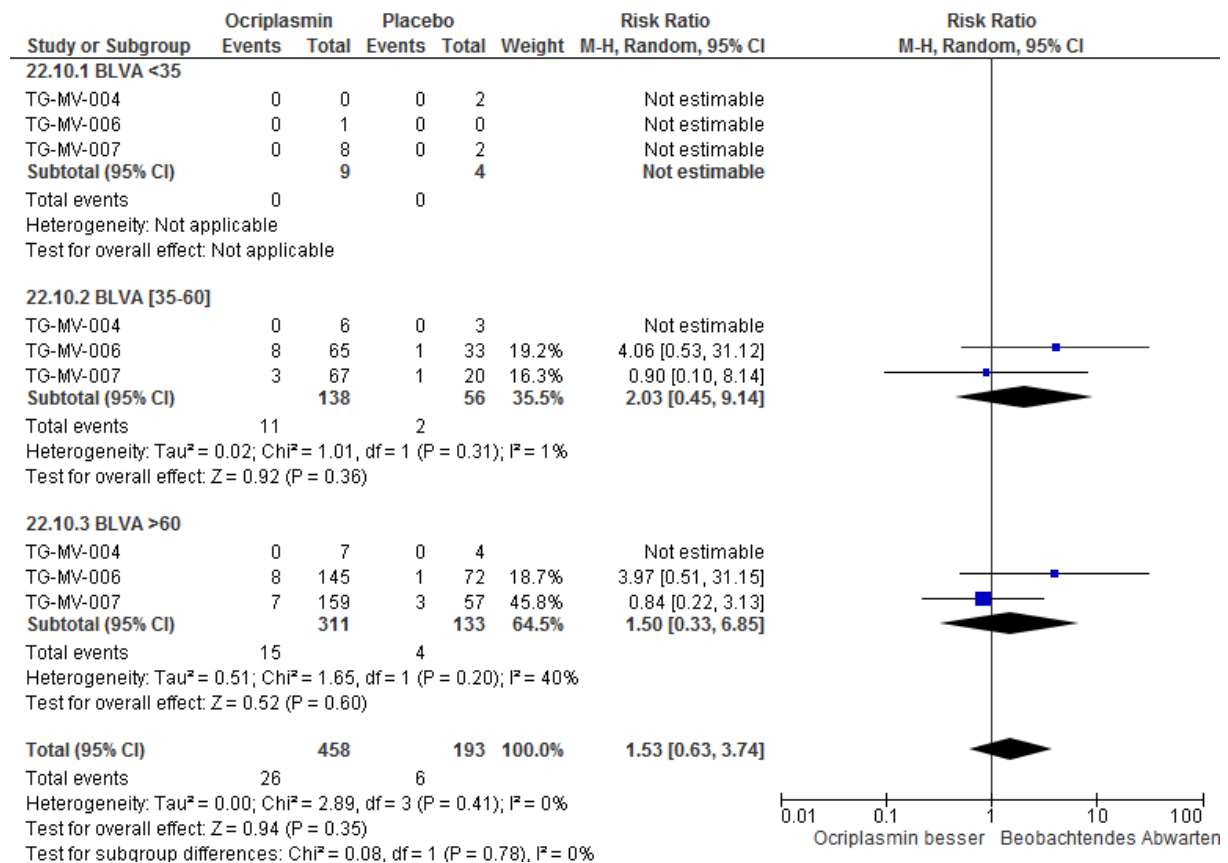


Abbildung 90: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

Es besteht kein Hinweis auf Heterogenität.

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 , und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Verlust an Sehschärfe ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben)					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	13	0 (0,0)	7	0 (0,0)	NA
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	210	16 (7,6)	105	2 (1,9)	4,00 [0,94; 17,07]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	226	10 (4,4)	77	4 (5,2)	0,85 [0,28; 2,64]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					NA
BLVA ≥ 35					1,73 [0,37; 8,16] p = 0,49
Interaktionstest					NA
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn); KI = Konfidenzintervall; NA = nicht auswertbar, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

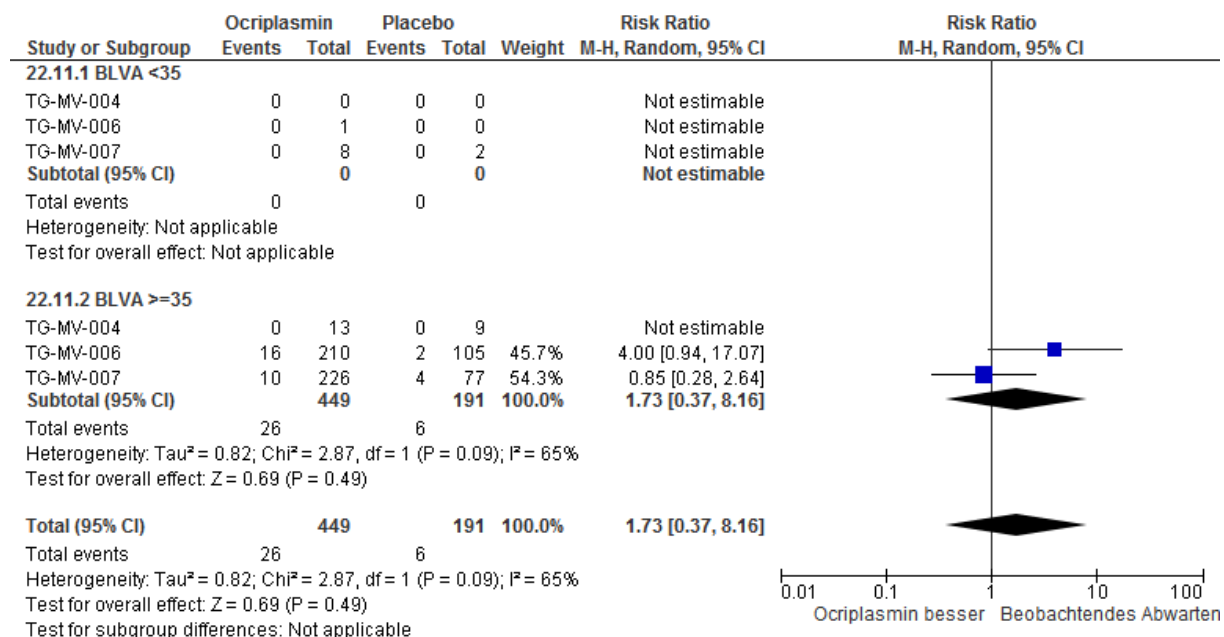


Abbildung 91: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

Aufgrund der fehlenden Ereignisse in der Subgruppe < 35 Buchstaben Sehschärfe zu Studienbeginn (BLVA) ist der Interaktionstest nicht auswertbar.

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Peto OR [95 % KI] p-Wert
Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	6	0 (0,0)	3	0 (0,0)	NA
BLVA > 60	7	0 (0,0)	4	0 (0,0)	NA
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	65	2 (3,1)	33	1 (3,0)	1,02 [0,09; 11,42]
BLVA > 60	145	1 (0,7)	72	0 (0,0)	4,47 [0,07; 286,89]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA [35-60]	67	0 (0,0)	20	0 (0,0)	NA
BLVA > 60	159	3 (1,9)	57	1 (1,8)	1,08 [0,11; 10,63]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					NA
BLVA [35-60]					1,02 [0,09; 11,42] p = 0,99
BLVA > 60					1,48 [0,21; 10,63] p = 0,70
Interaktionstest					p = 0,81
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn); KI = Konfidenzintervall; NA = nicht auswertbar, OR = Odds ratio Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

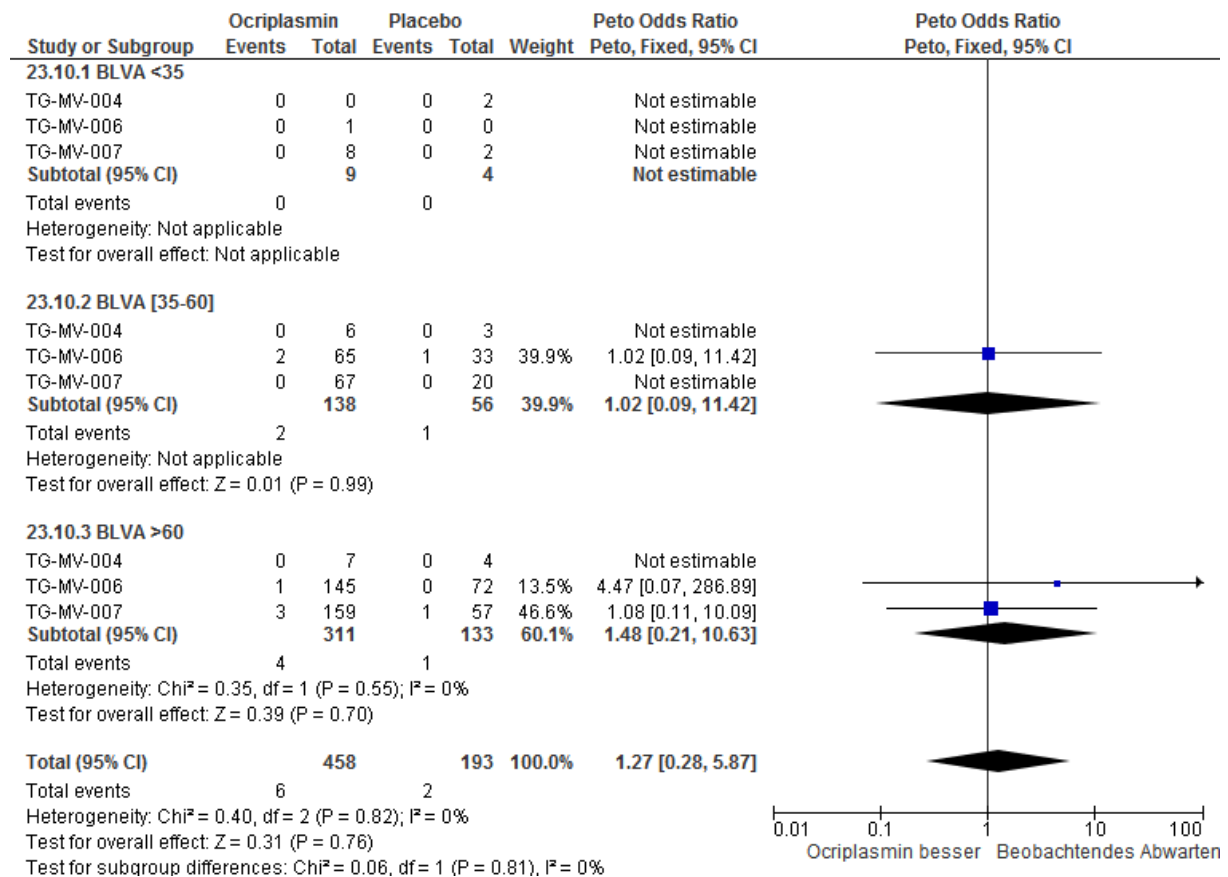


Abbildung 92: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35, 35-60 und > 60 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

Es besteht kein Hinweis auf Heterogenität.

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 , und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)“, Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten

Endpunkt Studie Subgruppe	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Peto OR [95 % KI] p-Wert
Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)					
TG-MV-004					
BLVA < 35	0	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	13	0 (0,0)	7	0 (0,0)	NA
TG-MV-006					
BLVA < 35	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	210	3 (1,4)	105	1 (9,5)	1,46 [0,18; 11,79]
TG-MV-007					
BLVA < 35	8	0 (0,0)	2	0 (0,0)	NA
BLVA ≥ 35	226	3 (1,3)	77	1 (1,3)	1,02 [0,11; 9,82]
Meta-Analyse					
BLVA < 35					NA
BLVA ≥ 35					1,24 [0,27; 5,75) p = 0,78
Interaktionstest					NA
a: Anzahl Patienten in der Auswertung BLVA = baseline visual acuity (Sehschärfe zu Studienbeginn); KI = Konfidenzintervall; NA = nicht auswertbar, OR = Odds ratio Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des Full Analysis Sets (LOCF).					

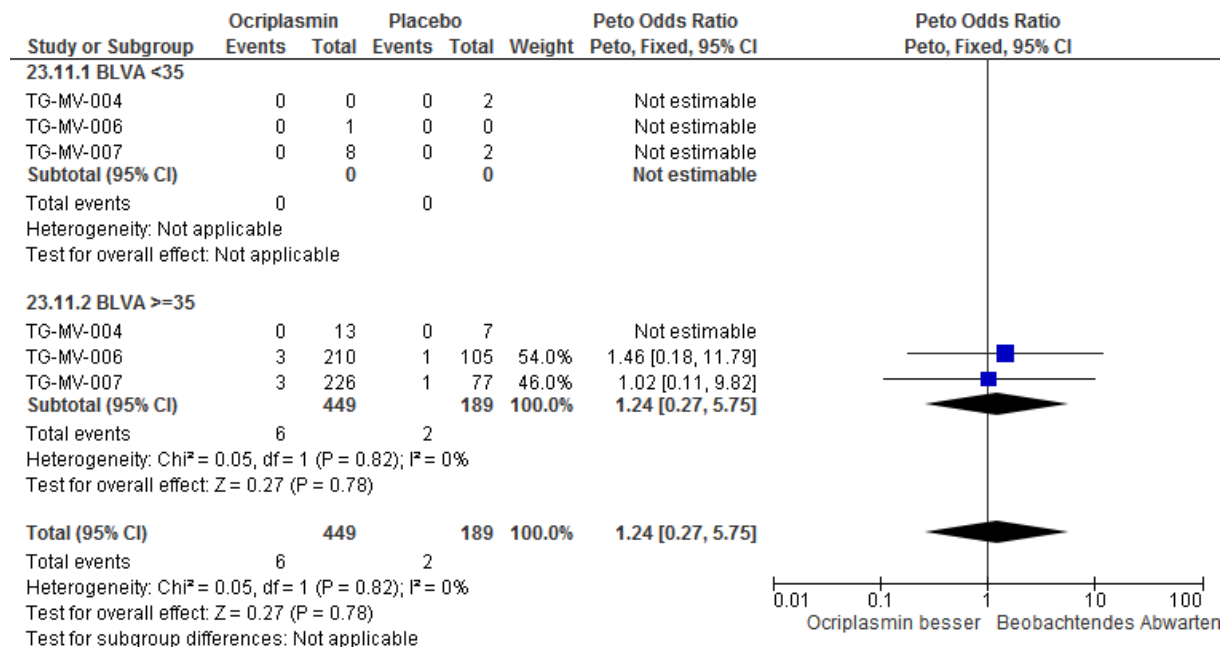


Abbildung 93: Meta-Analyse der Subgruppen zur Zulassungspopulation nach Sehschärfe zu Studienbeginn (< 35 und ≥ 35 Sehschärfe zu Studienbeginn [BLVA]) für den Endpunkt „Verlust an Sehschärfe ≥ 6 Zeilen (30 Buchstaben)“, Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten

Aufgrund der fehlenden Ereignisse in der Subgruppe < 35 Buchstaben Sehschärfe zu Studienbeginn (BLVA) ist der Interaktionstest nicht auswertbar.

4.3.1.3.8 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.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte lagen Ergebnisse aus den RCT vor (siehe im Detail Abschnitt 4.3.1.3). Die Ergebnisse aus den Hauptanalysen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Verbesserung der Sehschärfe

In den Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007 stellte sich im Rahmen der Meta-Analyse eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe unter der Behandlung mit Ocriplasmin versus beobachtendes Abwarten sowohl um mindestens 2 Zeilen (10 Buchstaben) als auch um 3 Zeilen (15 Buchstaben) ein. Das Relative Risiko (RR) [95 %-Konfidenzintervall, 95 %-KI] der Meta-Analyse betrug 1,89 [1,06; 3,39] für 3 Zeilen bzw. 1,77 [1,25; 2,50] für 2 Zeilen Visusverbesserung. Eine Verbesserung um 3 bzw. 2 Zeilen ist eine patientenrelevante und klinisch bedeutsame Änderung. Eine 3 Zeilen Visusverbesserung entspricht einer Halbierung des Sehwinkels und damit einer für den Patienten deutlich spürbaren Veränderung. (siehe Abschnitt 4.2.5.2) Daher besteht ein statistisch signifikanter und klinisch sowie patientenrelevanter Vorteil bezüglich der Verbesserung der Sehschärfe zu Gunsten von Ocriplasmin.

Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie

Die Vermeidung eines chirurgischen Eingriffs stellt einen klinisch bedeutsamen und für Patienten relevanten Nutzen dar. Die mit der in die körperliche Unversehrtheit eingreifenden Prozedur verbundenen körperlichen und seelischen Stressoren werden ebenso vermieden wie ein Krankenhausaufenthalt und mögliche, aus dem Eingriff resultierende schwerwiegende Komplikationen wie z. B. Netzhautablösungen (siehe Abschnitt 4.2.5.2, ab Seite 55). Ein signifikanter Unterschied in der Komplikationsrate für die Vitrektomie ist auch an den spezifischen (schweren) unerwünschten Ereignissen in den Phase-III-Studien von Ocriplasmin nachzuweisen.

Die vorliegenden Analysen zeigen, dass unter der Behandlung mit Ocriplasmin innerhalb von 6 Monaten bei signifikant weniger Patienten eine Vitrektomie durchgeführt werden musste als

bei Patienten, die mit beobachtendem Abwarten behandelt wurden. Das Relative Risiko (RR) [95 %-Konfidenzintervall, 95 %-KI] der Meta-Analyse betrug 0,60 (95 % KI: [0,44; 0,83]). Daher besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil bezüglich der Vermeidung dieser Augenoperation zugunsten von Ocriplasmin.

Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs

Durch den Verschluss eines Makulalochs im Therapieverlauf verbessert sich die Sehschärfe der betroffenen Patienten. Außerdem wird die Entstehung möglicherweise irreversibler Visusbeeinträchtigungen verhindert. Damit ist dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2, ab Seite 60). Unter der Behandlung mit Ocriplasmin wurde der Verschluss eines Makulalochs (ohne PpV) in der Meta-Analyse mit einem Relativen Risiko (RR) [95 %-Konfidenzintervall, 95 %-KI] von 2,71 (95 % KI: [1,40; 5,24]) bei signifikant mehr Patienten nachgewiesen. In der Studie TG-MV-004 wurde kein Verschluss ohne PpV beobachtet.

