

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

Ocriplasmin (Jetrea[®])

Oxurion NV
(ehemals ThromboGenics NV)

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	15
Abkürzungsverzeichnis.....	28
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	31
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	32
4.2 Methodik.....	48
4.2.1 Fragestellung.....	48
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	48
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	52
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	52
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	53
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	54
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	57
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	57
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	58
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	65
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	76
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	79
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	94
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	96
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	98
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	99
4.3.1.3.1.2 Morbidität – Sehschärfe – RCT.....	103
4.3.1.3.1.2.1 Hauptanalyse.....	106
4.3.1.3.1.2.2 Supportive Analysen.....	108

4.3.1.3.1.2.2.1	Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen), weitere Zeitpunkte.....	108
4.3.1.3.1.2.2.2	Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 3 Zeilen)	108
4.3.1.3.1.2.2.3	Veränderung der BCVA im Zeitverlauf	110
4.3.1.3.1.2.2.4	Lösung der vitreomakulären Traktion (VMT) zu Tag 28	114
4.3.1.3.1.2.3	Meta-Analyse: Hauptanalyse.....	115
4.3.1.3.1.2.4	Meta-Analysen: Supportive Analysen.....	117
4.3.1.3.1.2.4.1	Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 3 Zeilen)	117
4.3.1.3.1.2.4.2	Lösung der VMT zu Tag 28	118
4.3.1.3.1.2.5	Sensitivitätsanalysen.....	119
4.3.1.3.1.2.6	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	120
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Vitrektomie – RCT	121
4.3.1.3.1.3.1	Hauptanalyse	123
4.3.1.3.1.3.2	Supportive Analysen.....	125
4.3.1.3.1.3.3	Meta-Analysen: Hauptanalyse.....	126
4.3.1.3.1.3.4	Sensitivitätsanalyse.....	127
4.3.1.3.1.3.5	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	128
4.3.1.3.1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität - NEI-VFQ-25 – RCT	129
4.3.1.3.1.4.1	Hauptanalyse	131
4.3.1.3.1.4.2	Supportive Analysen.....	138
4.3.1.3.1.4.2.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI-VFQ-25, Verbesserung um ≥ 5 Punkte) zum Zeitpunkt 12 Monate	138
4.3.1.3.1.4.2.2	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (NEI-VFQ-25) über die Zeit	140
4.3.1.3.1.4.3	Meta-Analysen: Hauptanalyse.....	147
4.3.1.3.1.4.4	Sensitivitätsanalysen.....	161
4.3.1.3.1.4.5	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	176
4.3.1.3.1.5	Verträglichkeit – RCT	177
4.3.1.3.1.5.1	Hauptanalyse	182
4.3.1.3.1.5.1.1	Verträglichkeit, Zeitpunkt 6 Monate	182
4.3.1.3.1.5.1.2	Verträglichkeit, Zeitpunkt 24 Monate	185
4.3.1.3.1.5.2	Supportive Analysen.....	187
4.3.1.3.1.5.3	Meta-Analyse für den Endpunkt „Verträglichkeit“, Hauptanalyse	188
4.3.1.3.1.5.4	Sensitivitätsanalysen.....	193
4.3.1.3.1.5.5	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	195
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	197
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen: Mortalität – RCT	200
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen: Morbidität – Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) – RCT	200
4.3.1.3.2.2.1	Zeitpunkt 6 Monate	200
4.3.1.3.2.2.2	Zeitpunkt 24 Monate	210
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen: Morbidität – Vitrektomie – RCT.....	212

4.3.1.3.2.3.1	Zeitpunkt 6 Monate	212
4.3.1.3.2.3.2	Zeitpunkt 24 Monate	221
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – NEI-VFQ-25, MCID \geq 5 – RCT	223
4.3.1.3.2.4.1	NEI-VFQ-25 Summenscore, Zeitpunkt 6 Monate	223
4.3.1.3.2.4.2	NEI-VFQ-25 Summenscore, Zeitpunkt 24 Monate	229
4.3.1.3.2.4.3	NEI-VFQ-25 Farbsehen, Zeitpunkt 6 Monate	230
4.3.1.3.2.4.4	NEI-VFQ-25 Farbsehen, Zeitpunkt 24 Monate	235
4.3.1.3.2.4.5	NEI-VFQ-25 Abhängigkeit von anderen, Zeitpunkt 6 Monate 237	
4.3.1.3.2.4.6	NEI-VFQ-25 Abhängigkeit von anderen, Zeitpunkt 24 Monate 239	
4.3.1.3.2.4.7	NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten, Zeitpunkt 6 Monate	240
4.3.1.3.2.4.8	NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten, Zeitpunkt 24 Monate	250
4.3.1.3.2.4.9	NEI-VFQ-25 Autofahren, Zeitpunkt 6 Monate	251
4.3.1.3.2.4.10	NEI-VFQ-25 Autofahren, Zeitpunkt 24 Monate	257
4.3.1.3.2.4.11	NEI-VFQ-25 Allgemeine Gesundheit, Zeitpunkt 6 Monate	258
4.3.1.3.2.4.12	NEI-VFQ-25 Allgemeine Gesundheit, Zeitpunkt 24 Monate 261	
4.3.1.3.2.4.13	NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, Zeitpunkt 6 Monate 262	
4.3.1.3.2.4.14	NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, Zeitpunkt 24 Monate 268	
4.3.1.3.2.4.15	NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit, Zeitpunkt 6 Monate	270
4.3.1.3.2.4.16	NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit, Zeitpunkt 24 Monate	277
4.3.1.3.2.4.17	NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten, Zeitpunkt 6 Monate	280
4.3.1.3.2.4.18	NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten, Zeitpunkt 24 Monate	284
4.3.1.3.2.4.19	NEI-VFQ-25 Augenschmerzen, Zeitpunkt 6 Monate	285
4.3.1.3.2.4.20	NEI-VFQ-25 Augenschmerzen, Zeitpunkt 24 Monate	291
4.3.1.3.2.4.21	NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen, Zeitpunkt 6 Monate	294
4.3.1.3.2.4.22	NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen, Zeitpunkt 24 Monate	298
4.3.1.3.2.4.23	NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, Zeitpunkt 6 Monate ..	299
4.3.1.3.2.4.24	NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, Zeitpunkt 24 Monate	306
4.3.1.3.2.4.25	NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren, Zeitpunkt 6 Monate .	307
4.3.1.3.2.4.26	NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren, Zeitpunkt 24 Monate	311
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen: Verträglichkeit – RCT	314
4.3.1.3.2.5.1	Jegliche UE, Zeitpunkt 6 Monate	314
4.3.1.3.2.5.2	Jegliche UE, Zeitpunkt 24 Monate	325
4.3.1.3.2.5.3	Schwerwiegende UE, Zeitpunkt 6 Monate	326
4.3.1.3.2.5.4	Schwerwiegende UE, Zeitpunkt 24 Monate	331
4.3.1.3.2.5.5	UE, die zum Therapieabbruch führten – RCT	334
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	335
4.3.1.3.3.1	Mortalität	335
4.3.1.3.3.2	Morbidität: Sehschärfe	336
4.3.1.3.3.2.1	Zeitpunkt 6 Monate	336
4.3.1.3.3.2.2	Zeitpunkt 24 Monate	336
4.3.1.3.3.3	Morbidität: Vitrektomie	337

4.3.1.3.3.3.1	Zeitpunkt 6 Monate	337
4.3.1.3.3.3.2	Zeitpunkt 24 Monate	337
4.3.1.3.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: NEI-VFQ-25	
Summenscore und Subskalen, MCID \geq 5 Punkte		337
4.3.1.3.3.4.1	Zeitpunkt 6 Monate	337
4.3.1.3.3.4.2	Zeitpunkt 24 Monate	339
4.3.1.3.3.5	Verträglichkeit	340
4.3.1.3.3.5.1	Zeitpunkt 6 Monate	340
4.3.1.3.3.5.2	Zeitpunkt 24 Monate	342
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	344
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	344
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	344
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	344
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	345
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	345
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	347
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	348
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	348
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	348
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	349
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	349
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	350
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	351
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	351
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	351
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	352
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	352
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	352
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	353
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	354
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	354
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	357
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	366
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	366
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	366
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	366
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	367
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	367
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	369
4.7	Referenzliste.....	370
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		374

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	380
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	382
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	383
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	391
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	429

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	32
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten auf Endpunktebene	40
Tabelle 4-3: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Ocriplasmin vs. beobachtendem Abwarten	47
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	50
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Mortalität“	99
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Sehschärfe“	104
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sehschärfe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen)“, Hauptanalyse zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten	106
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen)“, Hauptanalyse zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten.....	107

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen)“, ergänzende Analyse zum Zeitpunkt 12 Monate aus Studie TG-MV-014, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten.....	108
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehschärfe“, ergänzende Analyse: Verbesserung der BCVA um ≥ 3 Zeilen zu den Zeitpunkten 6, 12 und 24 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten.	108
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Lösung der VMT“ zu Tag 28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	114
Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Vitrektomie“	121
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Vitrektomie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Vitrektomie (innerhalb von 6 Monaten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten	123
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Vitrektomie (innerhalb von 24 Monaten)“ aus der Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten.....	124
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Vitrektomie (innerhalb von 12 Monaten)“ aus der Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten.....	125
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „NEI-VFQ-25“	129
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „NEI-VFQ-25“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „NEI-VFQ-25“ (Verbesserung um ≥ 5 Punkte in 6 Monaten nach Behandlung, Summenscore sowie Subskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten.	131
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „NEI-VFQ-25“ (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zum Zeitpunkt 24 Monate nach Behandlung, Summenscore sowie Subskalen) aus Studie TG-MV-014, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten.	136
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „NEI-VFQ-25“ (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zum Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung, Summenscore sowie Subskalen) aus Studie TG-MV-014, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten.	138
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Verträglichkeit“	178
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-35: Übersicht der Ergebnisse für „Verträglichkeit“ (6-Monates-Daten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten. Studien ohne Ereignisse sind nicht aufgeführt.	182
Tabelle 4-36: Übersicht der Ergebnisse für „Verträglichkeit“ (24-Monates-Daten) aus Studie TG-MV-014, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten.	185
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	200

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	201
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse	203
Tabelle 4-40: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	210
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 24 Monate, aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	211
Tabelle 4-42: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	212
Tabelle 4-43: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	213
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vitrektomie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse	215
Tabelle 4-45: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	221
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 24 Monate, aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	222
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Summenscore“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	223
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Summenscore“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	224
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Summenscore“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse	226
Tabelle 4-50: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	229
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Farbsehen“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	230

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Farbensehen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	231
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Farbensehen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse	232
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Farbensehen“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	235
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Farbensehen“ zum Zeitpunkt 24 Monate, aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	236
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Abhängigkeit von anderen“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	237
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Abhängigkeit von anderen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	238
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Abhängigkeit von anderen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse	238
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Abhängigkeit von anderen“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	239
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	240
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	241
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse	242
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	250
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Autofahren“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	251
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Autofahren“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	252

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Autofahren“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse	253
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Autofahren“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	257
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeine Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	258
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeine Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	259
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeine Gesundheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse	260
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeine Gesundheit“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	261
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	262
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	263
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse	264
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	268
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zum Zeitpunkt 24 Monate, aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	269
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	270
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	271
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse	272

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	277
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 24 Monate, aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	278
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	280
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	281
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse	282
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	284
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Augenschmerzen“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	285
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Augenschmerzen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	286
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Augenschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse	288
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Augenschmerzen“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	291
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Augenschmerzen“ zum Zeitpunkt 24 Monate, aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	292
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	294
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	295
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse	295

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	298
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	299
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	300
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse	302
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	306
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	307
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	308
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse	309
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	311
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren“ zum Zeitpunkt 24 Monate, aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	312
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	314
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	315
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Jegliche UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse	316
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	325

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	326
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)	327
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse	329
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	331
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 24 Monate, aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten).....	332
Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	345
Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	345
Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	346
Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	346
Tabelle 4-117: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	347
Tabelle 4-118: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	349
Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	349
Tabelle 4-120: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	350
Tabelle 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	352
Tabelle 4-122: Ausmaß des Zusatznutzens von Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten auf Endpunktebene.....	358
Tabelle 4-123: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Ocriplasmin vs. beobachtendem Abwarten	365
Tabelle 4-124: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	366
Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-004.....	391
Tabelle 4-126 (Anhang): (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-006	399
Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TG-MV-004.....	430
Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TG-MV-006.....	437

Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TG-MV-007.....	445
Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TG-MV-014.....	453
Tabelle 4-131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie J-12-075.....	460

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Abbildung 2: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „Sehschärfe“ aus Studie TG-MV-004 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	110
Abbildung 3: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „Sehschärfe“ aus Studie TG-MV-006 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	111
Abbildung 4: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „Sehschärfe“ aus Studie TG-MV-007 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	111
Abbildung 5: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „Sehschärfe“ aus Studie J-12-075 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	112
Abbildung 6: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „Sehschärfe“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	112
Abbildung 7: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	115
Abbildung 8: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	115
Abbildung 9: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 3 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	117
Abbildung 10: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 3 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	117
Abbildung 11: Meta-Analyse für „Lösung der VMT“ zum Zeitpunkt 28 Tage, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten.	118
Abbildung 12: Meta-Analyse für „Lösung der VMT“ zum Zeitpunkt 28 Tage, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten.	118
Abbildung 13: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	119
Abbildung 14: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	120

Abbildung 15: Meta-Analyse für „Vitrektomie (innerhalb von 6 Monaten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	126
Abbildung 16: Meta-Analyse für „Vitrektomie (innerhalb von 6 Monaten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	126
Abbildung 17: Meta-Analyse für „Vitrektomie (innerhalb von 6 Monaten)“, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	127
Abbildung 18: Meta-Analyse für „Vitrektomie (innerhalb von 6 Monaten)“, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse.....	127
Abbildung 19: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25 Summenscore“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Abbildung 20: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25, Subskala Farbsehen“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	140
Abbildung 21: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25, Subskala Abhängigkeit von anderen“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Abbildung 22: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25 Fernaktivitäten“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Abbildung 23: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25, Subskala Autofahren“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	142
Abbildung 24: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25, Subskala Allgemeine Gesundheit“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	142
Abbildung 25: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25: Subskala Allgemeines Sehvermögen“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	143
Abbildung 26: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25, Subskala Mentale Gesundheit“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	143
Abbildung 27: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25: Subskala Nahaktivitäten“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Abbildung 28: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25, Subskala Augenschmerzen“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Abbildung 29: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25 Peripheres Sehen“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Abbildung 30: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	145
Abbildung 31: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25 Soziales Funktionieren“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	146
Abbildung 32: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Summenscore“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	147

Abbildung 33: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Summenscore“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	147
Abbildung 34: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Farbsehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten.....	149
Abbildung 35: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Farbsehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten.....	149
Abbildung 36: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Abhängigkeit von anderen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	150
Abbildung 37: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Abhängigkeit von anderen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	150
Abbildung 38: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Fernaktivitäten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	151
Abbildung 39: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Fernaktivitäten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	151
Abbildung 40: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Autofahren“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	152
Abbildung 41: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Autofahren“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	152
Abbildung 42: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeine Gesundheit“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	153
Abbildung 43: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeine Gesundheit“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	153
Abbildung 44: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeines Sehvermögen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	154
Abbildung 45: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeines Sehvermögen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	154

Abbildung 46: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Mentale Gesundheit“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	155
Abbildung 47: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Mentale Gesundheit“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	155
Abbildung 48: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Nahaktivitäten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	156
Abbildung 49: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Nahaktivitäten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	156
Abbildung 50: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Augenschmerzen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	157
Abbildung 51: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Augenschmerzen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	157
Abbildung 52: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Peripheres Sehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	158
Abbildung 53: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Peripheres Sehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	158
Abbildung 54: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Rollenschwierigkeiten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	159
Abbildung 55: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Rollenschwierigkeiten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	159
Abbildung 56: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Soziales Funktionieren“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	160
Abbildung 57: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Soziales Funktionieren“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	160
Abbildung 58: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Summenscore“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs.	

Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	161
Abbildung 59: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Summenscore“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	162
Abbildung 60: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Farbsehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	163
Abbildung 61: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Farbsehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	163
Abbildung 62: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Abhängigkeit von anderen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse.....	164
Abbildung 63: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Farbsehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	164
Abbildung 64: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Fernaktivitäten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse.....	165
Abbildung 65: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Fernaktivitäten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	165
Abbildung 66: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Autofahren“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	166
Abbildung 67: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Autofahren“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	166
Abbildung 68: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeine Gesundheit“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse.....	167
Abbildung 69: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeine Gesundheit“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	

(Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	167
Abbildung 70: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeines Sehvermögen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse.....	168
Abbildung 71: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeines Sehvermögen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	168
Abbildung 72: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Mentale Gesundheit“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse.....	169
Abbildung 73: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Mentale Gesundheit“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	169
Abbildung 74: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Nahaktivitäten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse.....	170
Abbildung 75: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Nahaktivitäten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	170
Abbildung 76: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Augenschmerzen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse.....	171
Abbildung 77: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Augenschmerzen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	171
Abbildung 78: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Peripheres Sehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse.....	172
Abbildung 79: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Peripheres Sehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	173
Abbildung 80: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Rollenschwierigkeiten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	

(Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse.....	174
Abbildung 81: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Rollenschwierigkeiten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	174
Abbildung 82: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Soziales Funktionieren“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse.....	175
Abbildung 83: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Soziales Funktionieren“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID \geq 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	175
Abbildung 84: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	188
Abbildung 85: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	188
Abbildung 86: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten.....	189
Abbildung 87: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	189
Abbildung 88: Meta-Analyse für „UE, die zum Therapieabbruch führen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	190
Abbildung 89: Meta-Analyse für „UE, die zum Therapieabbruch führen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	190
Abbildung 90: Meta-Analyse für „Mortalität“ (UE, die zum Tod führten) zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	191
Abbildung 91: Meta-Analyse für „Mortalität“ (UE, die zum Tod führten) zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	191
Abbildung 92: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse	193

Abbildung 93: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse.....	193
Abbildung 94: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sentitivitätsanalyse.....	194
Abbildung 95: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sentitivitätsanalyse.....	195
Abbildung 96: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten.....	204
Abbildung 97: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten.....	205
Abbildung 98: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach ethnischer Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten.....	206
Abbildung 99: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach ethnischer Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten.....	206
Abbildung 100: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten.....	207
Abbildung 101: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten.....	208
Abbildung 102: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten.....	209
Abbildung 103: Meta-Analyse für „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten.....	216
Abbildung 104: Meta-Analyse für „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem	

zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	217
Abbildung 105: Meta-Analyse für „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach ethnischer Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten.....	218
Abbildung 106: Meta-Analyse für „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 2, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	219
Abbildung 107: Meta-Analyse für „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Linsenstatus, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	220
Abbildung 108: Meta-Analyse für „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Linsenstatus, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	220
Abbildung 109: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Summenscore“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	227
Abbildung 110: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Summenscore“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	227
Abbildung 111: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Summenscore“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach erwarteter Notwendigkeit einer Vitrektomie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	228
Abbildung 112: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Farbsehen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	233
Abbildung 113: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Farbsehen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	234
Abbildung 114: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	244
Abbildung 115: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	245
Abbildung 116: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 1, aus RCT mit dem	

zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	246
Abbildung 117: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 2, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	247
Abbildung 118: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 2, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	247
Abbildung 119: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach IS/OS-Band im zentralen 1-mm-Kubus bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten.....	248
Abbildung 120: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Linsenstatus bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	249
Abbildung 121: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Linsenstatus bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	250
Abbildung 122: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Autofahren“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 5, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	254
Abbildung 123: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Autofahren“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 5, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	255
Abbildung 124: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Autofahren“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	256
Abbildung 125: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	265
Abbildung 126: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	266
Abbildung 127: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Linsenstatus bei Baseline, aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	267
Abbildung 128: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Linsenstatus bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	267
Abbildung 129: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	273
Abbildung 130: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	274
Abbildung 131: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach ERM-Status bei Baseline, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	275
Abbildung 132: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach ERM-Status bei Baseline, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	276
Abbildung 133: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	276
Abbildung 134: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	277
Abbildung 135: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	283
Abbildung 136: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	284
Abbildung 137: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Augenschmerzen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	289
Abbildung 138: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Augenschmerzen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	290
Abbildung 139: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	297
Abbildung 140: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	298
Abbildung 141: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	303
Abbildung 142: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	304
Abbildung 143: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	305
Abbildung 144: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	305
Abbildung 145: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	310
Abbildung 146: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	311
Abbildung 147: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten.....	318
Abbildung 148: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten.....	318
Abbildung 149: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 2, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten.....	319

Abbildung 150: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 2, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten.....	320
Abbildung 151: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach ERM-Status bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	321
Abbildung 152: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten.....	322
Abbildung 153: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	323
Abbildung 154: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	324
Abbildung 155: Meta-Analyse für „Schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 2, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten	330
Abbildung 156: Meta-Analyse für „Schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 2, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten	331
Abbildung 157: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-004.....	398
Abbildung 158: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-006.....	405
Abbildung 159: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-007.....	412
Abbildung 160: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-014.....	421
Abbildung 161: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie J-12-045.....	428

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.

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

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 in den Dimensionen „Mortalität“, „Morbidity“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“ nachweisbar?

Datenquellen

Der Nachweis des Nutzens und des Zusatznutzens von Ocriplasmin erfolgt im Rahmen eines direkten Vergleichs von Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten, basierend auf den Ergebnissen der randomisierten kontrollierten Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007, TG-MV-014 und J-12-075. Hierbei wurden die Patienten in allen RCTs 6 Monate nachverfolgt, in der Studie TG-MV-014 über insgesamt 2 Jahre.

Die Studien entsprechen nach der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib ([1]). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle fünf Studien - TG-MV-004, TG-MV-014, J-12-75, TG-MV-006 und TG-MV-007 - insgesamt als niedrig einzustufen.

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Vitrektomie bei erwachsenen Patienten mit VMT (Patientenpopulation), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, für Patienten mit schwerer Symptomatik konnten keine Daten identifiziert werden. Dies steht im Einklang damit, dass sich Ocriplasmin, im Gegensatz zur invasiveren Vitrektomie, für die Behandlung der frühen Stadien der VMT anbietet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
Population	E1: Erwachsene Patienten mit vitreomakulärer Traktion	A1: Nichterwachsene Patienten mit vitreomakulärer Traktion
Indikation	E2: Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem	A2: Keine Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang

	Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer	mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer
Endpunkte	<p>E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (z. B. medianes Gesamtüberleben (OS)) • Morbidität (z. B. Verbesserung der Sehschärfe, Notwendigkeit einer Vitrektomie) • Lebensqualität (z. B. NEI-VfQ 25) • Verträglichkeit (z. B. unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) 	A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können
Intervention	E4: Jetrea® bzw. zugelassene Therapieoptionen wie beobachtendes Abwarten	A4: Kein Jetrea® bzw. keine zugelassenen Therapieoptionen wie beobachtendes Abwarten
Dosierung/Applikation	E5: Dosierung nach Fachinformation	A5: Keine Dosierung nach Fachinformation
Publikationstyp	E6: Vollpublikationen	A6: Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind (z. B. Konferenz-Abstracts, Letters). Zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien.
Studiendesign	E7: RCT	A7: keine RCT
Vergleichstherapie	E8: keine Einschränkungen	A8: -
Veröffentlichungszeitraum	E9: nach 2012	A9: vor 2012
Sprache	E10: Deutsch oder Englisch	A10: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	E11: Publikation mit Zusatzinformation	A11: Publikation ohne Zusatzinformation
Studienstatus	E12: Abgeschlossene Studien für die Ergebnisse vorliegen	A12: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

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

Patienten mit leichter Symptomatik - zVT beobachtendes Abwarten

Die Bewertung erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis der klinischen Studienberichte. Die Extraktion und Dokumentation wurde unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Aspekte durchgeführt.

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials, das aus der Selektion der Studienpopulation resultiert, wurde anhand der Randomisierung der Patienten vorgenommen. Dabei mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Patienten adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Ebenfalls musste die Randomisierungssequenz den Behandlern verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Behandler zu vermeiden, sollten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Bei offen durchgeführten Studien ist die mögliche Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial zu diskutieren. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die gültigen Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden. Dabei wird die Intention-To-Treat (ITT)-Population als die Studienpopulation mit dem geringsten Verzerrungspotenzial betrachtet. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wurde im Einklang mit den Vorgaben des vorliegenden Dokuments u.a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (von z. B. Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten) in der Auswertung < 5 % betrug.

Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte in den Kategorien der Ergebnissicherheit „hoch“ und „niedrig“. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung ist dann anzunehmen, wenn sich die Ergebnisse insgesamt oder die Ergebnisse auf Endpunktebene grundlegend verändern.

Wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) mit „hoch“ bewertet, erfolgte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) ebenfalls als „hoch“. Ein hohes Verzerrungspotenzial führte nicht zum Ausschluss der Daten.

Das Ausmaß der qualitativen Ergebnissicherheit auf Studien- und Endpunktebene wurde anschließend auf Basis des Verzerrungspotenzials bestimmt.

Synthese der Ergebnisse

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in allen fünf eingeschlossenen Studien erhoben und werden zur Nutzendarstellung dargestellt:

Endpunktdimension „Mortalität“:

- Mortalität

Endpunktdimension „Morbidität“:

- Sehschärfe
- Vitrektomie

Endpunktdimension „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens NEI VFQ-25

Endpunktdimension „Nebenwirkungen“

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tode führten
- Ergänzend: UE von besonderem Interesse
- Ergänzend: UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) gemäß MedDRA-Kodierung

Alle diese Endpunkte, die in der Darstellung des Zusatznutzens herangezogen werden, sind als patientenrelevant einzustufen, da sie eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität widerspiegeln.

Patientenrelevanz und Validität Endpunkt „Mortalität“

Es ist unbestritten, dass das Überleben des Patienten unmittelbar relevant für den Patienten ist. Da die hier betrachtete Indikation und die Intervention auf das Auge beschränkt sind, war die Mortalität in keiner der Studien ein dezidierter primärer oder sekundärer Endpunkt. Die

Mortalität wurde als „unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Tod führten“ berichtet. Daher wird die Mortalität als „UE, die zum Tod führten“ in den Tabellen zu „Verträglichkeit“ dargestellt.

Patientenrelevanz und Validität Endpunkt „Sehschärfe“ (Morbidität)

Der Bestimmung der zentralen Sehschärfe ist eine wesentliche Funktionsprüfung in der Augenheilkunde. Die Patientenrelevanz der Sehschärfe kann als unstrittig gelten. Entsprechend wurde die Sehschärfe von G-BA und IQWiG als patientenrelevant eingestuft [2, 3].

Die Sehschärfe wurde grundsätzlich mittels einer hintergrundbeleuchteten *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* ETDRS-Tafel (z. B. Precision Vision) in 4 m Testentfernung gemessen. Die ETDRS-Tafel ist eine hochstandardisierte Methode zur Messung der Sehschärfe, die international regelhaft in klinischen Studien eingesetzt und von Zulassungsbehörden anerkannt wird. Die ETDRS-Tafel enthält zeilenweise kleiner werdende standardisierte Buchstaben zur Bestimmung des Schwinkels. Eine Verbesserung um 3 Zeilen bedeutet, dass ein Buchstabe bereits aus doppelter Entfernung im Vergleich zu vorher erkannt wird.

Bei der Messung der Sehschärfe mittels der ETDRS-Tafel wurde zum Ausgleich der Refraktion des Patienten ein Phoropter mit einer Vertex-Entfernung von 12 mm verwendet. Patienten, die nicht mindestens 20 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel in 4 m Entfernung lesen konnten, wurden erneut mit einer Tafel-Entfernung von 1 m untersucht, unter entsprechender Berücksichtigung der Testentfernung. Die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) wurde als Anzahl der korrekt gelesenen Einzelbuchstaben berichtet.

Als minimale klinisch relevante Veränderung (MCID) für die Sehschärfe hat das IQWiG eine Veränderung um mindestens 2 Zeilen (10 Buchstaben) als patientenrelevant anerkannt [3]. Auch vom G-BA wurde diese Endpunkt-Operationalisierung anerkannt [2, 4]. Da die Ausgangssehschärfe einen Einfluss auf das Ausmaß einer klinisch relevanten Veränderung der Sehschärfe haben könnte, werden zusätzlich zur Veränderung der BCVA um ≥ 2 Zeilen auch die Verbesserung um ≥ 3 Zeilen ergänzend dargestellt.

Das primäre Therapieziel der Behandlung mit Ocriplasmin ist die Lösung der VMT. Daher war „Lösung der VMT zu Tag 28“ primärer Endpunkt in den Studien. Dabei werden „pharmakologische Lösung der VMT“ und „nicht-chirurgische Lösung der VMT“ als Synonyme verstanden, da beide Begrifflichkeiten eine Lösung der VMT durch das Arzneimittel und ohne Vitrektomie bezeichnen. Der Endpunkt „Lösung der VMT“ enthält dabei auch mögliche spontane Lösungen der VMT. Weiterhin ist die Beschreibung des Endpunktes als „Lösung der vitreomakulären Adhäsion (VMA)“ als gleichbedeutend mit „Lösung der vitreomakulären Traktion (VMT)“ zu verstehen, da von der FDA der Begriff „symptomatische VMA“ inhaltlich gleichbedeutend für die (symptomatische) „VMT“

verwendet wurde. Dies ändert nichts an der Tatsache, dass nur symptomatische Patienten, d. h. VMT behandelt wird, während asymptomatische Patienten d. h. nur VMT ohne Symptome, jedenfalls nicht behandlungsbedürftig wären, möglicherweise sogar gar nicht existieren, da eine Traktion in der Stelle des schärfsten Sehens zwangsläufig zu einer Symptomatik führt [4, 5]. Eine detaillierte Darstellung der Begrifflichkeiten und Krankheitsbeschreibung findet sich in Modul 3A.

Die Lösung der VMT hat prognostische Bedeutung und korreliert mit der Verbesserung der Sehschärfe. G-BA & IQWiG haben den Endpunkt „Lösung der VMT“ allerdings nicht als unmittelbar patientenrelevant anerkannt, weil „Sehschärfe“ der eigentliche patientenrelevante Faktor sei [3, 4]. Als primärer Endpunkt der Studien wird „Lösung der VMT zu Tag 28“ in diesem Dossier ergänzend zu den Analysen des Endpunktes „Sehschärfe“ dargestellt.

Patientenrelevanz und Validität Endpunkt „Vitrektomie“ (Morbidity)

Die Vermeidung von Operationen bedeutet zwar nicht *per se* für alle, so aber doch für viele Patienten einen patientenrelevanten Nutzen. Die Vermeidung einer Operation kann insbesondere dann als patientenrelevant erachtet werden, wenn bei der Operation nachweislich Komplikationen auftreten. Dies ist bei der Pars-plana-Vitrektomie gegeben, wo als patientenrelevantes Risiko das nachfolgende Auftreten eines Katarakts hervorzuheben ist, der typischerweise einen erneuten chirurgischen Eingriff erforderlich macht. So zeigen phake Augen nach einer Vitrektomie überwiegend eine beschleunigte Kataraktentwicklung, bei über 80 % der Augen [6]. Real World Daten aus Großbritannien bestätigen dies [7]. Der Berufsverband der Augenärzte spricht sogar in einer Leitlinie von „allen“ phaken Augen [8]. Entsprechend haben G-BA und IQWiG die Patientenrelevanz des Endpunktes „Vitrektomie“ anerkannt[2-4].

Berichtet wird der Anteil der Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt 6 Monate und 24 Monate nach Behandlung eine Vitrektomie nötig war.

Patientenrelevanz und Validität Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird prinzipiell als patientenrelevant bewertet. In der Augenheilkunde ist das Fragebogeninstrument der National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25 (NEI VFQ-25) [9]) validiert und wird entsprechend auch von Zulassungsbehörden akzeptiert. Der NEI VFQ-25 ist auch von G-BA und IQWiG als Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt worden [2-4].

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 [10].

Der NEI VFQ-25 und die MCID von 3,6 Punkten sind von G-BA und IQWiG als geeignet anerkannt worden, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Anwendungsgebiet von Ocrlasmin darzustellen [2, 3].

Dies erfolgte auf der Basis mehrerer veröffentlichten Studien: 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 [11]. In einer anderen Analyse basierend auf ≥ 15 Buchstaben Änderung als Anker ergaben sich $\geq 4,3$ Punkte als klinische relevante Änderung [12]. Eine verteilungsbasierte, krankheitsspezifische Bestimmung der MCID für das zulassungsrelevante Krankheitsbild VMT erfolgt verteilungsbasiert auf der Basis der Zulassungsstudien TG-MV-006 und -007, wobei sich eine Grenze von $> 3,6$ ergab [13]. Demgegenüber hat der statistische Analyseplan der Studie TG-MV-014 einen MCID von 5,0 Punkten festgelegt [14]. Eine MCID von 5,0 wurde auch bei der Veröffentlichung der TG-MV-006 und -007 Lebensqualitätsdaten herangezogen [15].

Basierend auf den veröffentlichten MCIDs zwischen 3,4 und 5,0 für den NEI VFQ-25 wird daher eine Grenze von 5,0 als konservativster Ansatz für die MCID zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Patientenrelevanz und Validität Endpunkt „Verträglichkeit“

Unerwünschte Ereignisse (UE) haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind daher grundsätzlich patientenrelevant.

Im Einzelnen werden als patientenrelevante Sicherheitsereignisse dargestellt:

Hauptanalyse

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
- Therapieabbrüche aufgrund UE
- UE, die zum Tode führten

Supportive Analysen

- UE von besonderem Interesse

Die UE wurden in allen fünf Studien gemäß den Good Clinical Practice (GCP)-Richtlinien objektiv erhoben, laut Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Wörterbuch (Version 15 oder höher) kodiert und unabhängig beurteilt. Die dargestellten Verträglichkeitseindpunkte werden daher als valide erachtet.

Patienten mit schwerer Symptomatik - zVT Vitrektomie

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Vitrektomie bei erwachsenen Patienten mit VMT (Patientenpopulation), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, für Patienten mit schwerer Symptomatik konnten keine Daten identifiziert werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen***Patienten mit leichter Symptomatik - zVT beobachtendes Abwarten***

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte „Mortalität“, „Morbidity“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“.

Bezüglich der Morbidity werden mit Referenz auf den ersten Beschluss des G-BA zu Ocriplasmin in dieser Indikation die Endpunkte Sehschärfe und Vitrektomie herangezogen, die vom G-BA dort als patientenrelevant dokumentiert wurden [2, 4].

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisraten Ocriplasmin vs. zVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
Gesamtüberleben	Ziel der Therapie einer chronischen Erkrankung stellt die Behandlung der Symptome dar. Die Gesamtmortalität ist insbesondere im Hinblick auf eine Augenerkrankung nicht Gegenstand der Therapie. Etwaige Unterschiede sind rein zufällig.	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidity		
Sehschärfe anhand Verbesserung der BCVA	Verbesserung ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben) Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,54 [1,25; 1,90] RRR = 0,65 [0,53; 0,80] Ergebnissicherheit: Beleg Ergänzende Analysen ^a : Verbesserung ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben): Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,66 [1,17; 2,36] RRR = 0,60 [0,42; 0,85] Ergebnissicherheit: Beleg Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,24 [0,91; 1,71] RRR = 0,80 [0,59; 1,10] 51 % vs. 40 %	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisraten Ocriplasmin vs. zVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Vitrektomie anhand Anteil Patienten mit Vitrektomie	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 0,75 [0,64; 0,88] Ergebnissicherheit: Beleg Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 0,79 [0,62; 1,00] 33 % vs. 44 %	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Lebensqualität		
NEI-VFQ-25 - Summenscore	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte RR = 1,37 [1,10; 1,72] RRR = 0,73 [0,58; 0,91] Ergebnissicherheit: Beleg Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,72 [1,17; 2,51] RRR = 0,58 [0,40; 0,85] 51 % vs. 30 %	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
NEI-VFQ-25 - Fernaktivitäten Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,30 [1,14; 1,48] RRR = 0,77 [0,68; 0,88] Ergebnissicherheit: Beleg Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,15 [0,83; 1,58] 48 % vs. 41 %	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
NEI-VFQ-25 - Allgemeine Gesundheit Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,35 [1,01; 1,80] RRR = 0,74 [0,56; 0,99] Ergebnissicherheit: Beleg Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate)	Zusatznutzen mit Ausmaß gering

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisraten Ocriplasmin vs. zVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
	RR = 1,26 [0,64; 2,47] 17 % vs. 14 %	
NEI-VFQ-25 - Allgemeines Sehvermögen Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,29 [1,11; 1,51] RRR = 0,78 [0,66; 0,90] Ergebnissicherheit: Beleg Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,30 [0,91; 1,84] 46 % vs. 36 %	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
NEI-VFQ-25 - Mentale Gesundheit Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,17 [1,01; 1,37] RRR = 0,85 [0,73; 0,99] Ergebnissicherheit: Beleg Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,14 [0,88; 1,47] 59 % vs. 52 %	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
NEI-VFQ-25 - Nahaktivitäten Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte Interaktion für Alter in der Meta-Analyse (Gruppierung 1, $p < 0,01$)	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) < 65 Jahre RR = 0,97 [0,80; 1,16] ≥ 65 Jahre RR = 1,25 [1,03; 1,32] RRR = 0,87 [0,76; 0,97] Ergebnissicherheit: Beleg Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) < 65 Jahre RR = 0,92 [0,57; 1,50] 48 % vs. 52 % ≥ 65 Jahre RR = 1,32 [0,82; 2,10] 42 % vs. 32 %	< 65 Jahre Zusatznutzen nicht belegt ≥ 65 Jahre Zusatznutzen mit Ausmaß gering

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisraten Ocriplasmin vs. zVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
NEI-VFQ-25 - Augenschmerzen Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte Interaktion für Alter in der Meta- Analyse (Gruppierung 2, p = 0,03)	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) < 65 Jahre RR = 1,28 [0,57; 2,87] 65 bis 75 Jahre RR = 1,19 [0,60; 2,37] > 75 Jahre RR = 0,72 [0,60; 0,87] Ergebnissicherheit: Beleg Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) < 65 Jahre RR = 1,61 [0,75; 3,45] 42 % vs. 26 % 65 bis 75 Jahre RR = 1,71 [0,61; 4,81] 24 % vs. 14 % > 75 Jahre RR = 3,34 [0,83; 13,38] 32 % vs. 10 %	< 65 Jahre Zusatznutzen nicht belegt 65 bis 75 Jahre Zusatznutzen nicht belegt > 75 Jahre Größerer Schaden mit Ausmaß nicht-quantifizierbar
NEI-VFQ-25 - Rollenschwierigkeiten Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,24 [1,14; 1,35] RRR = 0,81 [0,74; 0,88] Ergebnissicherheit: Beleg Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,48 [1,01; 2,17] RRR = 0,68 [0,46; 0,99] 47 % vs. 32 %	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
NEI-VFQ-25 Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Farbsehen Abhängigkeit von anderen Autofahren Peripheres Sehen Soziale Funktion	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisraten Ocriplasmin vs. zVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Jegliches UE	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,14 [1,12; 1,17] Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,03 [0,95; 1,11] 95 % vs. 92 %	Ergänzend dargestellt
SUE	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,28 [0,82; 2,00] Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 0,92 [0,63; 1,34] 34 % vs. 36 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE, die zum Therapieabbruch führten	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 0,67 [0,31; 1,45] Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 0,51 [0,01; 25,46] 0 % vs. 0 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE, die zum Tode führten („Mortalität“)	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 0,90 [0,20; 4,09] Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 0,10 [0,00; 2,10] 0 % vs. 0 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
<p>KI: Konfidenzintervall; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; RR = Relatives Risiko; RRR = Reverses Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>(a) Die ergänzenden Analysen wurden durchgeführt, um die Konsistenz der Ergebnisse zu dokumentieren. Da zu Monat 24 nur eine Studie vorlag, wird aufgrund der geringeren Power im Vergleich zur Meta-Analyse die Gleichrichtung und die Effektstärke im Punktschätzer berücksichtigt.</p>		

In der Endpunktdimension „Mortalität“ wurde indikationsbedingt kein Zusatznutzen belegt. Ziel der Therapie einer chronischen Erkrankung stellt die Behandlung der Symptome dar. Die Gesamtmortalität ist insbesondere im Hinblick auf eine Augenerkrankung nicht Gegenstand der Therapie. Etwaige Unterschiede sind dabei als rein zufällig zu betrachten. Das zeigt sich in der Operationalisierung, die in diesen Fällen üblicherweise herangezogen wird, nämlich die Anzahl Patienten mit fatalen unerwünschten Ereignissen. Diese sind in der Endpunktdimension „Verträglichkeit“ aufgeführt. Daher gilt ein Zusatznutzen in der Endpunktdimension „Mortalität“ als nicht belegt.