Lösung der vitreomakulären Traktion

Durch die Lösung der vitreomakulären Traktion wird ein Fortschreiten von Netzhautschäden verhindert und damit patientenrelevante Ergebnisse (Sehschärfe, Lebensqualität) verbessert. Daher handelt es sich bei diesem Endpunkt ebenfalls um einen patientenrelevanten Endpunkt (siehe Abschnitt 4.2.5.2, ab Seite 61). Dies gilt insbesondere dann, wenn die Lösung der vitreomakulären Traktion zu einem möglichst frühen Zeitpunkt stattfindet (hier definiert als ein Intervall von 28 Tagen nach der ersten Diagnose), zu dem die durch die morphologische Traktion verursachten Symptome nur einen leichten oder mittleren Schweregrad erreicht haben. Unter der Behandlung mit Ocriplasmin kommt es bei einem signifikant größeren Patientenanteil zur Lösung der vitreomakulären Traktion sowohl nach 28 Tagen mit einem RR von 3,09 (95 % KI: [1,44; 6,65]) als auch nach 6 Monaten mit einem RR von 2,20 (95 % KI: [1,48; 3,26]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Neben der Sehschärfe wirken sich verschiedene Eigenschaften der Sehfunktion (z. B. Metamorphopsien, d. h. Bildverzerrungen) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus. Deshalb wird die Einschätzung der Lebensqualität durch die Betroffenen prinzipiell als patientenrelevanter Parameter bewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.2, ab Seite 63). Im validierten Fragebogeninstrument NEI VFQ-25 zeigte sich im Summenscore ein statistisch signifikanter Effekt zu Gunsten von Ocriplasmin. Auf patientenindividueller Ebene erfolgte eine Responder-Analyse, die einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zugunsten Ocriplasmins mit einem RR von 1,42 (95 % KI: [1,05; 1,93]) ergab.

Nebenwirkungen

Es wurden mehrere Endpunkte zur Beschreibung der Nebenwirkungen untersucht. Ein Effekt auf „Mortalität“ ist bei einer lokal auf das Auge begrenzten Erkrankung und Therapie nicht zu erwarten. Der Endpunkt der Mortalität wird deshalb bei den Nebenwirkungen mit dargestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Peto OR 4,31 (95 % KI: [0,51; 36,38])). In der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigte zwar keine der Einzelstudien, wohl aber die Meta-Analyse einen signifikanten Nachteil für Ocriplasmin (RR 1,13 (95 % KI: [1,01; 1,25])), d. h. es traten mehr Ereignisse in der Ocriplasmingruppe gegenüber beobachtendem Abwarten in der Vergleichsgruppe auf. Hinsichtlich Patientenrelevanz ist zu berücksichtigen, dass die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse viele nicht schwerwiegende Ereignisse berücksichtigt. Insbesondere traten im Rahmen der beabsichtigten Wirkung von Ocriplasmin, nämlich der Lösung von VMT, „unerwünschte Ereignisse“ wie „fliegende Mücken“ (i.e. fokale Glaskörpertrübungen) und Photopsie (i.e. Wahrnehmung von Lichtblitzen) numerisch um jeweils 9% häufiger auf. (siehe Tabelle 12 in (Thrombogenics, 2012b))

Die Analysen zeigen keine statistisch signifikanten Ergebnisse hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (RR 0,97 (95 % KI: [0,62; 1,51])) oder Studienabbrüchen wg. unerwünschten Ereignissen (Peto OR 0,86 (95 % KI: [0,15; 4,97])). Es besteht kein statistisch signifikantes Ergebnis in den Metaanalysen dieser Endpunkt zu unerwünschten Ereignissen. Zur Einordnung der Schwere der unerwünschten Ereignisse wurden die Endpunkte Verlust an Sehschärfe mit den Grenzen ≥ 2 Zeilen (RR 1,27 (95 % KI: [0,44; 3,71])), ≥ 3 Zeilen (RR 1,73 (95 % KI: [0,37; 8,08])), und ≥ 6 Zeilen (Peto OR 1,24 (95 % KI: [0,27; 5,74])) betrachtet. In keinem dieser Endpunkte bestand eine statistische Signifikanz.

In der nachfolgenden Tabelle 4-88 sind die Ergebnisse der Hauptanalysen auf Endpunktebene zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-88: Ergebnisse auf Endpunktebene aus den randomisierten und kontrollierten Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007 mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der Zulassungspopulation

Zielgröße	Effektschätzer RR [95 %-KI], Ereignisanteil Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten p-Wert Heterogenität [I²]
Morbidität	
Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)	1,89 [1,06; 3,39] (12,7 % vs. 6,7 %) p = 0,03 I ² = 0 %
Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)	1,77 [1,25; 2,50] (28,8 % vs. 16,5 %) p = 0,001 I ² = 0 %
Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie	0,60 [0,44; 0,83] (15,7 % vs. 26,8 %) p = 0,002 I ² = 0 %
Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs	2,71 [1,40; 5,24] (48,9 % vs. 17,0 %) p = 0,003 I ² = 0 %
Lösung der VMT nach 28 Tagen	3,09 [1,44; 6,65] (26,4 % vs. 9,3 %) p = 0,004 I ² = 40 %
Lösung der VMT nach 6 Monaten	2,20 [1,48; 3,26] (27,9 % vs. 12,9 %) p < 0,0001 I ² = 0 %
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Responder Summenscore NEI VFQ-25 (Responder >3,6, nach 6 Monaten, PpV als Non-Responder klassifiziert)	OR 1,66 [1,10; 2,50] RR 1,42 [1,05; 1,93] (31,7 % vs. 22,1 %) p = 0,02 I ² = 0 %
Nebenwirkungen	
Mortalität ^a	4,31 [0,51; 36,38] (0,8 % vs. 0,0 %) p = 0,18 I ² = 0 %
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	1,13 [1,01; 1,25] (76,7 % vs. 68,9 %) p = 0,03 I ² = 0 %

Zielgröße	Effektschätzer RR [95 %-KI], Ereignisanteil Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten p-Wert Heterogenität [I²]
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse	0,97 [0,62; 1,51] (12,4 % vs. 12,4 %) p = 0,90 I ² = 0 %
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ^a	0,86 [0,15; 4,97] (0,8 % vs. 1,0 %) p = 0,86 I ² = 15 %
Sehschärfe $\geq$ 2 Zeilen Verlust (10 Buchstaben)	1,27 [0,44; 3,71] (7,6 % vs. 5,7 %) p = 0,66 I ² = 62 %
Sehschärfe $\geq$ 3 Zeilen Verlust (15 Buchstaben)	1,73 [0,37; 8,08] (5,6 % vs. 3,1 %) p = 0,49 I ² = 65 %
Sehschärfe $\geq$ 6 Zeilen ^a Verlust (30 Buchstaben)	1,24 [0,27; 5,74] (1,3 % vs. 1,0 %) p = 0,79 I ² = 0 %
I ² = Maß für die Heterogenität der Studien, KI = Konfidenzintervall, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire, PpV = Pars-plana-Vitrektomie, RR = Relatives Risiko, VMT = vitreomakuläre Traktion a: aufgrund der geringen Ereigniszahl Peto-OR	

Ergebnisse der Subgruppen-Analysen

Aus den Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.7), die für Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere (Ausgangsschärfe < 35 Buchstaben (< 0,1), 35-60 Buchstaben (0,1-0,3), > 60 Buchstaben (> 0,3)) für alle betrachteten Endpunkte durchgeführt wurden, ergaben sich Hinweise auf Interaktionen nur bei den nachfolgend dargestellten vier Endpunkten. (siehe Zusammenfassung in Tabelle 4-89) Für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bestand jeweils ein Beleg und ein Hinweis für eine Interaktion aus dem Interaktionstest, wobei die Subgruppenanalysen keine unterschiedlichen Effekte zeigten. Aus den Interaktionstests der prädefinierten Subgruppen ergaben sich keine zusätzlichen Hinweise auf Interaktion. Zusammengefasst ergeben sich damit folgende Ergebnisse:

- Bei der Notwendigkeit einer Augenoperation Vitrektomie bestand für Patienten mit einer Sehschärfe $> 0,3$ (> 60 Buchstaben ETDRS) zu Studienbeginn eine signifikante Senkung des Relativen Risikos in der Ocriplasmingruppe (RR 0,44 (95 % KI: [0,27; 0,72])). Wird die Ausgangssehschärfe in die beiden Subgruppen Sehschärfe $< 0,1$ (< 35 Buchstaben ETDRS) und Sehschärfe $\geq 0,1$ (≥ 35 Buchstaben ETDRS) eingeteilt, so besteht allerdings gemäß Interaktionstest kein Hinweis auf eine relevante Heterogenität.
- Beim Verschluss eines Makulalochs zeigte sich für Patienten mit mehr als Sehschärfe $> 0,3$ (> 60 Buchstaben ETDRS) zu Studienbeginn ein signifikanter Vorteil für Ocriplasmin hinsichtlich des Verschlusses eines Makulalochs (RR 4,73 (95 % KI: [1,26; 17,76])). Wird die Ausgangssehschärfe in die beiden Sehschärfe $< 0,1$ (< 35 Buchstaben ETDRS) und Sehschärfe $\geq 0,1$ (≥ 35 Buchstaben ETDRS) eingeteilt, , so finden sich in der Gruppe $< 0,1$ (< 35 Buchstaben ETDRS) keine Patienten mehr, wodurch sich für die Gruppe ≥ 35 Buchstaben ein RR von 2,56 (95 % KI: [1,32; 4,96]) ergibt.
- Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Summenscore) ergab sich ein signifikanter Effekt von Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten bei Patienten mit Sehschärfe 0,1 bis 0,3 (35 bis 60 Buchstaben ETDRS) zu Studienbeginn (RR 5,45 (95 % KI: [1,47; 9,43])). In der Responderanalyse des Summenscores fand sich jedoch kein Hinweis auf eine relevante Interaktion
- Für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse bestand ein statistisch signifikanter Unterschied nur für weibliche Patienten (RR 1,20 (95 % KI: [1,04; 1,38])). Ein klinischer Erklärungsansatz hierfür liegt nicht vor. (Stalmans et al., 2012a) Die Erkrankung VMT tritt jedoch überwiegend bei Frauen auf, so dass numerisch mehr Frauen in den Studien eingeschlossen waren.
- Für die schweren unerwünschten Ereignisse zeigten die Subgruppenanalysen im Interaktionstest einen Hinweis für einen unterschiedlichen Effekt zwischen Männern und Frauen. Keine der beiden Einzelgruppen zeigte jedoch einen signifikanten Effekt. Für die Subgruppe „Ausgangssehschärfe“ besteht gemäß Interaktionstest ein Beleg für einen Gruppenunterschied. In den Einzelgruppen besteht zwar ein Trend, dass für eine Ausgangssehschärfe $< 0,1$ (< 35 Buchstaben ETDRS) in der Ocriplasmingruppe weniger schwere unerwünschte Ereignisse auftreten. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Auch die anderen Gruppen der Ausgangssehschärfe zeigen keine signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 4-89: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen aus den randomisierten kontrollierten Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV007

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Relatives Risiko, p-Wert Ocriclasmin vs. beobachtendes Abwarten	p-Wert der Interaktion
Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie			
BLVA	< 35 Buchstaben	0,11 [0,01; 2,06], p = 0,14	0,09
	35-60 Buchstaben	0,85 [0,52; 1,37], p = 0,50	
	> 60 Buchstaben	0,44 [0,27; 0,72], p = 0,001	
BLVA	< 35 Buchstaben	0,11 [0,01; 2,06], p = 0,14	0,25
	≥ 35 Buchstaben	0,63 [0,46; 0,88] p = 0,006	
Verschluss Makulaloch			
BLVA	< 35 Buchstaben	NA	0,08
	35-60 Buchstaben	1,26 [0,65; 2,47], p = 0,49	
	> 60 Buchstaben	4,73 [1,26; 17,76], p = 0,02	
BLVA	< 35 Buchstaben	NA	NA
	≥ 35 Buchstaben	2,56 [1,32; 4,96] p = 0,005	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI VFQ-25 Summenscore)			
BLVA	< 35 Buchstaben	NA	0,10
	35-60 Buchstaben	5,45 [1,47; 9,43], p = 0,007	
	> 60 Buchstaben	1,72 [-0,35; 3,79], p = 0,100	
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse			
Geschlecht	Männlich	0,99 [0,83; 1,17] p = 0,87	0,09
	Weiblich	1,20 [1,04; 1,38] p = 0,01	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Geschlecht	Männlich	0,52 [0,22; 1,28], p = 0,16	0,14
	Weiblich	1,15 [0,68; 1,97], p = 0,60	
BLVA	< 35 Buchstaben	0,11 [0,01; 2,06], p = 0,14	0,04
	35-60 Buchstaben	1,86 [0,84; 4,08], p = 0,12	
	> 60 Buchstaben	0,66 [0,37; 1,17], p = 0,15	
BLVA = Baseline visual acuity (Sehschärfe bei Studienbeginn), NA = nicht auswertbar, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire, VMT = vitreomakuläre Traktion			

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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

Indirekte Vergleiche wurden im Rahmen dieses Dossiers nicht durchgeführt.

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.

Indirekte Vergleiche wurden im Rahmen dieses Dossiers nicht durchgeführt.

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 4-90: 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

Indirekte Vergleiche wurden im Rahmen dieses Dossiers nicht durchgeführt.

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.

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

Tabelle 4-91: 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.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Indirekte Vergleiche wurden im Rahmen dieses Dossiers nicht durchgeführt.

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

Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	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>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Indirekte Vergleiche wurden im Rahmen dieses Dossiers nicht durchgeführt.

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 4-94: 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>	

Indirekte Vergleiche wurden im Rahmen dieses Dossiers nicht durchgeführt.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Indirekte Vergleiche wurden im Rahmen dieses Dossiers nicht durchgeführt.

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 4.3.1.3.7.

Indirekte Vergleiche wurden im Rahmen dieses Dossiers nicht durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-95: 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>

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 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-97: 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

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

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 4.3.1.3.7.

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

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.

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.

Nicht zutreffend.

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-AnalyseMeta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es werden keine weiteren Unterlagen vorgelegt.

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.

Für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet „Vitreomakuläre Traktion bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser“ im Vergleich zu beobachtendem Abwarten liegen drei klinische Studien vor (TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007). Zum Ausschluß der asymptomatischen vitreomakulären Traktion wird auf die Ausführungen in Modul 3 (Abschnitt 3.1.2) verwiesen.

Bei den vorgenannten klinischen Studien handelt es sich jeweils um doppelblinde (TG-MV-004: Endpunkterheber), randomisierte kontrollierte Studien, die Ocriplasmin und beobachtendes Abwarten direkt miteinander verglichen haben. Gemäß Verfahrensordnung des G-BA gilt: „Vorrangig sind für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards und der evidenzbasierten Medizin entspricht und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie [...] durchgeführt wurden.“ (G-BA VerfO 5. Kapitel § 5 (5) 2). (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012) Wie nachfolgend gezeigt wird, erfüllen die im Rahmen dieser Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studien diese Voraussetzungen:

Bei den Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007 handelt es sich jeweils um kontrollierte, doppelblinde RCT mit geringem Verzerrungspotential. Alle drei Studien sind der Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012)

Mit Blick auf den durch den G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Ansatz des „beobachtenden Abwartens“ und die Abbildung dieses Ansatzes im Design der herangezogenen klinischen Studien ist Folgendes zu berücksichtigen: gemäß Studienprotokoll erfolgten im Rahmen des beobachtenden Abwartens Kontrolluntersuchungen nach einem sowie nach drei und sechs Monaten. Im Falle einer fehlenden Besserung konnte nach Entscheidung des behandelnden Netzhautspezialisten eine Pars-plana-Vitrektomie erfolgen. Zusätzlich konnte zu jedem Zeitpunkt im Falle einer Visusverschlechterung von mindestens drei Zeilen eine Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt werden. Um eine doppelte Verblindung und hochwertige Evidenz auf RCT-Ebene zu erreichen, erfolgte zu Studienbeginn in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten in der Studie TG-MV-004 eine Schein-Injektion, in den Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 eine Injektion mit Placebo und entsprechend in Monat 1 eine engmaschigere klinische Kontrolle. Dieses Studiendesign, das den

Verblindungsansatz des „beobachtenden Abwartens“ mit einer Schein-Injektion (TG-MV-004) bzw. einer Placebo-Injektion (TG-MV-006 und -007) umgesetzt, erfolgte in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden zum kontrollierten Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Ocriplasmin, um ein identisches Vorgehen in beiden Studienarmen zu sichern. (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Somit ergibt sich eine Placebo-/Schein-Gabe zusätzlich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendem Abwarten“ über 6 Monate zwecks Umsetzung eines randomisierten, doppelblinden Studiendesigns. Der natürliche Krankheitsverlauf wurde durch diese einmalige Placebo/Schein Injektion zusätzlich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ nicht beeinflusst.“

Die Auswertung von im Rahmen einer systematischen Literatursuche identifizierten Studien zum Verlauf und Ergebnis von beobachtendem Abwarten (ohne zusätzliche Schein- oder Placebo-Injektionen) ergibt keinen Unterschied zu den Ergebnissen, die in den Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007 in den Armen mit beobachtendem Abwarten ermittelt wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Dies gilt sowohl für den primären Endpunkt „Lösung der VMT“ als auch für die Entwicklung der Sehschärfe. Entsprechend ist eine Verzerrung durch die zusätzliche Placebo-/Schein-Gabe im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ auszuschließen.

Auf Studienebene weisen alle Studien ein niedriges Verzerrungspotential auf: das Design der beiden Phase-III-Zulassungsstudien TG-MV-006 und TG-MV-007 ist weitgehend identisch. Die Randomisierung wurde adäquat mittels eines zentralisierten IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war somit gewährleistet. Nur im Fall eines Notfalles konnte die Verblindung von dem behandelnden Arzt in einem fest vorab definierten und kontrollierten Prozess aufgehoben werden. Durch das doppelblinde Studiendesign und die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte durch ein unabhängiges, verblindetes Reading Center wurden alle Maßnahmen umgesetzt, die geeignet sind das Verzerrungspotential möglichst niedrig zu halten. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. Besonders hervorzuheben ist die durchgängige doppelte Verblindung auch des behandelnden Arztes.

Das Design der Phase-II-Studie TG-MV-004 war hinsichtlich des Verzerrungspotentials im Vergleich zu den Studien TG-MV-006 und -007 nur insofern abweichend, als keine Verblindung des Operateurs erfolgte, da hier eine Schein-Injektion mit stumpfer Nadel durchgeführt wurde. Die Endpunkte wurden jedoch von einem verblindeten Untersucher erhoben (bzw. durch ein verblindetes Reading Center). Dieses Vorgehen ist bei doppelt verblindeten Studien in der Augenheilkunde mit intravitreal verabreichten Medikamenten üblich. (Heier et al., 2012) Es ist daher auch mit Blick auf TG-MV-004 aufgrund der Verblindung des Endpunkterhebers und Reading Centers auf Studienebene von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung für Modul 4A beruhen auf einer umfassenden Meta-Analyse der drei vorgenannten RCT (Phase III und Phase II) mit hoher Ergebnissicherheit. Damit ergibt sich ein Nutznachweis auf höchster Evidenzstufe. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Suche in Studienregistern sowie durch eine bibliographische Suche bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.3). Besonders hervorzuheben ist die Anzahl der in die Analyse eingehenden Patienten, die insgesamt 652 randomisierte Patienten und damit für den Bereich der Augenheilkunde eine vergleichsweise hohe Patientenzahl umfasst.

Auf Endpunktebene weisen die folgenden Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotential auf:

- Gewinn an Sehschärfe (≥ 3 Zeilen, ≥ 2 Zeilen)
- Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie (außer in TG-MV-004, dort Verzerrungspotential möglich)
- Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs
- Lösung der VMT nach 28 Tagen und nach 6 Monaten
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Summenscore des NEI VFQ-25)
- Gesamtmortalität
- Unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbruch aufgrund UE
- Verlust an Sehschärfe (≥ 2 Zeilen, ≥ 3 Zeilen, ≥ 6 Zeilen)

Die oben genannten Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Für den Endpunkt „Notwendigkeit der Vitrektomie“ in der Studie TG-MV-004 ist prinzipiell eine Verzerrung denkbar, da der unverblindete Operateur einen Einfluss auf die Entscheidung zur Vitrektomie genommen haben könnte. Deshalb erfolgte hier eine Sensitivitätsanalyse, die aber keinen Hinweis auf eine Verzerrung ergab. (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2)

Zusammenfassend ist die Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen RCT für alle Endpunkte hoch.

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.

In den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 wurde der Nutzen (Zusatznutzen einer intravitrealen Injektion mit Ocriplasmin) basierend auf einer Meta-Analyse von drei RCT (TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007) im Vergleich zu beobachtendem Abwarten dargelegt. Aus Abschnitt 4.4.1 ergibt sich eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen RCT auf Studienebene. Die in den RCT betrachteten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft ist für alle betrachteten patientenrelevanten Endpunkte hoch. Deshalb ergibt sich aus den signifikanten Ergebnissen für Ocriplasmin jeweils entweder ein Beleg bzw. Hinweis für einen Zusatznutzen oder – in Abhängigkeit zum Endpunkt – einen Schaden.

Aus den Subgruppenanalysen ergeben sich Anhaltspunkte für Interaktionen zwischen Patientengruppen, die bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen sind. Dies betrifft die Endpunkte „Notwendigkeit der Vitrektomie“, „Verschluss eines Makulalochs“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und die „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“. Hinsichtlich der Beurteilung der für die Einstufung der Ergebnissicherheit relevanten „Mehrheitlichkeit“ eines statistisch signifikanten Effektes für Einzelstudien ist zu berücksichtigen, dass die beiden Phase-III-Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 mit fast identischem Design vor Demaskierung für eine gepoolte Analyse geplant und dokumentiert

wurden. (Thrombogenics, 2012a) Zusammengefasst ergibt sich folgende Beurteilung des Zusatznutzens von Ocriplasmin im Vergleich zu beobachtendem Abwarten:

- Eine deutliche Verbesserung der Sehschärfe bedeutet für den Patienten eine spürbare Linderung der Erkrankung sowie Verbesserung seiner Lebenssituation und –qualität und stellt deshalb einen beträchtlichen Zusatznutzen dar. (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012) Die hohe Bedeutung der Sehschärfe für den Patienten ergibt sich beispielsweise aus dem Verlust der Fahrtüchtigkeit, der Einschränkung der Teilhabe an sozialer Interaktion sowie der verringerten Fähigkeit zur Ausführung von Tätigkeiten des täglichen Lebens (siehe Details in Abschnitt 4.2.5.2, ab Seite 52). Dabei kommt in einer visuell geprägten Welt diesem Sinn besondere Bedeutung sowohl auf der beruflichen wie auch der privaten Ebene zu. Als Datengrundlage der Beurteilung lag eine Meta-Analyse aus drei RCT mit hoher Ergebnissicherheit zugrunde, die jeweils gleichgerichtete Effekte zeigen. Folglich liegt mit Blick auf Ergebnissicherheit ein „Beleg“ vor. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011) Aufgrund der für 3 und 2 Zeilen (15 und 10 Buchstaben) Visusverbesserung signifikanten und klinisch relevanten Effekte (RR 1,89 (95 % KI: [1,06; 3,39]) bzw. 1,77 (95 % KI: [1,25; 2,50])) ist von einem **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** auszugehen. Aus den Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Interaktionen.
- Die Notwendigkeit der Vitrektomie, die durch den Einsatz von Ocriplasmin vermieden werden soll, wird auf der Studienebene mit einem RR von 0,60 (95 % KI: [0,44; 0,83]) deutlich reduziert. Aufgrund der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. bedeutsamen Vermeidung (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012) der Nebenwirkungen der Vitrektomie liegt ein beträchtlicher patientenrelevanter Zusatznutzen vor. Als Datengrundlage lag eine Meta-Analyse aus drei RCT zugrunde, die gleichgerichtete und überwiegend statistisch signifikante Effekte zeigten, so dass auf Studienebene von einem **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** auszugehen ist. Bei Hinweis auf eine Interaktion ergab sich aus den Subgruppenanalysen ein Anhaltspunkt dafür, dass der Zusatznutzen für Patienten mit einer Sehschärfe > 0,3 (> 60 Buchstaben ETDRS) besonders ausgeprägt ist (RR 0,44 [0,27; 0,72]).
- Der Verschluss eines Makulalochs bedeutet für den Patienten aufgrund des direkten Effekts auf Sehschärfe und Sehstörungen (wie z. B. Metamorphopsien) eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, so dass sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ableitet. Mit einem RR von 2,71 (95 % KI: [1,40; 5,24]) bestand eine signifikante Verbesserung des Verschlusses in der Ocriplasmingruppe. Somit ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Bei Hinweis auf eine Interaktion ergab sich aus den Subgruppenanalysen ein Anhaltspunkt dafür, dass der Zusatznutzen von Ocriplasmin bei Patienten mit einer Sehschärfe > 0,3 (> 60

Buchstaben ETDRS) zu Studienbeginn besonders ausgeprägt war (RR 4,73 (95 % KI: [1,26; 17,76])).

- Durch die Lösung der vitreomakulären Traktion wird ein Fortschreiten von Netzhautschäden verhindert und damit gestoppt. In Konsequenz hierzu werden patientenrelevante Ergebnisse (Sehschärfe, Lebensqualität) verbessert. In der Ocriplasmingruppe war nach 28 Tagen mit einem RR von 3,09 (95 % KI: [1,44; 6,65]) wie auch nach 6 Monaten mit einem RR von 2,20 (95 % KI: [1,48; 3,26]) die Lösung der Traktion signifikant häufiger als in der Gruppe. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des Nutzens (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012), so dass von einem „geringen Zusatznutzen“ für die Lösung der Traktion auszugehen ist. Als Datengrundlage lag eine Meta-Analyse aus drei RCT zugrunde, die gleichgerichtete und überwiegend statistisch signifikante Effekte zeigten, so dass von einem **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** auszugehen ist. Aus den Subgruppenanalysen ergaben sich keine Hinweise auf Interaktionen.
- Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich für die Ocriplasmingruppe auf Studienebene in der patientenindividuellen Responderanalyse des augenspezifischen NEI-VFQ-25 Fragebogens eine signifikante Verbesserung mit einem RR von 1,42 (95 % KI: [1,05; 1,93]). Hiermit wird für den Patienten eine spürbare Verbesserung erreicht, so dass es sich um einen beträchtlichen Zusatznutzen handelt. Als Datengrundlage liegt eine Meta-Analyse aus 3 RCT hoher Ergebnissicherheit zugrunde, die gleichgerichtete Effekte zeigen, so dass als Ergebnissicherheit von einem „Beleg“ auszugehen ist. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011) Damit leitet sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ab. Bei Hinweis auf eine Interaktion ergab sich aus den Subgruppenanalysen ein Anhaltspunkt, dass der Zusatznutzen für Patienten mit einer Ausgangssehschärfe von 35 bis 60 Buchstaben (i.e. 0,1-0,3 Visus) besonders ausgeprägt ist (RR 5,45 (95 % KI: [1,47; 9,43])). In der Responderanalyse des Summenscores fand sich jedoch kein Hinweis auf eine relevante Interaktion.
- Bei den Nebenwirkungen ergab sich nur für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ein signifikanter Effekt mit einem RR von 1,13 (95 % KI: [1,01; 1,25])) in der Meta-Analyse zu ungunsten Ocriplasmin. Für die anderen Endpunkte Mortalität, schwere unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche wg. unerwünschten Ereignissen sowie Verlust an Sehschärfe mit den Grenzen ≥ 2 , 3 und 6 Zeilen bestand keine statistische Signifikanz. Da in den Einzelstudien für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Effekte bestanden, ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatzschaden** im Vergleich zum nur passiven Ansatz des beobachtenden Abwartens für Ocriplasmin. Da es sich überwiegend um lediglich gering patientenrelevante Ereignisse wie „fliegende Mücken“ (i.e. fokale Glaskörpertrübungen) oder Photopsie (i.e. Wahrnehmung von Lichtblitzen) handelt, die zudem überwiegend nur über einen sehr begrenzten Zeitraum bestanden

(ThromboGenics, 2013a), wird hierdurch der Zusatznutzen nicht abgeschwächt. Bei Hinweis auf eine Interaktion ergab sich aus den Subgruppenanalysen ein Anhaltspunkt, dass der Zusatzschaden für Frauen besonders auftrat (RR 1,20 (95 % KI: [1,04; 1,38])).

In der nachfolgenden Tabelle 4-99 sind die Ergebnisse, die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachteten Endpunkte nochmals zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-99: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus den randomisierten und kontrollierten Studien TG-MV-004, TG-MV-006 und TG-MV-007

	Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	
Zielgröße	Effektschätzer RR [95 %-KI], Ereignisanteil Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten p-Wert Heterogenität [I²]	Ausmaß des Zusatznutzens (Unterschiede Patientengruppen)
Morbidität		
Sehschärfe $\geq$ 3 Zeilen Verbesserung (15 Buchstaben)	1,89 [1,06; 3,39] (12,7 % vs. 6,7 %) p = 0,03 I ² = 0 %	Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Sehschärfe $\geq$ 2 Zeilen Verbesserung (10 Buchstaben)	1,77 [1,25; 2,50] (28,8 % vs. 16,5 %) p = 0,001 I ² = 0 %	Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie	0,60 [0,44; 0,83] (15,7 % vs. 26,8 %) p = 0,002 I ² = 0 %	Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich (Anhaltspunkt für Patienten mit >60 Buchstaben Ausgangssehschärfe)
Nachgewiesener Verschluss eines Makulalochs	2,71 [1,40; 5,24] (48,9 % vs. 17,0 %) p = 0,003 I ² = 0 %	Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich (Anhaltspunkt für Patienten mit >60 Buchstaben Ausgangssehschärfe)
Lösung der VMT nach 28 Tagen	3,09 [1,44; 6,65] (26,4 % vs. 9,3 %) p = 0,004 I ² = 40 %	Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Lösung der VMT nach 6 Monaten	2,20 [1,48; 3,26] (27,9 % vs. 12,9 %) p < 0,0001 I ² = 0 %	Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Responder Summenscore NEI VFQ-25 (Schwelle >3,6)	OR 1,66 [1,10; 2,50] RR 1,42 [1,05; 1,93] (31,7 % vs. 22,1 %) p = 0,02 I ² = 0 %	Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich (Responderanalyse ohne Interaktion für Ausgangssehschärfe; Anhaltspunkt für Patienten mit 35-60 Buchstaben Ausgangssehschärfe)
Nebenwirkungen		
Mortalität ^a	4,31 [0,51; 36,38] (0,8 % vs. 0,0 %) p = 0,18	Kein Hinweis für einen Zusatzschaden

	Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten	
Zielgröße	Effektschätzer RR [95 %-KI], Ereignisanteil Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten p-Wert Heterogenität [I^2]	Ausmaß des Zusatznutzens (Unterschiede Patientengruppen)
	$I^2 = 0 \%$	
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	1,13 [1,01; 1,25] (76,7 % vs. 68,9 %) p = 0,03 $I^2 = 0 \%$	Hinweis für einen Zusatzschaden Ausmaß: gering (Anhaltspunkt für Frauen)
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	0,97 [0,62; 1,51] (12,4 % vs. 12,4 %) p = 0,90 $I^2 = 0 \%$	Kein Hinweis für einen Zusatzschaden
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ^a	0,86 [0,15; 4,97] (0,8 % vs. 1,0 %) p = 0,86 $I^2 = 15 \%$	Kein Hinweis für einen Zusatzschaden
Sehschärfe ≥ 2 Zeilen Verlust (10 Buchstaben)	1,27 [0,44; 3,71] (7,6 % vs. 5,7 %) p = 0,66 $I^2 = 62 \%$	Kein Hinweis für einen Zusatzschaden
Sehschärfe ≥ 3 Zeilen Verlust (15 Buchstaben)	1,73 [0,37; 8,08] (5,6 % vs. 3,1 %) p = 0,49 $I^2 = 65 \%$	Kein Hinweis für einen Zusatzschaden
Sehschärfe ≥ 6 Zeilen ^a Verlust (30 Buchstaben)	1,24 [0,27; 5,74] (1,3 % vs. 1,0 %) p = 0,79 $I^2 = 0 \%$	Kein Hinweis für einen Zusatzschaden
I^2 = Maß für die Heterogenität der Studien, KI =Konfidenzintervall, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire, OR = Odds ratio, RR = Relatives Risiko, VMT = vitreomakuläre Traktion a: aufgrund der geringen Ereigniszahl Peto-OR		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für eine Behandlung mit Ocriplasmin bei VMT mit leichter Symptomatik ergibt sich insbesondere aufgrund der Verbesserung der Sehschärfe ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der Zusatznutzen wird durch das Auftreten unerwünschter Ereignisse nicht abgeschwächt, da hier lediglich nicht schwerwiegende Ereignisse statistisch signifikant häufiger auftreten. Ocriplasmin stellt als erste und bisher einzige kurative medikamentöse Therapie mit in klinischen Studien nachgewiesener Wirksamkeit eine fundamentale Erweiterung des Therapiespektrums für die Behandlung der vitreomakulären Traktion, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, dar.

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 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Leichte Symptomatik Ocriplasmin zur Behandlung vitreomakulärer Traktion bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer	Beträchtlich
Schwere Symptomatik Ocriplasmin zur Behandlung vitreomakulärer Traktion bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer	Keine Aussage zum Ausmaß eines Zusatznutzens möglich

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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.

Es wurden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen mit vorgelegt.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse. Eine Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³,

¹³ Burzykowski T (Ed.: The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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.

Studie	Titel	Datenquelle
TG-MV-004 MIVI-IIT	A randomized, sham-injection controlled, double-masked, ascending-dose, dose-range-finding, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for non-surgical PVD induction for treatment of vitreomacular traction Clinicaltrial.gov ID: NCT00435539	(Stalmans et al., 2010, Thrombogenics, 2011a, Alcon/ThromboGenics, 2013)
TG-MV-006	A randomized, placebo controlled, double-masked, multicenter trial of Microplasmin intravitreal injection for non surgical treatment of focal vitreomacular adhesion (VMA) Clinicaltrial.gov ID: NCT00781859	(Stalmans et al., 2012a, Stalmans et al., 2012b, Thrombogenics, 2011b, ThromboGenics / Alcon, 2013, Chiltern/ThromboGenics, 2013)
TG-MV-007	A randomized, placebo controlled, double-masked, multicenter trial of Microplasmin intravitreal injection for non surgical treatment of focal vitreomacular adhesion (VMA) Clinicaltrial.gov ID: NCT00798317	(Stalmans et al., 2012a, Stalmans et al., 2012b, Thrombogenics, 2011c, Chiltern/ThromboGenics, 2013, ThromboGenics / Alcon, 2013)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] ALCON/THROMBOGENICS. 2013. Analyse von TG-MV-004 für die Zulassungspopulation
- [2] AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY RETINA PANEL. 2008. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Idiopathic Macular Hole. <http://www.aao.org/ppp>. [Accessed 08.08.2012].
- [3] BERUFSVERBAND DER AUGENÄRZTE (BVA) 2010. Richtlinien und Untersuchungsanleitungen ("Grauer Ordner"). 3.3 Gesetzliche Unfallversicherung. <http://www.augeninfo.de/separee/grauord/> [Link verifiziert 02.02.2013].

- [4] BERUFSVERBAND DER AUGENÄRZTE (BVA) UND DEUTSCHE OPHTHALMOLOGISCHE GESELLSCHAFT (DOG). 2008. *Augenärzte informieren: Intravitreale Injektion* [Online]. <http://www.augeninfo.de/patinfo/ivom.pdf> [Link verifiziert 19.03.2013].
- [5] CHARALAMPIDOU, S., NOLAN, J. & BEATTY, S. 2012. The natural history of tractional cystoid macular edema. *Retina*, 32, 2045-51.
- [6] CHILTERN/THROMBOGENICS. 2013. Analyse von TG-MV-006 / TG-MV-007 für die Zulassungspopulation.
- [7] COLENBRANDER, A. 2010. Assessment of functional vision and its rehabilitation. *Acta Ophthalmol*, 88, 163-73.
- [8] CSAKY, K. G., RICHMAN, E. A. & FERRIS, F. L., 3RD 2008. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49, 479-89.
- [9] DEUTSCHE OPHTHALMOLOGISCHE GESELLSCHAFT (DOG). 2007. *Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI)* [Online]. <http://www.augeninfo.de/patinfo/0704ivi.pdf> [verifiziert 14.03.2013].
- [10] DEUTSCHE OPHTHALMOLOGISCHE GESELLSCHAFT (DOG). 2009. *Empfehlungen der DOG zur Qualitätssicherung bei sinnesphysiologischen Untersuchungen und Geräten* [Online]. <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/EmpfehlungSinnesphysUntersuchungsmeth-Version-61.pdf> [link verifiziert 11.11.2012]. Update 2013 : <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/04/EmpfehlungSinnesphysUntersuchungsmeth-Version-9.pdf> [Link verifiziert 26.04.2013]
- [11] DEUTSCHE OPHTHALMOLOGISCHE GESELLSCHAFT (DOG) & BERUFSVERBAND DER AUGENÄRZTE (BVA). 2012. *Leitlinie Nr. 23: Glaskörpertrübungen / Mouches volantes* [Online]. <http://www.dog.org/?cat=32> [link verifiziert 11.11.2012].
- [12] DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION (DIMDI). 2012. *ICD-10 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, WHO-Ausgabe Version 2013*.