In der Endpunktdimension „Morbidität“ wurden zwei Endpunkte untersucht, die beide in der ersten Nutzenbewertung [4] vom G-BA als patientenrelevant klassifiziert wurden. In der Sehschärfe, gemessen als Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen, zeigte sich ein RRR von 0,65 (95 % KI [0,53; 0,80]) in der Meta-Analyse der fünf eingeschlossenen Studien zu Monat 6 und damit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen wird bestätigt durch die ergänzenden Meta-Analyse der Verbesserung der BCVA um ≥ 3 Zeilen und der Analyse der Verbesserung um mindestens 2 Zeilen in der Studie TG-MV-014 mit Langzeitdaten bis Monat 24.

Die Vitrektomie wurde als Anteil der Patienten mit erfolgter Vitrektomie in der Studie untersucht. Hier zeigt sich in der Meta-Analyse zu Monat 6 ebenfalls ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen mit einem RR von 0,75 (95 % KI [0,64; 0,88]). Dieses Ergebnis wird ebenso untermauert durch das Ergebnis zu Monat 24 in der Studie TG-MV-014.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des NEI-VFQ-25 operationalisiert. Im Summenscore zeigt sich in der Meta-Analyse zu Monat 6 ein Beleg für einen Zusatznutzen durch Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. In der Responderanalyse der Verbesserung um mindestens 5 Punkte zeigt sich ein RRR von 0,73 (95 % KI [0,58; 0,91]). In den Domänen Allgemeine Gesundheit (RRR = 0,74; 95 % KI [0,56; 0,99]) und mentale Gesundheit (RRR = 0,85; 95 % KI [0,73; 0,99]) zeigen sich ebenfalls Belege für einen geringen Zusatznutzen. In den Domänen „Fernaktivitäten“ mit einem RRR von 0,77 (95 % KI [0,68; 0,88]), „Allgemeines Sehvermögen“ (RRR = 0,78; 95 % KI [0,66; 0,90]) und „Rollenschwierigkeiten“ (RRR = 0,81; 95 % KI [0,74; 0,88]) ergeben sich Belege für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber dem beobachtenden Abwarten. In den übrigen Dimensionen zeigen sich numerische, aber keine signifikanten Vorteile für Ocriplasmin. Die Ergebnisse werden unterstützt durch die Langzeitbeobachtungen zu Monat 24 in der Studie TG-MV-014. In den Subgruppen finden sich für die Altersgruppen signifikante Interaktionen für die Domänen „Nahaktivitäten“ und „Augenschmerzen“. In der Domäne „Nahaktivitäten“ zeigt sich ein geringer Zusatznutzen bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (RRR = 0,87 (95 % KI [0,76; 0,97])). Dieser Effekt bestätigt sich in den Langzeitdaten der OASIS mit gleichgerichteten Effekten. Bei Patienten im Alter unter 65 Jahren wurde kein Zusatznutzen belegt. In der Domäne „Augenschmerzen“ zeigt sich ein signifikanter Nachteil für Patienten im Alter von > 75 Jahren in der Meta-Analyse (RR = 0,72 (95 % KI [0,60; 0,87])). In der Langzeitbeobachtung der OASIS Studie zu Monat 24 kehrt sich der Effekt um (RR = 3,34 (95

% KI [0,83; 13,38]). Damit ist der größere Schaden in dieser Domäne für die Patienten im Alter von > 75 Jahren nicht quantifizierbar.

In der Endpunktdimension „Verträglichkeit“ wurde die Kategorie „Jegliches UE“ deskriptiv dargestellt aber nicht für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet, da hier auch Ereignisse enthalten sind, die nicht als patientenrelevant gelten. In den Kategorien „Schwerwiegende UE“ und „UE, die zum Therapieabbruch führten“, zeigten sich keine geringeren oder größeren Schäden von Ocriplasmin gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten.

In den – ergänzend untersuchten – einzelnen unerwünschten Ereignissen nach Preferred Term (PT) und System Organ Class (SOC) zeigten sich signifikante Vor- und Nachteile. Die für die Patienten relevanten unerwünschten Ereignisse bezüglich des Sehens sind durch die Domänen im NEI-VFQ-25 bereits abgedeckt. Insbesondere für die Augen relevante UE wie Photopsie und Photophobie zeigten sich in den Studien als transiente Ereignisse. Vorteile zeigten sich zum Beispiel in den SOCs Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths als auch Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und sind als Zufallsbefunde zu sehen. Das UE von speziellem Interesse für das Studienauge "erhöhte VMT" und das UE „Katarakt“ stehen in direktem Zusammenhang mit dem primären Endpunkt der Studie, so dass der signifikante Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin als Folge der Wirksamkeit zu sehen ist. Da in der Lebensqualität insgesamt nur Vorteile und keine Nachteile für Ocriplasmin für die Gesamtpopulation gefunden wurden, wird insgesamt der Zusatznutzen über die Endpunkte „Morbidity“ (Sehschärfe und Vitrektomie), „Lebensqualität“ (NEI-VFQ-25) und die Hauptkategorien der Verträglichkeit („SUE“, „UE, die zum Studienabbruch führten“, und „fatale UE“) hergeleitet.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen der Meta-Analysen zu Monat 6 und der Studie TG-MV-014 zu Monat 24 zeigten insgesamt konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen. Es zeigten sich diverse signifikante Interaktionen, die aber zum größten Teil kein eindeutiges Bild ergaben und als Zufallsbefund klassifiziert wurden. Einzige Ausnahme bildet die Abfrage der Nahaktivitäten und Augenschmerzen im NEI-VFQ-25. Hier wurden für die Altersgruppen Belege für Interaktionen identifiziert und als relevant eingeschätzt. Deshalb beruht die Ableitung des Zusatznutzens von Ocriplasmin im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten für diese beiden Endpunkte auf den Subgruppen, für alle anderen berücksichtigten Endpunkte auf den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Patienten mit schwerer Symptomatik - zVT Vitrektomie

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Vitrektomie bei erwachsenen Patienten mit VMT (Patientenpopulation), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, für Patienten mit schwerer Symptomatik konnten keine Daten identifiziert werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patienten mit leichter Symptomatik - zVT beobachtendes Abwarten

Tabelle 4-3: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Ocriplasmin vs. beobachtendem Abwarten

Zusatznutzen	Größerer Schaden
erheblich	erheblich
beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> • Sehschärfe (Beleg) • Vitrektomie (Beleg) • NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten (Beleg) • NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen (Beleg) • NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten (Beleg) 	beträchtlich
gering <ul style="list-style-type: none"> • NEI-VFQ-25 Summenscore (Beleg) • NEI-VFQ-25 Allgemeine Gesundheit (Beleg) • NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit (Beleg) • Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren: NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten (Beleg) 	gering
nicht-quantifizierbar	nicht-quantifizierbar <ul style="list-style-type: none"> • Patienten im Alter > 75 Jahren: NEI-VFQ-25 Augenschmerzen (Beleg)
NEI-VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire	

In der Zusammenschau zeigen sich für Ocriplasmin gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ Vorteile in der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem nicht-quantifizierbaren Schaden in einer Domäne der Lebensqualität für Patienten im Alter von > 75 Jahren. Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, basierend auf den Vorteilen in beiden Morbiditätspunkten und den Vorteilen in den Domänen der Lebensqualität, die in den Meta-Analysen zu Monat 6 gezeigt wurden.

Patienten mit schwerer Symptomatik - zVT Vitrektomie

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Vitrektomie bei erwachsenen Patienten mit VMT (Patientenpopulation), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, für Patienten mit schwerer Symptomatik konnten keine Daten identifiziert werden, so dass hier ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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 in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit 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. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem

Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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 (Jetrea®) „zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser [...], bei Erwachsenen“ angewendet [16].

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 [4, 5]. Wie in Modul 3 ausgeführt, wird die Abgrenzung der Krankheitschwere 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“ („Watchful Waiting“, WW).

Endpunkte:

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

- „Mortalität“ (siehe Verträglichkeit: UE, die zum Tode führten)
- „Morbidität“
 - Sehschärfe

- Vitrektomie
- „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“
 - NEI-VFQ-25
- „Verträglichkeit“
 - Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)
 - Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
 - UE, die zum Tode führten

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 Kontrollintervalle von meist 3 Monaten durch eine angemessene Mindeststudiendauer Rechnung zu tragen [17].

Zeitraum der Veröffentlichung

Der Zeitraum der Veröffentlichung wurde auf die Zeit ab 2012 beschränkt, da die Suchen im vorangegangenen Dossier zu Ocriplasmin in dieser Indikation vollständig waren, so dass im vorliegenden Dossier nach Befristung nur die Zwischenzeit betrachtet werden konnte, um vollständig zu sein.

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

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
Population	E1: Erwachsene Patienten mit vitreomakulärer Traktion	A1: Nicht erwachsene Patienten mit vitreomakulärer Traktion

Indikation	E2: Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer	A2: Keine Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT) bei Erwachsenen, auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer
Endpunkte	E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (z. B. medianes Gesamtüberleben (OS)) • Morbidität (z. B. Verbesserung der Sehschärfe, Notwendigkeit einer Vitrektomie) • Lebensqualität (z. B. NEI-VfQ 25) • Verträglichkeit (z. B. unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) 	A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können
Intervention	E4: Jetrea® bzw. zugelassene Therapieoptionen wie beobachtendes Abwarten	A4: Kein Jetrea® bzw. keine zugelassenen Therapieoptionen wie beobachtendes Abwarten
Dosierung/Applikation	E5: Dosierung nach Fachinformation	A5: Keine Dosierung nach Fachinformation
Publikationstyp	E6: Vollpublikationen	A6: Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind (z. B. Konferenz-Abstracts, Letters). Zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien.
Studiendesign	E7: RCT	A7: keine RCT
Vergleichstherapie	E8: keine Einschränkungen	A8: -
Veröffentlichungszeitraum	E9: nach 2012	A9: vor 2012
Sprache	E10: Deutsch oder Englisch	A10: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	E11: Publikation mit Zusatzinformation	A11: Publikation ohne Zusatzinformation
Studienstatus	E12: Abgeschlossene Studien für die Ergebnisse vorliegen	A12: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine

		Ergebnisse vorliegen
--	--	----------------------

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 erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ 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. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

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 19.07.2018. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Eine Einschränkung auf RCT wurde mithilfe von validierten Filtern vorgenommen. 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 auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search

Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Die Suche wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, im ICTRP Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (WHO, engl. world health organisation) und in den Klinische Prüfungen PharmNet.Bund durchgeführt.

Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und erfolgte am 19.07.2018. 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 Abstract 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-F):

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 der behandelnden Personen
- 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 der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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. 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-F).

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 Endpunktes 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-F. 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-F):

- 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.

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.

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.

Detailinformationen zu Design und Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT wurde anhand der Vorgaben des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14) beschrieben, der Patientenfluss als Flow-Chart gemäß CONSORT-Vorgaben dargestellt. Die Angaben finden sich in Anhang 4-F und Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. 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). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika:

Die folgenden demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika wurden in jeder der fünf eingeschlossenen Studien zu Studienbeginn erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- bestkorrigierte Sehschärfe

Die Patientencharakteristika der Studienpopulationen sind in Abschnitt 4.3.1.2 dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte:

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in allen fünf eingeschlossenen Studien erhoben und werden zur Nutzendarstellung dargestellt:

Endpunktdimension Mortalität:

- Mortalität

Endpunktdimension Morbidität:

- Sehschärfe
- Vitrektomie

Endpunktdimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens NEI VFQ-25

Endpunktdimension Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tode führten

Alle diese Endpunkte, die in der Darstellung des Zusatznutzens herangezogen werden, sind als patientenrelevant einzustufen, da sie eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität widerspiegeln.

Im Folgenden wird für jeden Endpunkt die Patientenrelevanz und Validität dargestellt.

Patientenrelevanz und Validität Endpunkt „Mortalität“

Es ist unbestritten, dass das Überleben des Patienten unmittelbar relevant für den Patienten ist. Da die hier betrachtete Indikation und die Intervention auf das Auge beschränkt sind, war die Mortalität in keiner der Studien ein dezidiertes primärer oder sekundärer Endpunkt. Die Mortalität wurde als „unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Tod führten“ berichtet. Daher wird die Mortalität als „UE, die zum Tod führten“ in den Tabellen zu „Verträglichkeit“ dargestellt.

Patientenrelevanz und Validität Endpunkt „Sehschärfe“ (Morbidität)

Der Bestimmung der zentralen Sehschärfe ist eine wesentliche Funktionsprüfung in der Augenheilkunde. Die Patientenrelevanz der Sehschärfe kann als unstrittig gelten. Entsprechend wurde die Sehschärfe von G-BA und IQWiG als patientenrelevant eingestuft [2, 3].

Die Sehschärfe wurde grundsätzlich mittels einer hintergrundbeleuchteten *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* ETDRS-Tafel (z. B. Precision Vision) in 4 m Testentfernung gemessen. Die ETDRS-Tafel ist eine hochstandardisierte Methode zur Messung der Sehschärfe, die international regelhaft in klinischen Studien eingesetzt und von Zulassungsbehörden anerkannt wird. Die ETDRS-Tafel enthält zeilenweise kleiner werdende standardisierte Buchstaben zur Bestimmung des Schwinkels. Eine Verbesserung um 3 Zeilen bedeutet, dass ein Buchstabe bereits aus doppelter Entfernung im Vergleich zu vorher erkannt wird.

Bei der Messung der Sehschärfe mittels der ETDRS-Tafel wurde zum Ausgleich der Refraktion des Patienten ein Phoropter mit einer Vertex-Entfernung von 12 mm verwendet. Patienten, die nicht mindestens 20 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel in 4 m Entfernung lesen konnten, wurden erneut mit einer Tafel-Entfernung von 1 m untersucht, unter entsprechender Berücksichtigung der Testentfernung. Die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) wurde als Anzahl der korrekt gelesenen Einzelbuchstaben berichtet.

Als minimale klinisch relevante Veränderung (MCID) für die Sehschärfe hat das IQWiG eine Veränderung um mindestens 2 Zeilen (10 Buchstaben) als patientenrelevant anerkannt [3]. Auch vom G-BA wurde diese Endpunkt-Operationalisierung anerkannt [2, 4]. Da die Ausgangssehschärfe einen Einfluss auf das Ausmaß einer klinisch relevanten Veränderung der Sehschärfe haben könnte, werden zusätzlich zur Veränderung der BCVA um ≥ 2 Zeilen auch die Verbesserung um ≥ 3 Zeilen ergänzend dargestellt.

Das primäre Therapieziel der Behandlung mit Ocriplasmin ist die Lösung der VMT. Daher war „Lösung der VMT zu Tag 28“ primärer Endpunkt in den Studien. Dabei werden „pharmakologische Lösung der VMT“ und „nicht-chirurgische Lösung der VMT“ als

Synonyme verstanden, da beide Begrifflichkeiten eine Lösung der VMT durch das Arzneimittel und ohne Vitrektomie bezeichnen. Weiterhin ist die Beschreibung des Endpunktes als „Lösung der vitreomakulären Adhäsion (VMA)“ als gleichbedeutend mit „Lösung der vitreomakulären Traktion (VMT)“ zu verstehen, da von der FDA der Begriff „symptomatische VMA“ inhaltlich gleichbedeutend für die (symptomatische) „VMT“ verwendet wurde. Dies ändert nichts an der Tatsache, dass nur symptomatische Patienten, d. h. VMT behandelt wird, während asymptomatische Patienten d. h. nur VMT ohne Symptome, jedenfalls nicht behandlungsbedürftig wären, möglicherweise sogar gar nicht existieren, da eine Traktion in der Stelle des schärfsten Sehens zwangsläufig zu einer Symptomatik führt [4, 5]. Eine detaillierte Darstellung der Begrifflichkeiten und Krankheitsbeschreibung findet sich in Modul 3A.

Die Lösung der VMT hat prognostische Bedeutung und korreliert mit der Verbesserung der Sehschärfe. G-BA & IQWiG haben den Endpunkt „Lösung der VMT“ allerdings nicht als unmittelbar patientenrelevant anerkannt, weil „Sehschärfe“ der eigentliche patientenrelevante Faktor sei [3, 4]. Als primärer Endpunkt der Studien wird „Lösung der VMT zu Tag 28“ in diesem Dossier ergänzend zu den Analysen des Endpunktes „Sehschärfe“ dargestellt.

Patientenrelevanz und Validität Endpunkt „Vitrektomie“ (Morbidity)

Die Vermeidung von Operationen bedeutet zwar nicht *per se* für alle, so aber doch für viele Patienten einen patientenrelevanten Nutzen. Die Vermeidung einer Operation kann insbesondere dann als patientenrelevant erachtet werden, wenn bei der Operation nachweislich Komplikationen auftreten. Dies ist bei der Pars-plana-Vitrektomie gegeben, wo als patientenrelevantes Risiko das nachfolgende Auftreten eines Katarakts hervorzuheben ist, der typischerweise einen erneuten chirurgischen Eingriff erforderlich macht. So zeigen phake Augen nach einer Vitrektomie überwiegend eine beschleunigte Kataraktentwicklung, bei über 80 % der Augen [6]. Real World Daten aus Großbritannien bestätigen dies [7]. Der Berufsverband der Augenärzte spricht sogar in einer Leitlinie von „allen“ phaken Augen[8]. Entsprechend haben G-BA und IQWiG die Patientenrelevanz des Endpunktes „Vitrektomie“ anerkannt[2-4].

Berichtet wird der Anteil der Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt 6 Monate und 24 Monate nach Behandlung eine Vitrektomie nötig war.

Patientenrelevanz und Validität Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird prinzipiell als patientenrelevant bewertet. In der Augenheilkunde ist das Fragebogeninstrument der National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25 (NEI VFQ-25) [9] validiert und wird entsprechend auch von

Zulassungsbehörden akzeptiert. Der NEI VFQ-25 ist auch von G-BA und IQWiG als Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt worden [2-4].

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 [10].

Der NEI VFQ-25 und die MCID von 3,6 Punkten sind von G-BA und IQWiG als geeignet anerkannt worden, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Anwendungsgebiet von Ocriplasmin darzustellen [2, 3].

Dies erfolgte auf der Basis mehrerer veröffentlichten Studien: 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 [11]. In einer anderen Analyse basierend auf ≥ 15 Buchstaben Änderung als Anker ergaben sich $\geq 4,3$ Punkte als klinische relevante Änderung [12]. Eine verteilungsbasierte, krankheitsspezifische Bestimmung der MCID für das zulassungsrelevante Krankheitsbild VMT erfolgt verteilungsbasiert auf der Basis der Zulassungsstudien TG-MV-006 und -007, wobei sich eine Grenze von $> 3,6$ ergab [13]. Demgegenüber hat der statistische Analyseplan der Studie TG-MV-014 einen MCID von 5,0 Punkten festgelegt [14]. Eine MCID von 5,0 wurde auch bei der Veröffentlichung der TG-MV-006 und -007 Lebensqualitätsdaten herangezogen [15].

Basierend auf den veröffentlichten MCIDs zwischen 3,4 und 5,0 für den NEI VFQ-25 wird daher eine Grenze von 5,0 als konservativster Ansatz für die MCID zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Patientenrelevanz und Validität Endpunkt „Verträglichkeit“

Unerwünschte Ereignisse (UE) haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind daher grundsätzlich patientenrelevant.

Im Einzelnen werden als patientenrelevante Sicherheitsereignisse dargestellt:

Hauptanalyse

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
- Therapieabbrüche aufgrund UE
- UE, die zum Tode führten

Die UE wurden in allen fünf Studien gemäß den Good Clinical Practice (GCP)-Richtlinien objektiv erhoben, laut Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Wörterbuch (Version 15 oder höher) kodiert und unabhängig beurteilt. Die dargestellten Verträglichkeits-Endpunkte werden daher als valide erachtet.

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte:

Für dichotome patientenrelevante Endpunkte wurden die exakte Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR), das invertierte relative Risiko (RRR) und die Risikodifferenz (RD) mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (KI) berechnet. Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen den Behandlungen wurde ein logistisches Regressionsmodell genutzt, in das die Strata als Covariaten eingingen. Die statistische Signifikanz wurde mit Hilfe eines ein- oder zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test zum Signifikanzniveau 0,05 beurteilt. Im Fall von Nullzellen wurde ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten [18].

Für die Studie TG-MV-004 konnte kein exaktes OR berechnet werden, da die Modelle wegen der kleinen Fallzahl nicht schätzbar waren. In diesen Fällen wurden die Ergebnisse der Studie TG-MV-004 nur für die Effektmaße RR und RD dargestellt und in der Meta-Analyse die Studie nur für die Berechnung des RR aufgenommen.

Für die Endpunkte der Kategorien „Mortalität“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurden stratifizierte Analysen durchgeführt. Die Stratifikationsvariablen wurden jeweils analog zur Analyse im CSR wie folgt gewählt: Die Studien TG-MV-004 und TG-MV-007 wurden ohne Strata ausgewertet, die Studie TG-MV-006 wurden mit der Stratifikationsvariable ‚Randomisierungsverhältnis (3:1; 2:1)‘ ausgewertet, die Studien J-12-075 und TG-MV-014 wurden mit der Stratifikationsvariable ‚Makulaloch bei Baseline‘ ausgewertet. In den Fällen, in denen das jeweilige Modell mit Stratifikationsvariable nicht schätzbar war, wurde jeweils auf ein Modell ohne Stratifikationsvariablen zurückgegriffen.

Die Verträglichkeitsendpunkte wurden ohne Stratifizierungsvariablen analysiert und statt der exakten OR die asymptotische OR berechnet. Alle Subgruppenanalysen wurden aus Gründen der Modellstabilität ohne Stratifikationsvariablen durchgeführt. Die für die Subgruppenanalysen berichteten ORs sind asymptotisch.

Die mittlere Veränderung zur Baseline wurde mittels Least Square (LS)-Means und dem zugehörigen 95%-KI anhand des Kovarianzanalysemodells (ANCOVA) berechnet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse

einbezogen wurden. 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.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos 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-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Meta-Analyse wurde, da für die meisten Endpunkte Daten aus fünf Studien zur Verfügung standen, auf Basis zufälliger Effekte durchgeführt. Die Analysen der Endpunkte aus den Kategorien „Morbidity“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurden auf Basis der Effektschätzer der Einzelstudien durchgeführt, um die Covariaten-adjustierten Ergebnisse nutzen zu können. Für die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte wurden die patientenindividuellen Daten herangezogen, um auch Fälle von Doppelnulldaten in die

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

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.

Meta-Analyse einbeziehen zu können. Der Cochran Q-Test wurde zum Testen auf Heterogenität verwendet. Zudem wurde das I^2 bestimmt.

In Fällen, in denen für eine oder mehrere Einzelstudien RR oder OR nicht schätzbar waren, konnte die jeweilige Einzelstudie entsprechend nicht in die Meta-Analyse aufgenommen werden. Wann immer alle fünf Studien zur Auswertung zur Verfügung standen, wurde die Knapp-Hartung-Methode verwendet. Dies entspricht dem Vorgehen, das für 5 und mehr Studien vom IQWiG als Methode vorgeschlagen wird [18].

Die Heterogenität der Studien wurde auf Basis des p-Werts des Tests auf Heterogenität und des I^2 beurteilt. Im Fall von beträchtlicher Heterogenität ($p < 0,05$) wurde der Zusatznutzen nicht auf Basis der Meta-Analyse, sondern auf Basis der Ergebnisse der Einzelstudien hergeleitet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. 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.

Im Rahmen der Meta-Analyse wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Effekt der Studie J-12-075 auf die Ergebnisse zu prüfen, da die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus asiatischen Studien auf den deutschen Versorgungskontext und in der jeweiligen Indikation in früheren Verfahren intensiv diskutiert wurde. Die Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Konsistenz der Behandlungseffekte zu untersuchen.

Da ohne die japanische Studie vier RCTs vorlagen, wurde in dieser Meta-Analyse nicht die Knapp-Hartung-Methode verwendet, sondern eine Meta-Analyse unter Berücksichtigung des Faktors „Studie als Zufallseffekt“ ohne weitere Adjustierung. Dies entspricht dem Vorgehen, das für weniger als 5 Studien vom IQWiG als Methode vorgeschlagen wird [18].

Es wurden keine weiteren Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen 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.

Für den Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung liegen Daten aus fünf Studien vor. Es werden im Ergebniskapitel zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für jede einzelne Studie aufgelistet. Dabei wurden Subgruppenkategorien, die für die Studie TG-MV-014 definiert wurden, soweit möglich, auch für die anderen Studien berechnet und dann in Meta-Analysen verwendet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen selbst werden nur dann dargestellt, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ist und somit ein Beleg für Interaktion vorliegt. Im Anschluss werden die Ergebnisse der Interaktionstests für die Meta-Analyse der fünf Studien aufgelistet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen selbst (Meta-Analyse) werden nur dann dargestellt und diskutiert, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ist und somit ein Beleg für Interaktion vorliegt.

Für den Zeitpunkt 24 Monate nach Behandlung liegen Daten aus einer Studie (TG-MV-014) vor. Es werden die Ergebnisse der Interaktionstests aufgelistet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen selbst werden nur dann dargestellt und diskutiert, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ist und somit ein Beleg für Interaktion vorliegt.

Es werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte (Hauptanalysen) betrachtet:

- Morbidität – Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen)
- Morbidität – Vitrektomie
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität – NEI-VFQ-25, MCID 5 Punkte
- Verträglichkeit – Jegliche UE
- Verträglichkeit – Schwerwiegende UE

Für die Endpunkte „Mortalität“ (als UE, die zum Tod führten) und „Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führten“ traten über alle Studien hinweg deutlich weniger als 10 Ereignisse auf, so dass für diese Endpunkte keine Subgruppenanalysen berechnet wurden.

Die Analysen erfolgten hinsichtlich der folgenden Subgruppen:

- Nach Alter, Gruppierung 1: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre
- Nach Alter, Gruppierung 2: < 65 Jahre vs. 65–75 Jahre vs. > 75 Jahre [zusätzlich aus TG-MV-014]
- Nach Amsler-Gitter-Untersuchungsergebnis: normal vs. abnormal [zusätzlich aus TG-MV-014]
- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 1: < 35 vs. 35–60 vs. > 60 ETDRS-Buchstaben
- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 2: < 35 vs. ≥ 35 ETDRS-Buchstaben
- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 3: ≤ 65 vs. > 65 ETDRS-Buchstaben
- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 4: < 65 vs. 65–75 vs. > 75 ETDRS-Buchstaben [zusätzlich aus TG-MV-014]

- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 5: normal (≥ 58) vs. niedrig (< 58 ETDRS-Buchstaben) [zusätzlich aus TG-MV-014]
- Nach CRT (central retinal thickness, zentrale Dicke der Netzhaut) bei Baseline: normal vs. dünn [zusätzlich aus TG-MV-014]
- Nach CSS (Pelli-Robson-Kontrastsensitivitäts-Score) bei Baseline: $CSS \geq 1,5$ logarithmische Einheiten vs. $CSS < 1,5$ logarithmische Einheiten [zusätzlich aus TG-MV-014]
- Nach Diabetes bei Baseline: ja vs. nein [zusätzlich aus TG-MV-014]
- Nach ELM-Status (Status der extern limitierenden Membran im zentralen 1-mm-Kubus gemäß OCT) bei Baseline: definitiv völlig intakt vs. wahrscheinlich lückenhafte Stellen vs. deutlich lückenhafte Stellen vs. nicht bewertbar [zusätzlich aus TG-MV-014]
- Nach ERM-Status (Vorhandensein der epiretinalen Membran) bei Baseline: abwesend vs. vorhanden
- Nach ERM-Status (Vorhandensein der epiretinalen Membran) bei Baseline, Gruppierung 2: abwesend vs. minimal/mild vs. signifikant [zusätzlich aus TG-MV-014]
- Nach ERM-Status bei VMT (Vorhandensein der epiretinalen Membran bei Vorliegen einer vitreomakulären Traktion) bei Baseline: abwesend vs. vorhanden
- Nach ERM-Status und VMT-Umfang (Vorhandensein der epiretinalen Membran und Umfang der vitreomakulären Traktion) bei Baseline: $ERM + VMT > 1500 \mu\text{m}$ vs. $ERM + VMT \leq 1500 \mu\text{m}$ vs. keine $ERM + VMT > 1500 \mu\text{m}$ vs. keine $ERM + VMT \leq 1500 \mu\text{m}$
- Nach erwarteter Notwendigkeit einer Vitrektomie: erwartet vs. nicht erwartet
- Nach ethnischer Herkunft: Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier [zusätzlich aus TG-MV-014]
- Nach FTMH (full thickness macular hole, durchgreifendes Makulaloch) bei Baseline: ja vs. nein
- Nach FTMH-Weite (Größe des durchgreifenden Makulalochs) bei Baseline, Gruppierung 1: $\leq 250 \mu\text{m}$ vs. $250\text{--}400 \mu\text{m}$ vs. $> 400 \mu\text{m}$ [zusätzlich aus TG-MV-014]
- Nach FTMH-Weite (Größe des durchgreifenden Makulalochs) bei Baseline, Gruppierung 2: $\leq 250 \mu\text{m}$ vs. $> 250 \mu\text{m}$

- Nach FTMH-Weite bei RPE (Größe des durchgreifenden Makulalochs am retinalen Pigmentepithel) bei Baseline, Gruppierung 2: $\leq 600 \mu\text{m}$ vs. $> 600 \mu\text{m}$ [zusätzlich aus TG-MV-014]
- Nach Geschlecht: männlich vs. weiblich
- Nach IS/OS-Band im zentralen 1-mm-Kubus (Status der Grenze zwischen innerem und äußerem Segment im zentralen 1-mm-Kubus) bei Baseline: definitiv völlig intakt vs. wahrscheinlich lückenhafte Stellen vs. deutlich lückenhafte Stellen vs. nicht bewertbar [zusätzlich aus TG-MV-014]
- Nach Linsenstatus bei Baseline: phak (natürliche Linse) vs. pseudophak (künstliche Linse)
- Nach Roth 28 Hue-Colour Vision (Farbsehen, Defekt gemäß Roth-28-Farbton-Test) bei Baseline: ja vs. nein [zusätzlich aus TG-MV-014]
- Nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline: ja vs. nein [zusätzlich aus TG-MV-014]
- Nach VMT-Durchmesser bei Baseline: $\leq 1500 \mu\text{m}$ vs. $> 1500 \mu\text{m}$

Alle Subgruppenkategorien waren dabei in den Studien a priori definiert außer den Subgruppenkategorien, die in der Studie TG-MV-014 zusätzlich a priori definiert wurden. Diese wurden in den anderen Studien post-hoc berechnet, soweit geeignete Daten vorlagen und dann Meta-Analysen durchgeführt.

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 Analysemethode 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

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

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.

„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.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen

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

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *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).*

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. Lüthmann, 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.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da direkte Vergleiche aus RCT gegen die zVT "beobachtendes Abwarten" vorliegen. Gegenüber der zVT "Vitrektomie" liegen keine Daten für Ocriplasmin vor, so dass kein indirekter Vergleich vorgenommen werden konnte.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, 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“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (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	ja	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, placebocontrolled, doublemasked, parallel-group, dose-ranging clinical trial of intravitreal Microplasmin in patients undergoing surgical vitrectomy Clinicaltrial.gov ID: NCT00412958	ja; Phase II	ja	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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TG-MV-004 MIVI-IIT A randomized, shaminjection controlled, double-masked, ascending-dose, doserange- finding, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for non-surgical PVD induction for treatment of vitreomacular traction Clinicaltrial.gov ID: NCT00435539	ja; Phase II	ja	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, doublemasked, multicenter trial of Microplasmin intravitreal injection for non surgical treatment of focal vitreomacular adhesion (VMA) Clinicaltrial.gov ID: NCT00798317	ja; Phase III	ja	Abgeschlossen 326 Patienten	180 Tage	Ocriplasmin 125 µg; Beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TG-MV-007 A randomized, placebo controlled, doublemasked, multicenter trial of Microplasmin intravitreal injection for non surgical treatment of focal vitreomacular adhesion (VMA) Clinicaltrial.gov ID: NCT00781859	ja; Phase III	ja	Abgeschlossen 326 Patienten	180 Tage	Ocriplasmin 125 µg; 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 III	ja	Abgeschlossen, 220 Patienten	365 Tage	Ocriplasmin 125 µg; Beobachtendes Abwarten mit einmaliger Scheininjektion
J-12-075 A randomized, sham-controlled, double-masked multicenter study evaluating	Nein, Phase III	Nein (Alcon = damaliger Lizenzinhaber)	Abgeschlossen, 172 Patienten	180 Tage	Ocriplasmin 125 µg; Beobachtendes Abwarten mit einmaliger Scheininjektion

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ocriplasmin treatment for Symptomatic Vitreomacular Adhesion Clinicaltrial.gov ID: NCT01889251					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist zum 19.07.2018 abgebildet.

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

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

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. 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 Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Die umfassende bibliographische Literaturrecherche vom 19.07.2018 nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem Wirkstoff Ocriplasmin (bzw. auch „Microplasmin“) erzielte insgesamt 199 Treffer (Siehe Abbildung unten). Nach Ausschluss der Duplikate (n =68) wurden die verbleibenden 131 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 3 nicht den Einschlusskriterien und wurden begründet ausgeschlossen (siehe auch Anhang 4-C). Somit ergab die bibliographische Literaturrecherche 14 relevante Publikationen:

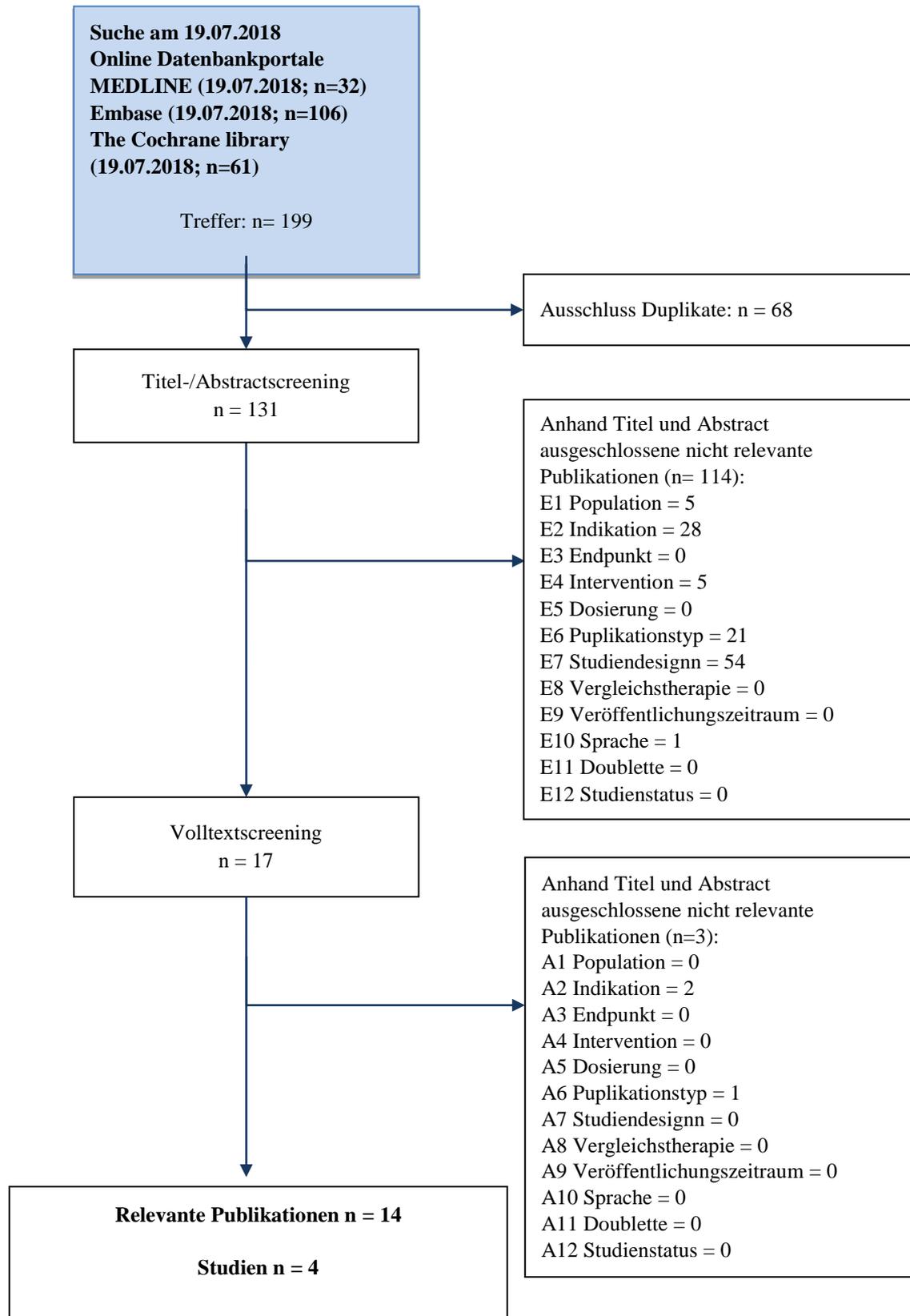


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
TG-MV-004	clinicaltrials.gov [19] EU Clinical Trials Register [20] WHO ICTRP [21] [22]	ja	ja	abgeschlossen
TG-MV-006	clinicaltrials.gov [23] WHO ICTRP [24]	ja	ja	abgeschlossen
TG-MV-007	clinicaltrials.gov [25] EU Clinical Trials Register [26] WHO ICTRP [27] [28]	ja	ja	abgeschlossen
TG-MV-014	clinicaltrials.gov [29] WHO ICTRP [30]	ja	ja	abgeschlossen
J-12-075	clinicaltrials.gov [31] WHO ICTRP [32]	ja	nein	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-7 geben den Stand zum 19.07.2018 wieder.