- [Online]. www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/index.htm [link verifiziert 11.11.2012].
- [13] DONG, L. M., MARSH, M. J. & HAWKINS, B. S. 2003. Measurement and analysis of visual acuity in multicenter randomized clinical trials in the United States: findings from a survey. *Ophthalmic Epidemiol*, 10, 149-65.
- [14] EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2012. *EU Regulatory Workshop – Ophthalmology – Summary and Report* [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500131815 [Accessed 25.10.2012].
- [15] FERRIS, F. L., 3RD, KASSOFF, A., BRESNICK, G. H. & BAILEY, I. 1982. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol*, 94, 91-6.
- [16] FRASER, S. & STEEL, D. 2010. Retinal detachment. *Clin Evid (Online)* [Online], 2010. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406128>.
- [17] GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. 2012. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Available: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-634/VerfO_2012-06-21.pdf [Accessed 27.09.2012].
- [18] GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2013. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-064.
- [19] HARITOGLOU, C., REINIGER, I. W., SCHAUMBERGER, M., GASS, C. A., PRIGLINGER, S. G. & KAMPIK, A. 2006. Five-year follow-up of macular hole surgery with peeling of the internal limiting membrane: update of a prospective study. *Retina*, 26, 618-22.
- [20] HASSENSTEIN, A., SCHOLZ, F. & RICHARD, G. 2004. [OCT in macular holes]. *Ophthalmologe*, 101, 777-84.
- [21] HEIER, J. S., BROWN, D. M., CHONG, V., KROBELNIK, J. F., KAISER, P. K., NGUYEN, Q. D., KIRCHHOF, B., HO, A., OGURA, Y., YANCOPOULOS, G. D., STAHL, N., VITTI, R., BERLINER, A. J., SOO, Y., ANDERESI, M., GROETZBACH, G., SOMMERAUER, B., SANDBRINK, R., SIMADER, C., SCHMIDT-ERFURTH, U., VIEW & GROUPS, V. S. 2012. Intravitreal aflibercept

- (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 119, 2537-48.
- [22] HIGGINS, J. P., THOMPSON, S. G., DEEKS, J. J. & ALTMAN, D. G. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327, 557-60.
- [23] HIKICHI, T., YOSHIDA, A. & TREMPPE, C. L. 1995. Course of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol*, 119, 55-61.
- [24] HIRNEISS, C., NEUBAUER, A. S., GASS, C. A., REINIGER, I. W., PRIGLINGER, S. G., KAMPIK, A. & HARITOGLOU, C. 2007. Visual quality of life after macular hole surgery: outcome and predictive factors. *Br J Ophthalmol*, 91, 481-4.
- [25] HIRNEISS, C., NEUBAUER, A. S., WELGE-LUSSEN, U., EIBL, K. & KAMPIK, A. 2003. [Measuring patient's quality of life in ophthalmology]. *Ophthalmologe*, 100, 1091-7.
- [26] HIRNEISS, C., SCHMID-TANNWALD, C., KERNT, M., KAMPIK, A. & NEUBAUER, A. S. 2010. The NEI VFQ-25 vision-related quality of life and prevalence of eye disease in a working population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 248, 85-92.
- [27] HOLLADAY, J. T. 1997. Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg*, 13, 388-91.
- [28] HOLLADAY, J. T. 2004. Visual acuity measurements. *J Cataract Refract Surg*, 30, 287-90.
- [29] INSTITUT FÜR GESUNDHEITSÖKONOMIK (IFG) 2013. Systematische Recherche zu beobachtendem Abwarten bei vitreomakulärer Traktion.
- [30] INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2008. *Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres, Abschlussbericht S05-02 vom 01.04.2008* [Online]. Available: https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/nichtmedikamentose_verfahren/s05_02_fruherkennungsuntersuchung_von_sehstoerungen_bei_kindern.1180.html#berichte [Stand 26.04.2013]

- [31] INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2011. *Allgemeine Methoden. Version 4.0 vom 23.09.2011* [Online]. Available: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf [Accessed 25.10.2012].
- [32] KAISER, P. K. 2009. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*, 107, 311-24.
- [33] KLEINBERG, T. T., TZEKOV, R. T., STEIN, L., RAVI, N. & KAUSHAL, S. 2011. Vitreous substitutes: a comprehensive review. *Surv Ophthalmol*, 56, 300-23.
- [34] KOCH, K. R., MUETHER, P. S., HERMANN, M. M., HOERSTER, R., KIRCHHOF, B. & FAUSER, S. 2012. Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 250, 201-9.
- [35] KROYER, K., CHRISTENSEN, U., LA COUR, M. & LARSEN, M. 2009. Metamorphopsia assessment before and after vitrectomy for macular hole. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50, 5511-5.
- [36] LARSSON, J. 2004. Vitrectomy in vitreomacular traction syndrome evaluated by ocular coherence tomography (OCT) retinal mapping. *Acta Ophthalmol Scand*, 82, 691-4.
- [37] MANGIONE, C. M., LEE, P. P., GUTIERREZ, P. R., SPRITZER, K., BERRY, S., HAYS, R. D. & NATIONAL EYE INSTITUTE VISUAL FUNCTION QUESTIONNAIRE FIELD TEST, I. 2001. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*, 119, 1050-8.
- [38] MOSELEY, J. 2011. *Visual Function Endpoints - The Regulatory Perspective* [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/11/WC500117598.pdf [Accessed 25.10.2012].
- [39] ODOBINA, D., MICHALEWSKA, Z., MICHALEWSKI, J., DZIEGIELEWSKI, K. & NAWROCKI, J. 2011. Long-term evaluation of vitreomacular traction disorder in spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*, 31, 324-31.

- [40] OKAMOTO, F., OKAMOTO, Y., FUKUDA, S., HIRAOKA, T. & OSHIKA, T. 2010. Vision-related quality of life and visual function after vitrectomy for various vitreoretinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51, 744-51.
- [41] OSHIMA, Y., KADONOSONO, K., YAMAJI, H., INOUE, M., YOSHIDA, M., KIMURA, H., OHJI, M., SHIRAGA, F. & HAMASAKI, T. 2010. Multicenter survey with a systematic overview of acute-onset endophthalmitis after transconjunctival microincision vitrectomy surgery. *Am J Ophthalmol*, 150, 716-725 e1.
- [42] PARK, S. S., MARCUS, D. M., DUKER, J. S., PESAVENTO, R. D., TOPPING, T. M., FREDERICK, A. R., JR. & D'AMICO, D. J. 1995. Posterior segment complications after vitrectomy for macular hole. *Ophthalmology*, 102, 775-81.
- [43] RECCHIA, F. M., SCOTT, I. U., BROWN, G. C., BROWN, M. M., HO, A. C. & IP, M. S. 2010. Small-gauge pars plana vitrectomy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 117, 1851-7.
- [44] ROSSER, D. A., COUSENS, S. N., MURDOCH, I. E., FITZKE, F. W. & LAIDLAW, D. A. 2003. How sensitive to clinical change are ETDRS logMAR visual acuity measurements? *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44, 3278-81.
- [45] SEBAG, J. 2008. Vitreoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 246, 329-32.
- [46] SKIPKA, G. & BENDER, R. 2010. Intervention effects in the case of heterogeneity between three subgroups. Assessment within the framework of systematic reviews. *Methods Inf Med*, 49, 613-7.
- [47] SOLEBO, A. L., LANGE, C. A., BUNCE, C. & BAINBRIDGE, J. W. 2011. Face-down positioning or posturing after macular hole surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, CD008228.
- [48] STALMANS, P., BENZ, M. S., GANDORFER, A., KAMPIK, A., GIRACH, A., PAKOLA, S., HALLER, J. A. & GROUP, M.-T. S. 2012a. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*, 367, 606-15.
- [49] STALMANS, P., DELAEY, C., DE SMET, M. D., VAN DIJKMAN, E. & PAKOLA, S. 2010. Intravitreal injection of microplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: results of a prospective, randomized, sham-controlled phase II trial (the MIVI-IIT trial). *Retina*, 30, 1122-7.

- [50] STALMANS, P., GIRACH, A. & HALLER, J. A. 2012b. The authors reply. *New England Journal of Medicine.*, 367, 2054.
- [51] SUBMACULAR SURGERY TRIALS RESEARCH, G. 2007. Evaluation of minimum clinically meaningful changes in scores on the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) SST Report Number 19. *Ophthalmic Epidemiol*, 14, 205-15.
- [52] SUNER, I. J., KOKAME, G. T., YU, E., WARD, J., DOLAN, C. & BRESSLER, N. M. 2009. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50, 3629-35.
- [53] TAN, H. S., MURA, M., LESNIK OBERSTEIN, S. Y. & BIJL, H. M. 2011. Safety of vitrectomy for floaters. *Am J Ophthalmol*, 151, 995-8.
- [54] THIEME COMPLIANCE GMBH 2012. Dokumentierte Patientenaufklärung - Operationen bei Glaskörperveränderungen (Vitrektomie).
- [55] THROMBOGENICS. 2009a. A Randomized, Sham-Injection Controlled, Double-Masked, Ascending-Dose, Dose-Range-Finding Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-Surgical PVD Induction for Treatment of Vitreomacular Traction (MIVI-IIIt). Available: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00435539>.
- [56] THROMBOGENICS. 2009b. A Study to Compare Multiple Doses Intravitreal Microplasmin for Treatment of Patients With Vitreomacular Traction (MIVI-IIIt). Available: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00435539>.
- [57] THROMBOGENICS. 2011a. Clinical study report TG-MV-004. A randomized, sham-injection controlled, double masked, ascending-dose, dose-range-finding trial of microplasmin intravitreal injection for non surgical PVD induction for treatment of focal vitreomacular traction.
- [58] THROMBOGENICS. 2011b. Clinical study report TG-MV-006. A randomized, placebo controlled, double masked, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for non surgical treatment of focal vitreomacular adhesion.

- [59] THROMBOGENICS. 2011c. Clinical study report TG-MV-007. A randomized, placebo controlled, double masked, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for non surgical treatment of focal vitreomacular adhesion.
- [60] THROMBOGENICS. 2012a. Common Technical Document (CTD) - Abschnitt 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy.
- [61] THROMBOGENICS. 2012b. Common Technical Document (CTD) - Abschnitt 2.7.4 Summary of Clinical Safety.
- [62] THROMBOGENICS. 2012c. Ocriplasmin for Treatment for Symptomatic Vitreomacular Adhesion (VMT) Including Macular Hole. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01429441>; <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429441>.
- [63] THROMBOGENICS. 2013a. Fachinformation Jetrea http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002381/WC500142158.pdf [Link verifiziert 26.04.2013]
- [64] THROMBOGENICS. 2013b. A randomized, placebo controlled, double-masked, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for non-surgical treatment of focal vitreomacular adhesion. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-004393-40>.
- [65] THROMBOGENICS. 2013c. A Randomized, Placebo Controlled, Double-masked, Multicenter Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion. The MIVI-TRUST (TG-MV-006) Trial. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00781859>.
- [66] THROMBOGENICS. 2013d. A Randomized, Placebo Controlled, Double-masked, Multicenter Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion. The MIVI-TRUST (TG-MV-007) Trial. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00798317>.
- [67] THROMBOGENICS. 2013e. A Randomized, Sham-Injection Controlled, Double-Masked, Ascending-Dose, Dose-Range-Finding, Multicenter Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-Surgical PVD Induction for Treatment of Vitreomacular Traction (MIVI II-TRACTION). Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006085-42>.

- [68] THROMBOGENICS. 2013f. Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion. The MIVI-TRUST (TG-MV-006) Trial. Available: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781859>.
- [69] THROMBOGENICS. 2013g. Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-Surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion. The MIVI-TRUST (TG-MV-007) Trial. Available: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00798317>.
- [70] THROMBOGENICS / ALCON 2013. Ocriplasmin effect on visual function response in subgroups defined by VMT, macular hole size, age, gender, vitrectomy and visual acuity at baseline.
- [71] VAN DER REIS, M. I., LA HEIJ, E. C., DE JONG-HESSE, Y., RINGENS, P. J., HENDRIKSE, F. & SCHOUTEN, J. S. 2011. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina*, 31, 1449-69.
- [72] VON WENZEL, M., KOHNEN, T., SCHARRER, A., SCHAYAN, K., KLASSEN, J. & REINHARD, T. 2012. Ambulante Intraokularchirurgie 2011: Ergebnisse der Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG. *Ophthalm-Chirurgie*, 24, 205-214.
- [73] WILLIAMS, M. A., MOUTRAY, T. N. & JACKSON, A. J. 2008. Uniformity of visual acuity measures in published studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49, 4321-7.
- [74] WYRWICH, K. W., TIERNEY, W. M. & WOLINSKY, F. D. 1999. Further Evidence Supporting an SEM-Based Criterion for Identifying Meaningful Intra-Individual Changes in Health-Related Quality of Life. *J Clin Epidemiol*, 59, 861-873.
- [75] ZHANG, Z. H., LIU, H. Y., WIMPISSINGER, B., AVITABILE, T., XU, X. & LIU, K. 2012. Transconjunctival sutureless vitrectomy versus 20-gauge vitrectomy for vitreoretinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.
- [76] ZIEGLER, A. & KONIG, I. R. 2011. [Guidelines for research reports: an application of CONSORT 2010 statements]. *Dtsch Med Wochenschr*, 136, e2-8.

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	08.12.2012
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – 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

¹⁷ 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.

Die nachfolgend dargestellten bibliographischen Suchen für das zu bewertende Arzneimittel wurden für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-102: DIMDI Suchstrategie Embase 1947 bis 15. Februar 2013

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	18.02.2013
Zeitsegment	1947 bis 2013 Woche 7
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (angepasst für DIMDI).

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47	21.614.354
2	FT=(vitreoretina* or vitreomacula* or vitreo-retina* or vitreo-macula*)	3.946
3	FT=(traction* OR adhesion* OR attachment* OR detachment*)	320.532
4	2 AND 3	2.379
5	FT=(macula* AND hole*)	3.631
6	4 OR 5	5.605
7	FT=Ocriplasmin* OR FT=Microplasmin*	177
8	FT=Jetrea*	2
9	7 OR 8	177
10	6 AND 9	42
11	FT=random*	788.369
12	FT=double-blind*	155.922
13	FT=placebo*	788.369
14	11 OR 12 OR 13	957.290
15	10 AND 14	20
16	(CT D „Review“ OR UT=„Review“ OR IT=„Review“ OR SH=„Review“)	1.845.944
17	15 NOT 16	13

Tabelle 4-103: DIMDI Suchstrategie MEDLINE 1950 bis 15. Februar 2013

Datenbankname	Medline Direct
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	18.02.2013
Zeitsegment	1950 bis 2013 Woche 7
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (angepasst für DIMDI)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	22.505.664
2	FT=(vitreoretina* or vitreomacula* or vitreo-retina* or vitreo-macula*)	3.346
3	FT=(traction* OR adhesion* OR attachment* OR detachment*)	311.752
4	2 AND 3	1.925
5	FT=(macula* AND hole*)	2.682
6	4 OR 5	4.309
7	FT=Ocriplasmin* OR FT=Microplasmin*	130
8	FT=Jetrea*	1
9	7 OR 8	130
10	6 AND 9	28
11	DT=Randomized controlled trial	338.899
12	Randomized/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Randomized?	403.222
13	Placebo/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Placebo?	160.329
14	11 OR 12 OR 13	634.050
15	10 AND 14	7
16	pps=Mensch	13.173.277
17	15 AND 16	6

Tabelle 4-104: DIMDI Suchstrategie Cochrane bis 15. Februar 2013

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	18.02.2013
Zeitsegment	CCTR93: 1948 bis 2013 Woche 7
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	677.775
2	FT=vitreo-retina* OR FT=vitreo-macula*	14
3	FT=vitreoretina* OR FT=vitreomacula*	123
4	2 OR 3	134
5	FT=(macula* AND hole*)	153
6	4 OR 5	172
7	FT=ocriplasmin* OR FT=microplasmin*	10
8	FT=Jetrea*	0
9	7 OR 8	10
10	6 AND 9	4

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 Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	18.02.2013
Suchstrategie	Ocriplasmin OR Microplasmin OR Jetrea [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	17

Da das Studienregister *clinicalstudyresults.org* nicht mehr zur Verfügung steht, wurde hier keine Suche vorgenommen.

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	18.2.2013
Suchstrategie	vitreo-retina* OR vitreo-macula* OR vitreoretina* OR vitreomacula* OR hole* [Condition] Ocriplasmin OR Microplasmin [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	15 („18 records for 15 trials“)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.2.2013
Suchstrategie	„Ocriplasmin“ OR „Microplasmin“ [ALL-Fields]
Treffer	11

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.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studienregister Clinicaltrials.gov: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29-	14 von 17 Treffern ausgeschlossen
Clinicaltrial.gov ID: NCT00123279 (TG-MV-001) A dose-escalation clinical trial of intravitreal microplasmin in patients undergoing surgical vitrectomy for vitreomacular traction maculopathy	Ausschlussgrund E6: Nicht-kontrollierte Studie; E3: Andere Therapie (Orciplasmin zusätzlich zu Vitrektomie)
Clinicaltrial.gov ID: NCT00412451 (TG-MV-002) A randomized, sham-injection controlled, double-masked, ascending-dose, dose range-finding trial of Microplasmin intravitreal injection for nonsurgical PVD induction for treatment of diabetic macular edema	Ausschlussgrund E1: Andere Patientenpopulation (diabetisches Makulaödem)
Clinicaltrial.gov ID: NCT00412958 (TG-MV-003) A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-masked, parallel-group, dose-ranging clinical trial of intravitreal Microplasmin in patients undergoing surgical vitrectomy	Ausschlussgrund E3: Andere Therapie (Orciplasmin zusätzlich zu Vitrektomie)
Clinicaltrial.gov ID: NCT00913744 (TG-MV-005) A randomized, sham-injection controlled, double-masked, multicenter trial of Microplasmin intravitreal injection for treatment of focal vitreomacular adhesion in subjects with exudative age-related macular Degeneration (AMD)	Ausschlussgrund E1: Andere Patientenpopulation, E9 Ergebnisse liegen noch nicht vor
Clinicaltrial.gov ID: NCT01055535 (TG-MV-008) An open label, single center trial of Microplasmin intravitreal injection for non-surgical treatment of focal vitreomacular adhesion	Ausschlussgrund E6: Nicht-kontrollierte Studie
Clinicaltrial.gov ID: NCT00986362 (TG-MV-009) The MIC (Microplasmin In Children) trial: A randomized, placebo-controlled, double-masked, clinical trial of intravitreal microplasmin in infants and children scheduled for vitrectomy	Ausschlussgrund E1: Andere (pädiatrische) Population, andere Dosierung
Clinicaltrial.gov ID: NCT01159665 (TG-MV-010) An open-label, ascending-exposure-time, single center trial to evaluate the pharmacokinetic properties of Orciplasmin (generic name of the molecule Microplasmin) intravitreal injection in subjects scheduled for primary pars plana vitrectomy	Ausschlussgrund E6: Nicht-kontrollierte Studie zur Pharmakokinetik
Clinicaltrial.gov ID: NCT01429441 (TG-MV-014) A randomized, sham-controlled, double-masked multicenter study evaluating orciplasmin treatment for symptomatic vitreomacular adhesion/(VMT) including macular hole (OASIS)	Ausschlussgrund E9: Studie laufend
Clinicaltrial.gov ID: NCT00996684 (JSEI-TG-AMD-001) Study of Intravitreal Microplasmin in Relieving Vitreo-Macular Adhesion in Neovascular Age-related Macular Degeneration (AMD)	Ausschlussgrund E1: Anderes Anwendungsgebiet, Ergebnisse liegen noch nicht vor
Clinicaltrial.gov ID: NCT00123292 Intra-Arterial Microplasmin Administration in Patients With Acute Peripheral Arterial Occlusion (TG-M-002)	Ausschlussgrund E1: Anderes Therapiegebiet

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Clinicaltrial.gov ID: NCT01194674 Microplasmin Intravitreal Administration in Participants With Uveitic Macular Edema (MIME)	Ausschlussgrund E1: Anderes Anwendungsgebiet
Clinicaltrial.gov ID: NCT00123305 Intravenous Administration of Microplasmin for Treatment of Acute Ischemic Stroke (TG-M-04)	Ausschlussgrund E1: Anderes Therapiegebiet
Clinicaltrial.gov ID: NCT00428129 Microplasmin Administered Via the Trellis-8 Infusion System for Treatment of Acute Iliofemoral DVT (MAX-DVT)	Ausschlussgrund E1: Anderes Therapiegebiet
Clinicaltrial.gov ID: NCT00123266 Intra-Arterial Microplasmin Administration in Patients With Acute Intracranial Vertebrobasilar Artery Occlusion (MITI-IA, TG-M-003)	Ausschlussgrund E1: Anderes Therapiegebiet

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform: http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx [Internet].	12 von 15 Treffern ausgeschlossen (davon 5 Duplikate mit lokaler Studiennummer)
ID: NCT01429441 (TG-MV-014) A randomized, sham-controlled, double-masked multicenter study evaluating ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular adhesion/(VMT) including macular hole (OASIS)	Ausschlussgrund E9: Studie laufend
ID: NCT01287988 (TG-MV-012) Follow-up Study to Assess Visual Function in Subset of Patients Who Have Previously Participated in the TG-MV-006 and TG-MV-007 Ocriplasmin Studies	Ausschlussgrund E9: keine Ergebnisse der Beobachtungsstudie verfügbar
ID: EUCTR2009-015516-18-AT Microstructural morphological changes of the macula after intravitreal microplasmin for non-surgical treatment of vitreomacular traction syndrome	Ausschlussgrund E6: KeineRCT
ID: NCT01055535 (TG-MV-008) An open label, single center trial of Microplasmin intravitreal injection for non-surgical treatment of focal vitreomacular adhesion	Ausschlussgrund E6: Nicht-kontrollierte Studie
ID: NCT00913744 (TG-MV-005) A randomized, sham-injection controlled, double-masked, multicenter trial of Microplasmin intravitreal injection for treatment of focal vitreomacular adhesion in subjects with exudative age-related macular Degeneration (AMD)	Ausschlussgrund E1: Andere Patientenpopulation, E9 Ergebnisse liegen noch nicht vor
ID: EUCTR2008-004844-35-FR A randomized, sham-injection controlled, double-masked, multicenter trial of Microplasmin intravitreal injection for treatment of focal vitreomacular adhesion in subjects with exudative age-related macular Degeneration (AMD)	Ausschlussgrund E8: Dublette zu NCT00913744 (TG-MV-005)
ID: EUCTR2008-004393-40-BE A randomized, placebo controlled, double-masked, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for non-surgical treatment of focal vitreomacular adhesion.	Ausschlussgrund E8: Dublette zur eingeschlossenen NCT00798317 (TG-MV-007)
ID: EUCTR2008-005228-10-BE An Open Label, Single Center Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-Surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion - MIVI 8	Ausschlussgrund E8: Dublette zu NCT01055535 (TG-MV-008)
ID: EUCTR2006-006085-42-BE A Randomized, Sham-Injection Controlled, Double-Masked, Ascending-Dose, Dose-Range-Finding, Multicenter Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-Surgical PVD Induction for Treatment of Vitreomacular Traction - MIVI II-TRACTION	Ausschlussgrund E8: Dublette zur eingeschlossenen NCT00435539 (TG-MV-004)
ID: NCT00412958 (TG-MV-003) A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-masked, parallel-group, dose-ranging clinical trial of intravitreal Microplasmin in patients undergoing surgical vitrectomy	Ausschlussgrund E3: Andere Therapie (Ocriplasmin zusätzlich zu Vitrektomie)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ID:NCT00123279 (TG-MV-001) A dose-escalation clinical trial of intravitreal microplasmin in patients undergoing surgical vitrectomy for vitreomacular traction maculopathy	Ausschlussgrund E6: Nicht-kontrollierte Studie; E3: Andere Therapie (Orciplasmin zusätzlich zu Vitrektomie)
ID: EUCTR2005-001171-36-BE A Dose-Escalation Clinical Trial of Intravitreal Microplasmin in Patients Undergoing Surgical Vitrectomy for Vitreomacular Traction Maculopathy – MIVI	Ausschlussgrund E8: Dublette zu NCT00123279 (TG-MV-001)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studienregister EU Clinical Trials Register: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search [Internet].	9 von 11 Treffern ausgeschlossen
EUCTR 2010-018919-16 Clinicaltrial.gov ID: NCT01159665 (TG-MV-010) An open-label, ascending-exposure-time, single center trial to evaluate the pharmacokinetic properties of Ocriplasmin (generic name of the molecule Microplasmin) intravitreal injection in subjects scheduled for primary pars plana vitrectomy	Ausschlussgrund E6: Nicht-kontrollierte Studie zur Pharmakokinetik
EUCTR 2008-004844-35 Clinicaltrial.gov ID: NCT00913744 (TG-MV-005) A randomized, sham-injection controlled, double-masked, multicenter trial of Microplasmin intravitreal injection for treatment of focal vitreomacular adhesion in subjects with exudative age-related macular Degeneration (AMD)	Ausschlussgrund E1: Andere Patientenpopulation, E9 Ergebnisse liegen noch nicht vor
ID: EUCTR 2009-015516-18 Microstructural morphological changes of the macula after intravitreal microplasmin for non-surgical treatment of vitreomacular traction syndrome	Ausschlussgrund E6: KeineRCT
ID: EUCTR 2006-005731-16 Clinicaltrial.gov ID: NCT00428129 Microplasmin Administered Via the Trellis-8 Infusion System for Treatment of Acute Iliofemoral DVT (MAX-DVT)	Ausschlussgrund E1: Anderes Therapiegebiet
ID: EUCTR 2005-001171-36 Clinicaltrial.gov ID: NCT00123279 (TG-MV-001) A dose-escalation clinical trial of intravitreal microplasmin in patients undergoing surgical vitrectomy for vitreomacular traction maculopathy	Ausschlussgrund E6: Nicht-kontrollierte Studie; E3: Andere Therapie (Ocriplasmin zusätzlich zu Vitrektomie)
ID: EUCTR 2008-005228-10 Clinicaltrial.gov ID: NCT01055535 (TG-MV-008) An open label, single center trial of Microplasmin intravitreal injection for non-surgical treatment of focal vitreomacular adhesion	Ausschlussgrund E6: Nicht-kontrollierte Studie
ID: EUCTR 2005-001074-27 Clinicaltrial.gov ID: NCT00123305 Intravenous Administration of Microplasmin for Treatment of Acute Ischemic Stroke (TG-M-04)	Ausschlussgrund E1: Anderes Therapiegebiet
ID: EUCTR 2005-001075-35 Clinicaltrial.gov ID: NCT00123266 Intra-Arterial Microplasmin Administration in Patients With Acute Intracranial Vertebrobasilar Artery Occlusion (MITI-IA, TG-M-003)	Ausschlussgrund E1: Anderes Therapiegebiet
ID: EUCTR 2006-004626-93	Ausschlussgrund E1: Andere Patientenpopulation (diabetisches

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Clinicaltrial.gov ID: NCT00412451 (TG-MV-002) A randomized, sham-injection controlled, double-masked, ascending-dose, dose range-finding trial of Microplasmin intravitreal injection for nonsurgical PVD induction for treatment of diabetic macular edema	Makulaödem)

Embase: 10 von 13 Treffern ausgeschlossen

- [1] ASAMI, T., WONG, S. C., MITCHELL, P. C., TOKUNAGA, C. C., CHEN, Y. H., DANG, L., GIBLIN, F. J. & TRESE, M. T. 2012. A novel quadraport needle with improved intravitreal drug dispersion. *Retina.*, 32, 1222-5. **Ausschlussgrund E6: keine RCT**
- [2] BENZ, M. S., PACKO, K. H., GONZALEZ, V., PAKOLA, S., BEZNER, D., HALLER, J. A. & SCHWARTZ, S. D. 2010. A placebo-controlled trial of microplasmin intravitreal injection to facilitate posterior vitreous detachment before vitrectomy. *Ophthalmology*, 117, 791-7. **Ausschlussgrund E3: Andere Therapie (zusätzlich zu Vitrektomie)**
- [3] CHEN, W., HUANG, X., MA, X. W., MO, W., WANG, W. J. & SONG, H. Y. 2008. Enzymatic vitreolysis with recombinant microplasminogen and tissue plasminogen activator. *Eye.*, 22, 300-7. **Ausschlussgrund E1: Andere Patientenpopulation (tierexperimentelle Studie)**
- [4] CRUNKHORN, S. 2012. Deal watch: Alcon invests in first non-surgical therapy for common eye disorder. *Nature Reviews Drug Discovery.*, 11, 342. **Ausschlussgrund E6: keine RCT**
- [5] DE PAULA FIOD COSTA, E., RODRIGUES, E. B., FARAH, M. E., SEBAG, J. & MEYER, C. H. Novel vitreous modulators for pharmacologic vitreolysis in the treatment of diabetic retinopathy. *Current Pharmaceutical Biotechnology.* **Ausschlussgrund E6: keine RCT**
- [6] HONG, J., DENG, S. X. & XU, J. 2012. To the editor. *New England Journal of Medicine.*, 367, 2053. **Ausschlussgrund E6: keine RCT. Brief zu RCT TG-MV-006/-007**
- [7] HUANG, J., WEN, D. & WANG, Q. 2012. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *New England Journal of Medicine.*, 367, 2052-3; author reply 2054. **Ausschlussgrund E6: keine RCT. Brief zu RCT TG-MV-006/-007. Daten aus der Autorenanantwort wurden berücksichtigt.**
- [8] MITCHELL, M. D. & MILLER, D. M. Looking at ocriplasmin as a new option in eye disease. *Drugs of Today.* **Ausschlussgrund E6: keine RCT**
- [9] RAO, R. C. & DLOUHY, B. J. 2012. To the editor. *New England Journal of Medicine.*, 367, 2053. **Ausschlussgrund E6: keine RCT. Brief zu RCT TG-MV-006/-007. Daten aus der Autorenanantwort wurden berücksichtigt.**

[10] SEBAG, J., ANSARI, R. R. & SUH, K. I. 2007. Pharmacologic vitreolysis with microplasmin increases vitreous diffusion coefficients. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology., 245, 576-80. **Ausschlussgrund E6: keine RCT. Daten aus der Autorenanantwort wurden berücksichtigt.**

Medline: 3 von 6 Treffern ausgeschlossen (3 Duplikate zu Embase)

[1] DECROOS, F. C., TOTH, C. A., FOLGAR, F. A., PAKOLA, S., STINNETT, S. S., HEYDARY, C. S., BURNS, R. & JAFFE, G. J. 2012. Characterization of vitreoretinal interface disorders using OCT in the interventional phase 3 trials of ocriplasmin. Invest Ophthalmol Vis Sci, 53, 6504-11. **Ausschlussgrund E6: keine RCT (Methodenbeschreibung)**

[2] FOLGAR, F. A., TOTH, C. A., DECROOS, F. C., GIRACH, A., PAKOLA, S. & JAFFE, G. J. 2012. Assessment of retinal morphology with spectral and time domain OCT in the phase III trials of enzymatic vitreolysis. Invest Ophthalmol Vis Sci, 53, 7395-401. **Ausschlussgrund E6: keine RCT (Methodenbeschreibung)**

[3] WONG, S. C. & CAPONE, A., JR. 2013. MICROPLASMIN (OCRIPLASMIN) IN PEDIATRIC VITREORETINAL SURGERY: Update and Review. Retina, 33, 339-48. **Ausschlussgrund E1: Andere Patientenpopulation.**

Cochrane: 1 von 4 Treffern ausgeschlossen (3 Duplikate zu Embase)

[1] DE SMET, M. D., GANDORFER, A., STALMANS, P., VECKENEER, M., FERON, E., PAKOLA, S. & KAMPIK, A. Microplasmin Intravitreal Administration in Patients with Vitreomacular Traction Scheduled for Vitrectomy. The MIVI I Trial. Ophthalmology. **Ausschlussgrund E3: Andere Therapie (zusätzlich zu Vitrektomie), Ausschlussgrund E6: Nicht kontrollierte Studie, (Veröffentlichung zu Studie TG-MV-001)**

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 4-105 (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.						

Es bestehen keine abgebrochenen Studien im betrachteten Anwendungsgebiet (siehe auch Anhang 4-C).

Es bestehen abgebrochene Studien in nicht-ophthalmologischen Anwendungsgebieten (NCT00123292, NCT00123266, NCT00428129), sowie in einem nicht zugelassenem ophthalmologischen Anwendungsgebiet, bei Uveitis (NCT01194674). Diese Studien wurden in der Studienregistersuche bei Clinicaltrials.gov identifiziert und begründet ausgeschlossen (siehe oben Anhang 4-C).

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 4-106 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
TG-MV-014	Nein (Phase IIb)*	ja	nein	nein	Ja NCT01429441 http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01429441?term=TG-MV-014&rank=1 http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01429441	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

* in clinicaltrials.gov fälschlich als Phase II bezeichnet

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-107 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-107 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist, die Sicherheit und Effektivität einer einzelnen intravitrealen Injektion von Ocriplasmin 125µg bei Patienten mit symptomatischer vitreomakulärer Adhäsion (VMA) d. h. symptomatischer fokaler VMA zu untersuchen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, Placebo-Injektions-kontrolliert – im Arm mit beobachtendem Abwarten, multizentrisch (42 Zentren) Die ursprüngliche Zuteilung erfolgte 3:1 auf die Gruppen Ocriplasmin/Abwarten (gem. Protokoll 12. Nov 2008). Erster Patient wurde 23.12.2008 eingeschlossen. Gemäß Empfehlung der FDA erfolgte eine Änderung des Randomisierungsverhältnisses auf 2:1 mit der Protokolländerung 1 am 27 Jan 2009.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine entsprechenden Änderungen vorgenommen. Das Randomisierungsverhältnis wurde kurz nach Studienbeginn aufgrund regulatorischer Anforderungen geändert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Folgende Kriterien mussten von den Studienteilnehmern für die Teilnahme erfüllt werden: 1. Männlich oder weiblich; 18 Jahre oder älter 2. Vorhandensein einer symptomatischen fokalen VMA (d. h. zentrale vitreale Adhäsion innerhalb von 6 mm OCT Feld umgeben von einem Zug des hinteren Glaskörpers, was nach Meinung des Untersuchers mit einer Verminderung der visuellen Funktion verbunden ist - wie mit Metamorphopsien, reduzierter Sehschärfe oder anderen visuellen Beschwerden 3. BCVA von 20/25 oder schlechter im Studienauge 4. BCVA von 20/800 oder besser im Nicht- Studienauge 5. Schriftliche Einwilligung des Patienten vor Aufnahme in die

		Studie erhalten Ausschlusskriterien 1. Anzeichen einer proliferativen Retinopathie (einschließlich proliferativer diabetischer Retinopathie (PDR) oder einer anderen ischämischen Retinopathie mit vitreoretinaler vaskulärer Proliferation) oder exsudative AMD oder Netzhautvenenverschluss im Studienauge 2. Patienten mit jeglicher Glaskörperblutung oder anderer Trübung des Glaskörpers, wenn sie einen der folgenden zwei Punkte verhindert: Visualisierung des hinteren Pols durch visuelle Inspektion ODER adäquate Beurteilung der Makula entweder durch OCT und/oder durch ein Fluorescein Angiogramm im Studienauge 3. Patienten mit Makulaloch Durchmesser > 400µm im Studienauge 4. Aphakie im Studienauge 5. Hohe Myopie (mehr als 8D) im Studienauge (es sei denn, Kataraktextraktion oder refraktiver Chirurgie haben die Messung der Refraktion unzuverlässig zur Beurteilung der Myopie gemacht. In diesem Fall war eine Achsenlänge von mehr als 28mm ein Ausschluss-Grund) 6. Patienten mit einer Vorgeschichte von rhegmatogener Netzhautablösung an einem beliebigen Auge 7. Patienten, die bereits eine Augenoperation, eine Laserkoagulation-Behandlung oder eine oder mehrere intravitreale Injektion(en) im Studienauge in den letzten 3 Monaten hatten 8. Patienten, die bereits zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Laserphotokoagulation der Makula am Studienauge hatten 9. Patienten mit Pseudo-Exfoliation, Marfan-Syndrom, Phacodonesis oder einem anderen, Befund, der nach Meinung des Untersuchers auf eine Linsen/Zonula Instabilität hindeutet 10. Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt bereits eine Vitrektomie am Studienauge hatten 11. Patienten mit unkontrolliertem Glaukom am Studienauge (definiert als IOP $\geq$ 26 mmHg trotz Behandlung mit Anti-Glaukom Medikamenten) 12. Patienten, die schwanger waren, stillten oder sich im gebärfähigen Alter befanden und keine zulässige Form der Empfängnisverhütung nutzten. Zulässige Methoden der Empfängnisverhütung sind die Spirale, oral, implantierte oder injizierte Kontrazeptiva und Barriere-Methoden mit Spermiziden 13. Patienten, die aus Sicht des Untersuchenden, nicht fähig sind, alle Besuche und Untersuchungen abzuschließen 14. Patienten, die an einer Medikamentenstudie innerhalb der letzten 30 Tagen teilgenommen hatten 15. Patienten, die bereits vorher an dieser Studie teilgenommen hatten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	ThromboGenics (Stephen Pakola, MD, Chief Medical Officer) CRO: Chiltern International Ltd. Zentrales Reading Center (CRC): Duke Reading Center, Durham, NC, USA

		Durchführung multizentrisch in den U.S.A (42 Zentren). In 2 von 42 Zentren wurden keine Patienten rekrutiert.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach Studieneinschluss und Randomisierung erfolgte eine intravitreale Injektion ins Studienauge. Diese erfolgte mit entweder einer 30G oder 27G Nadel. Es wurde entweder einmalig Ocriplasmin 125µg; oder Kochsalzlösung injiziert. Es folgte eine Beobachtungsphase über 180 Tage (Beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo)
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	Primärer Endpunkt: Anteil von Patienten mit nicht-chirurgischer Lösung einer fokalen VMA am Tag 28 nach Injektion (bestimmt anhand OCT durch das zentrale Reading Center) Sekundäre Endpunkte: · Anteil der Patienten mit kompletter hinterer Glaskörperabhebung am Tag 28, wie vom maskierten Untersucher im Ultraschall B-Bild beurteilt · Anteil der Patienten, die keine Vitrektomie benötigten Anmerkung: Eine Vitrektomie war frühestens nach 28 Tagen zulässig, wenn sich keine Besserung zeigte (d. h. die Traktion sich nicht gelöst hat). Im Fall einer Visusverschlechterung von 3 Zeilen oder mehr zu jedem Zeitpunkt Vitrektomie zulässig. · Anteil der Makulalöchern, die sich ohne Vitrektomie schlossen (bestimmt vom zentralen Reading Center) · Verbesserung der BCVA und von ≥ 1, ≥ 2 und ≥ 3 Zeilen Gewinn an best-korrigierter Sehschärfe (BCVA) ausgewertet mit bzw. ohne Notwendigkeit einer Vitrektomie. Alle Sehschärfenmessungen im validierten ETDRS-Tafeltest. · Verschlechterung der BCVA, insbesondere um ≥ 3 und ≥ 6 Zeilen · Verbesserung der Sehfunktion im validierten National Eye Institute (NEI) Visual Function Questionnaire (VFQ-25) Sicherheits-Endpunkte · Sicherheits-Endpunkte mit Fokus auf okuläre Ereignisse · Verschlechterung der Sehschärfe · Verschlechterung des Makulaödems · Glaskörperblutung · Netzhauttriss oder-ablösung · Erhöhte Augenentzündung · Erhöhter Augeninnendruck
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen an den vordefinierten Zielkriterien vorgenommen. Es wurden zusätzliche post-hoc Analysen definiert, um insbesondere Subgruppen zu untersuchen.
7	Fallzahl	Geplante Fallzahl von 320 Patienten, 326 Patienten eingeschlossen
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei einer angenommen Ereignisrate von 27,5 % für den primären Endpunkt in der 125µg Ocriplasmingruppe und von 10 % in der Kontrollgruppe erreicht eine Fallzahl von 320 Patienten mehr als 90 % Power bei einem zweiseitigem Alpha von 0,05. Diese Spezifikation galt für das ursprüngliche Zuteilungsverhältnis von 3:1. Mit dem Protocol Amendment 1 (IND serial 0036 vom 27 Jan 2009), wurde auf Empfehlung der FDA das Zuteilungsverhältnis auf

		2:1 geändert. Die Fallzahl von 320 gilt für die Gesamtgruppe und wurde nach der Änderung des Zuteilungsverhältnisses nicht geändert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine geplanten oder ungeplanten Zwischenanalyse durchgeführt. Die Nebenwirkungen und schweren Nebenwirkungen wurden vom Daten Monitoring Komitee zu festgelegten Zeitpunkten beurteilt: nachdem 25 %, 50 % der Patienten eine der beiden Studien TG-MV-006 oder TG-MV-007 Tag 14 erreicht haben, weiterhin nachdem alle Patienten Tag 28 in beiden Studien erreicht haben und nachdem alle Patienten beide Studien vervollständigt haben. Alle Beurteilungen erfolgten verblindet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mittels einem zentralisierten IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt (Almac Clinical Technologies, Yardley, PA, USA).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung auf Zentrumsebene
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	Zentrale telefonische Randomisierung (durch Almac Clinical Technologies); Geheimhaltung bis zur Zuteilung war gewährleistet.
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?	Zentrale telefonische Randomisierung (durch Almac Clinical Technologies); Aufnahme und Zuteilung der Patienten durch Prüfarzt oder autorisierte Person.
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?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ocriplasmin und Placebo waren identisch in Erscheinung.