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 (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^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-004	ja	ja	nein	ja [33]	ja ([19], [20], [21], [22])	ja [34]
TG-MV-006	ja	ja	nein	ja [35]	ja ([23], [24])	ja ([36], [37], [38], [7], [13], [39], [40], [15])
TG-MV-007	ja	ja	nein	ja [41]	ja ([25], [26], [27], [28])	ja ([42], [36], [37], [38], [7], [13], [39], [40], [15])
TG-MV-014	nein (im Verlauf: ja)	ja	nein	ja [43]	ja ([29], [30])	ja ([44], [45],[46], [47])
J-12-075	nein (Europa) (geplant für Japan)	ja	nein	ja [48]	ja ([31], WHO ICTRP)	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^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])
					[32]	
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-9: 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
TG-MV-004	RCT, Phase II, doppelblind, parallel, kontrolliert, multizentrisch (3 Zentren)	Erwachsene über 18 Jahren mit symptomatischer VMA (i.e. VMT)	<p>Ocriplasmin</p> <p>Gruppe 2 (n = 12): 125 µg Ocriplasmin</p> <p>Arm Beobachtendes Abwarten (mit einmaliger Scheininjektion) (n = 9)</p> <p>Nicht eingeschlossene Studienarme:</p> <p>Gruppe 1: 75 µg (n = 12)</p> <p>Gruppe 3: 175 µg (n = 13)</p> <p>Gruppe 4: 125 µg Ocriplasmin bis zu 3x (n = 12)</p>	6 Monate (180 Tage)	Belgien 3/2007 – 1/2009	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Anteil von Patienten mit nicht-chirurgischer Lösung einer fokalen VMA an Tag 14 nach Injektion (bestimmt anhand Ultraschall durch das zentrale Reading Center)</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 /

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

						<p>Reading Center-Beurteilung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 auf okuläre Ereignisse
--	--	--	--	--	--	---

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

<p>TG-MV-006</p>	<p>RCT, Phase III, doppelblind, parallel, kontrolliert, multizentrisch (42 Zentren)</p>	<p>Erwachsene über 18 Jahren mit symptomatischer VMA (i.e. VMT)</p>	<p>Ocriplasmin 125 µg (n = 219) Beobachtendes Abwarten (mit einmalig Placebo) (n = 107)</p>	<p>6 Monate (180 Tage)</p>	<p>U.S.A. 12/2008 – 3/2010</p>	<p>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)</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 auf okuläre Ereignisse
------------------	---	---	---	----------------------------	------------------------------------	--

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

TG-MV-007	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, kontrolliert, multizentrisch (48 Zentren)	Erwachsene über 18 Jahren mit symptomatischer VMA (i.e. VMT)	Ocriplasmin 125 µg (n = 245) Beobachtendes Abwarten (mit einmalig Placebo) (n = 81)	6 Monate (180 Tage)	Europa (Belgien, Tschechien, Deutschland, Polen, Spanien, Vereinigtes Königreich) und U.S.A. 12/2008 – 6/2010	<p>Primärer Endpunkt: Anteil von Patienten mit nicht-chirurgischer Lösung einer fokalen VMA an Tag 28 nach Injektion (bestimmt anhand OCT durch das zentrale Reading Center)</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 auf okuläre Ereignisse
-----------	--	--	--	---------------------	--	--

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

<p>TG-MV-014</p>	<p>RCT, Phase III, doppelblind, parallel, kontrolliert, multizentrisch (25 Zentren)</p>	<p>Erwachsene über 18 Jahren mit symptomatischer VMA (i.e. VMT)</p>	<p>Ocriplasmin 125 µg (n = 146) Beobachtendes Abwarten (mit einmaliger Scheininjektion) (n = 74)</p>	<p>24 Monate (730 Tage)</p>	<p>U.S.A. 10/2011 – 10/2014</p>	<p>Primärer Endpunkt: Anteil von Patienten mit nicht-chirurgischer Lösung einer fokalen VMA an Tag 28 nach Injektion (bestimmt anhand OCT durch das zentrale Reading Center)</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten nach 24 Monaten Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 2 Zeilen gegenüber dem Ausgangswert (unabhängig von Vitrektomie) • Anteil der Patienten mit nicht-chirurgischer Schließung des Makulalochs innerhalb von 24 Monaten • Anteil der Patienten mit Vitrektomie innerhalb von 24 Monaten. • Anteil der Patienten nach 24 Monaten Verbesserung der BCVA um ≥ 3 Zeilen gegenüber dem Ausgangswert (unabhängig von Vitrektomie) • Durchschnittliche Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert im Monat 24 (unabhängig von Vitrektomie) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte
------------------	---	---	---	-----------------------------	--	---

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

						<p>im National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) zu Monat 24</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheits-Endpunkte mit Fokus auf okuläre Ereignisse
J-12-075	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, kontrolliert, multizentrisch (40 Zentren)	Erwachsene über 18 Jahren mit symptomatischer VMA (i.e. VMT)	Ocriplasmin 125 µg (n = 115) Beobachtendes Abwarten (mit einmaliger Scheininjektion) (n = 57)	6 Monate (180 Tage)	Japan 07/2013-9/2014	<p>Primärer Endpunkt: Anteil von Patienten mit nicht-chirurgischer Lösung einer fokalen VMA an Tag 28 nach Injektion (bestimmt anhand OCT durch das zentrale Reading Center)</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Sicherheits-Endpunkte mit Fokus auf okuläre Ereignisse</p>

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 4-10: 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 125 µg (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 125 µg;	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 125 µg;	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-014	Einmalig Ocriplasmin 125 µg;	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 3 Zeilen oder mehr zu jedem Zeitpunkt Vitrektomie zulässig.
J-12-075	Einmalig Ocriplasmin 125 µg;	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 3 Zeilen oder mehr zu jedem Zeitpunkt Vitrektomie zulässig.
^a FAS = Full analysis set			

Tabelle 4-11: 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)
TG-MV-014	220	69,1 (10,30)	67,3 / 32,7	63,1 (9,66)
Ocriplasmin	146	69,4 (9,99)	70,5 / 29,5	63,5 (8,89)
Beobachtendes Abwarten	74	68,5 (10,94)	60,8 / 39,2	62,4 (11,05)
J-12-075	172	68,2 (8,0)	52,9 / 47,1	65,7 (8,9)
Ocriplasmin	115	68,1 (7,3)	51,3 / 48,7	65,4 (8,8)
Beobachtendes Abwarten	57	68,6 (9,2)	56,1 / 43,9	66,5 (9,3)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; NA: nicht verfügbar; SD:				

Standardabweichung

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Aus der Studie **TG-MV-004** wurden 22 Patienten für die Nutzenbewertung eingeschlossen: die 13 Patienten, die in die Behandlungsgruppe mit einmaliger Injektion von 125 µg Ocriplasmin eingeteilt waren, sowie die 9 Patienten, die in die entsprechende Kontrollgruppe (beobachtendes Abwarten mit einmaliger Scheininjektion) randomisiert waren. 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 (BCVA) betrug in der Ocriplasmingruppe $59,4 \pm 9,90$ Buchstaben ETDRS und in der Kontrollgruppe $56,2 \pm 15,85$ Buchstaben ETDRS. Diese Studie wurde bereits im früheren Dossier dargestellt und im Beschluss berücksichtigt.

An der Studie **TG-MV-006** nahmen 326 Patienten teil. Davon wurden 219 Patienten in die Ocriplasmingruppe 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 Ocriplasmingruppe betrug $71,5 \pm 10,25$ Jahre und in der Kontrollgruppe $71,1 \pm 10,04$ Jahre. Bezüglich der mittleren bestkorrigierten Sehschärfe unterschieden sich die Patienten der Behandlungsarme in dieser Studie nicht beträchtlich voneinander. In der Ocriplasmingruppe wurde eine mittlere BCVA von $64,5 \pm 10,86$ Buchstaben ETDRS ermittelt, in der Kontrollgruppe betrug die mittlere BCVA $65,3 \pm 9,83$ Buchstaben ETDRS. Diese Studie wurde bereits im früheren Dossier dargestellt und im Beschluss berücksichtigt.

In die Studie **TG-MV-007** wurden 326 Patienten eingeschlossen, von denen 245 Patienten in die Ocriplasmingruppe sowie 81 Patienten in die Kontrollgruppe (beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo) randomisiert wurden. Das Alter der Patienten betrug im Mittel $72,0 \pm 8,54$ Jahre. Dieser Wert war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar: $72,6 \pm 7,56$ Jahre in der Ocriplasmingruppe und $70,2 \pm 10,85$ Jahre in der Kontrollgruppe (beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo). Bezüglich der mittleren bestkorrigierten Sehschärfe unterschieden sich die Patienten der Behandlungsarme in dieser Studie nicht voneinander. In der Ocriplasmingruppe wurde eine mittlere BCVA von $63,4 \pm 13,69$ Buchstaben ETDRS ermittelt, und in der Kontrollgruppe betrug die mittlere

BCVA $64,9 \pm 11,58$ Buchstaben ETDRS. Diese Studie wurde bereits im früheren Dossier dargestellt und im Beschluss berücksichtigt.

In die Studie **TG-MV-014** wurden 220 Patienten eingeschlossen: 146 Patienten wurden in die Ocriplasmingruppe sowie 74 Patienten in die Kontrollgruppe (beobachtendes Abwarten mit einmaliger Scheininjektion) randomisiert. Von diesen wurden insgesamt 218 Patienten im vollständigen Analyseset (Full Analysis Set/FAS) nach dem ITT-Prinzip analysiert. Jeweils ein Patient in den Behandlungsgruppen wurde randomisiert, zog sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurück und nahm an keiner Untersuchung nach der Randomisierung teil, daher wurden diese zwei Patienten aus der FAS ausgeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten in der Studie betrug $69,1 \pm 10,30$ Jahre. Die Studienarme waren diesbezüglich vergleichbar: Das Alter der Patienten in der Ocriplasmingruppe betrug im Mittel $69,4 \pm 9,99$ Jahre und in der Kontrollgruppe $68,5 \pm 10,94$ Jahre. Der Mittelwert der bestkorrigierten Sehschärfe betrug in der Ocriplasmingruppe $63,5 \pm 8,89$ Buchstaben ETDRS und in der Kontrollgruppe $62,4 \pm 11,05$ Buchstaben ETDRS. In dieser Studie betrug die Nachbeobachtungszeit 24 Monate. Es bestand die Möglichkeit zu einem Crossover frühestens nach 12 Monaten. Somit beeinflusst das mögliche Crossover die Auswertung für den Nachbeobachtungszeitpunkt 6 Monate nach Behandlung nicht.

In die Studie **J-12-075** wurden 172 Patienten eingeschlossen: 115 Patienten wurden in die Ocriplasmingruppe sowie 57 Patienten in die Kontrollgruppe (beobachtendes Abwarten mit einmaliger Scheininjektion) randomisiert. Das Alter der Patienten in der Ocriplasmingruppe betrug im Mittel $68,1 \pm 7,3$ Jahre und in der Kontrollgruppe $68,6 \pm 9,2$ Jahre. Der Mittelwert der bestkorrigierten Sehschärfe betrug in der Ocriplasmingruppe $65,4 \pm 8,8$ Buchstaben ETDRS und in der Kontrollgruppe $66,5 \pm 9,3$ Buchstaben ETDRS.

Zusammenfassung:

In der Gesamtschau sind die eingeschlossenen Studien vergleichbar, mit ähnlichen Patientenpopulationen bezüglich Alter (im Mittel jeweils um die 70 Jahre), Geschlechterverhältnis (weiblich > männlich außer im Kontrollarm der Studie TG-MV-004 mit aber lediglich $n = 9$ Patienten) sowie bestkorrigierter Sehschärfe zu Studienbeginn (um die 60 Buchstaben ETDRS). Die Patienten in der eingeschlossenen Phase-II-Studie TG-MV-004 hatten eine etwas geringere Ausgangs-Sehschärfe, sind aber insgesamt mit den anderen Studien vergleichbar.

Zur Gewährleistung der Verblindung und der regulatorischen Ergebnissicherheit musste in der Kontrollgruppe (beobachtendes Abwarten) eine einmalige Behandlung durchgeführt werden. Diese wurde entweder als Scheininjektion (TG-MV-004, TG-MV-014, J-12-075) oder als Placeboinjektion (TG-MV-006, -007, in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden [35, 41] vorgenommen. Diese Intervention geht über den Ansatz des reinen beobachtenden Abwartens hinaus, war jedoch für das Design der Studien als RCT unerlässlich.

Die Studienprotokolle der fünf Studien unterscheiden sich bezüglich der Endpunkterhebung nicht wesentlich, wobei aber ein Unterschied bezüglich der Nachbeobachtungszeit besteht: Die Nachbeobachtungszeit betrug 6 Monate/180 Tage in allen Studien außer TG-MV-014, aber bis zu 24 Monate in der Studie TG-MV-014.

Die **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext** wurde für die Studien TG-MV-004, -006 und -007 bereits in der früheren Bewertung bestätigt. Alle Studien wurden ausschließlich in Industrieländern (OECD-Mitgliedsländern) mit vergleichbarem Versorgungsstandard wie in Deutschland durchgeführt, die Studie TG-MV-007 hatte auch Studienzentren in Deutschland.

Die Studie TG-MV-014 wurde in den vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt, wobei der weit überwiegende Anteil von Patienten (> 80 %) kaukasisch war [43]. Von daher ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Für die Studie J-12-075 ist hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu berücksichtigen, dass die Studie ausschließlich in Japan durchgeführt wurde und die Studienpopulation demnach ausschließlich asiatisch war. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass beim hier betrachteten Krankheitsbild der vitreomakulären Traktion Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien bestehen [49, 50]. Trotzdem erfolgt die Betrachtung des Effekts der Studie J-12-075 in den Metaanalysen jeweils auch in Sensitivitätsanalysen.

Demnach können alle Studien als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TG-MV-004	ja	ja	ja	ja/nein*	ja	ja	niedrig
TG-MV-006	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TG-MV-007	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TG-MV-014	ja	ja	ja	ja/nein*	ja	ja	niedrig
J-12-075	ja	ja	ja	ja/nein*	ja	ja	niedrig

* Bedingt durch die Prozedur war der Operateur nicht verblindet. Der Operateur war jedoch nicht Endpunkterheber. Der Prüfarzt war für die gesamte Studiendauer verblindet.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Alle fünf Studien waren randomisiert, kontrolliert und doppelblind. Die Randomisierungssequenz wurde in allen fünf Studien adäquat erzeugt, jeweils zentralisiert, durch ein IVRS oder computergestützt (Studie J-12-075). Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war somit in allen fünf Studien gewährleistet. Nur im Notfall konnte die Verblindung vom behandelnden Arzt in einem fest vorab definierten und kontrollierten Prozess aufgehoben werden.

In allen fünf Studien wurden alle Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotential niedrig zu halten: Das Studiendesign war doppelblind, und die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte durch ein unabhängiges, verblindetes, zentrales Reading Center. Die Patienten und Endpunkterheber waren für die gesamte Studiendauer verblindet.

Zur Gewährleistung der Verblindung und der regulatorischen Ergebnissicherheit musste in der Kontrollgruppe (beobachtendes Abwarten) eine einmalige Behandlung durchgeführt werden. Diese wurde entweder in Form einer Scheininjektion (TG-MV-004, TG-MV-014, J-12-075) oder als Placeboinjektion (TG-MV-006, -007) vorgenommen. Bei der Durchführung einer Scheininjektion kann der Behandler nicht verblindet sein. Weil der Behandler aber nicht Endpunkterheber war, wurde das doppelblinde Prinzip der Studien insgesamt nicht verletzt. In den Studien TG-MV-006 und -007 wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden eine Injektion mit Placebo (Trägerflüssigkeit, d. h. Kochsalzlösung) durch einen verblindeten Behandler vorgenommen. In diesen Studien war somit durchgängig eine doppelte Verblindung gewährleistet. In der ersten Nutzenbewertung von Ocriplasmin wurde wegen der Placebo-Injektion vom G-BA ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt [4]. Ob durch die Placeboinjektion tatsächlich eine Verzerrung wahrscheinlich ist, konnte im Rahmen des aktuellen Dossiers erstmals durch Tests auf Heterogenität auf Endpunktebene geprüft werden. Hierbei wurde untersucht, ob sich die Studien mit Scheininjektion und Placeboinjektion

signifikant unterschieden. In keinem Endpunkt wurde ein Hinweis auf eine relevante Heterogenität zwischen den Studien festgestellt, so dass nicht von einem Einfluss der Placeboinjektion auf die Ergebnisse auszugehen ist. Damit ist gezeigt, dass das Verzerrungspotenzial auch für die beiden Studien TG-MV-006 und -007 durch die Placeboinjektion nicht erhöht ist.

Es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Punkte, die das Verzerrungspotential beeinflussen würden.

Daher wird für die Studien TG-MV-004, TG-MV-014 und J-12-075 von von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen, bei den Studien TG-MV-006 und -007 von einem hohen Verzerrungspotenzial.

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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Sehschärfe	Vitrektomie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI-VFQ-25)	Verträglichkeit*
TG-MV-004	ja	ja	ja	ja	ja
TG-MV-006	ja	ja	ja	ja	ja
TG-MV-007	ja	ja	ja	ja	ja
TG-MV-014	ja	ja	ja	ja	ja
J-12-075	ja	ja	ja	ja	ja
*Verträglichkeit beinhaltet alle UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten					

Grundsätzlich wurde das gesamte Analyseset (full analysis set, FAS) zur Umsetzung des ITT-Prinzips verwendet. Für die Analyse der UE wurde die Sicherheitspopulation 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“. In den Studien TG-MV-004, TG-MV-014 und J-12-075 waren Patienten mit einem Makulaloch $> 400 \mu\text{m}$ über die Ein-/Ausschlusskriterien der Studie ausgeschlossen. Daher entspricht in diesen Studien die Studienpopulation der Zulassungspopulation. Die Ein-/Ausschlusskriterien der Studien TG-MV-006 und -007 erlaubten hingegen auch Patienten mit Makulaloch $> 400 \mu\text{m}$ die Studienteilnahme. Insgesamt wiesen 10 der 326 Patienten in der Studie TG-MV-006 und 12 der 326 Patienten in der Studie TG-MV-007 ein Makulaloch $> 400 \mu\text{m}$ auf. Diese Patienten wurden jedoch in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da sie einen vernachlässigbaren Teil der jeweiligen Gesamt-Studienpopulation ausmachen. Somit entspricht die für die Nutzenbewertung herangezogene Population hinreichend genau der Zielpopulation gemäß Zulassung.

Abgrenzung der Patienten mit leichter bzw. schwerer Symptomatik

Um der Vorgabe des G-BA Rechnung zu tragen, dass für Ocriplasmin nur bei VMT-Patienten mit leichter Symptomatik „beobachtendes Abwarten“ die zVT ist, wurde zusätzlich zur Darstellung der Effekte der Krankheitsschwere in den Subgruppenanalysen auch jeweils die Datenbasis für Patienten mit einer Ausgangs-Sehschärfe ≥ 35 ETDRS-Buchstaben dargestellt. Diese Patienten gelten nach den international gültigen Kriterien der WHO zur Sehschärfe als nicht schwer sehbeeinträchtigt. Entsprechend ist hier beobachtendes Abwarten die zVT. Insgesamt lag der Anteil der Patienten mit einer Ausgangs-Sehschärfe < 35 ETDRS-Buchstaben über die fünf Studien hinweg bei 21 von 1064 Patienten (1,97 %, TG-MV-014: 3/218 (1,4 %); J-12-075: 0/172 (0 %); TG-MV-006: 1/326 (0,3 %); TG-MV-007: 15/326 (4,6 %); TG-MV-004: 2/22 (9,1 %)).

Um die Patienten weiter bezüglich des Schweregrads zu untersuchen, wurde zudem der NEI-VFQ-25 herangezogen. So ist ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Metamorphopsien und der Reduktion des NEI-VFQ-25 Summenscores beschrieben [51, 52]. Eine schwere Beeinträchtigung des Patienten wird durch den NEI-VFQ-25 Summenwert zu Baseline ≤ 60 abgebildet. Zwar existiert keine spezifische Schweregrad-Einteilung für den NEI-VFQ-25, auch nicht spezifisch für VMT. Ab einem Summenwert von ≤ 60 sind gemäß der Literatur für verschiedene Augenerkrankungen aber eine schwere Beeinträchtigung anzunehmen: bei Glaukom (Median ca 50 bei einem Auge mit Erblindung; [53]); bei Katarakt (MW 50 bei Low Vision und MW 65,5 bei nur milder Beeinträchtigung [54]), oder bei bilateraler schwerer Beeinträchtigung (krankheitsübergreifend, MW 50 [55]). Weitere Details siehe auch Modul 3. Um sowohl die Qualität des Seheindrucks als auch die Sehschärfe zu berücksichtigen, wurden auch die Kriterien NEI-VFQ-25 Summenwert und Ausgangssehschärfe kombiniert:

- Der Anteil der Patienten mit einem Ausgangssummenwert im NEI-VFQ-25 ≤ 60 lag über die fünf Studien hinweg bei 123 von 1064 Patienten (11,6 %, TG-MV-014: 26/218 (11,9 %); J-12-075: 10/172 (5,8 %); TG-MV-006: 35/326 (10,7 %); TG-MV-007: 49/326 (15,0 %); TG-MV-004: 2/22 (9,1 %)).

- In der Abfrage der Kombination der Kriterien in einer "oder"-Verknüpfung lag eine schwere Sehstörung über die fünf Studien hinweg bei 135 von 1064 Patienten (12,7 %, TG-MV-014: 29/218 (13,3 %); J-12-075: 10/172 (5,8 %); TG-MV-006: 36/326 (11,0 %); TG-MV-007: 56/326 (17,2 %); TG-MV-004: 4/22 (18,2 %)).

Damit lag der Anteil der Patienten mit einer schweren Sehstörung zu Baseline in allen Szenarien bei unter 20 % in allen Studien einzeln als auch in der Gesamtheit der fünf Studien, so dass die Gesamtpopulationen der fünf Studien für die Herleitung des Zusatznutzens für die Patientengruppe mit „leichter Symptomatik“ verwendet werden konnten.

Die Anwendbarkeit der RCTs mit Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten für die Patientengruppe mit „leichter Symptomatik“ ergibt sich auch daraus, dass Patienten, die zum Zeitpunkt des Einschlusses eine Therapie mittels pars-plana Vitrektomie benötigen (zVT in der Gruppe mit „schwerer Symptomatik“) nicht in diese Studien mit Ocriplasmin oder beobachtendem Abwarten eingeschlossen werden konnten.

4.3.1.3.1 Endpunkt – 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 sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen 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). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Mortalität“

Studie	Operationalisierung
TG-MV-004	<ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (fatal adverse events) Datenbasis: Sicherheits-Set
TG-MV-006	<ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (fatal adverse events) Datenbasis: Sicherheits-Set
TG-MV-007	<ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (fatal adverse events) Datenbasis: Sicherheits-Set
TG-MV-014	<ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (fatal adverse events) Datenbasis: Sicherheits-Set
J-12-075	<ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (fatal adverse events) Datenbasis: Sicherheits-Set

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TG-MV-004	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
TG-MV-006	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
TG-MV-007	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
TG-MV-014	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
J-12-075	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen fünf Studien waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Die Überwachung und Erfassung unerwünschter Ereignisse (UE) erfolgte in der Studie gemäß Good Clinical Practice (GCP)-Standards, dies gilt auch für UE mit Todesfolge. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt, indem alle Patienten ausgewertet wurden, die eine Behandlung erhielten (Sicherheits-Set). Die statistische Auswertung erfolgte wie geplant und präspezifiziert. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig, da ein *a priori* definierter statistischer Analyseplan vorlag. Es gibt keine Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte, außer, dass in den Studien TG-MV-006 und -007 in der Kontrollgruppe eine Placebo-Injektion verabreicht wurde. Hier wurde im G-BA-Beschluss von 2013 ein hohes Verzerrungspotenzial gesehen [4]. Ob durch die Placeboinjektion tatsächlich eine Verzerrung wahrscheinlich ist, wurde durch Tests auf Heterogenität auf Endpunktebene geprüft. Hierbei wurde untersucht, ob sich die Studien mit Scheininjektion und Placeboinjektion signifikant unterscheiden. Es wurde kein Hinweis auf eine relevante Heterogenität zwischen den Studien festgestellt, so dass nicht von einem Einfluss der Placeboinjektion auf die Ergebnisse auszugehen ist. Damit ist gezeigt, dass das Verzerrungspotenzial auch für die beiden Studien TG-MV-006 und -007 durch die Placeboinjektion nicht erhöht ist.

Damit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt für die Studien TG-MV-004, TG-MV-014, J-12-075, TG-MV-006 und -007 als niedrig zu bewerten.

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

Die Mortalität wurde im Rahmen der Studien als „unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führten“ ermittelt. Diese Daten sind mit den anderen Sicherheitsendpunkten unter „Verträglichkeit“ dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5.1).

Das eventuelle vereinzelte Auftreten von Todesfällen im hier betrachteten Anwendungsgebiet kann als zufällig erachtet werden, denn die Erkrankung und die Intervention sind auf das Auge beschränkt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Mortalität wurde im Rahmen der Studien als „unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führten“ ermittelt. Diese Meta-Analysen für diese Daten sind mit den anderen Sicherheitsendpunkten unter „Verträglichkeit“ dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

Das eventuelle vereinzelte Auftreten von Todesfällen im hier betrachteten Anwendungsgebiet kann als zufällig erachtet werden, denn die Erkrankung und die Intervention sind auf das Auge beschränkt.

Die **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext** wurde für die Studien TG-MV-004, -006 und -007 bereits in der früheren Bewertung bestätigt. Alle Studien wurden ausschließlich in Industrieländern (OECD-Mitgliedsländern) mit vergleichbarem Versorgungsstandard wie in Deutschland durchgeführt, die Studie TG-MV-007 hatte auch Studienzentren in Deutschland.

Die Studie TG-MV-014 wurde in den vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt, wobei der weit überwiegende Anteil von Patienten (>80 %) kaukasisch war [43]. Von daher ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Für die Studie J-12-075 ist hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu berücksichtigen, dass die Studie ausschließlich in Japan durchgeführt wurde und die Studienpopulation demnach ausschließlich asiatisch war. Es ist jedoch nicht zu

erwarten, dass beim hier betrachteten Krankheitsbild der vitreomakulären Traktion Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien bestehen [49, 50]. Trotzdem erfolgt die Betrachtung des Effekts der Studie J-12-075 in den Metaanalysen jeweils auch in Sensitivitätsanalysen.

Somit kann davon ausgegangen werden, dass die dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Sehschärfe – RCT

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Sehschärfe“

Studie	Operationalisierung
TG-MV-004	<ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben) nach 6 Monaten (180 Tagen) • Ergänzende Analyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben) nach 6 Monaten (180 Tagen) ○ Veränderung der BCVA im Zeitverlauf • Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF). Datenbasis: Gesamtes Analyseset (FAS).
TG-MV-006	<ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben) nach 6 Monaten (180 Tagen) • Ergänzende Analyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben) nach 6 Monaten (180 Tagen) ○ Veränderung der BCVA im Zeitverlauf • Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF). Datenbasis: Gesamtes Analyseset (FAS).
TG-MV-007	<ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben) nach 6 Monaten (180 Tagen) • Ergänzende Analyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben) nach 6 Monaten (180 Tagen) ○ Veränderung der BCVA im Zeitverlauf • Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF). Datenbasis: Gesamtes Analyseset (FAS).
TG-MV-014	<ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben) nach 6 Monaten (180 Tagen) ○ Anteil der Patienten mit Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben) nach 24 Monaten (720 Tagen) • Ergänzende Analyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben) nach 12 Monaten (360 Tagen) ○ Anteil der Patienten mit Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben) nach 6 Monaten (180 Tagen) ○ Anteil der Patienten mit Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben) nach 12 Monaten (360 Tagen) ○ Anteil der Patienten mit Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben) nach 24 Monaten (720 Tagen) ○ Veränderung der BCVA im Zeitverlauf • Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF). Datenbasis: Gesamtes Analyseset (FAS).
J-12-075	<ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben) nach 6 Monaten (180 Tagen) • Ergänzende Analyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben) nach 6 Monaten (180 Tagen) ○ Veränderung der BCVA im Zeitverlauf • Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF). Datenbasis: Gesamtes Analyseset (FAS).

BCVA: best-corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe); FAS: full analysis set (Gesamtes Analyseset); LOCF: Last observation carried forward

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sehschärfe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TG-MV-004	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
TG-MV-006	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
TG-MV-007	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
TG-MV-014	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
J-12-075	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen fünf Studien waren die Endpunkterheber zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Selbst im Falle einer unzureichenden Verblindung des Endpunkterhebers wäre das Verzerrungsrisiko des Ergebnisses gering, da die Erhebung der Sehschärfe mit der ETDRS-Tafel fest vorgegeben und standardisiert ist. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten ausgewertet wurden (Gesamtes Analyseset/FAS). Fehlende Werte wurden gemäß der LOCF-Methode (last observation carried forward) ersetzt. Die statistische Auswertung erfolgte wie geplant und präspezifiziert. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig, da ein *a priori* definierter statistischer Analyseplan vorlag. Es gibt keine Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte, außer, dass in den Studien TG-MV-006 und -007 in der Kontrollgruppe eine Placebo-Injektion verabreicht wurde. Hier wurde im G-BA-Beschluss von 2013 ein hohes Verzerrungspotenzial gesehen [4]. Ob durch die Placeboinjektion tatsächlich eine Verzerrung wahrscheinlich ist, wurde durch Tests auf Heterogenität auf Endpunktebene geprüft. Hierbei wurde untersucht, ob sich die Studien mit Scheininjektion und Placeboinjektion signifikant unterscheiden. Es wurde kein Hinweis auf eine relevante Heterogenität zwischen den Studien festgestellt, so dass nicht von einem

Einfluss der Placeboinjektion auf die Ergebnisse auszugehen ist. Damit ist gezeigt, dass das Verzerrungspotenzial auch für die beiden Studien TG-MV-006 und -007 durch die Placeboinjektion nicht erhöht ist.

Damit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt für die Studien TG-MV-004, TG-MV-014, J-12-075, TG-MV-006 und -007 als niedrig zu bewerten.

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

4.3.1.3.1.2.1 Hauptanalyse

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen)“, Hauptanalyse zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten

Studie	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Pat. mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Pat. mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben) Verbesserung, Monat 6											
TG-MV-004 ^a	13	6 (46,15)	0 (0)	9	3 (33,33)	0 (0)	1,67 [0,22; 15,12]	1,38 [0,46; 4,14]	0,72 [0,24; 2,16]	-0,13 [-0,54; 0,28]	0,5569
TG-MV-006 ^b	219	66 (30,14)	19 (8,68)	107	18 (16,82)	8 (7,48)	2,08 [1,13; 3,98]	1,76 [1,10; 2,81]	0,57 [0,36; 0,91]	-0,13 [-0,22; -0,04]	0,0124
TG-MV-007 ^a	245	64 (26,12)	0 (0)	81	14 (17,28)	0 (0)	1,69 [0,87; 3,49]	1,51 [0,90; 2,54]	0,66 [0,39; 1,11]	-0,09 [-0,19; 0,01]	0,1066
J-12-075 ^c	115	52 (45,22)	0 (0)	57	13 (22,81)	0 (0)	3,15 [1,39; 7,56]	1,82 [1,11; 3,00]	0,55 [0,33; 0,90]	-0,23 [-0,36; -0,11]	0,0028
TG-MV-014 ^c	144	52 (36,11)	9 (6,25)	73	21 (28,77)	8 (10,96)	1,39 [0,73; 2,72]	1,26 [0,82; 1,92]	0,80 [0,52; 1,21]	-0,07 [-0,20; 0,06]	0,2822
a: Analyse ohne Strata b: Analyse stratifiziert nach dem Randomisierungsverhältnis c: Analyse stratifiziert nach Makulaloch bei Baseline											
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests											
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.											

Zur Verbesserung der Sehschärfe (BCVA) um ≥ 2 Zeilen zum Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung liegen aus allen fünf Studien Daten vor. In der Auswertung (Tabelle 4-18) zeigt

sich in jeder der fünf Studien ein Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten – der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um mindestens zwei Zeilen war in jeder der fünf Studien nach Ocriplasmin-Behandlung höher als mit beobachtendem Abwarten. Der Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin war in den Studien TG-MV-006 und J-12-075 statistisch signifikant mit einem RRR von 0,57 (95%-KI: [0,36; 0,91], $p = 0,0124$) bzw. 0,55 (95%-KI: [0,33; 0,90], $p = 0,0028$). In den anderen drei Studien ergab sich ein numerischer, aber nicht signifikanter Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin. Die Metaanalyse der Studien findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen)“, Hauptanalyse zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten

Studie	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Pat. mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Pat. mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben) Verbesserung, Monat 24											
TG-MV-014	144	73 (50,69)	40 (27,78)	73	29 (39,73)	30 (41,1)	1,60 [0,86; 3,00]	1,24 [0,91; 1,71]	0,80 [0,59; 1,10]	-0,11 [-0,25; 0,02]	0,1141
Analyse stratifiziert nach Makulaloch bei Baseline											
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests											
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.											

Zum Zeitpunkt 24 Monate nach Behandlung liegen für den Endpunkt „Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen)“ Daten aus der Studie TG-MV-014 vor. In der Auswertung (Tabelle 4-19) zeigt sich ein numerischer, aber nicht signifikanter Vorteil für Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten mit einem RRR von 0,80 (95%-KI: [0,59; 1,10], $p = 0,1141$). Dies ist vergleichbar mit dem entsprechenden Wert in dieser Studie zum Zeitpunkt 6 Monate (siehe Tabelle 4-18) und bestätigt damit den Vorteil von Ocriplasmin in der Langzeitbeobachtung über 24 Monate.

4.3.1.3.1.2.2 Supportive Analysen

4.3.1.3.1.2.2.1 Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen), weitere Zeitpunkte

In der Studie TG-MV-014 wurde zudem der Endpunkt „Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen)“ auch zum Zeitpunkt 12 Monate erhoben. Die Auswertung wird als ergänzende Analyse in Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen, Tabelle 4-20 gezeigt.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen)“, ergänzende Analyse zum Zeitpunkt 12 Monate aus Studie TG-MV-014, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten

Studie	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
Sehschärfe ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben) Verbesserung, Monat 12											
TG-MV-014	144	64 (44,44)	26 (18,06)	73	24 (32,88)	18 (24,66)	1,64 [0,88; 3,12]	1,35 [0,93; 1,97]	0,74 [0,51; 1,07]	-0,12 [-0,25; 0,02]	0,0982
d: Analyse stratifiziert nach Makulaloch bei Baseline											
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests											
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.											

Dabei ergab sich – vergleichbar zur Hauptanalyse – ein numerischer Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin mit einem RRR von 0,74 (95%-KI: [0,51; 1,07], p = 0,0982).

4.3.1.3.1.2.2.2 Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 3 Zeilen)

Die Verbesserung der Sehschärfe wurde in den Studien nicht nur als Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen bestimmt, sondern auch als Verbesserung um ≥ 3 Zeilen. Die entsprechenden Analysen werden im Folgenden in Ergänzung zur Hauptanalyse dargestellt.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehschärfe“, ergänzende Analyse: Verbesserung der BCVA um ≥ 3 Zeilen zu den Zeitpunkten 6, 12 und 24 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten.

Stu- die	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Impu- tierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Impu- tierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
Sehschärfe \geq 3 Zeilen (15 Buchstaben) Verbesserung, Monat 6											
TG- MV- 004 ^a	13	4 (30,77)	0 (0)	9	2 (22,22)	0 (0)	1,53 [0,16; 21,57]	1,38 [0,32; 6,02]	0,72 [0,17; 3,14]	-0,09 [-0,46; 0,28]	0,6655
TG- MV- 006 ^b	219	28 (12,79)	19 (8,68)	107	9 (8,41)	8 (7,48)	1,60 [0,70; 4,02]	1,53 [0,75; 3,13]	0,65 [0,32; 1,34]	-0,04 [-0,11; 0,03]	0,2395
TG- MV- 007 ^a	245	29 (11,84)	0 (0)	81	3 (3,7)	0 (0)	3,48 [1,03; 18,35]	3,20 [1,00; 10,21]	0,31 [0,10; 1,00]	-0,08 [-0,14; - 0,02]	0,0332
J-12- 075 ^c	115	27 (23,48)	0 (0)	57	7 (12,28)	0 (0)	2,26 [0,85; 6,78]	1,86 [0,88; 3,93]	0,54 [0,25; 1,14]	-0,10 [-0,20; - 0,00]	0,0775
TG- MV- 014 ^c	144	27 (18,75)	9 (6,25)	73	10 (13,7)	8 (10,96)	1,45 [0,63; 3,59]	1,36 [0,70; 2,66]	0,73 [0,38; 1,43]	-0,05 [-0,16; 0,05]	0,3481
Sehschärfe \geq 3 Zeilen (15 Buchstaben) Verbesserung, Monat 12											
TG- MV- 014 ^c	144	35 (24,31)	26 (18,06)	73	15 (20,55)	18 (24,66)	1,26 [0,60; 2,72]	1,18 [0,70; 2,00]	0,85 [0,50; 1,43]	-0,04 [-0,15; 0,07]	0,5160
Sehschärfe \geq 3 Zeilen (15 Buchstaben) Verbesserung, Monat 24											
TG- MV- 014 ^c	144	42 (29,17)	40 (27,78)	73	20 (27,4)	30 (41,1)	1,11 [0,56; 2,26]	0,99 [0,65; 1,53]	1,01 [0,65; 1,55]	-0,05 [-0,17; 0,07]	0,7518
a: Analyse ohne Strata b: Analyse stratifiziert nach Randomisierungsverhältnis c: Analyse stratifiziert nach Makulaloch bei Baseline											
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests											
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.											

Die Ergebnisse dieser Analyse (Tabelle 4-21) zeigen, dass auch bei Auswertung des Endpunktes „Sehschärfe“ anhand einer Verbesserung der BCVA um mindestens 3 Zeilen zumeist numerische Vorteile zu Gunsten von Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten bestanden. Zum Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung war dieser Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin in jeder der fünf Studien vorhanden, mit statistischer Signifikanz in der Studie TG-MV-007 (RRR = 0,31; 95%-KI: [0,10; 1,00], p = 0,0032). Dies bestätigt die Ergebnisse zu Gunsten von Ocriplasmin, die in der Hauptanalyse für den Endpunkt „Sehschärfe“ (BCVA-Verbesserung um \geq 2 Zeilen) dargestellt sind.

Aus der Studie TG-MV-014 liegen neben den Werten zum Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung auch die Werte zu den Zeitpunkten 12 und 24 Monate vor (Tabelle 4-21). Zum Zeitpunkt 24 Monate nach Behandlung bestand kein Unterschied zwischen der Ocriplasmin- und der Kontrollgruppe (RRR = 1,01; 95%-KI: [0,65; 1,55]; $p = 0,75$), zu den Zeitpunkten 6 und 12 Monate ergab sich ein numerischer Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin (RRR = 0,73; 95%-KI: [0,38; 1,43], $p = 0,35$ bzw. RRR = 0,85; 95%-KI: [0,50; 1,43], $p = 0,52$) Damit unterstützt auch hier das Ergebnis die Hauptanalyse für den Endpunkt „Sehschärfe“.

4.3.1.3.1.2.2.3 Veränderung der BCVA im Zeitverlauf

Zudem wird ergänzend zur Hauptanalyse die Veränderung der Sehschärfe über die Zeit für jede der fünf Studien dargestellt (Abbildung 2–Abbildung 6).

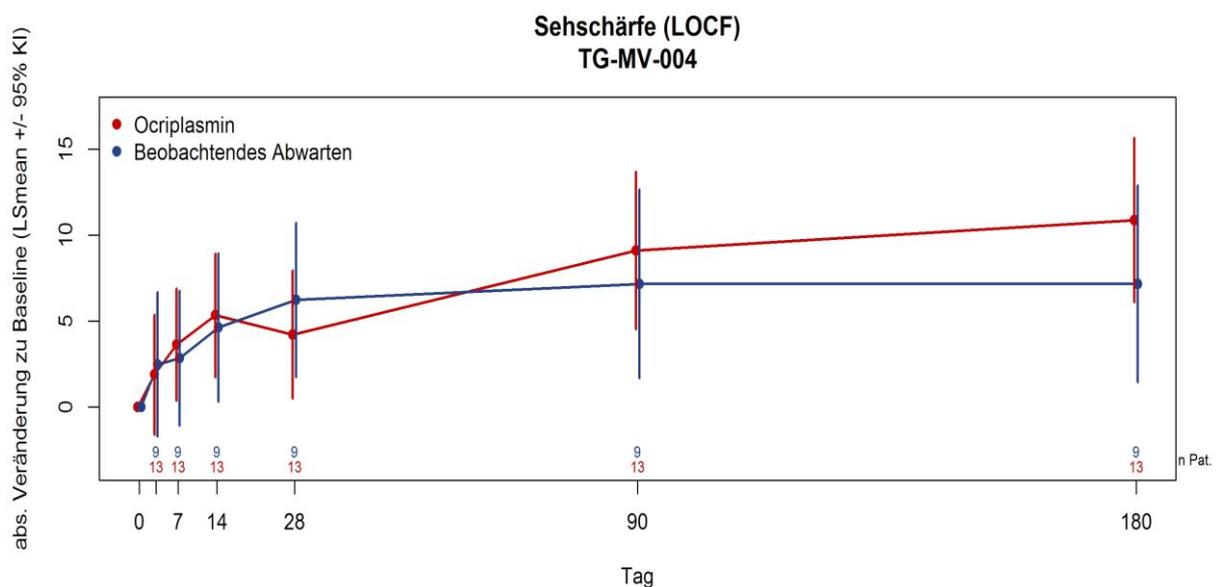


Abbildung 2: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „Sehschärfe“ aus Studie TG-MV-004 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

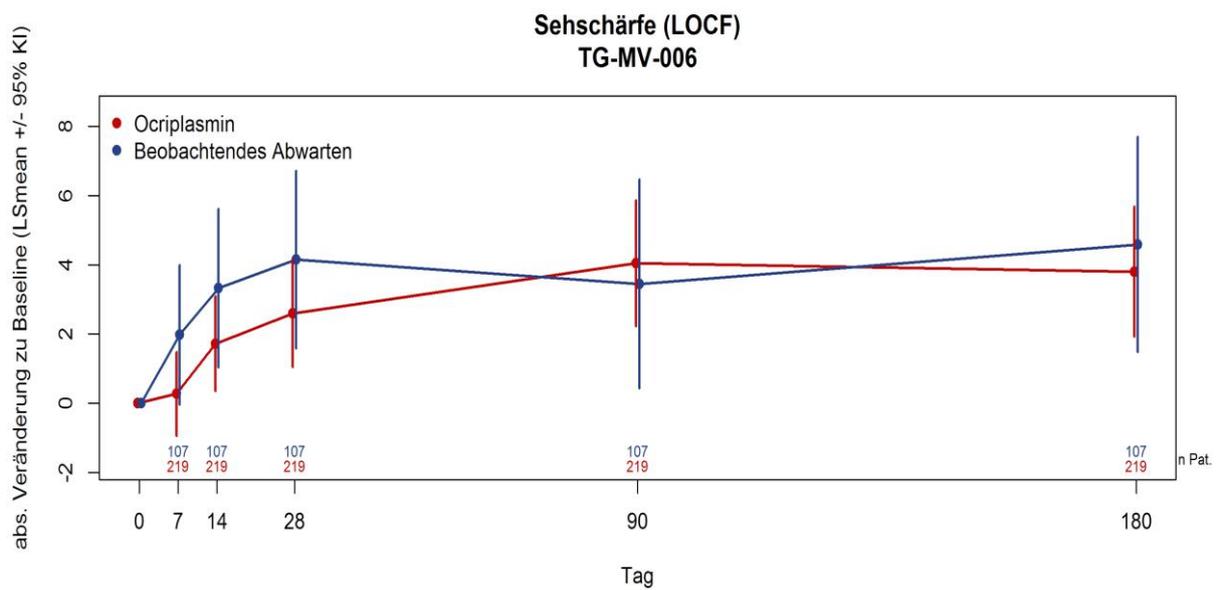


Abbildung 3: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „Sehschärfe“ aus Studie TG-MV-006 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

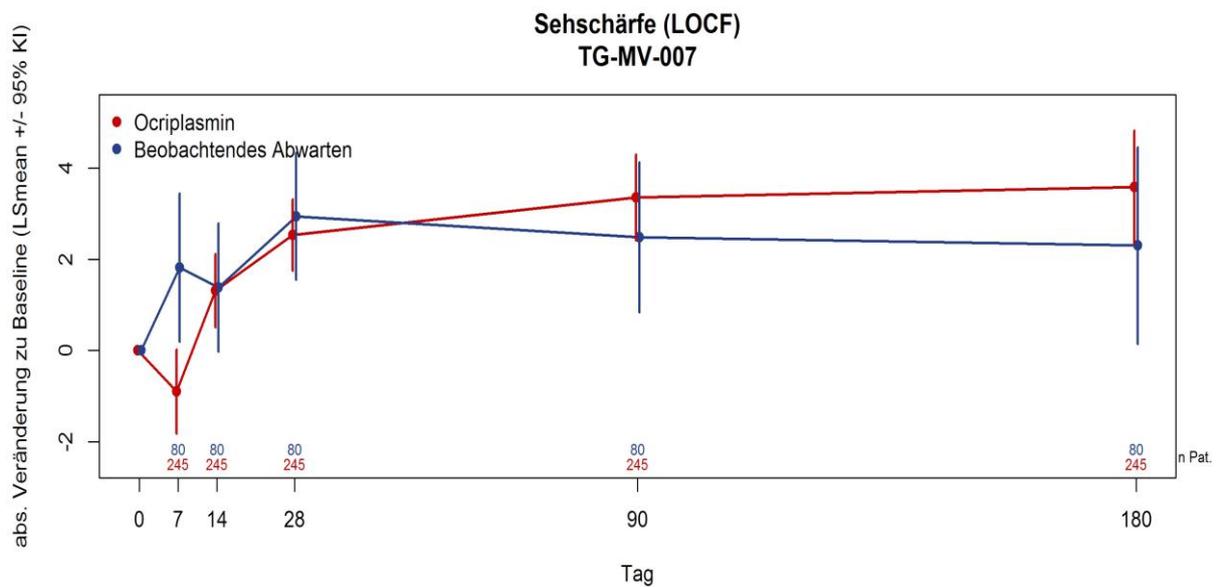


Abbildung 4: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „Sehschärfe“ aus Studie TG-MV-007 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

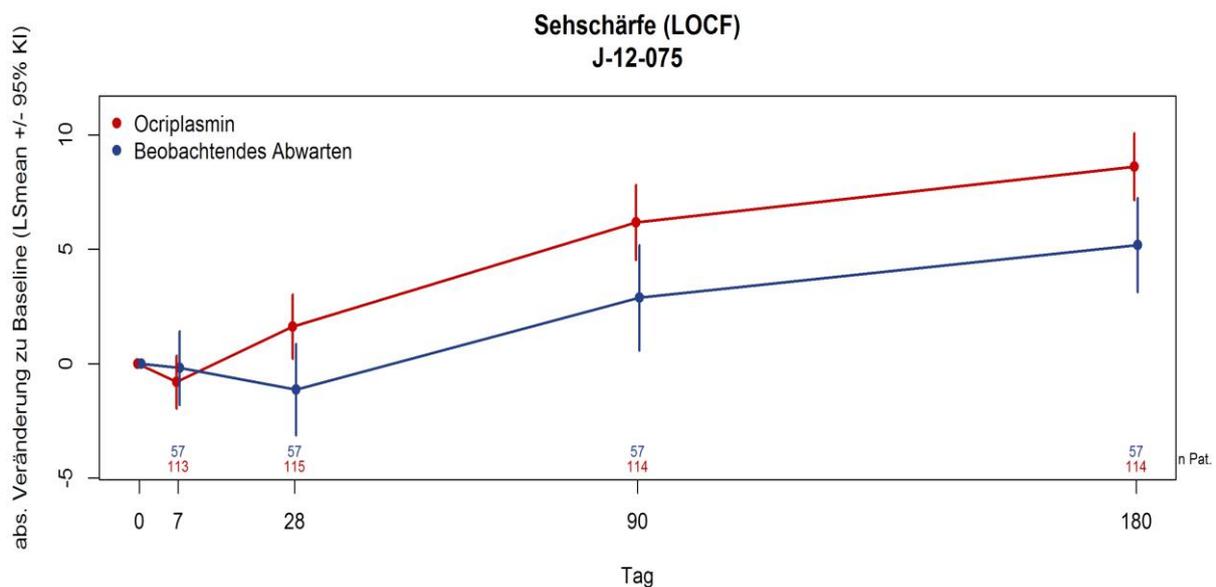


Abbildung 5: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „Sehschärfe“ aus Studie J-12-075 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

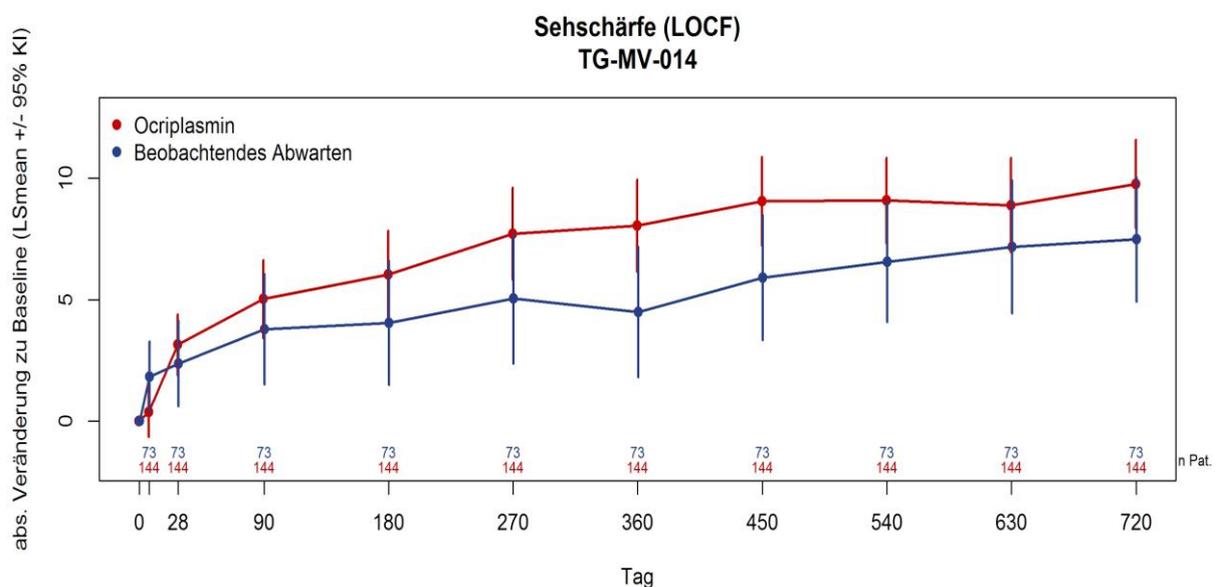


Abbildung 6: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „Sehschärfe“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Diese Darstellungen zeigen, dass sich in jeder der Studien nach Ocriplasmin-Behandlung die Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline) im Verlauf der Zeit kontinuierlich verbesserte, im Allgemeinen unter Ausbildung eines Plateaus (rote Kurven). Lediglich in zwei Studien (TG-MV-007 und J-12-075) lag die mittlere Sehschärfe kurz nach Behandlung

(7 Tage) knapp unter dem Ausgangswert (Baseline), zum darauffolgenden und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten aber über dem Ausgangswert, mit Verbesserung im Verlauf der Zeit. In den anderen drei Studien lag die Sehschärfe zu allen Zeitpunkten nach Ocriplasmin-Behandlung über dem Ausgangswert, in der Studie TG-MV-014 (Abbildung 6) über zwei Jahre hinweg. Dies illustriert die nachhaltige Verbesserung der Sehschärfe nach Ocriplasmin-Behandlung. Auch bei beobachtendem Abwarten ergab sich im Mittel eine Verbesserung der Sehschärfe im jeweiligen Nachbeobachtungszeitraum (blaue Kurven), die aber im Allgemeinen nicht so stark ausgeprägt war wie nach Ocriplasmin-Behandlung (rote Kurven). Auch die Darstellung des Zeitverlaufs der Sehschärfe bestätigt somit den Vorteil von Ocriplasmin.

4.3.1.3.1.2.2.4 Lösung der vitreomakulären Traktion (VMT) zu Tag 28

Primärer Endpunkt in den fünf Studien war die Lösung der VMT (= nicht-chirurgische Lösung der vitreomakulären Adhäsion) zum Zeitpunkt 28 Tage nach Behandlung, wobei eine Vitrektomie nach Behandlung als Misserfolg gezählt wurde. Die Lösung der VMT stellt das primäre Therapieziel der Behandlung mit Ocriplasmin dar, da dies zu einer Verbesserung der Sehschärfe. Die Studienergebnisse zum primären Endpunkt „Lösung der VMT“ werden im Folgenden ergänzend zu den Analysen des Endpunkts „Sehschärfe“ dargestellt.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Lösung der VMT“ zu Tag 28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Studie	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
Lösung der VMT (ohne Defekt, Vitrektomie ist Misserfolg), Tag 28											
TG-MV-004 ^a	13	6 (46,15)	0 (0)	9	0 (0)	0 (0)	NA [NA; NA]	9,29 [0,59; 146,65]	0,11 [0,01; 1,70]	-0,46 [-0,73; -0,19]	0,0195
TG-MV-006 ^b	219	61 (27,85)	7 (3,2)	107	14 (13,08)	3 (2,8)	2,52 [1,30; 5,17]	2,11 [1,24; 3,60]	0,47 [0,28; 0,81]	-0,15 [-0,23; -0,06]	0,0035
TG-MV-007 ^a	245	62 (25,31)	8 (3,27)	81	5 (6,17)	3 (3,7)	5,13 [1,97; 17,00]	4,10 [1,71; 9,84]	0,24 [0,10; 0,59]	-0,19 [-0,27; -0,12]	0,0002
J-12-075 ^c	115	60 (52,17)	0 (0)	57	1 (1,75)	0 (0)	83,99 [12,52; 3650,16]	29,34 [4,19; 205,63]	0,03 [0,00; 0,24]	-0,50 [-0,60; -0,41] ^a	<,0001
TG-MV-014 ^c	145	62 (42,76)	2 (1,38)	73	5 (6,85)	2 (2,74)	10,39 [3,88; 35,21]	6,23 [2,62; 14,79]	0,16 [0,07; 0,38]	-0,35 [-0,45; -0,26]	<,0001
a: Analyse ohne Strata b: Analyse stratifiziert nach Randomisierungsverhältnis c: Analyse stratifiziert nach Makulaloch bei Baseline											
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests NA = nicht berechenbar											
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.											

Die Auswertung (Tabelle 4-22) zeigt für alle fünf Studien ein statistisch hochsignifikanter Vorteil für Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten hinsichtlich der VMT-Lösung zu Tag 28, mit einem RRR zwischen 0,03 (95%-KI: [0,00; 0,24], $p < 0,0001$; Studie J-12-075) und 0,47 (95%-KI: [0,28; 0,81], $p = 0,0035$; Studie TG-MV-006). Damit wurde in jeder der Studien der primäre Wirksamkeitsendpunkt erreicht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.3.1.2.3 Meta-Analyse: Hauptanalyse

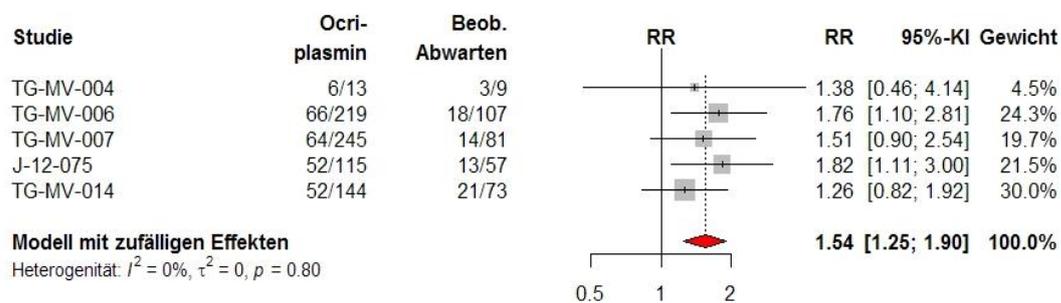


Abbildung 7: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

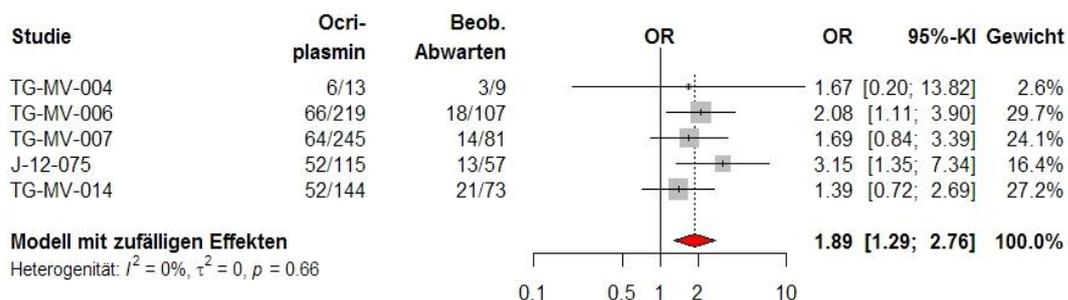


Abbildung 8: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Für den Endpunkt „Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen)“ wurde zum Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung eine Meta-Analyse der fünf Studien durchgeführt. Dabei wurde ein relatives Risiko (RR) von 1,54 (95%-KI: [1,25; 1,90]) sowie eine Odds Ratio (OR) von 1,89 (95%-KI: [1,29; 2,76]) zu Gunsten von Ocriplasmin ermittelt (Abbildung 7 und Abbildung 8). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Die Meta-Analyse für den Endpunkt „Sehschärfe“ ergibt damit einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

Zum Zeitpunkt 24 Monate nach Behandlung kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden, weil hierfür nur Daten aus einer Studie (TG-MV-014) vorliegen.

4.3.1.3.1.2.4 Meta-Analysen: Supportive Analysen

4.3.1.3.1.2.4.1 Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 3 Zeilen)

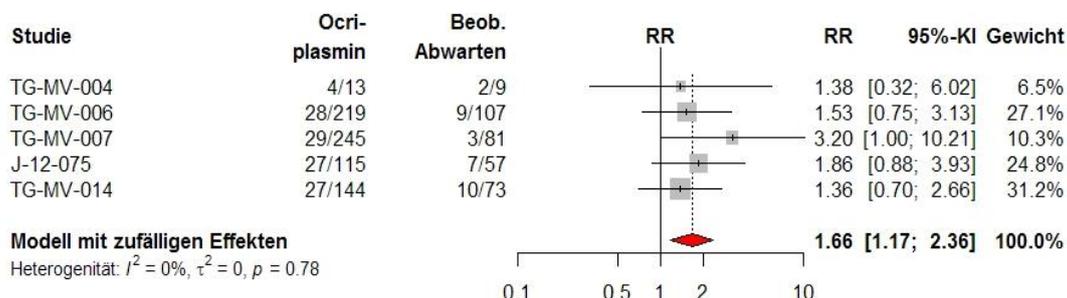


Abbildung 9: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 3 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

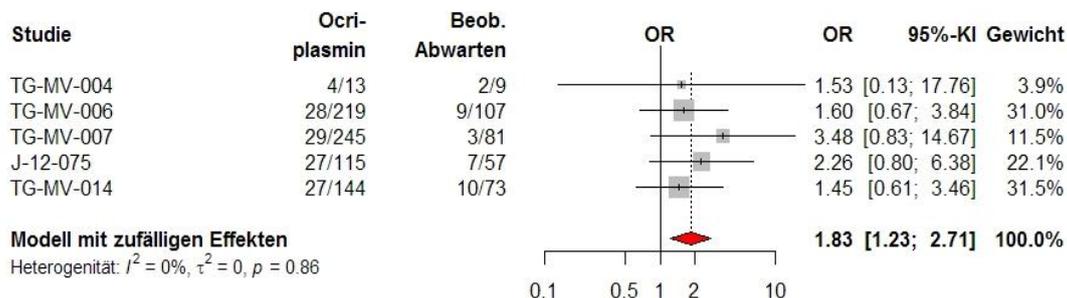


Abbildung 10: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 3 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

In Ergänzung zum Endpunkt „Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen)“ wurde auch für den Endpunkt „Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 3 Zeilen)“ zum Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung eine Meta-Analyse der fünf Studien durchgeführt. Dabei wurde ein relatives Risiko (RR) von 1,66 (95%-KI: [1,17; 2,36]) sowie eine Odds Ratio (OR) von 1,83 (95%-KI: [1,23; 2,71]) zu Gunsten von Ocriplasmin ermittelt. Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Die Meta-Analyse für den Endpunkt „Sehschärfe“ ergibt damit auch bei Betrachtung einer Veränderung der BCVA um mindestens drei Zeilen einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin, mit nahezu identischen Werten wie bei Betrachtung einer Veränderung der BCVA um mindestens zwei Zeilen. Dies belegt die Konsistenz des Vorteils für Ocriplasmin bezüglich der Sehschärfe.

Zum Zeitpunkt 24 Monate nach Behandlung kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden, weil hierfür nur Daten aus einer Studie (TG-MV-014) vorliegen.

4.3.1.3.1.2.4.2 Lösung der VMT zu Tag 28

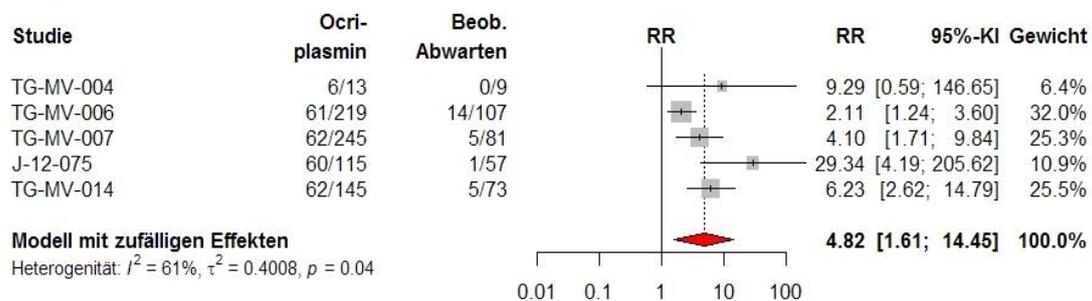


Abbildung 11: Meta-Analyse für „Lösung der VMT“ zum Zeitpunkt 28 Tage, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten.

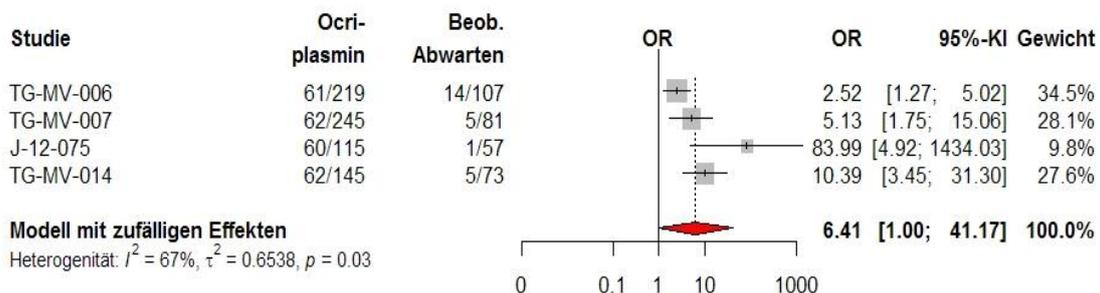


Abbildung 12: Meta-Analyse für „Lösung der VMT“ zum Zeitpunkt 28 Tage, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten.

Primärer Endpunkt in den fünf Studien war die Lösung der VMT (= nicht-chirurgische Lösung der vitreomakulären Adhäsion) zum Zeitpunkt 28 Tage nach Behandlung. Ergänzend zur Meta-Analyse des Endpunkts „Sehschärfe“ wird eine Meta-Analyse zum primären Endpunkt „Lösung der VMT“ dargestellt. Hierbei wurden die Daten zur Lösung der VMT ohne Makuladefekt herangezogen, wobei Vitrektomie als Misserfolg gewertet wurde.

Die Meta-Analyse der fünf Studien zum Endpunkt „Lösung der VMT“ ergibt ein relatives Risiko (RR) von 4,82 (95%-KI: [1,61; 14,45] sowie eine Odds Ratio (OR) von 6,41 (95%-KI: [1,00; 41,17]) zu Gunsten von Ocriplasmin. Die Untersuchung der Heterogenität mittels des I^2 -Maßes weist auf substanzielle Heterogenität hin ($I^2 = 61-67\%$, $p < 0,05$). Pro Studie ergibt sich ein signifikanter Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin, wobei die Effektstärke variiert. Wegen der Heterogenität und der kurzen Beobachtungsdauer von 28 Tagen werden die Ergebnisse nicht weiter interpretiert.

4.3.1.3.1.2.5 Sensitivitätsanalysen

Die Studie J-12-075 wurde ausschließlich in Japan durchgeführt, demnach war die Studienpopulation rein asiatisch. Um dieser möglichen Einschränkung Rechnung zu tragen, wurde im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse eine Meta-Analyse analog zur Hauptanalyse des Endpunktes „Sehschärfe“ vorgenommen, wobei die Studie J-12-075 nicht berücksichtigt wurde.

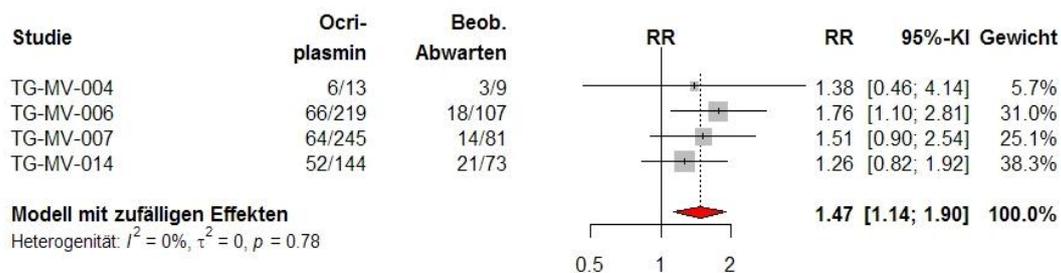


Abbildung 13: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

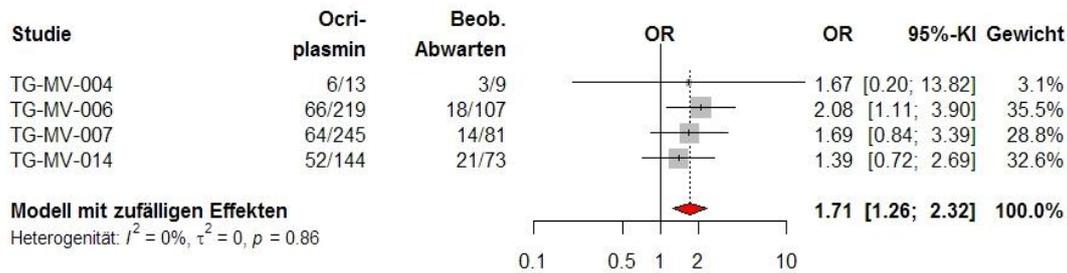


Abbildung 14: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse der vier Studien TG-MV-004, -006, -007 und -014 für den Endpunkt „Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen)“ zum Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung liefert ein relatives Risiko (RR) von 1,47 (95%-KI: [1,14; 1,90]) sowie eine Odds Ratio (OR) von 1,71 (95%-KI: [1,26; 2,32]) zu Gunsten von Ocriclasmin. Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten, die in der Hauptanalyse (inkl. J-12-075) ermittelt wurden. Dies zeigt die Konsistenz der Ergebnisse im Hinblick auf den Endpunkt „Sehschärfe“ und bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Ocriclasmin.

4.3.1.3.1.2.6 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Studien TG-MV-004, -006 und -007 bereits in der früheren Bewertung bestätigt. Alle Studien wurden ausschließlich in Industrieländern (OECD-Mitgliedsländern) mit vergleichbarem Versorgungsstandard wie in Deutschland durchgeführt, die Studie TG-MV-007 hatte auch Studienzentren in Deutschland.

Die Studie TG-MV-014 wurde in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt, wobei der weit überwiegende Anteil von Patienten (>80 %) kaukasisch war [43]. Von daher ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Für die Studie J-12-075 ist hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu berücksichtigen, dass die Studie ausschließlich in Japan durchgeführt wurde und die Studienpopulation demnach ausschließlich asiatisch war. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass beim hier betrachteten Krankheitsbild der vitreomakulären Traktion Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien bestehen [49, 50]. Trotzdem erfolgt die

Betrachtung des Effekts der Studie J-12-075 in den Metaanalysen jeweils auch in Sensitivitätsanalysen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Vitrektomie – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Vitrektomie“

Studie	Operationalisierung
TG-MV-004	<ul style="list-style-type: none"> Anteil (%) der Patienten, die im Zeitraum bis 6 Monate nach Behandlung eine Pars-plana-Vitrektomie erhielten. <p>Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF). Datenbasis: Gesamtes Analyseset (FAS).</p>
TG-MV-006	<ul style="list-style-type: none"> Anteil (%) der Patienten, die im Zeitraum bis 6 Monate nach Behandlung eine Pars-plana-Vitrektomie erhielten. <p>Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF). Datenbasis: Gesamtes Analyseset (FAS).</p>
TG-MV-007	<ul style="list-style-type: none"> Anteil (%) der Patienten, die im Zeitraum bis 6 Monate nach Behandlung eine Pars-plana-Vitrektomie erhielten. <p>Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF). Datenbasis: Gesamtes Analyseset (FAS).</p>
TG-MV-014	<ul style="list-style-type: none"> Anteil (%) der Patienten, die im Zeitraum bis 6 Monate nach Behandlung eine Pars-plana-Vitrektomie erhielten. Anteil (%) der Patienten, die im Zeitraum bis 12 Monate nach Behandlung eine Pars-plana-Vitrektomie erhielten. Anteil (%) der Patienten, die im Zeitraum bis 24 Monate nach Behandlung eine Pars-plana-Vitrektomie erhielten. <p>Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF). Datenbasis: Gesamtes Analyseset (FAS).</p>
J-12-075	<ul style="list-style-type: none"> Anteil (%) der Patienten, die im Zeitraum bis 6 Monate nach Behandlung eine Pars-plana-Vitrektomie erhielten. <p>Falls der Wert nicht vorlag, wurde der letztmögliche Wert betrachtet (LOCF). Datenbasis: Gesamtes Analyseset (FAS).</p>
FAS: Full analysis set; LOCF: Last observation carried forward	

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Vitrektomie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TG-MV-004	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
TG-MV-006	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
TG-MV-007	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
TG-MV-014	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
J-12-075	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien TG-MV-004, TG-MV-014 und J-12-075 (Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten mit Scheininjektion) war der Arzt, der die Behandlung vornahm (Ocriplasmin- bzw. Scheininjektion), bedingt durch die Prozedur nicht verblindet. Eine Beteiligung dieses Arztes (Operator) an der Entscheidungsfindung zur Vitrektomie kann nicht ausgeschlossen werden. Allerdings erfolgt die Bewertung der Notwendigkeit einer Vitrektomie anhand objektiver Kriterien, sodass nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen wird. Der Prüfarzt war jedoch in diesen Studien über die gesamte Studiendauer verblindet.

In den Studien TG-MV-006 und TG-MV-007 (Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten mit Placeboinjektion) waren Prüfarzte und Operateure jeweils während der gesamten Studiendauer verblindet, sodass das Verzerrungspotential bezüglich der Verblindung des Endpunkterhebers als niedrig einzustufen ist.

Das ITT-Prinzip ist in allen fünf Studien adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten ausgewertet wurden (Gesamtes Analyseset/FAS). Fehlende Werte wurden gemäß der LOCF-Methode (last observation carried forward) ersetzt. Die statistische Auswertung erfolgte wie geplant und präspezifiziert. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig, da ein *a priori* definierter statistischer Analyseplan vorlag. Es gibt keine Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte, außer, dass in den Studien TG-MV-006 und -007 in der Kontrollgruppe eine Placebo-Injektion verabreicht wurde. Hier wurde im G-BA-Beschluss von 2013 ein hohes Verzerrungspotenzial gesehen [4].

Ob durch die Placeboinjektion tatsächlich eine Verzerrung wahrscheinlich ist, wurde durch Tests auf Heterogenität auf Endpunktebene geprüft. Hierbei wurde untersucht, ob sich die Studien mit Scheininjektion und Placeboinjektion signifikant unterscheiden. Es wurde kein

Hinweis auf eine relevante Heterogenität zwischen den Studien festgestellt, so dass nicht von einem Einfluss der Placeboinjektion auf die Ergebnisse auszugehen ist. Damit ist gezeigt, dass das Verzerrungspotenzial auch für die beiden Studien TG-MV-006 und -007 durch die Placeboinjektion nicht erhöht ist.

Damit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt für die Studien TG-MV-004, TG-MV-014, J-12-075, TG-MV-006 und -007 als niedrig zu bewerten.

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

4.3.1.3.1.3.1 Hauptanalyse

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Vitrektomie (innerhalb von 6 Monaten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten

Stu- die	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Impu- tierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Impu- tierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
Vitrektomie, Monat 6											
TG- MV- 004 ^a	13	1 (7,69)	0 (0)	9	3 (33,33)	0 (0)	0,18 [0,00; 2,82]	0,23 [0,03; 1,88]	4,33 [0,53; 35,30]	0,26 [-0,08; 0,60]	0,1342
TG- MV- 006 ^b	219	45 (20,55)	0 (0)	107	31 (28,97)	0 (0)	0,65 [0,37; 1,15]	0,72 [0,49; 1,07]	1,38 [0,93; 2,05]	0,08 [-0,02; 0,18]	0,1110
TG- MV- 007 ^a	245	37 (15,1)	0 (0)	81	19 (23,46)	0 (0)	0,58 [0,30; 1,15]	0,64 [0,39; 1,05]	1,55 [0,95; 2,54]	0,08 [-0,02; 0,19]	0,0844
J-12- 075 ^c	115	49 (42,61)	0 (0)	57	29 (50,88)	0 (0)	0,64 [0,29; 1,41]	0,74 [0,60; 0,92]	1,34 [1,09; 1,66]	0,11 [-0,04; 0,27]	0,2292
TG- MV- 014 ^c	145	40 (27,59)	0 (0)	73	27 (36,99)	0 (0)	0,56 [0,25; 1,23]	0,85 [0,63; 1,15]	1,18 [0,87; 1,59]	0,09 [-0,01; 0,20]	0,1127
a: Analyse ohne Strata b: Analyse stratifiziert nach Randomisierungsverhältnis c: Analyse stratifiziert nach Makulaloch bei Baseline											
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests											
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.											

Zur Notwendigkeit einer Vitrektomie bis 6 Monate nach Behandlung liegen aus allen fünf Studien Daten vor. In der Auswertung (Tabelle 4-25) zeigt sich in jeder der fünf Studien ein

numerischer Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten – in jeder der fünf Studien war der Anteil der Patienten, die sich innerhalb von 6 Monaten einer Vitrektomie unterziehen mussten, bei beobachtendem Abwarten höher als nach Ocriplasmin-Behandlung. Das relative Risiko lag je nach Studie zwischen 0,23 (95%-KI: [0,03; 1,88], $p = 0,13$; Studie TG-MV-004) und 0,85 (95%-KI: [0,63; 1,15], $p = 0,11$; Studie TG-MV-014).

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Vitrektomie (innerhalb von 24 Monaten)“ aus der Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten

Stu- die	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
Vitrektomie, Monat 24											
TG- MV- 014	145	48 (33,1)	0 (0)	73	32 (43,84)	0 (0)	0,54 [0,25; 1,15]	0,79 [0,62; 1,00]	1,26 [1,00; 1,60]	0,10 [- 0,02; 0,22]	0,0796
Analyse stratifiziert nach Makulaloch bei Baseline											
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests											
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.											

Aus der Studie TG-MV-014 liegen auch Daten vor, die die Notwendigkeit einer Vitrektomie im Zeitraum bis 24 Monate nach der Behandlung (Ocriplasmin oder beobachtendes Abwarten) erfassen. In der Auswertung (Tabelle 4-26) zeigt sich ein numerischer, aber nicht signifikanter Vorteil für Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten mit einem relativen Risiko von 0,79 (95%-KI: [0,62; 1,00], $p = 0,0796$). Dies liegt etwas niedriger als der entsprechende Wert in dieser Studie für die Zeit bis 6 Monate nach Behandlung (siehe Tabelle 4-25) und bestätigt damit den Vorteil von Ocriplasmin in der Langzeitbeobachtung über 24 Monate.