12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Sofern nicht anders ausgewiesen wurden alle Tests mit 5 %-Signifikanzniveau durchgeführt und 95 %-KI berechnet. Der primäre Endpunkt wird primär mit dem vollen Analyseset evaluiert, wobei fehlende Daten mit der Last Observation Carried Forward (LOCF) Methode imputiert werden. Die Anzahl und Prozentsatz von Patienten, die den Endpunkt erreichen werden tabellarisch dargestellt und mittels Fisher's exaktem Test verglichen. Die sekundären Endpunkte werden mit dem vollen Analyseset, und zusätzlich mit dem per-protocol Datensatz (beobachtete Fälle) unter Ausschluss fehlender Daten analysiert. Die Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die den jeweiligen Endpunkt erreichen werden jeweils tabellarisch dargestellt und mittels Fisher's exaktem Test verglichen. Das zweiseitige 95 %-KI des Unterschiedes zwischen beiden Gruppen wird berechnet und die exakte Odds Ratio angegeben. Für den Fragebogen zur visuellen Lebensqualität (NEI VFQ-25) werden der Composite-Score, Subskalen und Einzelfragen angegeben. Unterschiede werden mittels Wilcoxon Rangsummentest verglichen. Als Scoring-Algorithmus wird der validierte NEI VFQ-25 Algorithmus in der August 2000 Version verwendet. Es erfolgen keine Anpassungen für multiple Vergleiche oder multiple Endpunkte für die sekundären Endpunkte.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppen waren im statistischen Analyseplan präspezifiziert: • Patienten, die am Tag 28 den primären Endpunkt erreichten, versus solchen, die nicht den primären Endpunkt erreichten • Patienten, die am Tag 28 eine vollständige hintere Glaskörperabhebung erreichten, versus solchen, die dies nicht erreichten • Patienten mit einem durchgreifendem Makulaloch - bestimmt vom zentralen Reading Center - bei Studienbeginn versus solchen ohne ein durchgreifendes Makulaloch Darüber hinaus findet sich die Festlegung von zusätzlichen, fakultativen Subgruppen („may be also evaluated“): • Typ der vitreomakulären Adhäsion ($> 1500 \mu\text{m}$ versus $\leq 1500 \mu\text{m}$ Durchmesser der Adhäsion) gemäß der zentralen Reading Center-Beurteilung der OCT • Ausgangs-Sehschärfengruppen (ETDRS-Visus > 65 Buchstaben versus ≤ 65 Buchstaben) • Bestehen/Nichtbestehen einer epiretinalen Membran (ERM) zu Studienbeginn gemäß der zentralen Reading Center-Beurteilung der OCT • ERM-Charakteristika zu Studienbeginn in Kombination mit dem Typ der vitreomakulären Adhäsion, beide gemäß der zentralen Reading-Center-Beurteilung der OCT • Größe des Makulalochs zu Studienbeginn ($> 250 \mu\text{m}$ versus $\leq 250 \mu\text{m}$, gemessen als Maximum-Minimum Lochdurchmesser) • Größe des Makulalochs zu Studienbeginn ($> 500 \mu\text{m}$ versus $\leq 500 \mu\text{m}$, gemessen als Maximum Lochdurchmesser auf RPE)

		Höhe) • Die Ergebnisse der prädefinierten Subgruppenanalysen sind für die patientenrelevanten Endpunkte in Modul 4 dargestellt.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe nachfolgendes Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert: 219 Ocriplasmin - 107 Vergleichstherapie b) Behandlung erhalten: 220 Ocriplasmin – 106 Vergleichstherapie c) In der Analyse berücksichtigt (Full analysis set): 219 Ocriplasmin - 107 Vergleichstherapie
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ein Patient erhielt fälschlicher Weise Ocriplasmin, obwohl er der Gruppe beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo zugeteilt war. (Siehe auch folgendes Flow-Chart)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 23.12.2008 Studienende: 04.03.2010 Bericht: 27.06.2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	entfällt
a: nach CONSORT 2010. AMD = Age-related macular degeneration (altersbedingte Makuladegeneration), BCVA = Best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe), CRC = Central Reading Center (zentrales Reading Center), CRO = Clinical Research Organisation, ERM = Epiretinale Membran, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, FDA = Food and Drug Administration, IOP = Intraocular pressure (Augeninnendruck), IVRS = interactive response voice system, KI = Konfidenzintervall, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire, OCT = Optical coherence tomography (Optische Kohärenztomographie), PDR = proliferative diabetische Retinopathie, RCT = randomized controlled trial, RPE = Retinales Pigmentepithel, U.S.A. = United States of America (Vereinigte Staaten von America), VMA = Vitreomakuläre Adhäsion		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

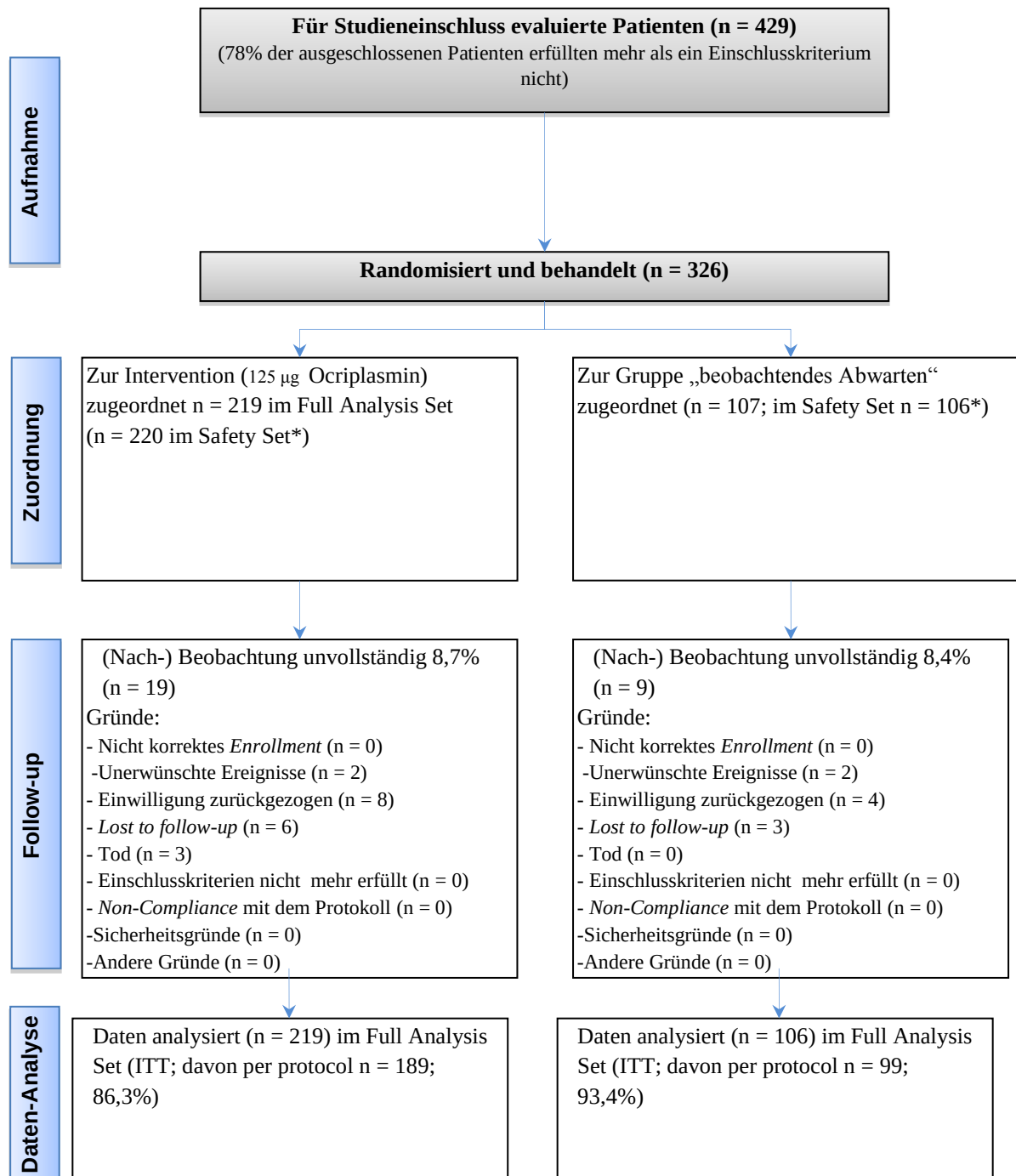


Abbildung 94: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-006

* Ein Patient erhielt fälschlicher Weise Ocriplasmin, obwohl er der Placebo-Gruppe zugeteilt war.

Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist, die Sicherheit und Effektivität einer einzelnen intravitrealen Injektion von Ocriplasmin 125µg bei Patienten mit symptomatischer vitreomakulärer Adhäsion (VMA) d. h. symptomatischer fokaler VMA zu untersuchen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, Placebo-Injektions-kontrolliert - im Arm mit beobachtendem Abwarten, multizentrisch (48 Zentren in USA und Europa) Die Zuteilung erfolgte 3:1 auf die beiden Gruppen Ocriplasmin und beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die in Amendment 1 vom 31. Januar 2009 vorgenommenen Änderungen betreffen überwiegend Klarstellungen und Korrekturen. Auf Anforderung des BfArM wurde als Ausschlusskriterium bei Frauen das Stillen hinzugefügt. Außerdem wurde eine Progression der Erkrankung als Abbruchkriterium hinzugefügt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Folgende Kriterien mussten von den Studienteilnehmern für die Teilnahme erfüllt werden: 1. Männlich oder weiblich; 18 Jahre oder älter 2. Vorhandensein einer symptomatischen fokalen VMA (d. h. zentrale vitreale Adhäsion innerhalb von 6 mm OCT Feld umgeben von einem Zug des hinteren Glaskörpers, was nach Meinung des Untersuchers mit einer Verminderung der visuellen Funktion verbunden ist - wie mit Metamorphopsien, reduzierter Sehschärfe oder anderen visuellen Beschwerden 3. BCVA von 20/25 oder schlechter im Studienauge 4. BCVA von 20/800 oder besser im Nicht- Studienauge 5. Schriftliche Einwilligung des Patienten vor Aufnahme in die Studie erhalten Ausschlusskriterien 1. Anzeichen einer proliferativen Retinopathie (einschließlich proliferativer diabetischer Retinopathie (PDR) oder einer anderen ischämischen Retinopathie mit vitreoretinaler vaskulärer Proliferation) oder exsudative AMD oder Netzhautvenenverschluss im Studienauge 2. Patienten mit jeglicher Glaskörperblutung oder anderer Trübung des Glaskörpers, wenn sie einen der folgenden zwei Punkte verhindert: Visualisierung des hinteren Pols durch visuelle Inspektion ODER adäquate Beurteilung der Makula entweder durch OCT und/oder durch ein Fluorescein Angiogramm im Studienauge 3. Patienten mit Makulaloch Durchmesser > 400µm im Studienauge 4. Aphakie im Studienauge

		5. Hohe Myopie (mehr als 8D) im Studienauge (es sei denn, Kataraktextraktion oder refraktiver Chirurgie haben die Messung der Refraktion unzuverlässig zur Beurteilung der Myopie gemacht. In diesem Fall war eine Achsenlänge von mehr als 28mm ein Ausschluss-Grund) 6. Patienten mit einer Vorgeschichte von rhegmatogener Netzhautablösung in einem beliebigen Auge 7. Patienten, die bereits eine Augenoperation, eine Laserkoagulation-Behandlung oder eine oder mehrere intravitreale Injektion(en) im Studienauge in den letzten 3 Monaten hatten 8. Patienten, die bereits zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Laserphotokoagulation der Makula am Studienauge hatten 9. Patienten mit Pseudo-Exfoliation, Marfan-Syndrom, Phacodonesis oder einem anderen, Befund, der nach Meinung des Untersuchers auf eine Linsen/Zonula Instabilität hindeutet 10. Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt bereits eine Vitrektomie am Studienauge hatten 11. Patienten mit unkontrolliertem Glaukom am Studienauge (definiert als IOP $\geq$ 26 mmHg trotz Behandlung mit Anti-Glaukom Medikamenten) 12. Patienten, die schwanger waren, stillten oder sich im gebärfähigen Alter befanden und keine zulässige Form der Empfängnisverhütung nutzten. Zulässige Methoden der Empfängnisverhütung sind die Spirale, oral, implantierte oder injizierte Kontrazeptiva und Barriere-Methoden mit Spermiziden 13. Patienten, die aus Sicht des Untersuchenden, nicht fähig sind, alle Besuche und Untersuchungen abzuschließen 14. Patienten, die an einer Medikamentenstudie innerhalb der letzten 30 Tagen teilgenommen hatten 15. Patienten, die bereits vorher an dieser Studie teilgenommen hatten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	ThromboGenics (Stephen Pakola, MD, Chief Medical Officer) CRO: Chiltern International Ltd. Zentrales Reading Center (CRC): Duke Reading Center, Durham, NC, USA Durchführung multizentrisch in den U.S.A. und Europa (48 Zentren)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach Studieneinschluss und Randomisierung erfolgte eine intravitreale Injektion ins Studienauge. Diese erfolgte mit entweder einer 30G oder 27G Nadel. Es wurde entweder einmalig Ocriplasmin 125µg; oder Kochsalzlösung injiziert. Es folgte eine Beobachtungsphase über 180 Tage (Beobachtendes Abwarten)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität	Primärer Endpunkt: Anteil von Patienten mit nicht-chirurgischer Lösung einer fokalen VMA am Tag 28 nach Injektion (bestimmt anhand OCT durch das zentrale Reading Center) Sekundäre Endpunkte: ·Anteil der Patienten mit kompletter hinterer Glaskörperabhebung am

	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Tag 28, wie vom maskierten Untersucher im Ultraschall B-Bild beurteilt · Anteil der Patienten, die keine Vitrektomie benötigten Anmerkung: Eine Vitrektomie war frühestens nach 28 Tagen zulässig, wenn sich keine Besserung zeigte (d. h. die Traktion sich nicht gelöst hat). Im Fall einer Visusverschlechterung von 3 Zeilen oder mehr zu jedem Zeitpunkt Vitrektomie zulässig. · Anteil der Makulalöchern, die sich ohne Vitrektomie schlossen (bestimmt vom zentralen Reading Center) · Verbesserung der BCVA und von ≥ 1, ≥ 2 und ≥ 3 Zeilen Gewinn an best-korrigierter Sehschärfe (BCVA) ausgewertet mit bzw. ohne Notwendigkeit einer Vitrektomie. Alle Sehschärfenmessungen im validierten ETDRS-Tafeltest. · Verschlechterung der BCVA, insbesondere um ≥ 3 und ≥ 6 Zeilen · Verbesserung der Sehfunktion im validierten National Eye Institute (NEI) Visual Function Questionnaire (VFQ-25) Sicherheits-Endpunkte · Sicherheits-Endpunkte mit Fokus auf okuläre Ereignisse · Verschlechterung der Sehschärfe · Verschlechterung des Makulaödems · Glaskörperblutung · Netzhautriss oder-ablösung · Erhöhte Augenentzündung · Erhöhter Augeninnendruck
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen an den vordefinierten Zielkriterien vorgenommen. Es wurde eine zusätzliche Tabelle post-hoc definiert, um Katarakt zu untersuchen.
7	Fallzahl	Geplante Fallzahl von 320 Patienten, 326 Patienten eingeschlossen
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei einer angenommen Ereignisrate von 27,5 % für den primären Endpunkt in der 125µg Ocrlasmingruppe und von 10 % in der Kontrollgruppe erreicht eine Fallzahl von 320 Patienten mehr als 90 % Power bei einem zweiseitigem Alpha von 0,05.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine geplanten oder ungeplanten Zwischenanalyse durchgeführt. Die Nebenwirkungen und schweren Nebenwirkungen wurden vom Daten Monitoring Komitee zu festgelegten Zeitpunkten beurteilt: nachdem 25 %, 50 % der Patienten eine der beiden Studien TG-MV-006 oder TG-MV-007 Tag 14 erreicht haben, weiterhin nachdem alle Patienten Tag 28 in beiden Studien erreicht haben und nachdem alle Patienten beide Studien vervollständigt haben. Alle Beurteilungen erfolgten verblindet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mittels einem zentralisierten IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt (Almac Clinical Technologies, Yardley, PA, USA).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung auf Zentrumsebene

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	Zentrale telefonische Randomisierung (durch Almac Clinical Technologies); Geheimhaltung bis zur Zuteilung war gewährleistet.
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?	Zentrale telefonische Randomisierung (durch Almac Clinical Technologies); Aufnahme und Zuteilung der Patienten durch Prüfarzt oder autorisierte Person.
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?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ocriplasmin und Placebo waren identisch in Erscheinung
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Sofern nicht anders ausgewiesen wurden alle Tests mit 5 %-Signifikanzniveau durchgeführt und 95 %-KI berechnet. Der primäre Endpunkt wird primär mit dem vollen Analyseset evaluiert, wobei fehlende Daten mit der Last Observation Carried Forward (LOCF) Methode imputiert werden. Die Anzahl und Prozentsatz von Patienten, die den Endpunkt erreichen werden tabellarisch dargestellt und mittels Fisher's exaktem Test verglichen. Die sekundären Endpunkte werden mit dem vollen Analyseset, und zusätzlich mit dem per-protocol Datensatz (beobachtete Fälle) unter Ausschluss fehlender Daten analysiert. Die Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die den jeweiligen Endpunkt erreichen werden jeweils tabellarisch dargestellt und mittels Fisher's exaktem Test verglichen. Das zweiseitige 95 %-KI des Unterschiedes zwischen beiden Gruppen wird berechnet und die exakte Odds Ratio angegeben.