4.3.1.3.1.3.2 Supportive Analysen

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Vitrektomie (innerhalb von 12 Monaten)“ aus der Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten

Stu- die	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
Vitrektomie, Monat 12											
TG- MV- 014	145	44 (30,34)	0 (0)	73	31 (42,47)	0 (0)	0,49 [0,22; 1,05]	0,77 [0,59; 1,00]	1,30 [1,00; 1,70]	0,11 [- 0,01; 0,23]	0,0455
Analyse stratifiziert nach Makulaloch bei Baseline											
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests											
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.											

Aus der Studie TG-MV-014 liegen auch Daten vor, die die Notwendigkeit einer Vitrektomie im Zeitraum bis 12 Monate nach der Behandlung (Ocriplasmin oder beobachtendes Abwarten) erfassen. Diese Daten werden ergänzend zur Hauptanalyse (6 und 24 Monate) dargestellt. In der Auswertung (Tabelle 4-26) zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten mit einem relativen Risiko von 0,77 (95%-KI: [0,59; 1,00], $p = 0,0455$). Dieses relative Risiko liegt im Bereich der Werte aus der Hauptanalyse für die Zeiträume bis 6 bzw. bis 24 Monate nach Behandlung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.3.1.3.3 Meta-Analysen: Hauptanalyse

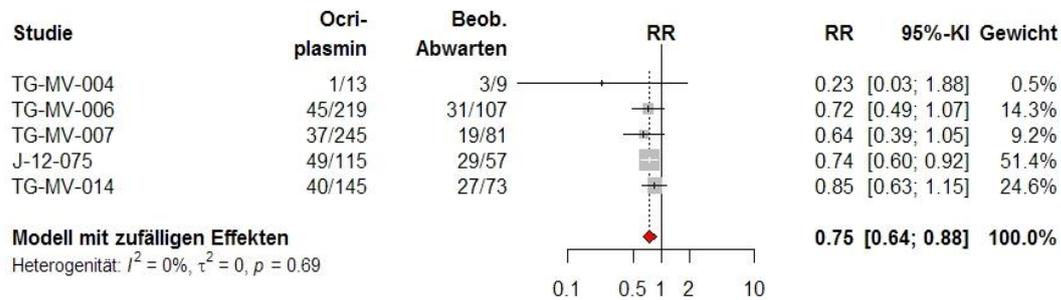


Abbildung 15: Meta-Analyse für „Vitrektomie (innerhalb von 6 Monaten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

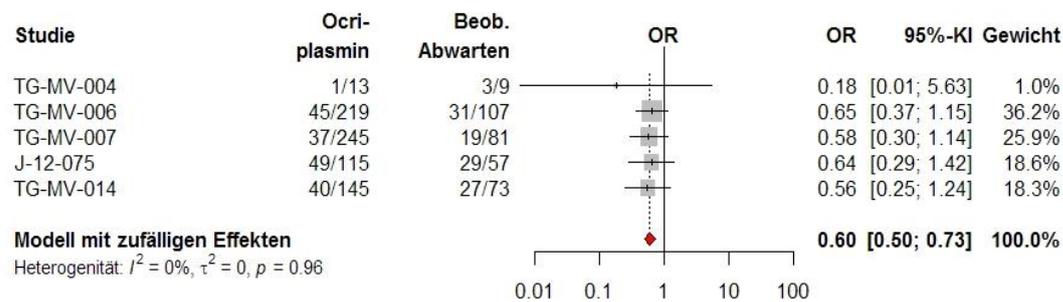


Abbildung 16: Meta-Analyse für „Vitrektomie (innerhalb von 6 Monaten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Für den Endpunkt „Vitrektomie (innerhalb von 6 Monaten)“ wurde eine Meta-Analyse der fünf Studien durchgeführt. Dabei wurde ein relatives Risiko (RR) von 0,75 (95%-KI: [0,64; 0,88]) sowie eine Odds Ratio (OR) von 0,60 (95%-KI: [0,50; 0,73]) zu Gunsten von Ocriplasmin ermittelt (Abbildung 15 und Abbildung 16). Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Die Meta-Analyse für den Endpunkt „Vitrektomie“ ergibt damit einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

Für den Zeitraum bis 24 Monate nach Behandlung kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden, weil hierfür nur Daten aus einer Studie (TG-MV-014) vorliegen.

4.3.1.3.1.3.4 Sensitivitätsanalyse

Die Studie J-12-075 wurde ausschließlich in Japan durchgeführt, demnach war die Studienpopulation rein asiatisch. Um eine mögliche Einschränkung der Übertragbarkeit zu untersuchen, wurde im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse eine Meta-Analyse analog zur Hauptanalyse des Endpunktes „Vitrektomie“ vorgenommen, wobei die Studie J-12-075 nicht berücksichtigt wurde.

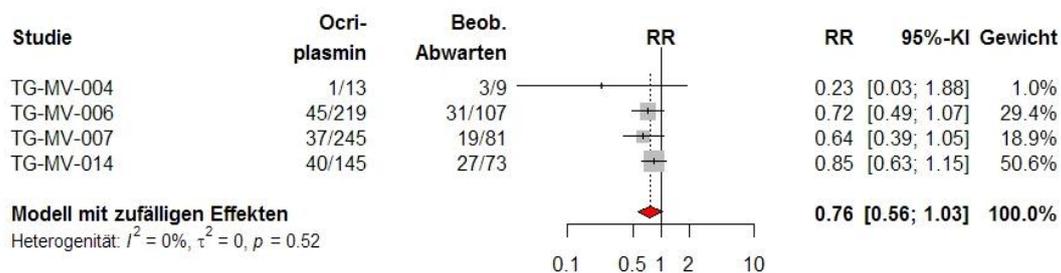


Abbildung 17: Meta-Analyse für „Vitrektomie (innerhalb von 6 Monaten)“, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

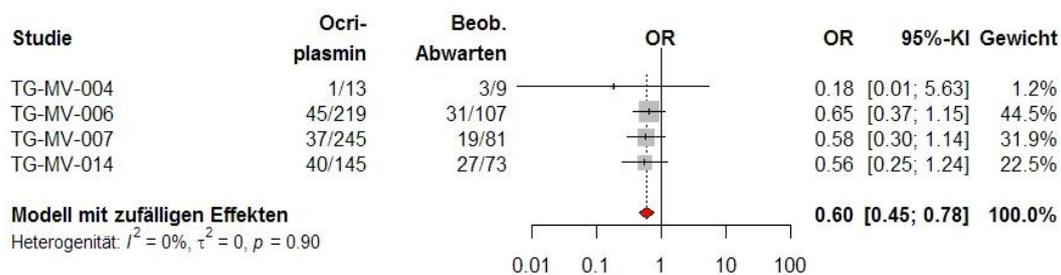


Abbildung 18: Meta-Analyse für „Vitrektomie (innerhalb von 6 Monaten)“, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse der vier Studien TG-MV-004, -006, -007 und -014 für den Endpunkt „Vitrektomie (innerhalb von 6 Monaten)“ liefert ein relatives Risiko (RR) von 0,76 (95%-KI: [0,56; 1,03] sowie eine Odds Ratio (OR) von 0,60 (95%-KI: [0,45; 0,78]) zu Gunsten von Ocriplasmin. Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten, die in der Hauptanalyse (inkl. J-12-075) ermittelt wurden. Dies zeigt die Konsistenz der Ergebnisse im Hinblick auf den Endpunkt „Vitrektomie“ und bestätigt den Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

4.3.1.3.1.3.5 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Studien TG-MV-004, -006 und -007 bereits in der früheren Bewertung bestätigt. Alle Studien wurden ausschließlich in Industrieländern (OECD-Mitgliedsländern) mit vergleichbarem Versorgungsstandard wie in Deutschland durchgeführt, die Studie TG-MV-007 hatte auch Studienzentren in Deutschland.

Die Studie TG-MV-014 wurde in den vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt, wobei der weit überwiegende Anteil von Patienten (>80 %) kaukasisch war [43]. Von daher ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Für die Studie J-12-075 ist hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu berücksichtigen, dass die Studie ausschließlich in Japan durchgeführt wurde und die Studienpopulation demnach ausschließlich asiatisch war. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass beim hier betrachteten Krankheitsbild der vitreomakulären Traktion Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien bestehen [49, 50]. Trotzdem erfolgt die Betrachtung des Effekts der Studie J-12-075 in den Metaanalysen jeweils auch in Sensitivitätsanalysen.

Somit kann davon ausgegangen werden, dass die dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - NEI-VFQ-25 – RCT

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 „NEI-VFQ-25“

Studie	Operationalisierung
TG-MV-004	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Summscores sowie der Einzelskalen des spezifischen, validierten Fragebogens NEI VFQ-25 nach 6 Monaten • Veränderung im Zeitverlauf Datenbasis: Gesamtes Analyseset (FAS).
TG-MV-006	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Summscores sowie der Einzelskalen des spezifischen, validierten Fragebogens NEI VFQ-25 nach 6 Monaten • Veränderung im Zeitverlauf Datenbasis: Gesamtes Analyseset (FAS).
TG-MV-007	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Summscores sowie der Einzelskalen des spezifischen, validierten Fragebogens NEI VFQ-25 nach 6 Monaten • Veränderung im Zeitverlauf Datenbasis: Gesamtes Analyseset (FAS).
TG-MV-014	<ul style="list-style-type: none"> • Hauptanalyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung des Summscores sowie der Einzelskalen des spezifischen, validierten Fragebogens NEI VFQ-25 nach 6 Monaten ○ Änderung des Summscores sowie der Einzelskalen des spezifischen, validierten Fragebogens NEI VFQ-25 nach 24 Monaten • Ergänzende Analyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung des Summscores sowie der Einzelskalen des spezifischen, validierten Fragebogens NEI VFQ-25 nach 12 Monaten ○ Veränderung im Zeitverlauf Datenbasis: Gesamtes Analyseset (FAS).
J-12-075	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Summscores sowie der Einzelskalen des spezifischen, validierten Fragebogens NEI VFQ-25 nach 6 Monaten • Veränderung im Zeitverlauf Datenbasis: Gesamtes Analyseset (FAS).
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-F. 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-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „NEI-VFQ-25“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TG-MV-004	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
TG-MV-006	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
TG-MV-007	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
TG-MV-014	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
J-12-075	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen fünf Studien waren die Endpunkterheber (= Patienten) zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt, indem alle randomisierten Patienten ausgewertet wurden (Gesamtes Analyseset/FAS). Fehlende Werte wurden gemäß der LOCF-Methode (last observation carried forward) ersetzt. Eine valide Aussage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist gewährleistet, da der Anteil der Patienten ohne verfügbare Daten in allen fünf Studien < 30 % beträgt. Die statistische Auswertung erfolgte wie geplant und präspezifiziert. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig, da ein *a priori* definierter statistischer Analyseplan vorlag. In den Studien TG-MV-004, TG-MV-014 und J-12-075 gibt keine Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte. In den Studien TG-MV-006 und -007 wurde in der Kontrollgruppe eine Placebo-Injektion verabreicht. Hier wurde im G-BA-Beschluss von 2013 ein hohes Verzerrungspotenzial gesehen [4].

Ob durch die Placeboinjektion tatsächlich eine Verzerrung wahrscheinlich ist, wurde durch Tests auf Heterogenität auf Endpunktebene geprüft. Hierbei wurde untersucht, ob sich die Studien mit Scheininjektion und Placeboinjektion signifikant unterscheiden. Es wurde kein Hinweis auf eine relevante Heterogenität zwischen den Studien festgestellt, so dass nicht von einem Einfluss der Placeboinjektion auf die Ergebnisse auszugehen ist. Damit ist gezeigt, dass das Verzerrungspotenzial auch für die beiden Studien TG-MV-006 und -007 durch die Placeboinjektion nicht erhöht ist.

Damit ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt für die Studien TG-MV-004, TG-MV-014, J-12-075, TG-MV-006 und -007 als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „NEI-VFQ-25“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.4.1 Hauptanalyse

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „NEI-VFQ-25“ (Verbesserung um ≥ 5 Punkte in 6 Monaten nach Behandlung, Summenscore sowie Subskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten.

Stu- die	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Impu- tierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Impu- tierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
VFQ-25 Summenscore, MCID: ≥ 5, Monat 6											
TG- MV- 004 ^a	13	5 (38,46)	0 (0)	9	3 (33,33)	0 (0)	1,24 [0,16; 11,31]	1,15 [0,36; 3,65]	0,87 [0,27; 2,74]	-0,05 [-0,46; 0,35]	0,8102
TG- MV- 006 ^b	219	70 (31,96)	20 (9,13)	107	29 (27,1)	8 (7,48)	1,26 [0,74; 2,19]	1,18 [0,82; 1,70]	0,85 [0,59; 1,22]	-0,05 [-0,15; 0,06]	0,3739
TG- MV- 007 ^a	245	84 (34,29)	14 (5,71)	81	18 (22,22)	6 (7,41)	1,82 [0,99; 3,49]	1,54 [0,99; 2,40]	0,65 [0,42; 1,01]	-0,12 [-0,23; -0,01]	0,0427
J-12- 075 ^c	115	46 (40)	1 (0,87)	57	18 (31,58)	0 (0)	1,44 [0,70; 3,02]	1,26 [0,81; 1,96]	0,79 [0,51; 1,23]	-0,08 [-0,23; 0,07]	0,2856
TG- MV- 014 ^c	145	57 (39,31)	9 (6,21)	73	16 (21,92)	8 (10,96)	2,29 [1,16; 4,70]	1,78 [1,10; 2,87]	0,56 [0,35; 0,91]	-0,18 [-0,30; -0,06]	0,0107
VFQ-25 Farbsehen, MCID: ≥ 5, Monat 6											
TG- MV- 004 ^a	13	1 (7,69)	0 (0)	9	0 (0)	0 (0)	NA [NA; NA]	2,14 [0,10; 47,38]	0,47 [0,02; 10,32]	-0,08 [-0,22; 0,07]	0,4054
TG- MV- 006 ^b	219	24 (10,96)	20 (9,13)	107	14 (13,08)	8 (7,48)	0,81 [0,38; 1,78]	0,83 [0,45; 1,54]	1,20 [0,65; 2,23]	0,02 [-0,05; 0,10]	0,5612
TG- MV- 007 ^a	245	29 (11,84)	17 (6,94)	81	4 (4,94)	8 (9,88)	2,58 [0,86; 10,42]	2,40 [0,87; 6,61]	0,42 [0,15; 1,15]	-0,07 [-0,13; -0,01]	0,0748
J-12- 075 ^c	113	6 (5,31)	1 (0,88)	56	5 (8,93)	0 (0)	0,58 [0,14; 2,51]	0,59 [0,19; 1,84]	1,70 [0,54; 5,31]	0,03 [-0,07; 0,13]	0,3769
TG- MV- 014 ^c	145	13 (8,97)	9 (6,21)	73	3 (4,11)	8 (10,96)	2,28 [0,60; 12,92]	2,15 [0,63; 7,27]	0,47 [0,14; 1,58]	-0,05 [-0,11; 0,02] ^a	0,1992
VFQ-25 Abhängigkeit von anderen, MCID: ≥ 5, Monat 6											
TG- MV- 004 ^a	13	2 (15,38)	0 (0)	9	2 (22,22)	0 (0)	0,65 [0,04; 10,92]	0,69 [0,12; 4,05]	1,44 [0,25; 8,45]	0,07 [-0,27; 0,40]	0,6896
TG- MV-	219	48 (21,92)	21 (9,59)	107	16 (14,95)	8 (7,48)	1,58 [0,83;	1,46 [0,87;	0,69 [0,41;	-0,07 [-0,16;	0,1453

Studie	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
006 ^b							3,16]	2,45]	1,15]	0,02]	
TG-MV-007 ^a	245	66 (26,94)	15 (6,12)	81	9 (11,11)	6 (7,41)	2,94 [1,36; 7,08]	2,42 [1,27; 4,64]	0,41 [0,22; 0,79]	-0,16 [-0,25; -0,07]	0,0034
J-12-075 ^c	115	33 (28,7)	1 (0,87)	57	18 (31,58)	0 (0)	0,87 [0,42; 1,86]	0,92 [0,57; 1,49]	1,09 [0,67; 1,75]	0,03 [-0,11; 0,18]	0,6952
TG-MV-014 ^c	145	36 (24,83)	9 (6,21)	73	16 (21,92)	8 (10,96)	1,17 [0,58; 2,46]	1,14 [0,68; 1,91]	0,88 [0,52; 1,47]	-0,02 [-0,14; 0,10]	0,6410
VFQ-25 Fernaktivitäten, MCID: ≥ 5, Monat 6											
TG-MV-004 ^a	13	6 (46,15)	0 (0)	9	2 (22,22)	0 (0)	2,85 [0,34; 38,66]	2,08 [0,54; 8,06]	0,48 [0,12; 1,87]	-0,24 [-0,62; 0,14]	0,2623
TG-MV-006 ^b	219	89 (40,64)	20 (9,13)	107	35 (32,71)	8 (7,48)	1,45 [0,87; 2,45]	1,27 [0,93; 1,74]	0,79 [0,58; 1,08]	-0,08 [-0,19; 0,03]	0,1355
TG-MV-007 ^a	245	94 (38,37)	14 (5,71)	81	22 (27,16)	6 (7,41)	1,67 [0,93; 3,05]	1,41 [0,96; 2,09]	0,71 [0,48; 1,05]	-0,11 [-0,23; 0,00]	0,0682
J-12-075 ^c	114	47 (41,23)	1 (0,88)	57	18 (31,58)	0 (0)	1,52 [0,74; 3,18]	1,34 [0,86; 2,07]	0,75 [0,48; 1,16]	-0,09 [-0,24; 0,06]	0,2218
TG-MV-014 ^c	145	59 (40,69)	9 (6,21)	73	25 (34,25)	8 (10,96)	1,31 [0,70; 2,48]	1,16 [0,80; 1,69]	0,86 [0,59; 1,25]	-0,07 [-0,21; 0,07]	0,3640
VFQ-25 Autofahren, MCID: ≥ 5, Monat 6											
TG-MV-004 ^a	13	1 (7,69)	0 (0)	9	1 (11,11)	0 (0)	0,68 [0,01; 58,81]	0,69 [0,05; 9,68]	1,44 [0,10; 20,21]	0,03 [-0,22; 0,29]	0,7887
TG-MV-006 ^b	219	54 (24,66)	38 (17,35)	107	30 (28,04)	16 (14,95)	0,82 [0,47; 1,45]	0,87 [0,59; 1,27]	1,15 [0,79; 1,69]	0,04 [-0,07; 0,14]	0,4687
TG-MV-007 ^a	245	41 (16,73)	98 (40)	81	12 (14,81)	29 (35,8)	1,16 [0,56; 2,56]	1,13 [0,62; 2,04]	0,89 [0,49; 1,60]	-0,02 [-0,11; 0,07]	0,6852
J-12-075 ^c	63	19 (30,16)	0 (0)	34	13 (38,24)	0 (0)	0,71 [0,27; 1,87]	0,78 [0,44; 1,38]	1,28 [0,73; 2,26]	0,08 [-0,13; 0,28]	0,4371
TG-MV-014 ^c	132	38 (28,79)	8 (6,06)	69	9 (13,04)	7 (10,14)	2,69 [1,17; 6,79]	2,21 [1,14; 4,30]	0,45 [0,23; 0,88]	-0,16 [-0,27; -0,05]	0,0122
VFQ-25 Allgemeine Gesundheit, MCID: ≥ 5, Monat 6											
TG-MV-004 ^a	13	2 (15,38)	0 (0)	9	2 (22,22)	0 (0)	0,65 [0,04; 10,92]	0,69 [0,12; 4,05]	1,44 [0,25; 8,45]	0,07 [-0,27; 0,40]	0,6896
TG-MV-	219	46 (21)	20 (9,13)	107	19 (17,76)	8 (7,48)	1,17 [0,62; 2,17]	1,14 [0,70; 1,91]	0,88 [0,55; 1,41]	-0,02 [-0,11; 0,07]	0,6080

Stu- die	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Impu- tierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Impu- tierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
006 ^b							2,26]	1,83]	1,42]	0,07]	
TG- MV- 007 ^a	245	51 (20,82)	14 (5,71)	81	11 (13,58)	6 (7,41)	1,67 [0,80; 3,76]	1,53 [0,84; 2,80]	0,65 [0,36; 1,19]	-0,07 [-0,16; 0,02]	0,1509
J-12- 075 ^c	115	24 (20,87)	1 (0,87)	57	7 (12,28)	0 (0)	1,88 [0,72; 5,55]	1,70 [0,78; 3,70]	0,59 [0,27; 1,27]	-0,08 [-0,19; 0,03]	0,1701
TG- MV- 014 ^c	145	19 (13,1)	9 (6,21)	73	6 (8,22)	8 (10,96)	1,68 [0,61; 5,37]	1,59 [0,67; 3,82]	0,63 [0,26; 1,50]	-0,05 [-0,14; 0,03]	0,2871
VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, MCID: ≥ 5, Monat 6											
TG- MV- 004 ^a	13	3 (23,08)	0 (0)	9	0 (0)	0 (0)	NA [NA; NA]	5,00 [0,29; 86,43]	0,20 [0,01; 3,46]	-0,23 [-0,46; -0,00]	0,1297
TG- MV- 006 ^b	219	74 (33,79)	20 (9,13)	107	26 (24,3)	8 (7,48)	1,58 [0,91; 2,79]	1,39 [0,94; 2,04]	0,72 [0,49; 1,06]	-0,10 [-0,20; 0,01]	0,0855
TG- MV- 007 ^a	245	71 (28,98)	14 (5,71)	81	19 (23,46)	6 (7,41)	1,33 [0,72; 2,53]	1,24 [0,80; 1,92]	0,81 [0,52; 1,26]	-0,06 [-0,16; 0,05]	0,3359
J-12- 075 ^c	115	49 (42,61)	1 (0,87)	57	20 (35,09)	0 (0)	1,37 [0,68; 2,81]	1,21 [0,80; 1,83]	0,82 [0,55; 1,24]	-0,08 [-0,23; 0,08]	0,3466
TG- MV- 014 ^c	145	51 (35,17)	9 (6,21)	73	20 (27,4)	8 (10,96)	1,44 [0,75; 2,83]	1,29 [0,84; 1,99]	0,77 [0,50; 1,20]	-0,08 [-0,20; 0,05]	0,2463
VFQ-25 Mentale Gesundheit, MCID: ≥ 5, Monat 6											
TG- MV- 004 ^a	13	9 (69,23)	0 (0)	9	3 (33,33)	0 (0)	4,17 [0,55; 41,03]	2,08 [0,77; 5,60]	0,48 [0,18; 1,30]	-0,36 [-0,76; 0,04]	0,1043
TG- MV- 006 ^b	219	100 (45,66)	20 (9,13)	107	44 (41,12)	8 (7,48)	1,17 [0,71; 1,93]	1,09 [0,84; 1,43]	0,91 [0,70; 1,19]	-0,04 [-0,15; 0,08]	0,5106
TG- MV- 007 ^a	245	114 (46,53)	14 (5,71)	81	29 (35,8)	6 (7,41)	1,56 [0,90; 2,73]	1,30 [0,94; 1,79]	0,77 [0,56; 1,06]	-0,11 [-0,23; 0,01]	0,0921
J-12- 075 ^c	115	64 (55,65)	1 (0,87)	57	27 (47,37)	0 (0)	1,39 [0,70; 2,76]	1,17 [0,85; 1,60]	0,86 [0,62; 1,18]	-0,08 [-0,24; 0,08]	0,3095
TG- MV- 014 ^c	145	69 (47,59)	9 (6,21)	73	31 (42,47)	8 (10,96)	1,23 [0,67; 2,25]	1,11 [0,81; 1,52]	0,90 [0,66; 1,24]	-0,05 [-0,19; 0,09]	0,4809
VFQ-25 Nahaktivitäten, MCID: ≥ 5, Monat 6											
TG- MV- 004 ^a	13	6 (46,15)	0 (0)	9	6 (66,67)	0 (0)	0,45 [0,05; 3,31]	0,69 [0,33; 1,46]	1,44 [0,68; 3,05]	0,21 [-0,21; 0,62]	0,3533
TG- MV-	219	97 (44,29)	20 (9,13)	107	45 (42,06)	8 (7,48)	1,07 [0,65;	1,05 [0,80;	0,96 [0,73;	-0,02 [-0,13;	0,7659

Stu- die	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Impu- tierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Impu- tierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
006 ^b							1,77]	1,37]	1,25]	0,10]	
TG- MV- 007 ^a	245	113 (46,12)	14 (5,71)	81	26 (32,1)	6 (7,41)	1,81 [1,04; 3,21]	1,44 [1,02; 2,03]	0,70 [0,49; 0,98]	-0,14 [-0,26; -0,02]	0,0272
J-12- 075 ^c	115	54 (46,96)	1 (0,87)	57	23 (40,35)	0 (0)	1,31 [0,65; 2,63]	1,16 [0,80; 1,67]	0,86 [0,60; 1,25]	-0,07 [-0,22; 0,09]	0,4165
TG- MV- 014 ^c	145	64 (44,14)	9 (6,21)	73	28 (38,36)	8 (10,96)	1,26 [0,69; 2,35]	1,14 [0,81; 1,61]	0,87 [0,62; 1,23]	-0,06 [-0,20; 0,08]	0,4216
VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: ≥ 5, Monat 6											
TG- MV- 004 ^a	13	2 (15,38)	0 (0)	9	2 (22,22)	0 (0)	0,65 [0,04; 10,92]	0,69 [0,12; 4,05]	1,44 [0,25; 8,45]	0,07 [-0,27; 0,40]	0,6896
TG- MV- 006 ^b	219	50 (22,83)	20 (9,13)	107	24 (22,43)	8 (7,48)	1,03 [0,57; 1,87]	1,02 [0,66; 1,57]	0,98 [0,64; 1,51]	-0,01 [-0,10; 0,09]	0,9257
TG- MV- 007 ^a	245	68 (27,76)	14 (5,71)	81	18 (22,22)	6 (7,41)	1,34 [0,72; 2,59]	1,25 [0,79; 1,97]	0,80 [0,51; 1,26]	-0,06 [-0,16; 0,05]	0,3280
J-12- 075 ^c	115	34 (29,57)	1 (0,87)	57	20 (35,09)	0 (0)	0,78 [0,38; 1,63]	0,85 [0,54; 1,33]	1,18 [0,75; 1,86]	0,06 [-0,09; 0,21]	0,4662
TG- MV- 014 ^c	145	47 (32,41)	9 (6,21)	73	12 (16,44)	8 (10,96)	2,44 [1,16; 5,47]	1,99 [1,13; 3,51]	0,50 [0,28; 0,88]	-0,15 [-0,27; -0,04]	0,0120
VFQ-25 Peripheres Sehen, MCID: ≥ 5, Monat 6											
TG- MV- 004 ^a	13	3 (23,08)	0 (0)	9	2 (22,22)	0 (0)	1,05 [0,09; 15,70]	1,04 [0,22; 5,01]	0,96 [0,20; 4,65]	-0,01 [-0,36; 0,35]	0,9633
TG- MV- 006 ^b	219	45 (20,55)	20 (9,13)	107	21 (19,63)	8 (7,48)	1,05 [0,57; 1,98]	1,04 [0,65; 1,66]	0,96 [0,60; 1,53]	-0,01 [-0,10; 0,08]	0,8634
TG- MV- 007 ^a	245	55 (22,45)	15 (6,12)	81	15 (18,52)	6 (7,41)	1,27 [0,65; 2,59]	1,21 [0,73; 2,02]	0,82 [0,49; 1,38]	-0,04 [-0,14; 0,06]	0,4559
J-12- 075 ^c	113	28 (24,78)	1 (0,88)	57	17 (29,82)	0 (0)	0,78 [0,36; 1,70]	0,82 [0,49; 1,37]	1,22 [0,73; 2,03]	0,04 [-0,10; 0,19]	0,4847
TG- MV- 014 ^c	145	36 (24,83)	9 (6,21)	73	12 (16,44)	8 (10,96)	1,67 [0,78; 3,81]	1,49 [0,83; 2,67]	0,67 [0,37; 1,21]	-0,09 [-0,20; 0,02]	0,1628
VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, MCID: ≥ 5, Monat 6											
TG- MV- 004 ^a	13	5 (38,46)	0 (0)	9	3 (33,33)	0 (0)	1,24 [0,16; 11,31]	1,15 [0,36; 3,65]	0,87 [0,27; 2,74]	-0,05 [-0,46; 0,35]	0,8102
TG- MV-	219	89 (40,64)	20 (9,13)	107	33 (30,84)	8 (7,48)	1,53 [0,91;	1,32 [0,95;	0,76 [0,55;	-0,10 [-0,21;	0,0878

Studie	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
006 ^b							2,60]	1,83]	1,05]	0,01]	
TG-MV-007 ^a	245	82 (33,47)	14 (5,71)	81	23 (28,4)	6 (7,41)	1,27 [0,71; 2,31]	1,18 [0,80; 1,74]	0,85 [0,58; 1,25]	-0,05 [-0,17; 0,06]	0,3976
J-12-075 ^c	115	48 (41,74)	1 (0,87)	57	21 (36,84)	0 (0)	1,22 [0,61; 2,50]	1,15 [0,77; 1,72]	0,87 [0,58; 1,30]	-0,05 [-0,20; 0,11]	0,5422
TG-MV-014 ^c	145	54 (37,24)	9 (6,21)	73	21 (28,77)	8 (10,96)	1,47 [0,77; 2,86]	1,30 [0,86; 1,97]	0,77 [0,51; 1,17]	-0,08 [-0,21; 0,05]	0,2118
VFQ-25 Soziales Funktionieren, MCID: ≥ 5, Monat 6											
TG-MV-004 ^a	13	2 (15,38)	0 (0)	9	2 (22,22)	0 (0)	0,65 [0,04; 10,92]	0,69 [0,12; 4,05]	1,44 [0,25; 8,45]	0,07 [-0,27; 0,40]	0,6896
TG-MV-006 ^b	219	35 (15,98)	20 (9,13)	107	14 (13,08)	9 (8,41)	1,25 [0,62; 2,66]	1,21 [0,68; 2,16]	0,82 [0,46; 1,47]	-0,03 [-0,11; 0,05]	0,5052
TG-MV-007 ^a	245	45 (18,37)	15 (6,12)	81	10 (12,35)	6 (7,41)	1,60 [0,74; 3,74]	1,49 [0,79; 2,81]	0,67 [0,36; 1,27]	-0,06 [-0,15; 0,03]	0,2103
J-12-075 ^c	115	33 (28,7)	1 (0,87)	57	15 (26,32)	0 (0)	1,13 [0,53; 2,49]	1,09 [0,65; 1,84]	0,92 [0,54; 1,54]	-0,02 [-0,16; 0,12]	0,7418
TG-MV-014 ^c	145	34 (23,45)	9 (6,21)	73	11 (15,07)	8 (10,96)	1,73 [0,79; 4,05]	1,59 [0,85; 2,95]	0,63 [0,34; 1,17]	-0,08 [-0,19; 0,03]	0,1480
Modell ohne Stratifikations-Faktoren											
a: Analyse ohne Strata											
b: Analyse stratifiziert nach Randomisierungsverhältnis											
c: Analyse stratifiziert nach Makulaloch bei Baseline											
KI = Konfidenzintervall											
OR = Odds Ratio											
RR = Relatives Risiko											
RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk)											
RD = Risiko-Differenz											
p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests											
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.											

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt mit dem Instrument NEI-VFQ-25, liegen zum Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung aus allen fünf Studien Daten vor. In der Auswertung (Tabelle 4-30) zeigt sich für den Gesamtscore in jeder der fünf Studien ein Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten – der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um eine MCID von mindestens 5 Punkten war in jeder der fünf Studien nach Ocriplasmin-Behandlung höher als mit beobachtendem Abwarten. Der Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin war in den Studien TG-MV-007 und -014 statistisch signifikant mit einem RRR von 0,65 (95%-KI:

[0,42; 1,01], $p = 0,0427$) bzw. 0,56 (95%-KI: [0,35; 0,91], $p = 0,0107$). In den anderen drei Studien ergab sich ein numerischer, aber nicht signifikanter Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

In den einzelnen Subskalen des NEI-VFQ-25 bestanden zum Zeitpunkt 6 Monate mit einer MCID von 5 Punkten mehrheitlich Vorteile zu Gunsten von Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten. Nachteile für Ocriplasmin in einzelnen Subskalen waren nicht signifikant und wurden vornehmlich in der kleinen Studie TG-MV-004 verzeichnet. Hervorzuheben sind die signifikanten Vorteile für Ocriplasmin in den Subskalen „Abhängigkeit von anderen“ (Studie TG-MV-007, RRR = 0,41; 95%-KI: [0,22; 0,79]; $p = 0,0034$), „Autofahren“ (Studie TG-MV-014, RRR = 0,45; 95%-KI: [0,23; 0,88]; $p = 0,0122$), „Nahaktivitäten“ (Studie TG-MV-014; RRR = 0,70; 95%-KI: [0,49; 0,98]; $p = 0,0272$) und „Augenschmerzen“ (Studie TG-MV-014; RRR = 0,50; 95%-KI: [0,28; 0,88]; $p = 0,0120$).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „NEI-VFQ-25“ (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zum Zeitpunkt 24 Monate nach Behandlung, Summenscore sowie Subskalen) aus Studie TG-MV-014, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten.

Studie	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
VFQ-25 Summenscore, MCID: ≥ 5, Monat 24											
TG-MV-014	145	74 (51,03)	40 (27,59)	73	22 (30,14)	30 (41,1)	2,42 [1,29; 4,64]	1,72 [1,17; 2,51]	0,58 [0,40; 0,85]	-0,21 [-0,34; -0,07]	0,0033
VFQ-25 Farbsehen, MCID: ≥ 5, Monat 24											
TG-MV-014	145	15 (10,34)	40 (27,59)	73	5 (6,85)	30 (41,1)	1,56 [0,51; 5,71]	1,51 [0,57; 3,99]	0,66 [0,25; 1,75]	-0,03 [-0,11; 0,04]	0,4035
VFQ-25 Abhängigkeit von anderen, MCID: ≥ 5, Monat 24											
TG-MV-014	145	47 (32,41)	40 (27,59)	73	18 (24,66)	30 (41,1)	1,46 [0,75; 2,94]	1,32 [0,83; 2,10]	0,76 [0,48; 1,21]	-0,08 [-0,20; 0,05]	0,2404
VFQ-25 Fernaktivitäten, MCID: ≥ 5, Monat 24											
TG-MV-014	145	69 (47,59)	40 (27,59)	73	30 (41,1)	30 (41,1)	1,30 [0,71; 2,40]	1,15 [0,83; 1,58]	0,87 [0,63; 1,20]	-0,06 [-0,20; 0,07]	0,3731
VFQ-25 Autofahren, MCID: ≥ 5, Monat 24											
TG-MV-014	132	44 (33,33)	35 (26,52)	69	13 (18,84)	28 (40,58)	2,15 [1,03; 4,77]	1,78 [1,03; 3,07]	0,56 [0,33; 0,97]	-0,14 [-0,26; -0,02]	0,0300
VFQ-25 Allgemeine Gesundheit, MCID: ≥ 5, Monat 24											
TG-MV-014	145	25 (17,24)	40 (27,59)	73	10 (13,7)	30 (41,1)	1,30 [0,56; 3,25]	1,26 [0,64; 2,47]	0,79 [0,40; 1,55]	-0,03 [-0,12; 0,07]	0,5119
VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, MCID: ≥ 5, Monat 24											

Stu- die	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Impu- tierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Impu- tierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
TG- MV- 014	145	67 (46,21)	40 (27,59)	73	26 (35,62)	30 (41,1)	1,56 [0,84; 2,93]	1,30 [0,91; 1,84]	0,77 [0,54; 1,10]	-0,11 [-0,24; 0,03]	0,1321
VFQ-25 Mentale Gesundheit, MCID: ≥ 5, Monat 24											
TG- MV- 014	145	86 (59,31)	40 (27,59)	73	38 (52,05)	30 (41,1)	1,34 [0,73; 2,46]	1,14 [0,88; 1,47]	0,88 [0,68; 1,14]	-0,07 [-0,21; 0,07]	0,3046
VFQ-25 Nahaktivitäten, MCID: ≥ 5, Monat 24											
TG- MV- 014	145	74 (51,03)	40 (27,59)	73	33 (45,21)	30 (41,1)	1,26 [0,69; 2,31]	1,13 [0,84; 1,52]	0,89 [0,66; 1,19]	-0,06 [-0,20; 0,08]	0,4192
VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: ≥ 5, Monat 24											
TG- MV- 014	145	45 (31,03)	40 (27,59)	73	16 (21,92)	30 (41,1)	1,60 [0,80; 3,33]	1,36 [0,83; 2,23]	0,73 [0,45; 1,20]	-0,12 [-0,24; -0,00]	0,1614
VFQ-25 Peripheres Sehen, MCID: ≥ 5, Monat 24											
TG- MV- 014	145	38 (26,21)	40 (27,59)	73	13 (17,81)	30 (41,1)	1,63 [0,78; 3,61]	1,47 [0,84; 2,59]	0,68 [0,39; 1,19]	-0,08 [-0,20; 0,03]	0,1685
VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, MCID: ≥ 5, Monat 24											
TG- MV- 014	145	68 (46,9)	40 (27,59)	73	23 (31,51)	30 (41,1)	1,91 [1,02; 3,63]	1,48 [1,01; 2,17]	0,67 [0,46; 0,99]	-0,16 [-0,29; -0,02]	0,0307
VFQ-25 Soziales Funktionieren, MCID: ≥ 5, Monat 24											
TG- MV- 014	145	40 (27,59)	40 (27,59)	73	13 (17,81)	30 (41,1)	1,76 [0,84; 3,89]	1,59 [0,91; 2,77]	0,63 [0,36; 1,10]	-0,09 [-0,20; 0,03]	0,1100
Analyse stratifiziert nach Makulaloch bei Baseline											
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests											
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.											

Zum Zeitpunkt 24 Monate nach Behandlung liegen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt mit dem Instrument NEI-VFQ-25, Daten aus der Studie TG-MV-014 vor. In der Auswertung (Tabelle 4-31) zeigt sich für den Summenscore ein statistisch signifikanter Vorteil für Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten mit einem RRR von 0,58 (95%-KI: [0,40; 0,85], $p = 0,0033$). Dies ist vergleichbar mit dem entsprechenden Wert in dieser Studie zum Zeitpunkt 6 Monate und bestätigt damit den Vorteil von Ocriplasmin in der Langzeitbeobachtung über 24 Monate.

Die Vorteile für Ocriplasmin bestanden über alle Subskalen hinweg, am deutlichsten in den Subskalen „Autofahren“ (RRR = 0,56; 95%-KI: [0,33; 0,97]; p = 0,0300) und „Rollenschwierigkeiten“ (RRR = 0,67; 95%-KI: [0,46; 0,99], p = 0,0307).

4.3.1.3.1.4.2 Supportive Analysen

4.3.1.3.1.4.2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI-VFQ-25, Verbesserung um ≥ 5 Punkte) zum Zeitpunkt 12 Monate

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „NEI-VFQ-25“ (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zum Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung, Summscore sowie Subskalen) aus Studie TG-MV-014, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten.

Studie	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Imputierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Imputierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
VFQ-25 Summscore, MCID: ≥ 5, Monat 12											
TG-MV-014	145	68 (46,9)	26 (17,93)	73	24 (32,88)	18 (24,66)	1,79 [0,96; 3,39]	1,42 [0,98; 2,06]	0,70 [0,48; 1,02]	-0,14 [-0,28; -0,01]	0,0493
VFQ-25 Farbsehen, MCID: ≥ 5, Monat 12											
TG-MV-014	145	17 (11,72)	26 (17,93)	73	2 (2,74)	18 (24,66)	4,66 [1,06; 42,75]	4,24 [1,01; 17,87]	0,24 [0,06; 0,99]	-0,09 [-0,15; -0,03] ^a	0,0274
VFQ-25 Abhängigkeit von anderen, MCID: ≥ 5, Monat 12											
TG-MV-014	145	42 (28,97)	26 (17,93)	73	18 (24,66)	18 (24,66)	1,24 [0,63; 2,52]	1,18 [0,73; 1,89]	0,85 [0,53; 1,37]	-0,04 [-0,17; 0,08]	0,5054
VFQ-25 Fernaktivitäten, MCID: ≥ 5, Monat 12											
TG-MV-014	145	63 (43,45)	26 (17,93)	73	27 (36,99)	18 (24,66)	1,30 [0,71; 2,44]	1,17 [0,82; 1,66]	0,86 [0,60; 1,21]	-0,06 [-0,20; 0,07]	0,3683
VFQ-25 Autofahren, MCID: ≥ 5, Monat 12											
TG-MV-014	132	40 (30,3)	23 (17,42)	69	14 (20,29)	17 (24,64)	1,70 [0,82; 3,69]	1,49 [0,88; 2,55]	0,67 [0,39; 1,14]	-0,10 [-0,22; 0,02]	0,1303
VFQ-25 Allgemeine Gesundheit, MCID: ≥ 5, Monat 12											
TG-MV-014	145	24 (16,55)	26 (17,93)	73	10 (13,7)	18 (24,66)	1,24 [0,53; 3,10]	1,20 [0,61; 2,37]	0,83 [0,42; 1,65]	-0,03 [-0,13; 0,07]	0,5904
VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, MCID: ≥ 5, Monat 12											
TG-MV-014	145	61 (42,07)	26 (17,93)	73	22 (30,14)	18 (24,66)	1,68 [0,89; 3,22]	1,40 [0,94; 2,08]	0,72 [0,48; 1,07]	-0,12 [-0,25; 0,01]	0,0882
VFQ-25 Mentale Gesundheit, MCID: ≥ 5, Monat 12											
TG-MV-014	145	82 (56,55)	26 (17,93)	73	35 (47,95)	18 (24,66)	1,41 [0,77; 2,58]	1,18 [0,89; 1,56]	0,85 [0,64; 1,12]	-0,09 [-0,23; 0,05]	0,2322

Stu- die	Ocriplasmin			Beobachtendes Abwarten			Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Impu- tierte Werte n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Impu- tierte Werte n (%)	Exakte OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
VFQ-25 Nahaktivitäten, MCID: ≥ 5, Monat 12											
TG- MV- 014	145	76 (52,41)	26 (17,93)	73	30 (41,1)	18 (24,66)	1,57 [0,86; 2,90]	1,27 [0,93; 1,75]	0,79 [0,57; 1,08]	-0,11 [-0,25; 0,03]	0,1174
VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: ≥ 5, Monat 12											
TG- MV- 014	145	50 (34,48)	26 (17,93)	73	15 (20,55)	18 (24,66)	2,02 [1,01; 4,23]	1,67 [1,01; 2,76]	0,60 [0,36; 0,99]	-0,14 [-0,26; -0,02]	0,0350
VFQ-25 Peripheres Sehen, MCID: ≥ 5, Monat 12											
TG- MV- 014	145	35 (24,14)	26 (17,93)	73	11 (15,07)	18 (24,66)	1,78 [0,81; 4,18]	1,58 [0,86; 2,93]	0,63 [0,34; 1,17]	-0,10 [-0,20; 0,01]	0,1248
VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, MCID: ≥ 5, Monat 12											
TG- MV- 014	145	72 (49,66)	26 (17,93)	73	25 (34,25)	18 (24,66)	1,88 [1,02; 3,54]	1,45 [1,01; 2,07]	0,69 [0,48; 0,99]	-0,15 [-0,29; -0,02]	0,0317
VFQ-25 Soziales Funktionieren, MCID: ≥ 5, Monat 12											
TG- MV- 014	145	40 (27,59)	26 (17,93)	73	13 (17,81)	18 (24,66)	1,75 [0,84; 3,86]	1,56 [0,89; 2,74]	0,64 [0,37; 1,12]	-0,10 [-0,21; 0,02]	0,1124
d: Analyse stratifiziert nach Makulaloch bei Baseline											
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests											
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.											

Aus der Studie TG-MV-014 liegen auch Daten vor, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität, ermittelt mit dem Instrument NEI-VFQ-25, zum Zeitpunkt 12 Monate nach Behandlung abbilden. Diese Daten werden ergänzend zur Hauptanalyse (6 und 24 Monate) dargestellt. In der Auswertung (Tabelle 4-27) zeigt sich für den Summenscore ein signifikanter Vorteil für Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten mit einem RRR von 0,70 (95%-KI: [0,48; 1,02], $p = 0,0493$). Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 5 Punkte war also auch zum Zeitpunkt 12 Monate in der Ocriplasmin-Gruppe signifikant höher als in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten. Dies bestätigt die entsprechenden Werte aus der Hauptanalyse für die Zeitpunkte 6 und 24 Monate.

Die Vorteile von Ocriplasmin bestanden über alle Subskalen hinweg, am deutlichsten in den Bereichen „Farbsehen“ (RRR = 0,24; 95%-KI: [0,06; 0,99]; $p = 0,0274$), „Augenschmerzen“ (RRR = 0,60; 95%-KI: [0,36; 0,99]; $p = 0,0350$) und „Rollenschwierigkeiten“ (RRR = 0,69; 95%-KI: [0,48; 0,99]; $p = 0,0317$).

4.3.1.3.1.4.2.2 Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (NEI-VFQ-25) über die Zeit

In der Studie TG-MV-014 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Studienbeginn sowie zu drei Zeitpunkten nach Behandlung (nach 6, 12 und 24 Monaten) ermittelt (siehe oben). Damit ist es für diese Studie möglich, die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Verlauf der Zeit darzustellen (Abbildung 19–Abbildung 31).

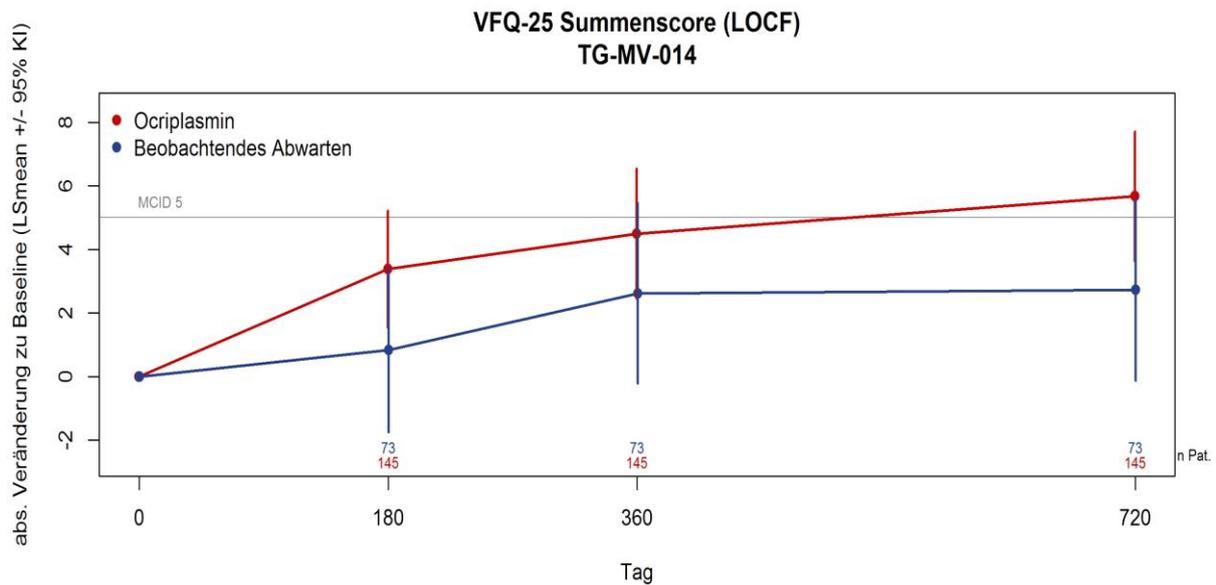


Abbildung 19: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25 Summenscore“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

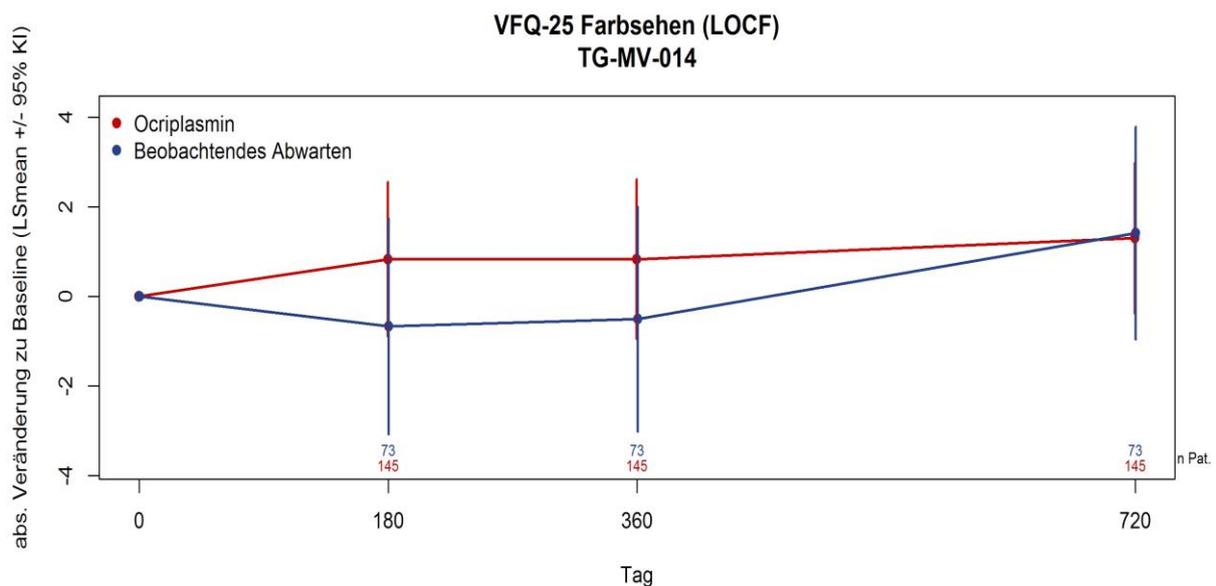


Abbildung 20: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25, Subskala Farbsehen“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

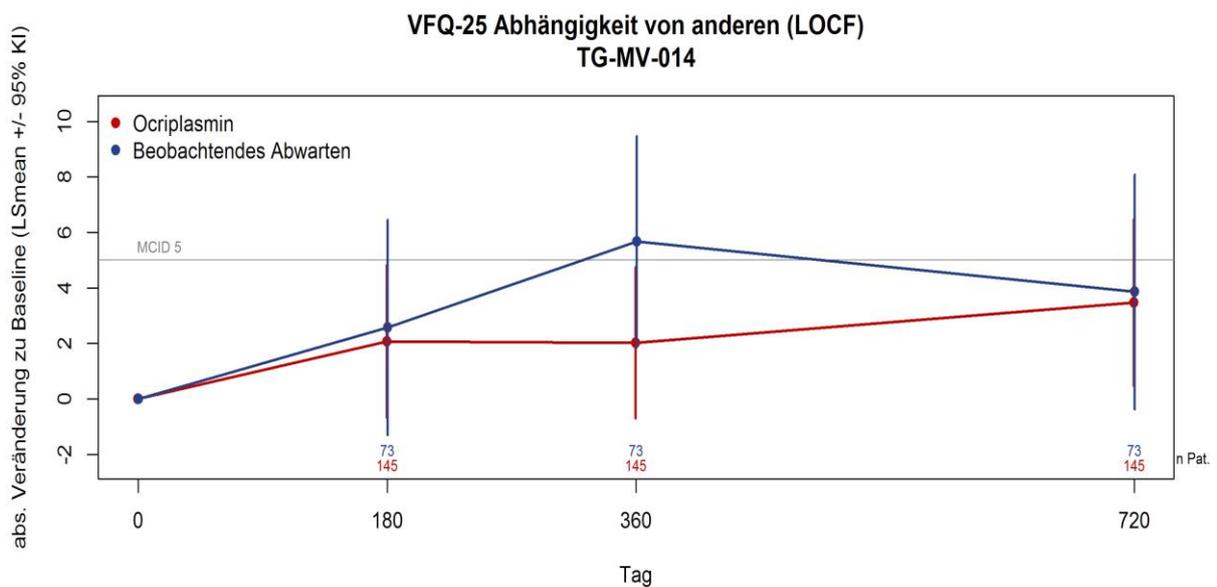


Abbildung 21: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25, Subskala Abhängigkeit von anderen“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

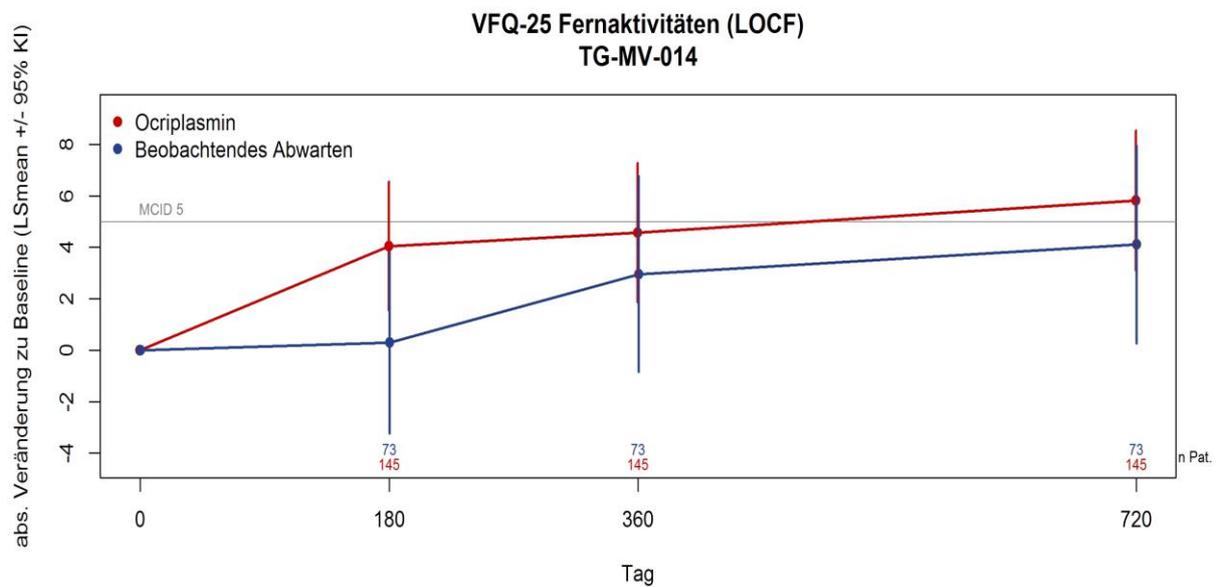


Abbildung 22: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25 Fernaktivitäten“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

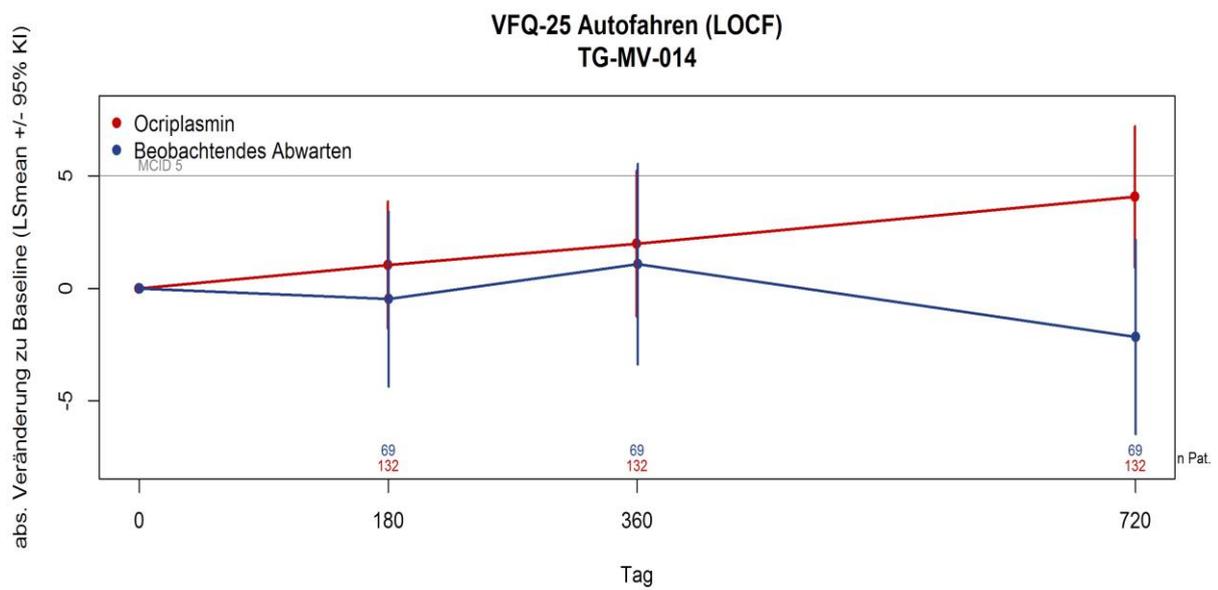


Abbildung 23: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25, Subskala Autofahren“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

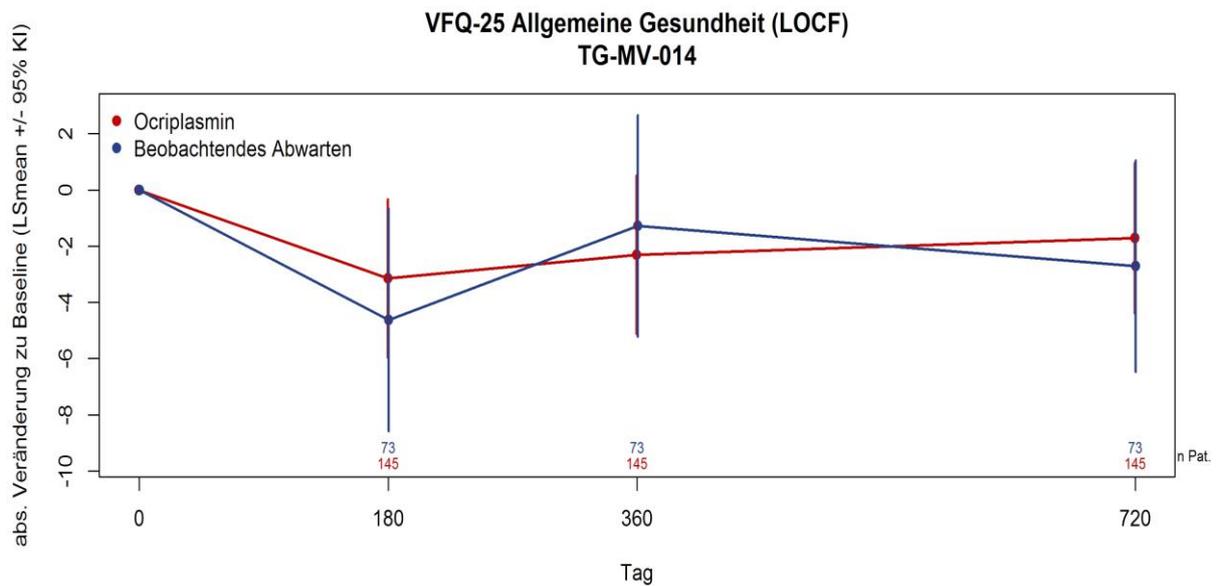


Abbildung 24: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25, Subskala Allgemeine Gesundheit“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

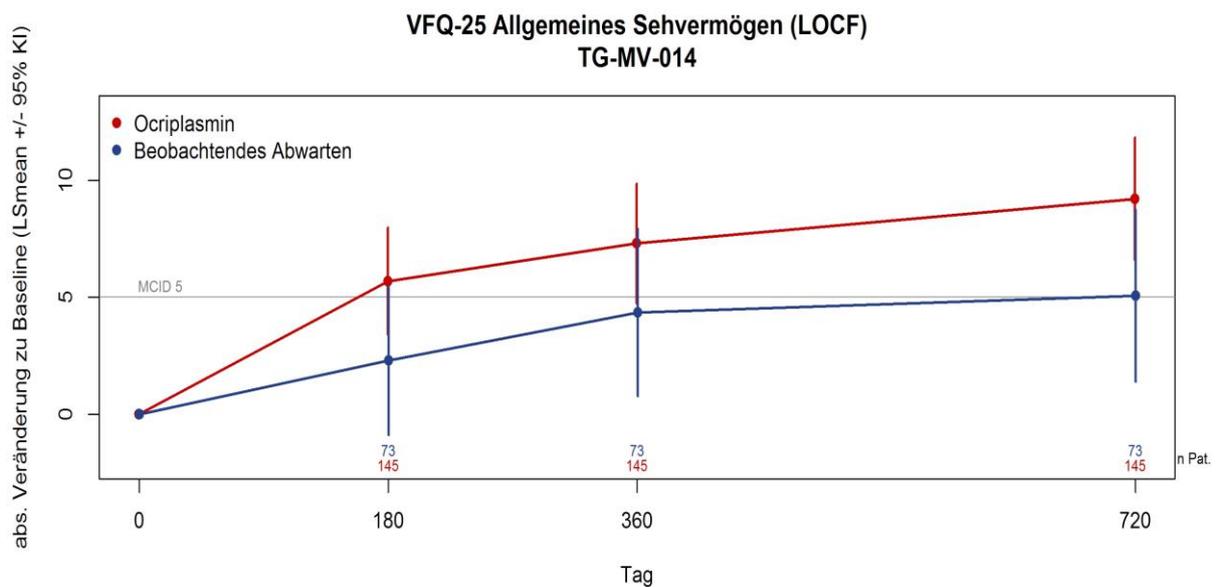


Abbildung 25: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25: Subskala Allgemeines Sehvermögen“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

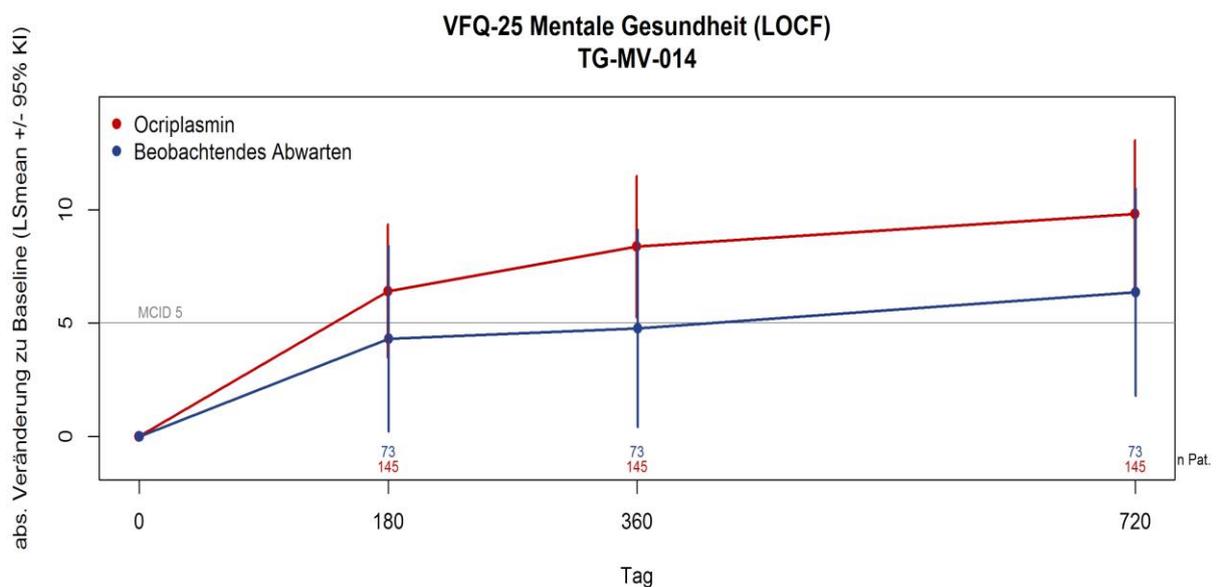


Abbildung 26: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25, Subskala Mentale Gesundheit“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

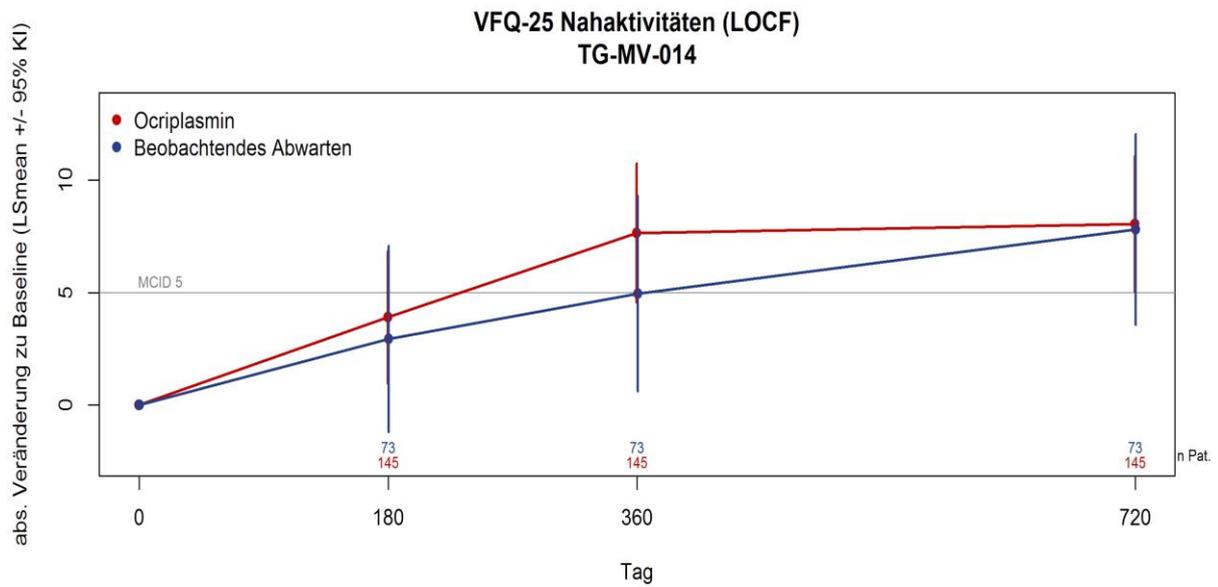


Abbildung 27: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25: Subskala Nahaktivitäten“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

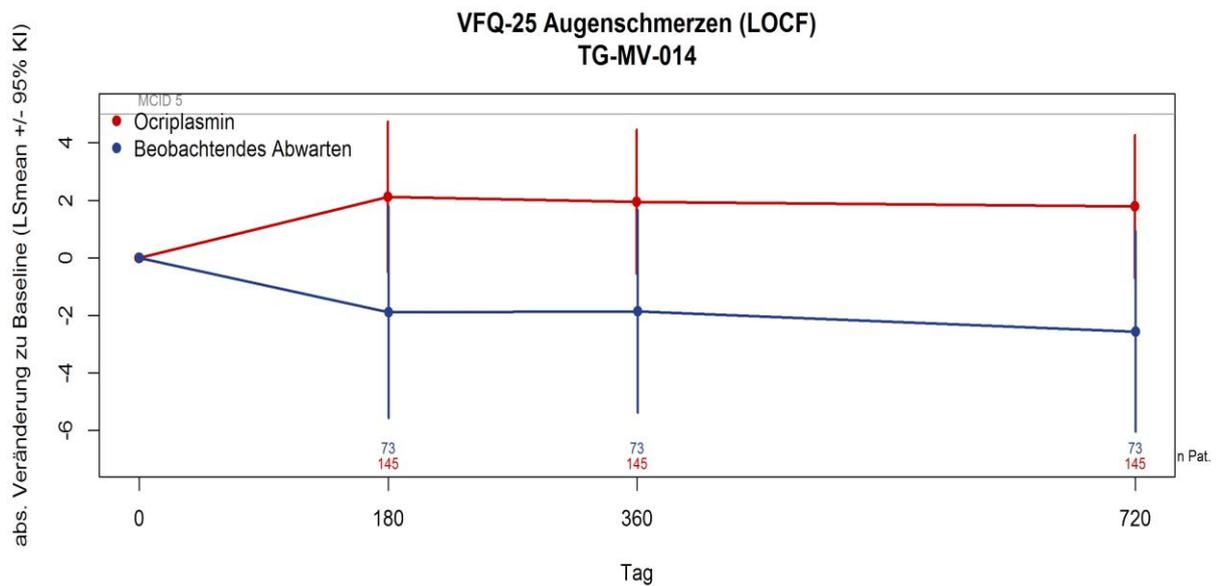


Abbildung 28: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25, Subskala Augenschmerzen“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

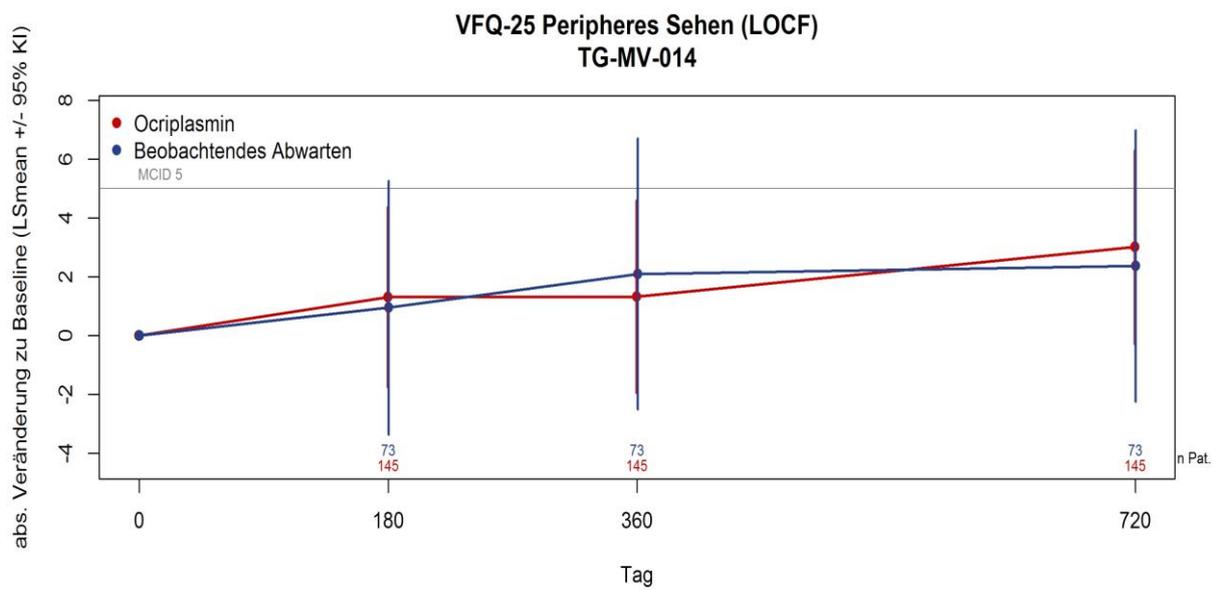


Abbildung 29: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25 Peripheres Sehen“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

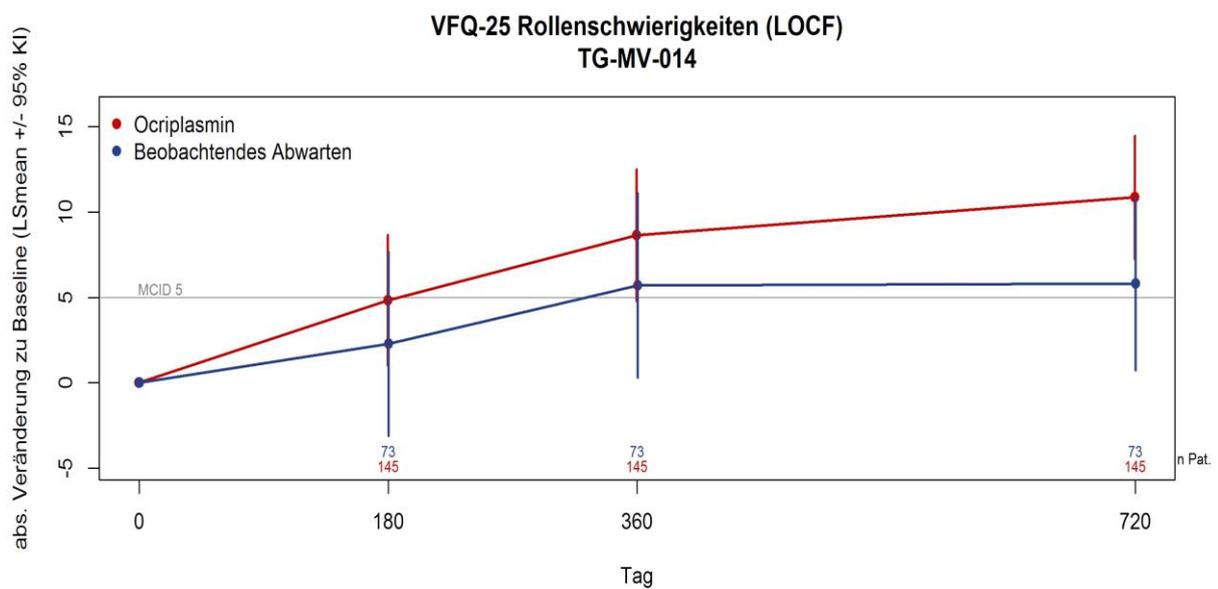


Abbildung 30: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

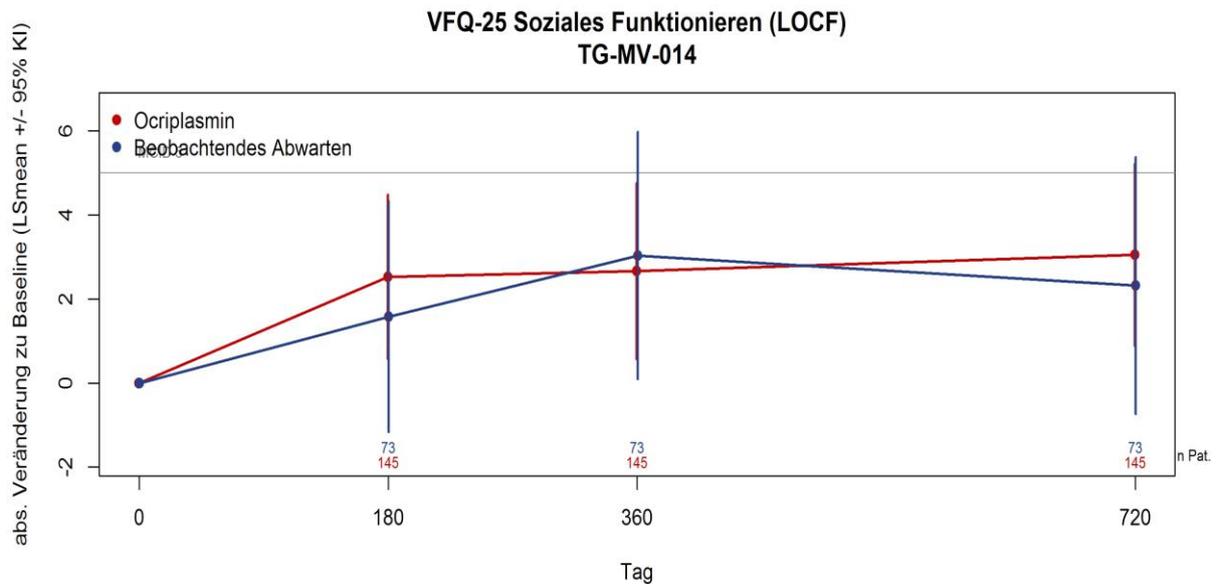


Abbildung 31: Kurve des Zeitverlaufs für den Endpunkt „VFQ-25 Soziales Funktionieren“ aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Diese Darstellungen zeigen, dass sich nach Ocriplasmin-Behandlung die gesundheitsbezogene Lebensqualität, ermittelt mit dem Instrument NEI-VFQ-25, über die Zeit im Allgemeinen kontinuierlich besserte, im Summenscore sowie allen Subskalen mit Ausnahme der allgemeinen Gesundheit (rote Kurven). Im Vergleich zum Zeitverlauf für beobachtendes Abwarten (blaue Kurven) ist zu erkennen, dass die Ocriplasmin-Kurven im Allgemeinen oberhalb oder auf vergleichbarer Höhe verlaufen. Auch die Darstellung des Zeitverlaufs der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (NEI-VFQ-25) bestätigt somit den Vorteil von Ocriplasmin.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.3.1.4.3 Meta-Analysen: Hauptanalyse

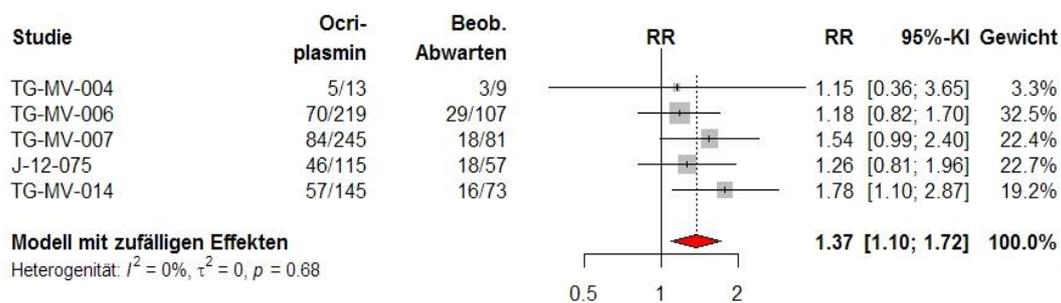


Abbildung 32: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Summenscore“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

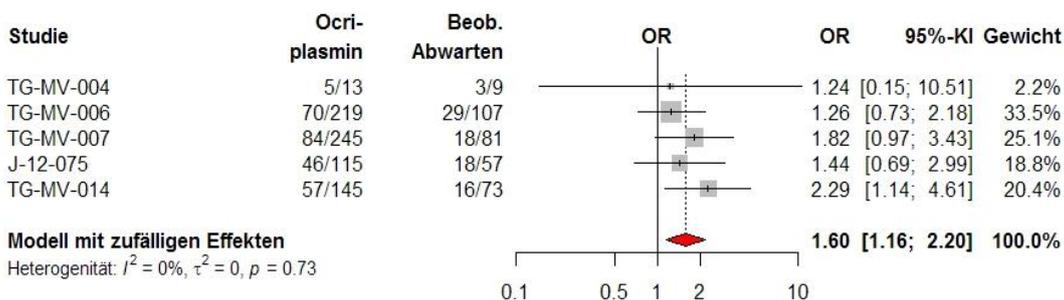


Abbildung 33: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Summenscore“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Summenscore“ (Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung, MCID von mindestens 5 Punkten) wurde eine Meta-Analyse der fünf Studien durchgeführt. Für den Summenscore ergibt sich dabei ein relatives Risiko (RR) von 1,37 (95%-KI: [1,10; 1,72] sowie eine Odds Ratio (OR) von 1,60 (95%-KI: [1,16; 2,20]) zu Gunsten von Ocriplasmin (Abbildung 32 und Abbildung 33). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor.