		Für den Fragebogen zur visuellen Lebensqualität (NEI VFQ-25) werden der Composite-Score, Subskalen und Einzelfragen angegeben. Unterschiede werden mittels Wilcoxon Rangsummentest verglichen. Als Scoring-Algorithmus wird der validierte NEI VFQ-25 Algorithmus in der August 2000 Version verwendet. Es erfolgen keine Anpassungen für multiple Vergleiche oder multiple Endpunkte für die sekundären Endpunkte.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppen waren im statistischen Analyseplan präspezifiziert: • Patienten, die am Tag 28 den primären Endpunkt erreichten, versus solchen, die nicht den primären Endpunkt erreichten • Patienten, die am Tag 28 eine vollständige hintere Glaskörperabhebung erreichten, versus solchen, die dies nicht erreichten • Patienten mit einem durchgreifendem Makulaloch - bestimmt vom zentralen Reading Center - bei Studienbeginn versus solchen ohne ein durchgreifendes Makulaloch Darüber hinaus findet sich die Festlegung von zusätzlichen, fakultativen Subgruppen („may be also evaluated“): • Typ der vitreomakulären Adhäsion ($> 1500 \mu\text{m}$ versus $\leq 1500 \mu\text{m}$ Durchmesser der Adhäsion) gemäß der zentralen Reading Center-Beurteilung der OCT • Ausgangs-Sehschärfengruppen (ETDRS-Visus > 65 Buchstaben versus ≤ 65 Buchstaben) • Bestehen/Nichtbestehen einer epiretinalen Membran (ERM) zu Studienbeginn gemäß der zentralen Reading Center-Beurteilung der OCT • ERM-Charakteristika zu Studienbeginn in Kombination mit dem Typ der vitreomakulären Adhäsion, beide gemäß der zentralen Reading-Center-Beurteilung der OCT • Größe des Makulalochs zu Studienbeginn ($> 250 \mu\text{m}$ versus $\leq 250 \mu\text{m}$, gemessen als Maximum-Minimum Lochdurchmesser) • Größe des Makulalochs zu Studienbeginn ($> 500 \mu\text{m}$ versus $\leq 500 \mu\text{m}$, gemessen als Maximum Lochdurchmesser auf RPE Höhe) • Die Ergebnisse der prädefinierten Subgruppenanalysen sind für die patientenrelevanten Endpunkte in Modul 4 dargestellt.dargestellt.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe nachfolgendes Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante	a) Randomisiert: 245 Ocriplasmin - 81 Vergleichstherapie b) Behandlung erhalten: 245 Ocriplasmin – 81 Vergleichstherapie c) In der Analyse berücksichtigt (Full analysis set): 245 Ocriplasmin - 81 Vergleichstherapie

	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe auch folgendes Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 22.12.2008 Studienende: 15.06.2010 Bericht: 27.06.2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	entfällt
a: nach CONSORT 2010. AMD = Age-related macular degeneration (altersbedingte Makuladegeneration), BCVA = Best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe), BfArM = Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, CRC = Central Reading Center (zentrales Reading Center), CRO = Clinical Research Organisation, , ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, IOP = Intraocular pressure (Augeninnendruck), IVRS = interactive voice response system, KI = Konfidenzintervall, LOCF = Last observation carried forward, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire, OCT = Optical coherence tomography (Optische Kohärenztomographie), PDR = proliferative diabetische Retinopathie, RCT = randomised controlled trial, U.S.A. = United States of America (Vereinigte Staaten von America), VMA = Vitreomakuläre Adhäsion		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

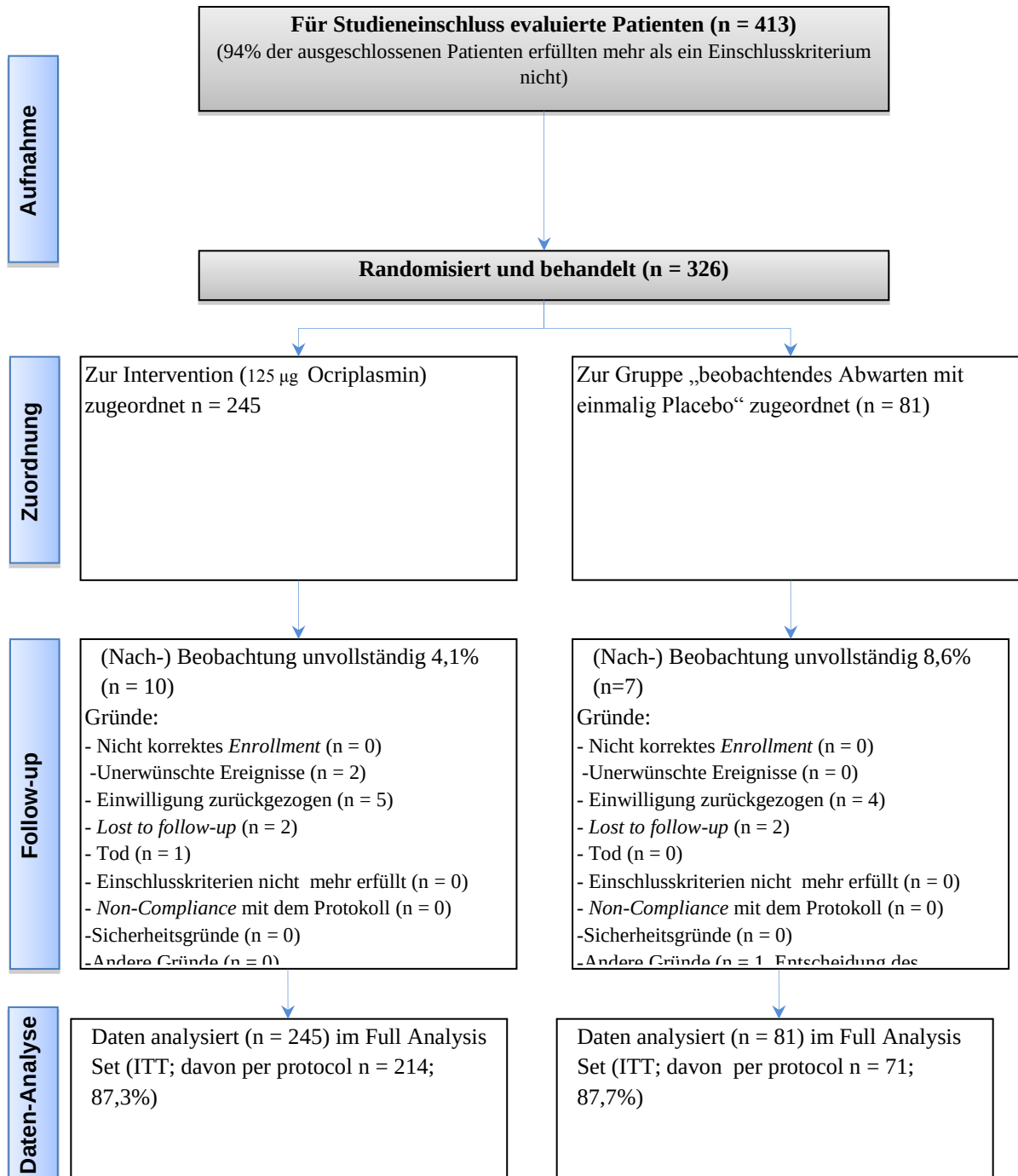


Abbildung 95: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-007

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-004

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist, die Sicherheit und vorläufige Effektivität von 4 Dosierungsregimens von Ocriplasmin (=„Microplasmin“) bei Patienten mit symptomatischer vitreomakulärer Adhäsion (VMA) d. h. vitreomakulärer Traktion (VMT) zu untersuchen. Als Dosierung wurde untersucht: 75, 125 und 175µg, in 4 aufeinanderfolgenden Kohorten (die vierte Kohorte untersucht 125 µg mit bis zu 2 Wiederholungsinjektionen in monatlichen Intervallen bei Nicht-Respondern).
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, Phase II, doppelblind, parallel, Scheininjektion-kontrolliert, multizentrisch (3 Zentren in Europa) Die Zuteilung bei jeder Kohorte erfolgte 4:1 auf die Gruppen Ocriplasmin/beobachtendes Abwarten mit einmaliger Scheininjektion
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	In Protokolländerung 1 vom 31.10.2007 wurde nach dem Review der Sicherheitsdaten der 75 µg und 125 µg Gruppe eine weitere Kohorte mit 175 µg hinzugefügt (15 Patienten, unverändertes randomisiertes Zuteilungsverhältnis von 4:1) In Protokolländerung 2 vom 29.02.2008 wurde nach dem Review der Sicherheitsdaten der 175 µg Gruppe und der Daten aus anderen Studien eine weitere Kohorte mit hinzugefügt. Diese Gruppe konnte bei fehlender VMT-Auflösung Tag 28 (Nicht-Respondern) eine unverblindete erneute Gabe von 125 µg Microplasmin erhalten. Patienten, die am Tag 56 die VMT-Auflösung immer noch nicht erreichten, erhielten eine weitere Gabe von 125 µg Microplasmin. Die beiden in den Protokolländerungen hinzugefügten Gruppen wurden aufgrund Nicht-Übereinstimmung mit der Zulassungsdosierung von Ocriplasmin bei der Nutzenbewertung ausgeschlossen, so dass sich keine relevanten Änderungen durch die Protokolländerungen ergeben. Als zusätzliche Endpunkte im Amendment, die im ursprünglichen statistischen Analyseplan nicht definiert waren, wurde die Lösung der VMT im OCT mit aufgenommen. Auch die Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 3 und ≥ 6 Zeilen als zusätzlicher Sicherheitsendpunkt wurde neu mit aufgenommen. Weitere Änderungen präzisieren die Methodik der Analyse von unterschiedlichen Endpunkten: Definition von Lösung der VMT nur anhand Ultraschall (statt kombiniert Ultraschall und OCT), Definition des primären Endpunktes mit und ohne Berücksichtigung von Vitrektomie, sowie keine Doppelzählung des zentralen OCT-Feldes in der Analyse von Netzhautdicke.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Folgende Kriterien mussten von den Studienteilnehmern für die Teilnahme erfüllt werden:

		1. Männlich oder weiblich; älter als 18 Jahre 2. Vorhandensein einer zentralen hinteren Glaskörperabhebung, aber mit Glaskörperanheftung im Bereich der Fovea (dokumentiert im OCT und/oder Ultraschall), die sekundär Makulaödem verursacht (≥ 250 Micrometer entweder im zentralen Subfeld des OCT oder im individuellen Scanschnitt der Makula) 3. Kein Hinweis im Studienauge auf komplette makuläre hintere Glaskörperabhebung (in der Biomikroskopie, B-Scan Ultraschall oder OCT), d. h. anliegender Glaskörper oder inkomplette hintere Glaskörperabhebung mit vitreomakulären Adhäsionen 4. BCVA von 20/40 oder schlechter im Studienauge 5. BCVA von 20/400 oder besser im Nicht-Studienauge 6. Schriftliche Einwilligung des Patienten vor Aufnahme in die Studie erhalten Ausschlusskriterien 1. Nachweis einer kompletten makulären hinteren Glaskörperabhebung in der Biomikroskopie, B-Scan Ultraschall oder OCT vor der geplanten Medikamenteninjektion 2. Anzeichen einer proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) im Studienauge 3. Patienten mit jeglicher Glaskörperblutung oder anderer Trübung des Glaskörpers, wenn sie einen der folgenden zwei Punkte verhindert: Visualisierung des hinteren Pols durch visuelle Inspektion ODER adäquate Beurteilung der Makula entweder durch OCT und/oder durch ein Fluorescein Angiogramm im Studienauge 4. Patienten mit Netzhautablösung, proliferative Vitreoretinopathie (PVR), oder degenerative Netzhautveränderungen mit erhöhtem Risiko für eine Netzhautablösung. Solche degenerativen Netzhautveränderungen beinhalten gittrige oder zystische Degenerationen. Solche Veränderungen sollen durch eine sorgfältige Netzhautuntersuchung ausgeschlossen werden. 5. Hohe Myopie (Achsenlänge von mehr als 26 mm) oder Aphakie im Studienauge 6. Patienten mit einer Vorgeschichte von rhegmatogener Netzhautablösung im Partnerauge 7. Patienten, die bereits eine Augenoperation am Studienauge in den letzten 3 Monaten hatten 8. Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt bereits eine Vitrektomie am Studienauge hatten 9. Patienten, deren Glaukom nicht mit topischer Medikation kontrolliert ist oder das mit schweren Gesichtsfelddefekten in der Perimetrie am Studienauge verbunden ist 10. Patienten, die in den letzten 3 Monaten eine Laserphotokoagulation am Studienauge hatten 11. Intravitreale Injektion eines Medikaments im Studienauge in den vorangegangenen 3 Monaten 12. Patienten, die schwanger waren, oder sich im gebärfähigen Alter befanden und keine zulässige Form der Empfängnisverhütung nutzten 13. Patienten, die aus Sicht des Untersuchenden, nicht fähig sind, alle Besuche und Untersuchungen abzuschließen, inklusive des letzten 6 Monats-Besuchs 14. Patienten, die an einer Medikamentenstudie innerhalb der letzten 30

		Tagen teilgenommen hatten 15. Patienten mit systemischen Hypertonus (systolisch >170 oder diastolisch >100 mmHg) 16. Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten 17. Patienten, die bereits vorher an dieser Studie teilgenommen hatten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Verantwortlicher seitens des Sponsors: Stephen Pakola, MD, ThromboGenics; Haupt-Prüfarzt: P.Stalmans, MD, PhD, University Hospitals Catholic University of Leuven, St.-Rafael Hospital, Leuven, Belgien; CRO: Trial Coordination Center (TCC); University Medical Center Groningen, Niederlande Zentrales Reading Center (CRC): Reading Center der Augenklinik der Ludwig-Maximilians Universität München, Deutschland Durchführung multizentrisch (3 Zentren in Belgien, Europa)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach Studieneinschluss und Randomisierung erfolgte eine intravitreale Injektion. Es wurde einmalig (in Gruppe 1-3) Ocriplasmin injiziert oder eine Scheininjektion durchgeführt. Es folgte eine Beobachtungsphase über 180 Tage. Ocriplasmin Gruppen: • Gruppe 1: 75 µg • Gruppe 2: 125 µg • Gruppe 3: 175 µg • Gruppe 4: 125 µg mit multiplen Injektionen • Arm mit beobachtendem Abwarten und einmaliger Scheininjektion
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	Primärer Endpunkt: Anteil von Patienten mit nicht-chirurgischer kompletter hinterer Glaskörperabhebung am Tag 14 nach Injektion (bestimmt anhand Ultraschall durch das zentrale Reading Center) Sekundäre Endpunkte: • Lösung der vitreomakulären Traktion (Beurteilung Investigator) • Lösung der Index-Veränderung (Beurteilung Investigator) • Patienten mit kompletter hinterer Glaskörperabhebung am Tag 28, wie vom maskierten Untersucher /Reading Center im Ultraschall B-Bild beurteilt • Jedes Fortschreiten der hinteren Glaskörperabhebung (maskierter Untersucher /Reading Center Beurteilung) • Fortschreiten der hinteren Glaskörperabhebung (maskierter Untersucher /Reading Center Beurteilung) • Notwendigkeit einer Vitrektomie • Veränderung des Makulaödems (Reading Center Beurteilung von Netzhautdicke Makula und Volumen) • Änderung von Membranbildung (Reading Center Beurteilung) • Verbesserung von $\geq 5 \geq 10$ und ≥ 15 Buchstaben Gewinn an best-

		korrigierter Sehschärfe (BCVA). Alle Sehschärfenmessungen im validierten ETDRS-Tafeltest. · Verbesserung der BCVA · Verbesserung der Sehfunktion im National Eye Institute (NEI) Visual Function Questionnaire (VFQ-25) · Sicherheits-Endpunkte mit Fokus okuläre Ereignisse Sicherheits-Endpunkte · Nach der Injektion auftretende Komplikationen · Augen- und weitere unerwünschte Ereignisse · Okuläre Interventionen · Verschlechterung von 15 und 30 Buchstaben an BCVA · Ophthalmologische Variablen einschliesslich LOCS III-Bewertung, Fundusphotographie, Fluoreszeangiographie und OCT.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen an den vordefinierten Zielkriterien vorgenommen. Es wurden in zwei Protokoll-Ergänzungen zwei zusätzliche Gruppen eingefügt: Gruppe 3: 175 µg im ersten Amendment, Gruppe 4: 125 µg mit multiplen Injektionen im zweiten Amendment.
7	Fallzahl	Geplante Fallzahl von 60 Patienten, 61 Patienten eingeschlossen
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für diese explorative Studie wurden insgesamt 60 Patienten (48 Patienten mit einem der 4 Dosis-Regimens und 12 Patienten in der Kontrollgruppe) als ausreichend beurteilt, um relevante Schlussfolgerungen zu ziehen. Eine Fallzahl von 12 Patienten für jede Dosis hat mindestens 0,90 Power zum einseitigen 0,05 Signifikanzniveau um einem Anteil von weniger als 0,10 für den primären Endpunkt zu widersprechen, wenn der tatsächliche Wert mindestens 0,50 ist.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nach Tag 28 aller Patienten der Kohorte 4 war eine Zwischenanalysen geplant. Die Nebenwirkungen und schweren Nebenwirkungen wurden vom Daten Monitoring Komitee beurteilt. Alle Beurteilungen erfolgten verblindet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mittels einem zentralisierten IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt. Computergenerierter Randomisierungscode Randomisierung im Verhältnis 4:1
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung erfolgte nach Kohorten unterschiedlicher Applikation von Ocriplasmin.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter;	Zentrale telefonische Randomisierung (durch Almac Clinical Technologies); Geheimhaltung bis zur Zuteilung war gewährleistet.

	zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale telefonische Randomisierung (Almac Clinical Technologies); Aufnahme und Zuteilung der Patienten durch Prüfarzt oder autorisierte Person
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?	a) verblindet b) nicht verblindet (Scheininjektion mit stumpfer Nadel) c) verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	-
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Endpunktanalyse Gesamtgruppenunterschiede wurden mittels eines Chi-Quadrat-Tests untersucht. Paarweise Vergleiche zwischen jeder Dosis und der Vergleichsgruppe wurden mittels Fisher's exaktem Test durchgeführt. Um multiple Vergleiche zu berücksichtigen war geplant, für den primären Effektivitäts-Endpunkt eine schrittweise Prozedur der Hypothesentestung mittels der Hochberg-Methode durchzuführen. Da kein p-Wert unter 0,05 lag, wurde diese Methode nicht angewandt. Sekundäre Endpunktanalysen und Sicherheitsanalysen Explorative Analysen für alle sekundären Endpunkte wurden mit dem vollen Analyseset durchgeführt. Alle Analysen erfolgten explorativ. Für quantitative Effektivitätskriterien umfassen die deskriptiven Parameter den Mittelwert, Standard-Fehler, Median, Spannweite von erstem und drittem Quartil und Spannweite zwischen minimaler und maximaler valider Beobachtungen. Für qualitative Parameter (kategorisch oder Rangvariable) wurde die Häufigkeit und Prozentsatz jeder Kategorie für die Behandlungsgruppen berechnet. Quantitative Parameter wurden für Gruppenunterschiede mittels Kruskal-Wallis Test untersucht. Nachfolgende paarweise Vergleiche zwischen Gruppen wurden mittels Wilcoxon Test für nicht-normalverteilte Variablen durchgeführt. Für qualitative Parameter, wurde für die Gesamtgruppe und zwischen den Gruppen der Chi-Quadrat eingesetzt. Es erfolgen keine Anpassungen für multiple Vergleiche oder multiple Endpunkte für die sekundären Endpunkte.

12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden verschiedene Auswertungen durchgeführt: 1. In Analyse 1 wurden die Daten aller vier Kohorten analysiert (zwischen den 4 Behandlungsgruppen: Beobachtendes Abwarten, 75 µg, 125 µg und 175 µg Microplasmin) bis zum Tag 28 nach Injektion. Die Daten für die Kohorte 2 und 4, die 125 µg Microplasmin erhielten, wurden gepoolt. 2. In Analyse 2 wurden die Daten aller vier Kohorten analysiert (zwischen den 4 Behandlungsgruppen: Beobachtendes Abwarten, 75 µg, 125 µg und 175 µg Microplasmin) bis zum Tag 180 nach Injektion. 3. In Analyse 3 wurden die Daten der Kohorte 4 (Scheininjektion und 125 µg Microplasmin) evaluiert bis zum Tag 180, ohne wiederholte Injektion. 4. In Analyse 4 wurden die Daten der Kohorte 4 (Scheininjektion und 125 µg Microplasmin) für wiederholte Injektion evaluiert. Anmerkung: Für die frühe Nutzenbewertung erfolgte eine Berücksichtigung der Gruppe 2, die geplant einmalig 125 µg Ocriclasmin erhielt sowie des Arms mit beobachtendem Abwarten (volles Analyseset). Aufgrund der möglichen multiplen Injektionen wurde Kohorte 4 auch im Scheininjektions-Arm nicht eingeschlossen.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe nachfolgendes Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Jeweils Behandlungs- -Scheininjektionsgruppe für die Kohorte 1-2-3-4 a) Microplasmin 12-12-13-12 – Scheininjektion 3-3-3-3 b) Microplasmin 12-13-11-12 - Scheininjektion 3-3-3-3 c) Microplasmin 12-13-11-12 - Scheininjektion 3-3-3-3 (Volles Analyseset) In die Nutzenbewertung wurde aufgrund des Dosierungsschemas nur die Behandlungsgruppe aus Kohorte 2 mit 125 µg einmalig als Injektion und die Scheininjektionsgruppe aus drei Kohorten 1, 2 und 3 eingeschlossen. • Kohorte 1: 75 µg Microplasmin vs. Scheininjektion • Kohorte 2: 125 µg Microplasmin vs. Scheininjektion • Kohorte 3: 175 µg Microplasmin vs. Scheininjektion • Kohorte 4: 125 µg Microplasmin mit multiplen Injektionen vs. Scheininjektion
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit	Siehe auch folgendes Flow-Chart.

	Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 03.2007 Studienende: 01.2009 Bericht: 03.2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Entfällt

a: nach CONSORT 2010.

BCVA = Best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe), ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, IVRS = interactive voice response system, LOCS = Lens Opacities Classification System, NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire, OCT = Optical coherence tomography (Optische Kohärenztomographie), PDR = proliferative diabetische Retinopathie, PVR = Proliferative Vireoretinopathie, RCT = randomised controlled trial, VMA = Vitreomakuläre Adhäsion

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

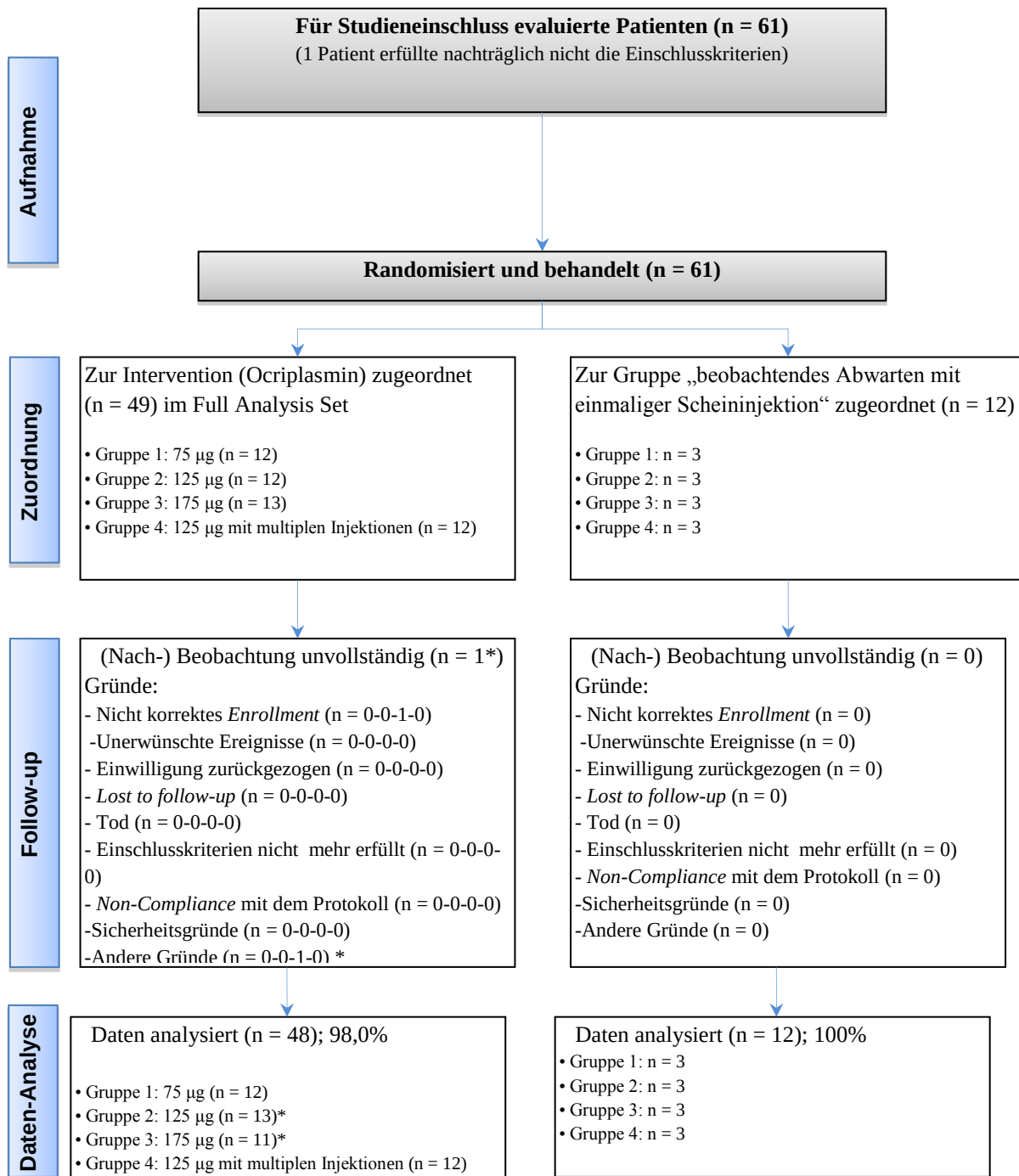


Abbildung 96: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-004

* Ein Patient war für Gruppe 3 randomisiert (175 µg Ocriplasmin). Aufgrund falscher Verdünnung des Medikaments erhielt der Patient jedoch ca. 129 µg und wurde deshalb als Teil der Gruppe 2 analysiert.

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 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TG-MV-006

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: _____TG-MV-006_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
STALMANS, P., BENZ, M. S., GANDORFER, A., KAMPIK, A., GIRACH, A., PAKOLA, S. & HALLER, J. A. 2012. Enzymatic Vitreolysis with Ocriplasmin for Vitreomacular Traction and Macular Holes. <i>New England Journal of Medicine</i> , 367, 606-615. sowie STALMANS, P., GIRACH, A. & HALLER, J. A. 2012b. The authors reply. <i>New England Journal of Medicine</i> ., 367, 2054. (Stalmans et al., 2012a, Stalmans et al., 2012b)	A
Thrombogenics. Clinical study report TG-MV-006 (Thrombogenics,	B

2011b).	
Clinicaltrial.gov ID:NCT00781859 Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion. The MIVI-TRUST (TG-MV-006) Trial. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781859 . Aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013f).	C
WHO International Clinical Trials Registry Platform ID:NCT00781859 Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion. The MIVI-TRUST (TG-MV-006) Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00781859 Aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013c).	D

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:

Randomisierte Studie

A-D

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:

Die Randomisierung wurde mittels eines zentralisierten IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt.

B

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:

Die Randomisierung wurde mittels eines zentralisierten IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt.

B

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:

Alle Patienten erhielten eine Injektion (mit Ocriplasmin bzw. mit Trägersubstanz mit Kochsalz), wodurch eine Verblindung sicher gewährleistet war.

A-D

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:
Bei jedem Patienten erfolgte eine Injektion nach identischer Zubereitung der Injektionslösung, wodurch eine Verblindung auch des Behandlers gewährleistet war.

A-D

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Die Verwendung der Odds Ratio war im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

A-D

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A-D

**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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

A-D

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: ___Verbesserung der zentralen Sehschärfe (mind. 15 Buchstaben Gewinn bzw. 10 Buchstaben Gewinn)___

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

Die randomisierte Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

A-D

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

A,B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

A, B

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A,B

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

A,B

Endpunkt: _____ **Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie** _____

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

Die randomisierte Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

A-D

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

A,B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

A, B

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:
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte,
die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A,B

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:
Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

A,B

Endpunkt: _____ **Verschluss eines Makulalochs** _____

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

Die randomisierte Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

A-D

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

A,B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

A, B

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A,B

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:
Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

A,B

Endpunkt: ___Lösung der vitreomakulären Traktion___
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
Die randomisierte Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

A-D

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese

wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

A,B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

A, B

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A,B

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:
Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

A,B

Endpunkt: ____ Nebenwirkungen _____

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

Die randomisierte Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

A-D

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

A,B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

A, B

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A,B

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

A,B

Endpunkt: _____ Gesundheitsbezogene Lebensqualität _____

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

Die randomisierte Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

A-D

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

A,B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

A, B

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:
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte,
die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A,B

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:
Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

A,B

Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TG-MV-007

Studie: _____ **TG-MV-007** _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
STALMANS, P., BENZ, M. S., GANDORFER, A., KAMPIK, A., GIRACH, A., PAKOLA, S. & HALLER, J. A. 2012. Enzymatic Vitreolysis with Ocriplasmin for Vitreomacular Traction and Macular Holes. <i>New England Journal of Medicine</i> , 367, 606-615. sowie STALMANS, P., GIRACH, A. & HALLER, J. A. 2012b. The authors reply. <i>New England Journal of Medicine.</i> , 367, 2054. (Stalmans et al., 2012a, Stalmans et al., 2012b)	A
Thrombogenics. Clinical study report TG-MV-007 (Thrombogenics, 2011c).	B
Clinicaltrial.gov ID:NCT00798317 Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion. The MIVI-TRUST (TG-MV-007) Trial. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00798317 Aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013g).	C
WHO International Clinical Trials Registry Platform ID:NCT00798317 Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion. The MIVI-TRUST (TG-MV-007) Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00798317 Aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013d)	D
EU Clinical Trials Register. ID 2008-004393-40 A randomized, placebo controlled, double-masked, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for non-surgical treatment of focal vitreomacular adhesion. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-004393-40 Aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013b).	E

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:

Randomisierte Studie

A-E

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:

Die Randomisierung wurde mittels eines zentralisierten IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt.

B

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:

Die Randomisierung wurde mittels eines zentralisierten IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt.

B

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:

Alle Patienten erhielten eine Injektion (mit Ocriplasmin bzw. mit Trägersubstanz mit Kochsalz), wodurch eine Verblindung sicher gewährleistet war.

A-E

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:
Bei jedem Patienten erfolgte eine Injektion nach identischer Zubereitung der Injektionslösung, wodurch eine Verblindung auch des Behandlers gewährleistet war.

A-E

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Die Verwendung der Odds Ratio war im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

A-E

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A-E

**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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

A-E

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: ___Verbesserung der zentralen Sehschärfe (mind. 15 Buchstaben Gewinn bzw. 10 Buchstaben Gewinn)___

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

Die randomisierte Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

A-E

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

A,B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

A, B

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A,B

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

A,B

Endpunkt: _____ **Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie** _____

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

Die randomisierte Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

A-E

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

A,B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

A, B

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:
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte,
die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A,B

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:
Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

A,B

Endpunkt: _____ **Verschluss eines Makulalochs** _____

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

Die randomisierte Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

A-D

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

A,B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

A, B

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A,B

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:
Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

A,B

Endpunkt: ____Lösung der vitreomakulären Traktion____
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
Die randomisierte Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

A-D

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese

wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

A,B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

A, B

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A,B

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:
Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

A,B

Endpunkt: ____Nebenwirkungen____

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

Die randomisierte Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

A-D

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

A,B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

A, B

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A,B

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

A,B

Endpunkt: _____ Gesundheitsbezogene Lebensqualität _____

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

Die randomisierte Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

A-D

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

A,B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

A, B

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:
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte,
die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A,B

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:
Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

A,B

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TG-MV-004

Studie: _____TG-MV-004_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
STALMANS, P., DELAEY, C., DE SMET, M. D., VAN DIJKMAN, E. & PAKOLA, S. 2010. Intravitreal injection of microplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: results of a prospective, randomized, sham-controlled phase II trial (the MIVI-IIT trial). <i>Retina</i> , 30, 1122-7 (Stalmans et al., 2010).	A
Thrombogenics. Clinical study report TG-MV-004 (Thrombogenics, 2011a).	B
Clinicaltrial.gov ID: NCT00435539 A Study to Compare Multiple Doses Intravitreal Microplasmin for Treatment of Patients With Vitreomacular Traction (MIVI-IIt) http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00435539 Aufgerufen am 25.02.2013. (Thrombogenics, 2009b)	C
WHO International Clinical Trials Registry Platform ID: NCT00435539 A Study to Compare Multiple Doses Intravitreal Microplasmin for Treatment of Patients With Vitreomacular Traction (MIVI-IIt) http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00435539 Aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2009a)	D
EU Clinical Trials Register. ID 2006-006085-42 A randomized, placebo controlled, double-masked, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for non-surgical treatment of focal vitreomacular adhesion. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006085-42 Aufgerufen am 25.02.2013 (Thrombogenics, 2013e).	E

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:

Randomisierte Studie

A-E

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:

Die Randomisierung wurde mittels eines zentralisierten IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt.

B

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:

Die Randomisierung wurde mittels eines zentralisierten IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt.

B

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:

Die Patienten der Nicht-Ocriplasmingruppe erhielten eine Schein-Injektion einer stumpfen Nadel. Die Vorbereitung des Medikaments war identisch in beiden Gruppen. Durch dieses Vorgehen war eine Verblindung des Patienten sicher gewährleistet.

A-E

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:

Bei jedem Patienten erfolgte nach identischer Zubereitung der Injektionslösung entweder eine Injektion mit Ocriplasmin oder eine Scheininjektion mit stumpfer Nadel. Dadurch ist eine Verblindung der weiteren beteiligten Personen gewährleistet. Insbesondere waren die ander Behandlung außerhalb des Operationssaals (Prüfarzt, Reading Center) zuverlässig verblindet.

A-E

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Verwendung der Odds Ratio war im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

A-E

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A-E

**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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotenzial niedrig ist.

A-E

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: ___Verbesserung der zentralen Sehschärfe (mind. 15 Buchstaben Gewinn bzw. 10 Buchstaben Gewinn)___

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

Der Endpunkt-Erheber war hinsichtlich der Behandlung verblindet.

A-E

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

A,B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

A, B

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:
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte,
die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A,B

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:
Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

A,B

Endpunkt: _____ **Notwendigkeit der Augenoperation Vitrektomie** _____

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

Der im Operationssaal die Injektion vornehmende Arzt war nicht verblindet. Eine Beteiligung dieses Prüfarztes (Operateur) an der Entscheidungsfindung zur Vitrektomie ist nicht auszuschliessen. Deshalb besteht hier ein mögliches Verzerrungspotential.

Die Relevanz dieses Punktes wurde zwischen den Reviewern kontrovers diskutiert. Im Konsens wurde eine entsprechende Sensitivitätsanalyse unter Einschluss bzw. Ausschluss der Studie TG-MV-004 für diesen Endpunkt beschlossen.

A-E

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

A,B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

A, B

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:
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte,
die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A,B

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:
Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

A,B

Endpunkt: _____ **Verschluss eines Makulalochs** _____

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

Die randomisierte Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

A-D

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

A,B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

A, B

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:
In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte,
die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A,B

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:
Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

A,B

Endpunkt: ____Lösung der vitreomakulären Traktion____

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

Die randomisierte Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

A-D

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

A,B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

A, B

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A,B

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:
Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

A,B

Endpunkt: Nebenwirkungen

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
Die randomisierte Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

A-D

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

A,B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

A, B

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A,B

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:
Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

A,B

Endpunkt: ____ Gesundheitsbezogene Lebensqualität ____

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

Die randomisierte Studie erfolgte doppelblind. Weder Arzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten

B-D

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:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokoll-konformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

B

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:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B

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:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

B

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:

Nicht zutreffend, da Verzerrungspotential niedrig ist.

B