Die Meta-Analyse für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Summenscore“ ergibt damit einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin und damit einen Vorteil von Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten in dieser Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Für den Zeitpunkt 24 Monate nach Behandlung kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden, weil hierfür nur Daten aus einer Studie (TG-MV-014) vorliegen.

Im Folgenden werden die entsprechenden Meta-Analysen für jede der 12 Subskalen des NEI-VFQ-25 (zum Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) dargestellt.

Subskala Farbsehen:

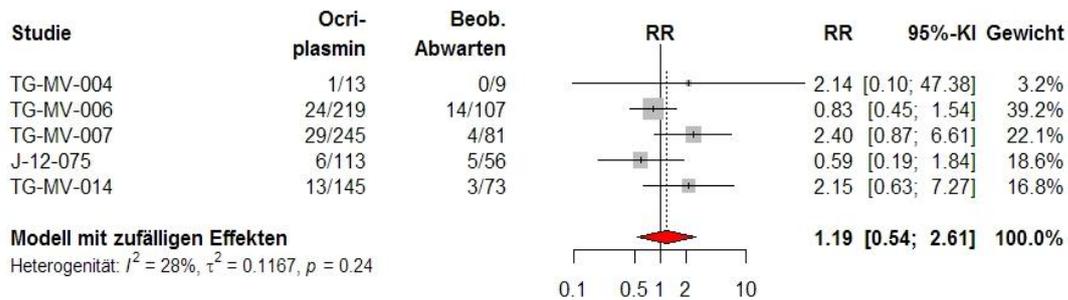


Abbildung 34: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Farbsehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

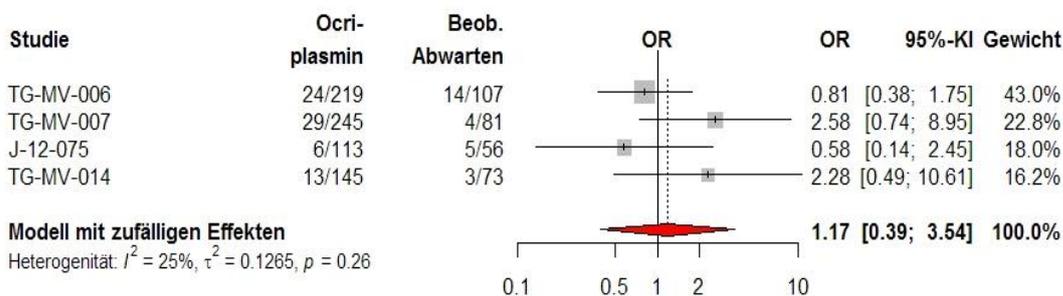


Abbildung 35: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Farbsehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Farbsehen“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen numerischen Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,19; 95%-KI: [0,54; 2,61]; OR = 1,17; 95%-KI: [0,39; 3,54]). Die Heterogenität kann als unbedeutend eingeschätzt werden ($I^2 < 40\%$). In der Studie TG-MV-004 war das exakte OR nicht schätzbar.

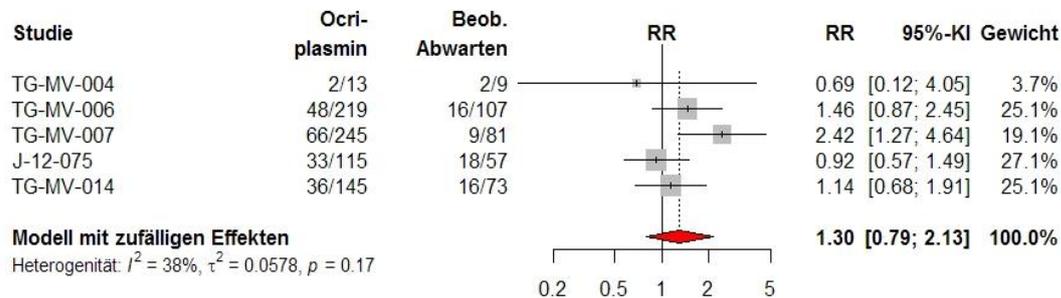
Subskala Abhängigkeit von anderen:

Abbildung 36: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Abhängigkeit von anderen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

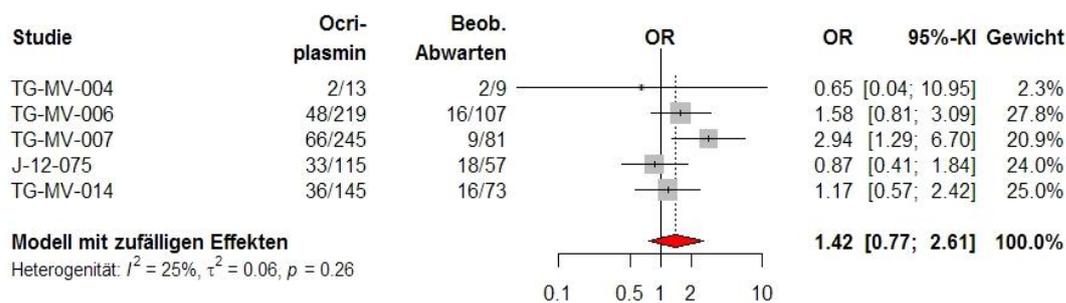


Abbildung 37: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Abhängigkeit von anderen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Abhängigkeit von anderen“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen numerischen Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,30; 95%-KI: [0,79; 2,13]; OR = 1,42; 95%-KI: [0,77; 2,61]). Die Heterogenität kann als unbedeutend eingeschätzt werden ($I^2 < 40\%$).

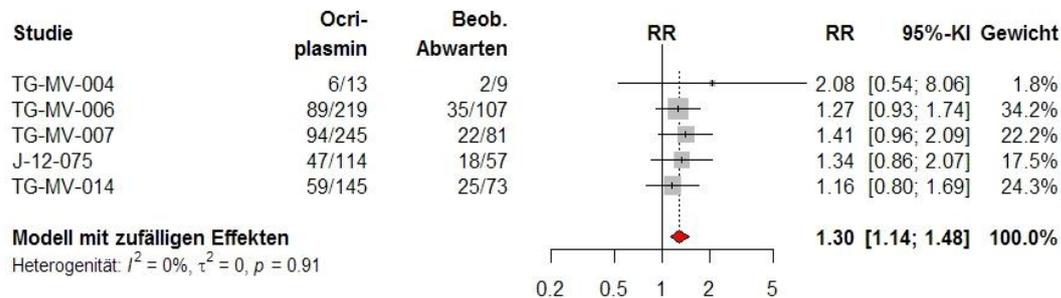
Subskala Fernaktivitäten:

Abbildung 38: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Fernaktivitäten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

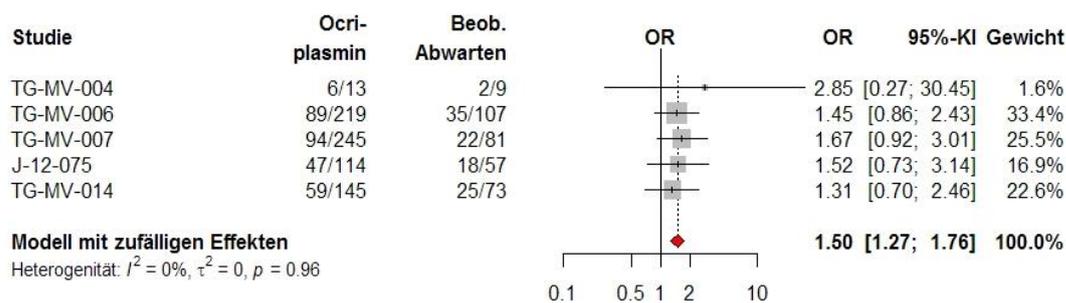


Abbildung 39: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Fernaktivitäten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Fernaktivitäten“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen signifikanten Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,30; 95%-KI: [1,14; 1,48]; OR = 1,50; 95%-KI: [1,27; 1,76]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor.

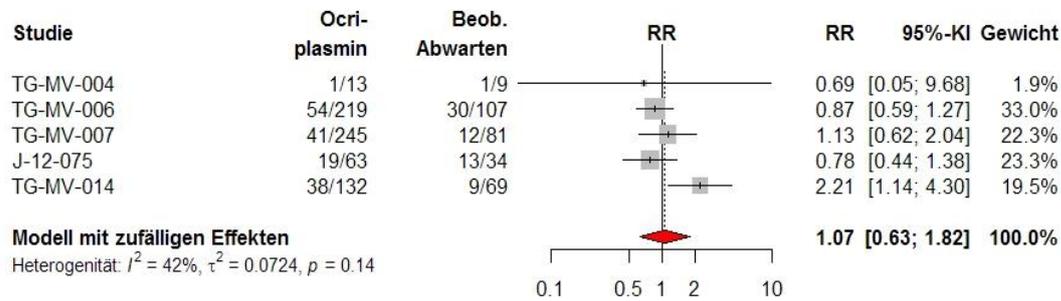
Subskala Autofahren:

Abbildung 40: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Autofahren“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

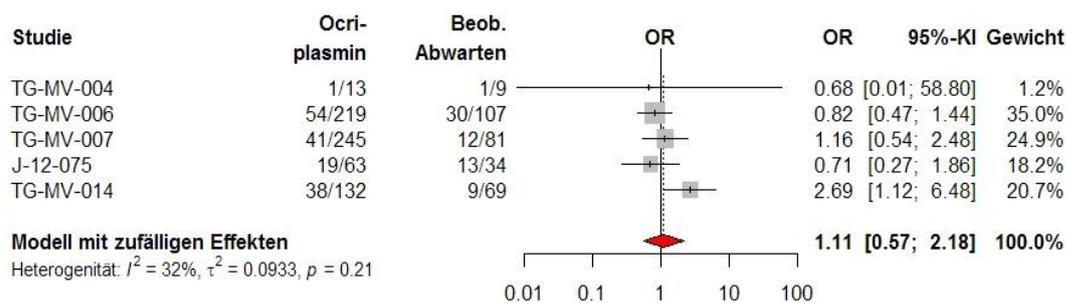


Abbildung 41: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Autofahren“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Autofahren“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen numerischen Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,07; 95%-KI: [0,63; 1,82]; OR = 1,11; 95%-KI: [0,57; 2,18]). Die Heterogenität kann als weitgehend unbedeutend eingeschätzt werden (I^2 im Bereich 40 %).

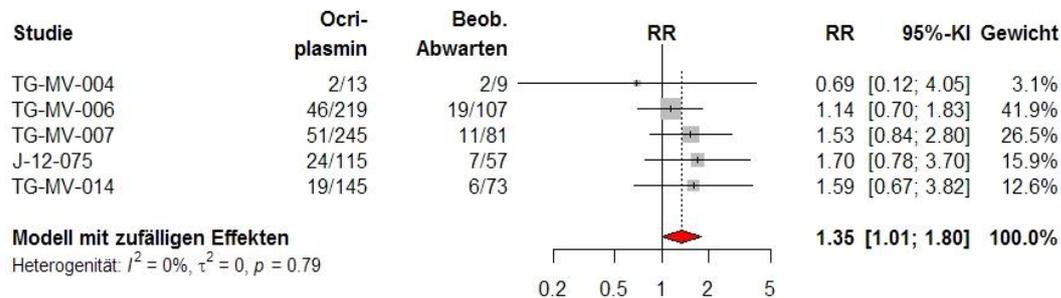
Subskala Allgemeine Gesundheit:

Abbildung 42: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeine Gesundheit“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

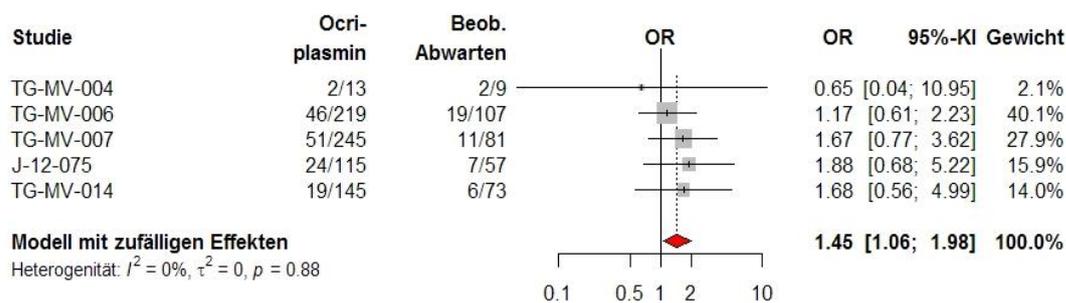


Abbildung 43: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeine Gesundheit“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeine Gesundheit“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen signifikanten Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,35; 95%-KI: [1,01; 1,80]; OR = 1,45; 95%-KI: [1,06; 1,98]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor.

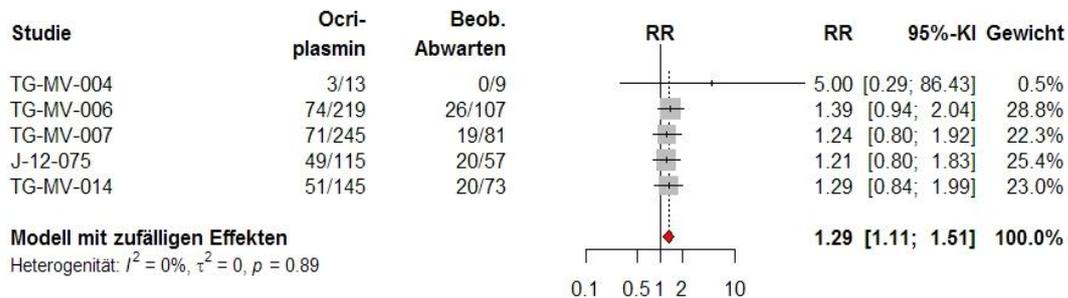
Subskala Allgemeines Sehvermögen:

Abbildung 44: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeines Sehvermögen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

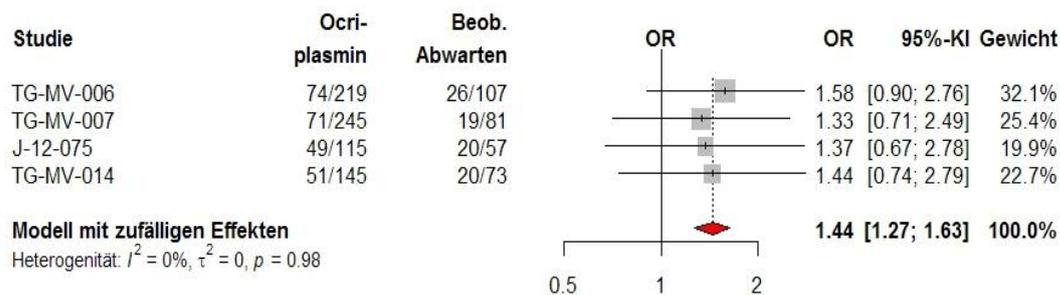


Abbildung 45: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeines Sehvermögen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeines Sehvermögen“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen signifikanten Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,29; 95%-KI: [1,11; 1,51]; OR = 1,44; 95%-KI: [1,27; 1,63]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor. In der Studie TG-MV-004 war das exakte OR nicht schätzbar.

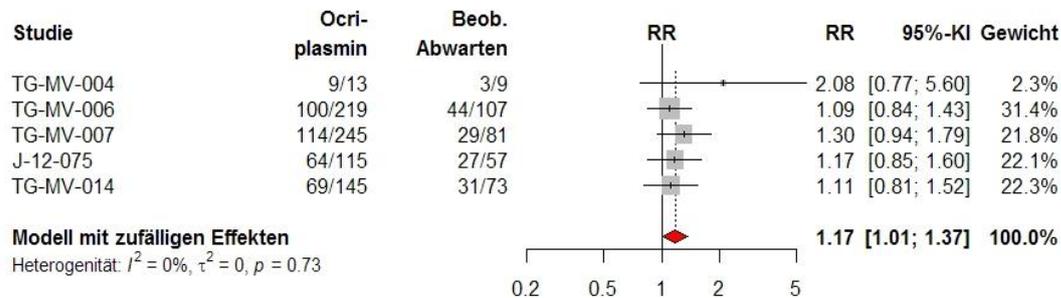
Subskala Mentale Gesundheit:

Abbildung 46: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Mentale Gesundheit“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

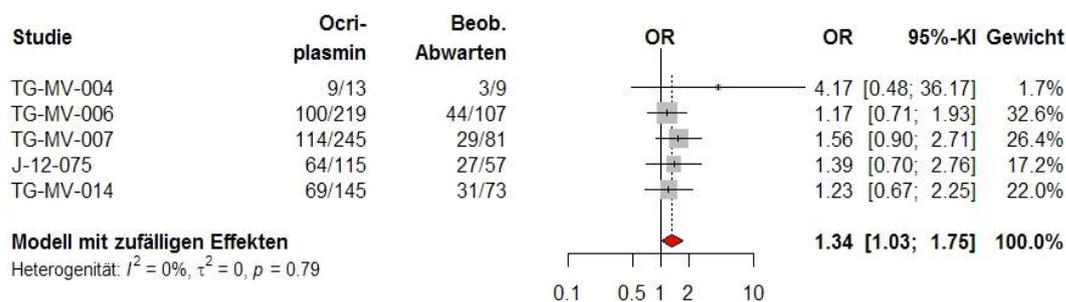


Abbildung 47: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Mentale Gesundheit“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Mentale Gesundheit“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen signifikanten Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,17; 95%-KI: [1,01; 1,37]; OR = 1,34; 95%-KI: [1,03; 1,75]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor.

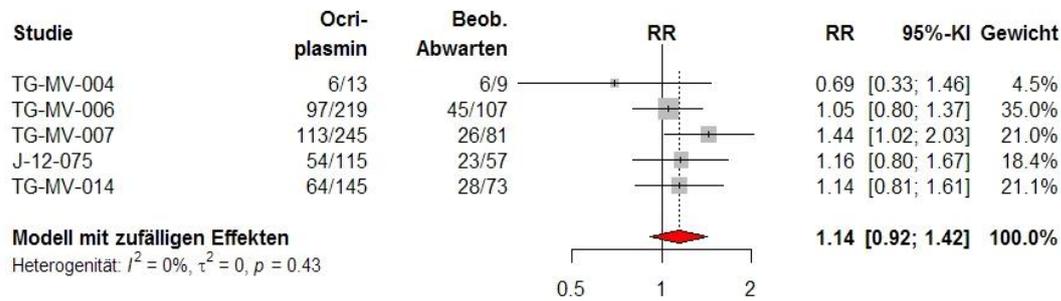
Subskala Nahaktivitäten:

Abbildung 48: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Nahaktivitäten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

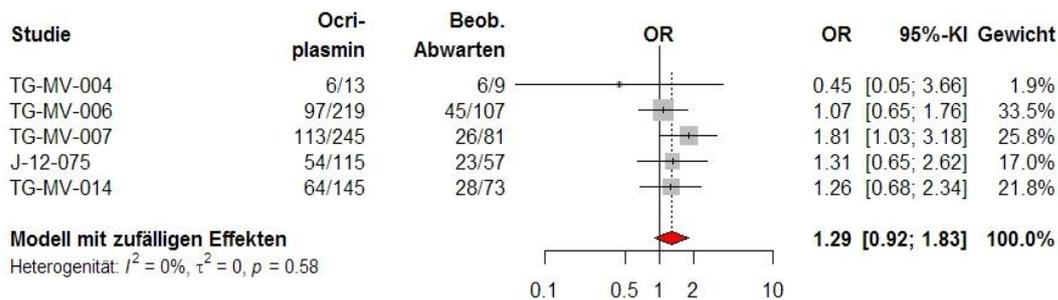


Abbildung 49: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Nahaktivitäten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Nahaktivitäten“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen numerischen Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,14; 95%-KI: [0,92; 1,42]; OR = 1,29; 95%-KI: [0,92; 1,83]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor.

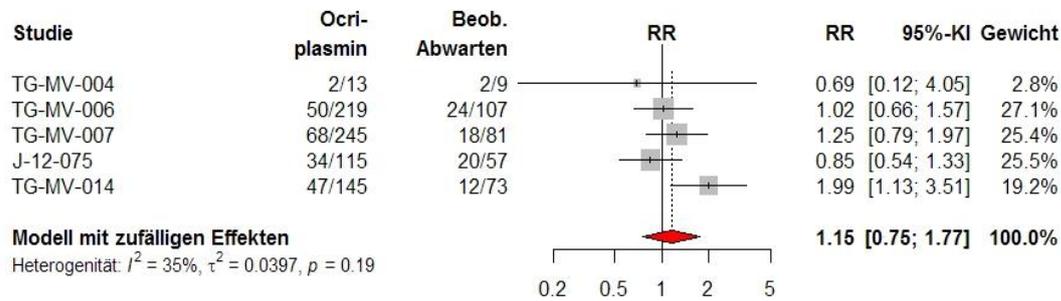
Subskala Augenschmerzen:

Abbildung 50: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Augenschmerzen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

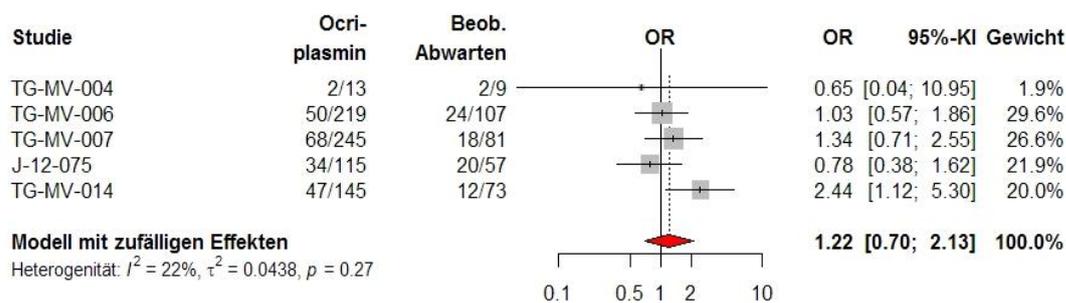


Abbildung 51: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Augenschmerzen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Augenschmerzen“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen numerischen Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,15; 95%-KI: [0,75; 1,77]; OR = 1,22; 95%-KI: [0,70; 2,13]). Die Heterogenität kann als unbedeutend eingeschätzt werden ($I^2 < 40\%$).

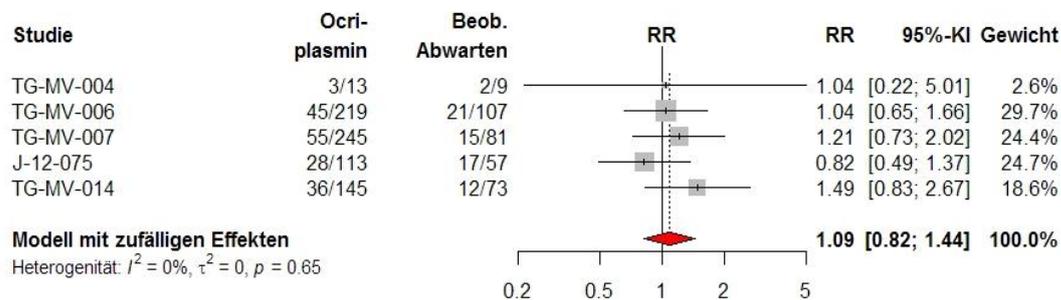
Subskala Peripheres Sehen:

Abbildung 52: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Peripheres Sehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

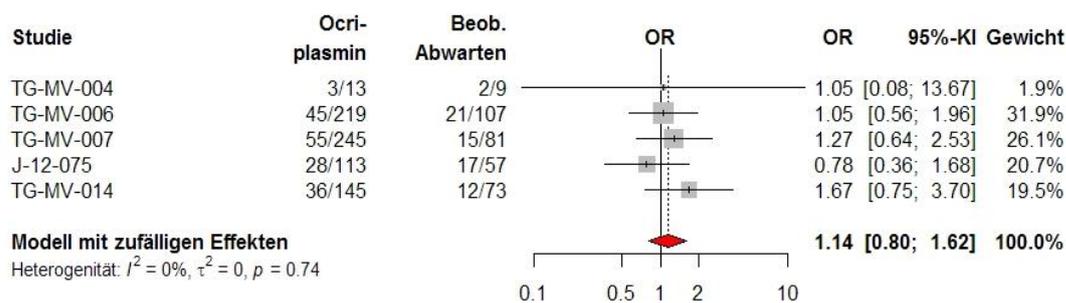


Abbildung 53: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Peripheres Sehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Peripheres Sehen“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen numerischen Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,09; 95%-KI: [0,82; 1,44]; OR = 1,14; 95%-KI: [0,80; 1,62]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor.

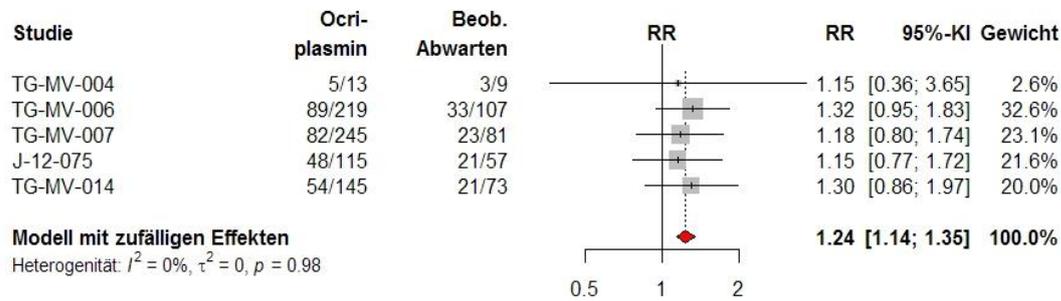
Subskala Rollenschwierigkeiten:

Abbildung 54: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Rollenschwierigkeiten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

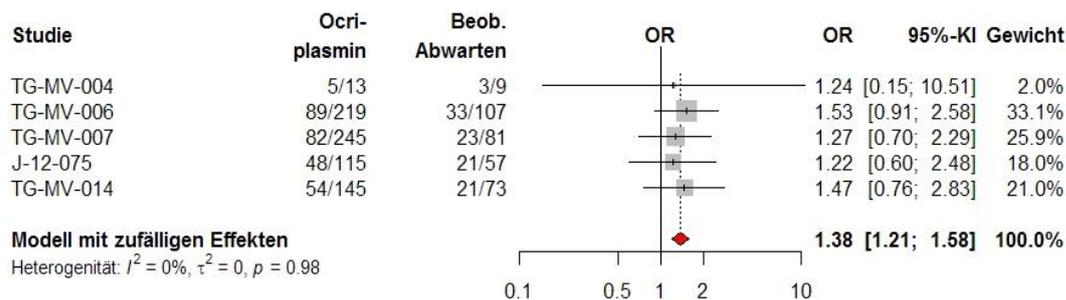


Abbildung 55: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Rollenschwierigkeiten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Rollenschwierigkeiten“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen signifikanten Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,24; 95%-KI: [1,14; 1,35]; OR = 1,38; 95%-KI: [1,21; 1,58]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor.

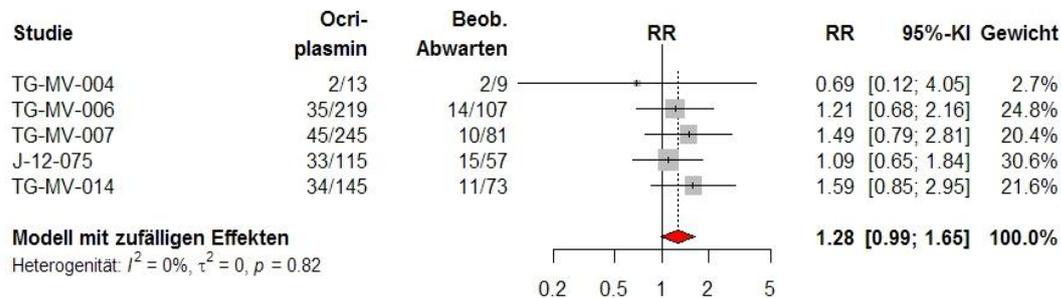
Subskala Soziales Funktionieren:

Abbildung 56: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Soziales Funktionieren“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

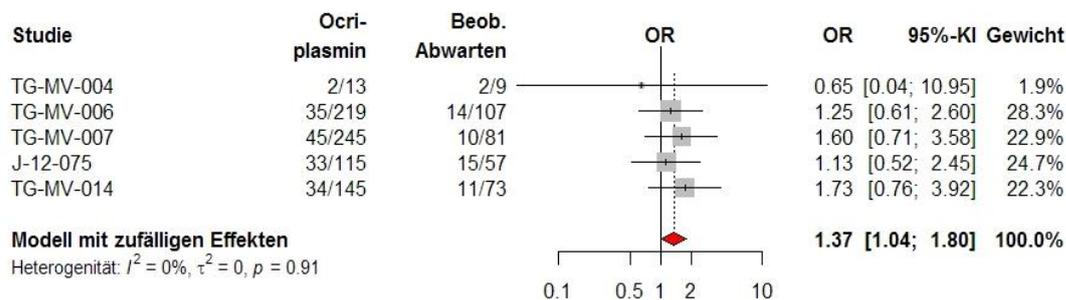


Abbildung 57: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Soziales Funktionieren“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Soziales Funktionieren“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen Vorteil für Ocriplasmin. Dieser Vorteil für Ocriplasmin liegt bezüglich des relativen Risikos unter der Schwelle für statistische Signifikanz (RR = 1,28; 95%-KI: [0,99; 1,65]), bezüglich der Odds Ratio aber über dieser Schwelle (OR = 1,37; 95%-KI: [1,04; 1,80]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor.

Zusammenfassung Subskalen:

Die Meta-Analyse der fünf Studien ergibt für jede einzelne der zwölf Subskalen des NEI-VFQ-25 zum Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung bei einer MCID von mindestens 5 Punkten einen Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin. Dieser Vorteil für Ocriplasmin ist für die Hälfte der Subskalen statistisch signifikant: Fernaktivitäten, Allgemeine Gesundheit, Allgemeines Sehvermögen, Mentale Gesundheit, Rollenschwierigkeiten und Soziales Funktionieren (Odds Ratio). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Subskalen des NEI-VFQ-25 bestätigen damit den statistisch signifikanten Vorteil von Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten beim Summenscore des NEI-VFQ-25 als Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

4.3.1.3.1.4.4 Sensitivitätsanalysen

Die Studie J-12-075 wurde ausschließlich in Japan durchgeführt, demnach war die Studienpopulation rein asiatisch. Um dieser möglichen Einschränkung Rechnung zu tragen, wurde im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse eine Meta-Analyse analog zur Hauptanalyse des Endpunktes „NEI-VFQ-25, Summenscore“ vorgenommen, wobei die Studie J-12-075 nicht berücksichtigt wurde.

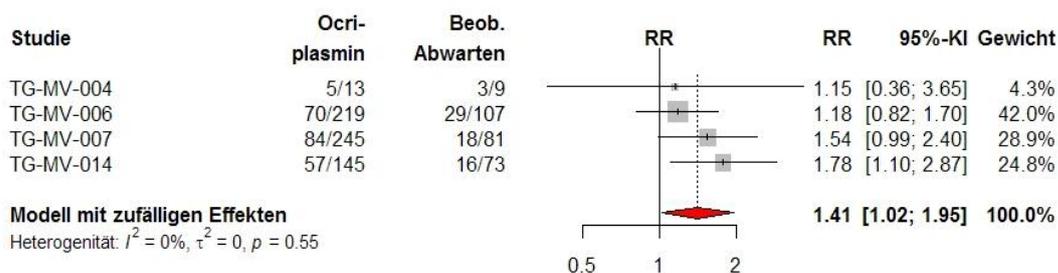


Abbildung 58: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Summenscore“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

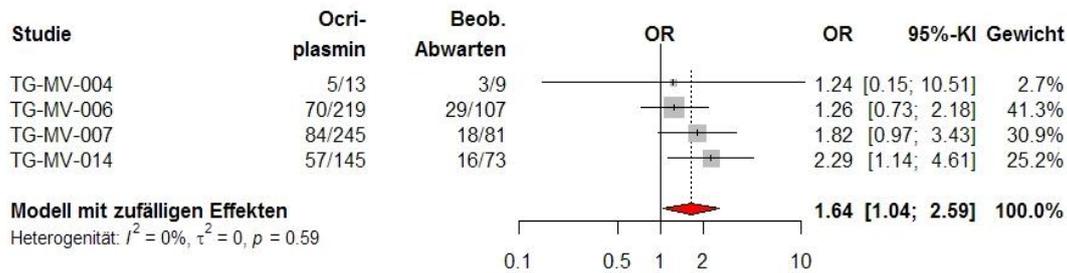


Abbildung 59: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Summenscore“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse der vier Studien TG-MV-004, -006, -007 und -014 für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Summenscore“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte) liefert ein relatives Risiko (RR) von 0,41 (95%-KI: [1,02; 1,95]) sowie eine Odds Ratio (OR) von 1,64 (95%-KI: [1,04; 2,59]) zu Gunsten von Ocriplasmin und damit einen statistisch signifikanten Vorteil für Ocriplasmin. Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten, die in der Hauptanalyse (inkl. J-12-075) ermittelt wurden. Dies zeigt die Konsistenz der Ergebnisse im Hinblick auf den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Summenscore“ und bestätigt den Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

Im Folgenden wird diese Sensitivitätsanalyse auch bezüglich der 12 Subskalen des NEI-VFQ-25 dargestellt:

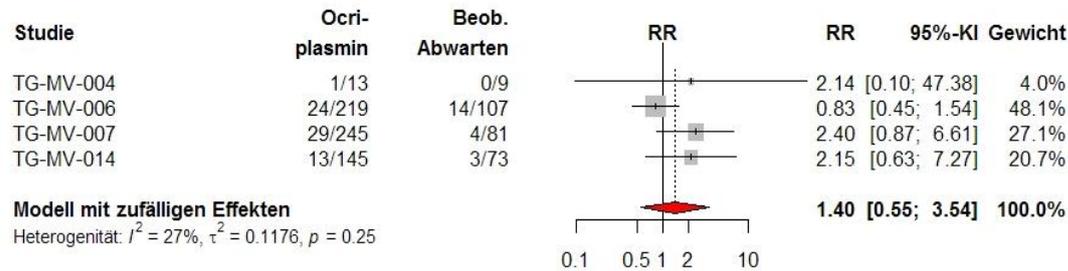
Subskala Farbsehen:

Abbildung 60: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Farbsehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

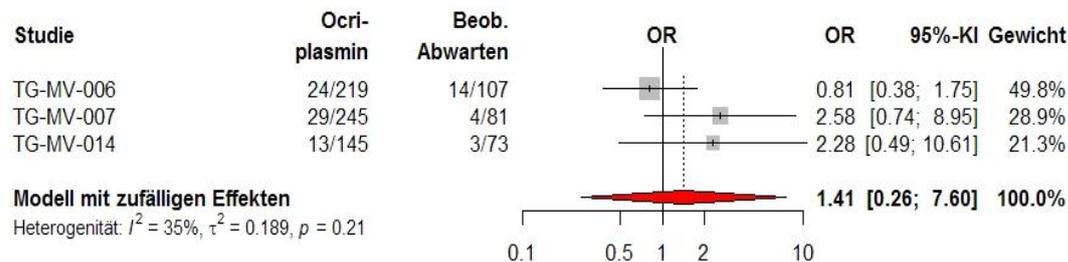


Abbildung 61: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Farbsehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Farbsehen“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen numerischen Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,40; 95%-KI: [0,55; 3,54]; OR = 1,41; 95%-KI: [0,26; 7,60]). Die Heterogenität kann als unbedeutend eingeschätzt werden ($I^2 < 40\%$). In der Studie TG-MV-004 war das exakte OR nicht schätzbar.

Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten, die in der Hauptanalyse (inkl. J-12-075) ermittelt wurden. Dies zeigt die Konsistenz der Ergebnisse im Hinblick auf den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Farbsehen“ und bestätigt den Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

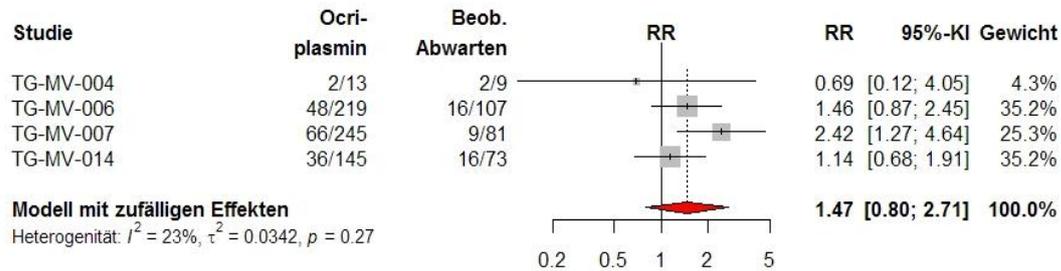
Subskala Abhängigkeit von anderen:

Abbildung 62: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Abhängigkeit von anderen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

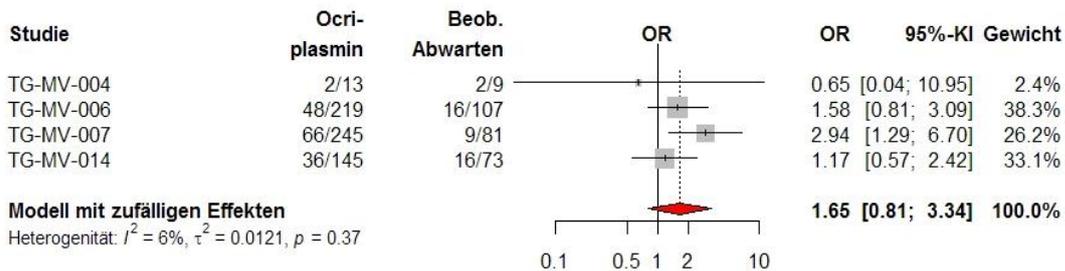


Abbildung 63: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Farbsehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Abhängigkeit von anderen“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen numerischen Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,47; 95%-KI: [0,80; 2,71]; OR = 1,65; 95%-KI: [0,81; 3,34]). Die Heterogenität kann als unbedeutend eingeschätzt werden ($I^2 < 40\%$).

Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten, die in der Hauptanalyse (inkl. J-12-075) ermittelt wurden. Dies zeigt die Konsistenz der Ergebnisse im Hinblick auf den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Farbsehen“ und bestätigt den Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

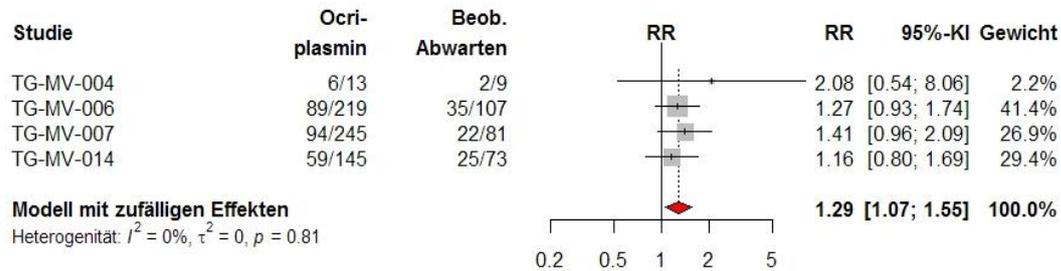
Subskala Fernaktivitäten:

Abbildung 64: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Fernaktivitäten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

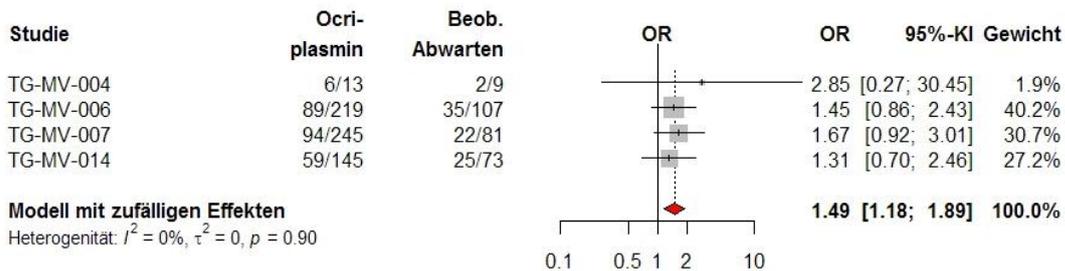


Abbildung 65: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Fernaktivitäten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Fernaktivitäten“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen signifikanten Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,29; 95%-KI: [1,07; 1,55]; OR = 1,49; 95%-KI: [1,18; 1,89]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor.

Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten, die in der Hauptanalyse (inkl. J-12-075) ermittelt wurden. Dies zeigt die Konsistenz der Ergebnisse im Hinblick auf den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Fernaktivitäten“ und bestätigt den Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

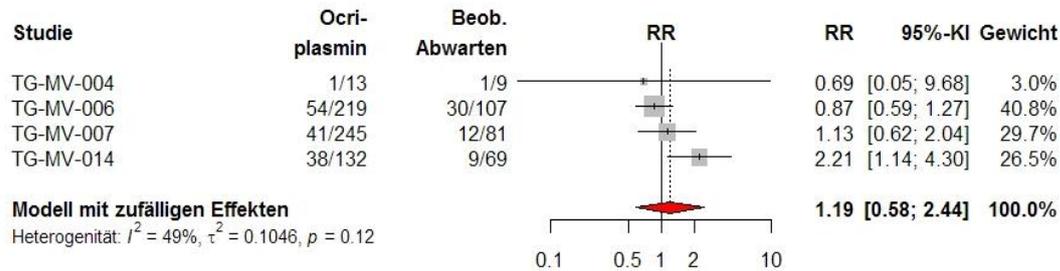
Subskala Autofahren:

Abbildung 66: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Autofahren“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

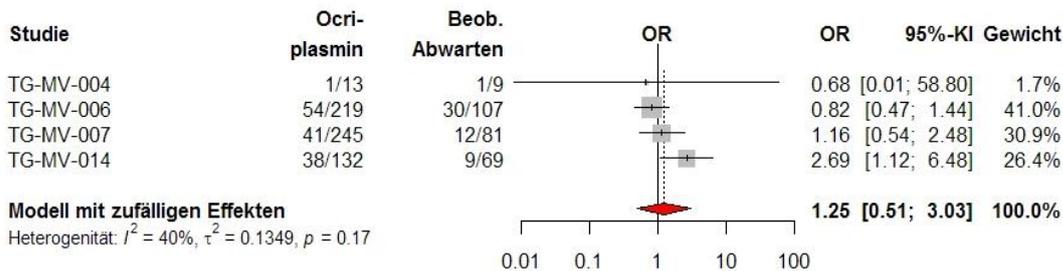


Abbildung 67: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Autofahren“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Autofahren“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen numerischen Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,19; 95%-KI: [0,58; 2,44]; OR = 1,25; 95%-KI: [0,51; 3,03]). Die Heterogenität kann als weitgehend unbedeutend eingeschätzt werden (I^2 im Bereich 40 %).

Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten, die in der Hauptanalyse (inkl. J-12-075) ermittelt wurden. Dies zeigt die Konsistenz der Ergebnisse im Hinblick auf den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Autofahren“ und bestätigt den Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

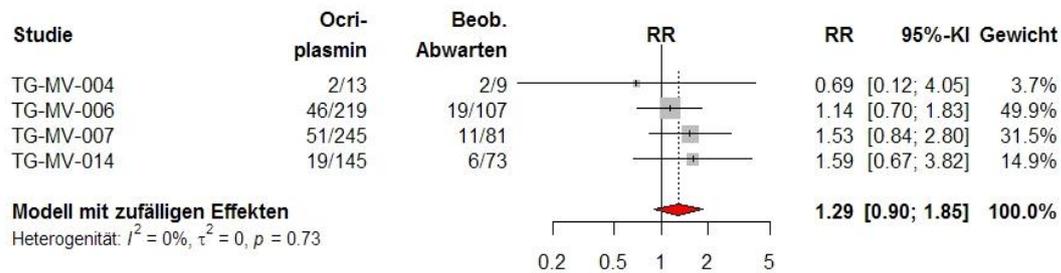
Subskala Allgemeine Gesundheit:

Abbildung 68: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeine Gesundheit“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

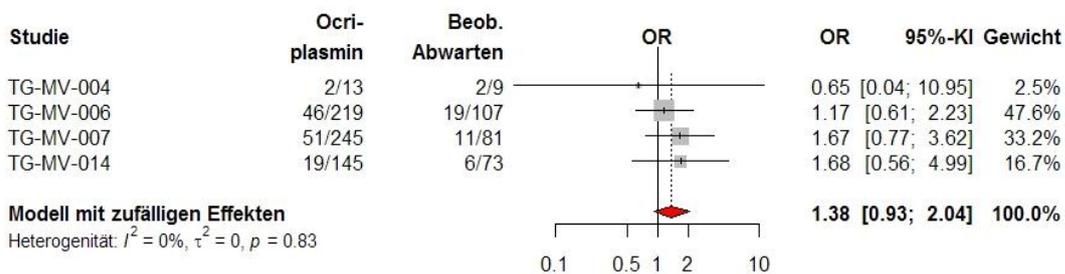


Abbildung 69: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeine Gesundheit“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeine Gesundheit“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen numerischen Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,29; 95%-KI: [0,90; 1,85]; OR = 1,38; 95%-KI: [0,93; 2,04]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor.

Diese Werte sind ähnlich zu den in der Hauptanalyse ermittelten Werten. Die Punktschätzer sind minimal kleiner als in der Hauptanalyse, die Konfidenzintervalle etwas breiter. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls liegt daher in der Sensitivitätsanalyse nicht mehr über dem Schwellenwert für statistische Signifikanz. Dennoch belegen die Ergebnisse der

Sensitivitätsanalyse die Konsistenz im Hinblick auf den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeine Gesundheit“ und bestätigen den Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

Subskala Allgemeines Sehvermögen:

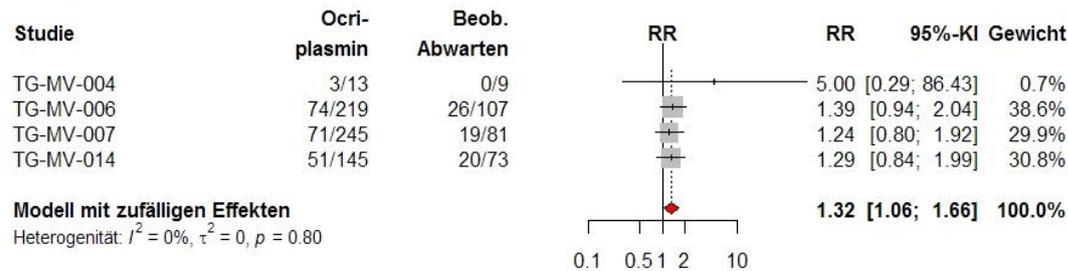


Abbildung 70: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeines Sehvermögen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

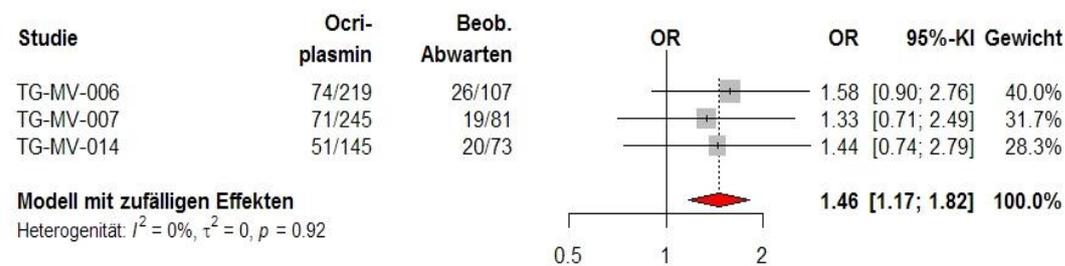


Abbildung 71: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeines Sehvermögen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeines Sehvermögen“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen signifikanten Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,32; 95%-KI: [1,06; 1,66]; OR = 1,46; 95%-KI: [1,17; 1,82]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor. In der Studie TG-MV-004 war das exakte OR nicht schätzbar.

Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten, die in der Hauptanalyse (inkl. J-12-075) ermittelt wurden. Dies zeigt die Konsistenz der Ergebnisse im Hinblick auf den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeines Sehvermögen“ und bestätigt den Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

Subskala Mentale Gesundheit:

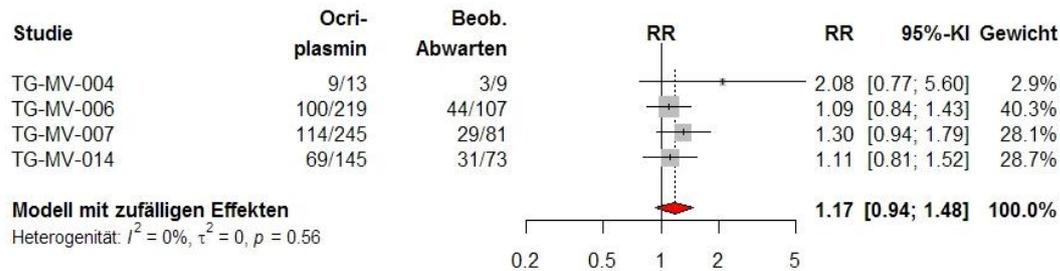


Abbildung 72: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Mentale Gesundheit“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

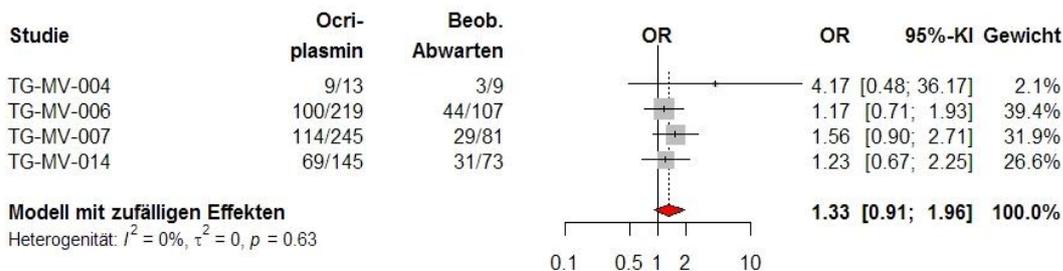


Abbildung 73: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Mentale Gesundheit“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Mentale Gesundheit“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen numerischen Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,17; 95%-KI: [0,94; 1,48]; OR = 1,33; 95%-KI: [0,91; 1,96]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor.

Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten, die in der Hauptanalyse (inkl. J-12-075) ermittelt wurden. Die Punktschätzer sind nahezu identisch, die Konfidenzintervalle aber etwas breiter. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls liegt daher in der Sensitivitätsanalyse nicht mehr über dem Schwellenwert für statistische Signifikanz. Dennoch belegen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Konsistenz im Hinblick auf den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Mentale Gesundheit“ und bestätigen den Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

Subskala Nahaktivitäten:

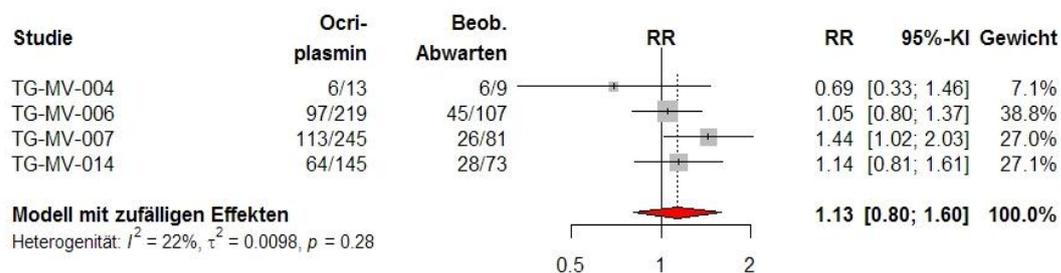


Abbildung 74: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Nahaktivitäten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

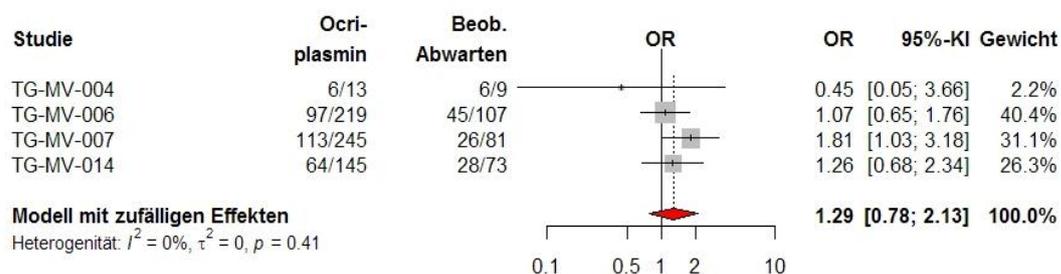


Abbildung 75: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Nahaktivitäten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Nahaktivitäten“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen numerischen Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,13; 95%-KI: [0,80; 1,60]; OR = 1,29; 95%-KI: [0,78; 2,13]). Die Heterogenität kann als unbedeutend eingeschätzt werden ($I^2 < 40\%$).

Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten, die in der Hauptanalyse (inkl. J-12-075) ermittelt wurden. Dies zeigt die Konsistenz der Ergebnisse im Hinblick auf den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Nahaktivitäten“ und bestätigt den Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

Subskala Augenschmerzen:

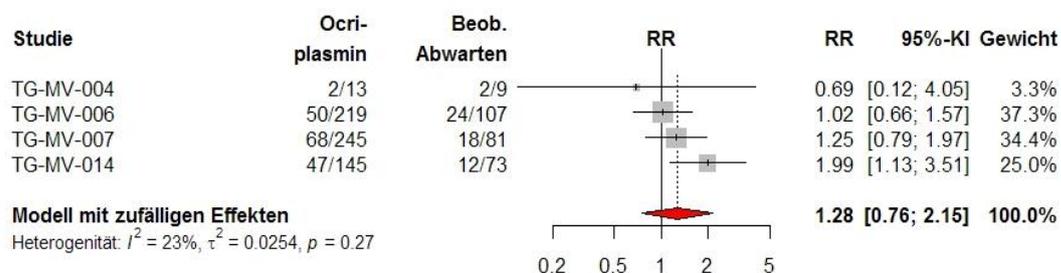


Abbildung 76: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Augenschmerzen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

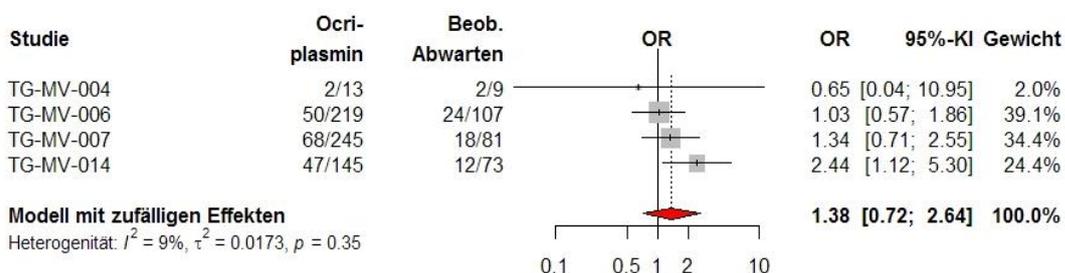


Abbildung 77: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Augenschmerzen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs.

Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Augenschmerzen“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen numerischen Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,28; 95%-KI: [0,76; 2,15]; OR = 1,38; 95%-KI: [0,72; 2,64]). Die Heterogenität kann als unbedeutend eingeschätzt werden ($I^2 < 40\%$).

Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten, die in der Hauptanalyse (inkl. J-12-075) ermittelt wurden. Dies zeigt die Konsistenz der Ergebnisse im Hinblick auf den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Augenschmerzen“ und bestätigt den Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

Subskala Peripheres Sehen:

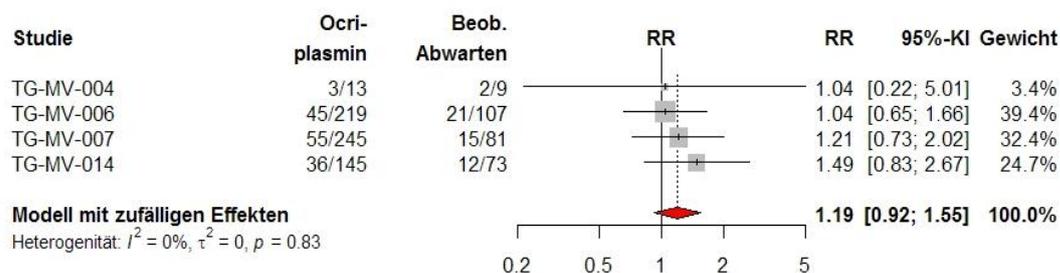


Abbildung 78: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Peripheres Sehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

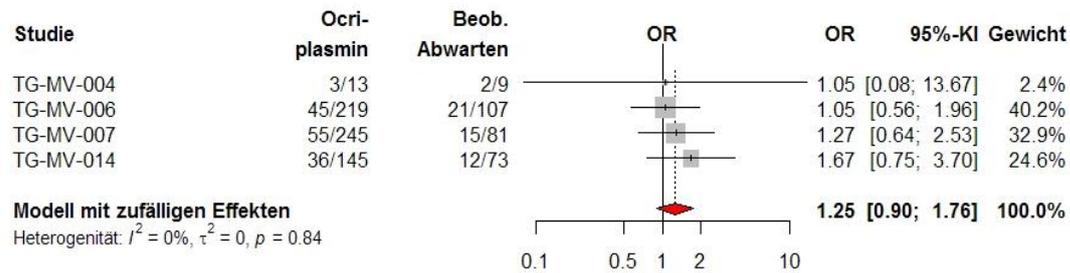


Abbildung 79: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Peripheres Sehen“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Peripheres Sehen“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen numerischen Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,19; 95%-KI: [0,92; 1,55]; OR = 1,25; 95%-KI: [0,90; 1,76]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor.

Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten, die in der Hauptanalyse (inkl. J-12-075) ermittelt wurden. Dies zeigt die Konsistenz der Ergebnisse im Hinblick auf den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Augenschmerzen“ und bestätigt den Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

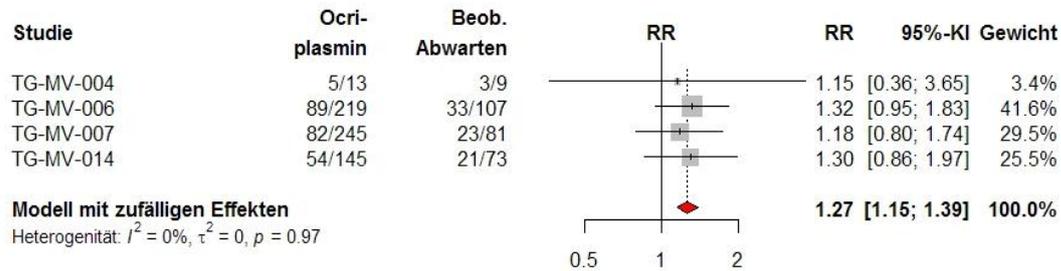
Subskala Rollenschwierigkeiten:

Abbildung 80: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Rollenschwierigkeiten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

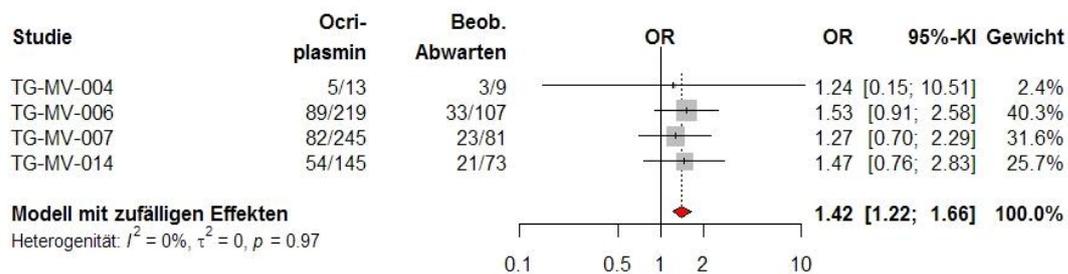


Abbildung 81: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Rollenschwierigkeiten“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Rollenschwierigkeiten“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen signifikanten Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,27; 95%-KI: [1,15; 1,39]; OR = 1,42; 95%-KI: [1,22; 1,66]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor.

Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten, die in der Hauptanalyse (inkl. J-12-075) ermittelt wurden. Dies zeigt die Konsistenz der Ergebnisse im Hinblick auf den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Rollenschwierigkeiten“ und bestätigt den Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

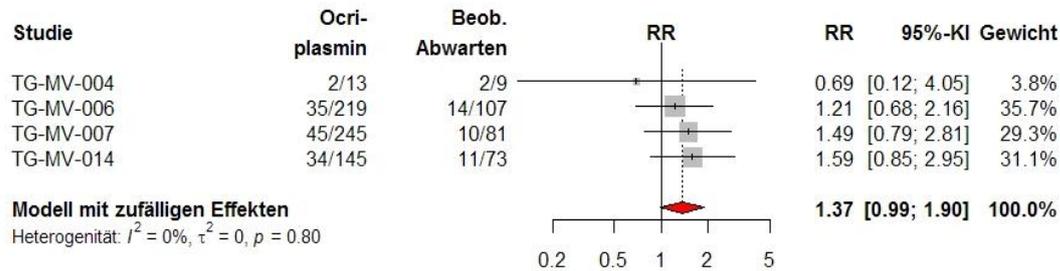
Subskala Soziales Funktionieren:

Abbildung 82: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Soziales Funktionieren“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

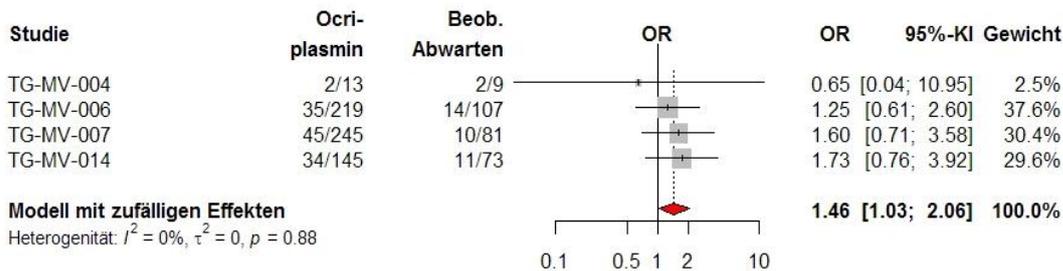


Abbildung 83: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25, Subskala Soziales Funktionieren“ (zum Zeitpunkt 6 Monate, MCID ≥ 5 Punkte), RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse der Studien für den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Soziales Funktionieren“ (6 Monate nach Behandlung, MCID ≥ 5 Punkte) ergibt einen Vorteil für Ocriplasmin. Dieser Vorteil für Ocriplasmin liegt bezüglich des relativen Risikos unter der Schwelle für statistische Signifikanz (RR = 1,37; 95%-KI: [0,99; 1,90]), bezüglich der Odds Ratio aber über dieser Schwelle (OR = 1,46; 95%-KI: [1,03; 2,06]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor.

Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten, die in der Hauptanalyse (inkl. J-12-075) ermittelt wurden. Dies zeigt die Konsistenz der Ergebnisse im Hinblick auf den Endpunkt „NEI-VFQ-25, Subskala Soziales Funktionieren“ und bestätigt den Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

4.3.1.3.1.4.5 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Studien TG-MV-004, -006 und -007 bereits in der früheren Bewertung bestätigt. Alle Studien wurden ausschließlich in Industrieländern (OECD-Mitgliedsländern) mit vergleichbarem Versorgungsstandard wie in Deutschland durchgeführt, die Studie TG-MV-007 hatte auch Studienzentren in Deutschland.

Die Studie TG-MV-014 wurde in den vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt, wobei der weit überwiegende Anteil von Patienten (>80 %) kaukasisch war [43]. Von daher ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Für die Studie J-12-075 ist hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu berücksichtigen, dass die Studie ausschließlich in Japan durchgeführt wurde und die Studienpopulation demnach ausschließlich asiatisch war. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass beim hier betrachteten Krankheitsbild der vitreomakulären Traktion Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien bestehen [49, 50]. Trotzdem erfolgt die Betrachtung des Effekts der Studie J-12-075 in den Metaanalysen jeweils auch in Sensitivitätsanalysen.

Somit kann davon ausgegangen werden, dass die dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
TG-MV-004	<ul style="list-style-type: none"> • Die unerwünschten Ereignisse wurden in der Studie erhoben als sogenannte treatment-emergent adverse events (TEAE), d. h. Ereignisse, die nach Beginn der Behandlung aufgetreten sind. • Hauptanalyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit mindestens einem UE ○ Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE) ○ Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte ○ Patienten mit einem UE, das zum Tod führte • Ergänzende Analysen <ul style="list-style-type: none"> ○ UE von speziellem Interesse (UESI) <ul style="list-style-type: none"> ▪ es wurden die UESI aus der Studie TG-MV-014 verwendet ○ UE nach System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA-Kodierung ○ UE nach Preferred Term gemäß MedDRA-Kodierung ○ SUE nach System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA-Kodierung ○ SUE nach Preferred Term gemäß MedDRA-Kodierung ○ Es traten keine UE auf, die zum Studienabbruch führten. Daher wurde hierfür auf eine Auflistung nach PT und SOC verzichtet. • Die Analysen basieren auf den Patienten des Sicherheitsanalysesets.
TG-MV-006	<ul style="list-style-type: none"> • Die unerwünschten Ereignisse wurden in der Studie erhoben als sogenannte treatment-emergent adverse events (TEAE), d. h. Ereignisse, die nach Beginn der Behandlung aufgetreten sind. • Hauptanalyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit mindestens einem UE ○ Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE) ○ Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte ○ Patienten mit einem UE, das zum Tod führte • Ergänzende Analysen <ul style="list-style-type: none"> ○ UE von speziellem Interesse (UESI) <ul style="list-style-type: none"> ▪ es wurden die UESI aus der Studie TG-MV-014 verwendet ○ UE nach System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA-Kodierung ○ UE nach Preferred Term gemäß MedDRA-Kodierung ○ SUE nach System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA-Kodierung ○ SUE nach Preferred Term gemäß MedDRA-Kodierung ○ Es traten keine UE auf, die zum Studienabbruch führten. Daher wurde hierfür auf eine Auflistung nach PT und SOC verzichtet. • Die Analysen basieren auf den Patienten des Sicherheitsanalysesets.
TG-MV-007	<ul style="list-style-type: none"> • Die unerwünschten Ereignisse wurden in der Studie erhoben als sogenannte treatment-emergent adverse events (TEAE), d. h. Ereignisse, die nach Beginn der Behandlung aufgetreten sind. • Hauptanalyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit mindestens einem UE ○ Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE) ○ Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte ○ Patienten mit einem UE, das zum Tod führte • Ergänzende Analysen <ul style="list-style-type: none"> ○ UE von speziellem Interesse (UESI) <ul style="list-style-type: none"> ▪ es wurden die UESI aus der Studie TG-MV-014 verwendet ○ UE nach System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA-Kodierung ○ UE nach Preferred Term gemäß MedDRA-Kodierung ○ SUE nach System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA-Kodierung ○ SUE nach Preferred Term gemäß MedDRA-Kodierung ○ Es traten keine UE auf, die zum Studienabbruch führten. Daher wurde hierfür auf eine Auflistung nach PT und SOC verzichtet. • Die Analysen basieren auf den Patienten des Sicherheitsanalysesets.

TG-MV-014	<ul style="list-style-type: none"> • Die unerwünschten Ereignisse wurden in der Studie erhoben als sogenannte treatment-emergent adverse events (TEAE), d. h. Ereignisse, die nach Beginn der Behandlung aufgetreten sind. • Hauptanalyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit mindestens einem UE ○ Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE) ○ Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte ○ Patienten mit einem UE, das zum Tod führte • Ergänzende Analysen <ul style="list-style-type: none"> ○ UE von speziellem Interesse (UESI) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dyschromatopsie (= Kombination aus den MedDRA-Preferred Terms Chromatopsia, Xanthopsia, Colour Vision Tests Abnormal, Colour Vision Tests Abnormal Red-Green, Colour Vision Tests Abnormal Blue-Yellow, Colour Blindness, Colour Blindness Acquired) ▪ Endophthalmitis ▪ Augenschmerzen (= Kombination aus den MedDRA-Preferred Terms Eye Pain, Ocular Discomfort) ▪ Erhöhte VMT (= MedDRA-Preferred Term Vitreous Adhesions) ▪ Erhöhter Augeninnendruck (= Kombination aus den MedDRA-Preferred Terms Intraocular Pressure Increased, Ocular Hypertension) ▪ Intraokuläre Blutung (= Kombination aus den MedDRA-Preferred Terms Hyphaema, Optic Disc Haemorrhage, Optic Nerve Sheath Haemorrhage, Retinal Haemorrhage, Vitreous Haemorrhage) ▪ Intraokuläre Entzündung (= Kombination aus den MedDRA-Preferred Terms Anterior Chamber Cell, Anterior Chamber Flare, Anterior Chamber Inflammation, Iridocyclitis, Iris Adhesions, Iritis, Vitreal Cells, Vitritis, Eye Inflammation, Non-Infectious Endophthalmitis, Hypopyon) ▪ Linsensubluxation (= Kombination aus den MedDRA-Preferred Terms Lens Dislocation, Lens Disorder, Ciliary Zonular Dehiscence) ▪ Makulaloch (vergrößert oder neu) ▪ Netzhautrisse (= Kombination aus den MedDRA-Preferred Terms Retinal Detachment, Retinal Tear) ▪ Veränderung des Sehens (= Kombination aus den MedDRA-Preferred Terms Halo Vision, Loss of Visual Contrast Sensitivity, Metamorphopsia, Scotoma, Vision Blurred, Visual Acuity Reduced, Visual Acuity Reduced Transiently, Visual Field Defect, Visual Impairment, Blindness, Visual Brightness, Blindness Transient, Visual Acuity Tests Abnormal, Ophthalmological Examination Abnormal, Night Blindness, Pupillary Reflex Impaired, Blindness Unilateral, Amaurosis, Tunnel Vision, Accomodation Disorder) ▪ Katarakt (= Kombination aus den MedDRA-Preferred Terms Cataract, Cataract Cortical, Cataract Nuclear, Lenticular Opacities, Cataract Subcapsular) ▪ Anomalien im Elektroretinogramm (ERG) ▪ Glaukom (= Kombination aus den MedDRA-Preferred Terms Borderline Glaucoma, Glaucoma, Open Angle Glaucoma, Optic Nerve Cup/Disk Ratio Increased, Optic Nerve Cupping, Normal Tension Glaucoma, Narrow Anterior Chamber Angle) ▪ Veränderungen der Photorezeptoren (= Kombination aus den MedDRA-Preferred Terms Retinal Toxicity, Retinal Injury, Optical Coherence Tomography Abnormal)
-----------	--

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Netzhautgefäß-Befunde (= Kombination aus den Med-DRA-Preferred Terms Retinal Vascular Disorder, Ocular Vascular Disorder, Retinal Vasculitis, Retinal Artery Stenosis, Retinal Artery Occlusion) ▪ Subretinale Flüssigkeit ○ UE nach System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA-Kodierung ○ UE nach Preferred Term gemäß MedDRA-Kodierung ○ SUE nach System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA-Kodierung ○ SUE nach Preferred Term gemäß MedDRA-Kodierung ○ Wegen der geringen Zahl an SUE (45/220), wurde hierfür auf eine Auflistung nach PT und SOC verzichtet. ○ Es traten keine UE auf, die zum Studienabbruch führten. Daher wurde hierfür auf eine Auflistung nach PT und SOC verzichtet. <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen basieren auf den Patienten des Sicherheitsanalysesets.
J-12-075	<ul style="list-style-type: none"> • Die unerwünschten Ereignisse wurden in der Studie erhoben als sogenannte treatment-emergent adverse events (TEAE), d. h. Ereignisse, die nach Beginn der Behandlung aufgetreten sind. • Hauptanalyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit mindestens einem UE ○ Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE) ○ Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte ○ Patienten mit einem UE, das zum Tod führte • Ergänzende Analysen <ul style="list-style-type: none"> ○ UE von speziellem Interesse (UESI) <ul style="list-style-type: none"> ▪ es wurden die UESI aus der Studie TG-MV-014 verwendet ○ UE nach System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA-Kodierung ○ UE nach Preferred Term gemäß MedDRA-Kodierung ○ SUE nach System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA-Kodierung ○ SUE nach Preferred Term gemäß MedDRA-Kodierung ○ wegen der geringen Zahl an UE, die zum Studienabbruch führten (1/172), wurde auf eine Auflistung nach PT und SOC für diese Kategorien verzichtet. • Die Analysen basieren auf den Patienten des Sicherheitsanalysesets.

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TG-MV-004	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
TG-MV-006	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
TG-MV-007	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
TG-MV-014	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
J-12-075	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen fünf Studien waren die Endpunkterheber (= Patienten) zu jedem Zeitpunkt der Erhebung verblindet. Die Überwachung und Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte in der Studie gemäß Good Clinical Practice (GCP)-Standards. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt, indem alle Patienten ausgewertet wurden, die eine Behandlung erhielten (Sicherheits-Set). Diese wich in allen fünf Studien um weniger 5 % von der ITT-Population ab. Die statistische Auswertung erfolgte wie geplant und präspezifiziert. Die Berichterstattung ist ergebnisunabhängig, da ein *a priori* definierter statistischer Analyseplan vorlag. Alle weiteren, dort nicht definierten Analysen wurden nach den Vorgaben der Verfahrensordnung durchgeführt und sind somit ergebnisunabhängig. Es gibt keine Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte. In den Studien TG-MV-006 und -007 wurde in der Kontrollgruppe eine Placebo-Injektion verabreicht. Hier wurde im G-BA-Beschluss von 2013 ein hohes Verzerrungspotenzial gesehen [4].

Ob durch die Placeboinjektion tatsächlich eine Verzerrung wahrscheinlich ist, wurde durch Tests auf Heterogenität auf Endpunktebene geprüft. Hierbei wurde untersucht, ob sich die Studien mit Scheininjektion und Placeboinjektion signifikant unterschieden. Es wurde kein Hinweis auf eine relevante Heterogenität zwischen den Studien festgestellt, so dass nicht von einem Einfluss der Placeboinjektion auf die Ergebnisse auszugehen ist. Damit ist gezeigt, dass das Verzerrungspotenzial auch für die beiden Studien TG-MV-006 und -007 durch die Placeboinjektion nicht erhöht ist.

Damit ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt für die Studien TG-MV-004, TG-MV-014, J-12-075, TG-MV-006 und -007 als niedrig zu bewerten.

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

4.3.1.3.1.5.1 Hauptanalyse

4.3.1.3.1.5.1.1 Verträglichkeit, Zeitpunkt 6 Monate

Tabelle 4-35: Übersicht der Ergebnisse für „Verträglichkeit“ (6-Monates-Daten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten. Studien ohne Ereignisse sind nicht aufgeführt.

Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
Jegliches UE									
TG-MV-004	13	10 (76,92)	9	6 (66,67)	1,67 [0,25; 11,07]	1,15 [0,67; 2,00]	0,87 [0,50; 1,50]	-0,10 [-0,49; 0,28]	0,6038
TG-MV-006	220	182 (82,73)	106	77 (72,64)	1,80 [1,04; 3,13]	1,14 [1,00; 1,30]	0,88 [0,77; 1,00]	-0,10 [-0,20; 0,00]	0,0350
TG-MV-007	245	176 (71,84)	81	52 (64,2)	1,42 [0,83; 2,42]	1,12 [0,93; 1,34]	0,89 [0,75; 1,07]	-0,08 [-0,20; 0,04]	0,1943
J-12-075	114	87 (76,32)	58	37 (63,79)	1,83 [0,92; 3,64]	1,20 [0,96; 1,49]	0,84 [0,67; 1,04]	-0,13 [-0,27; 0,02]	0,0844
TG-MV-014	146	131 (89,73)	74	58 (78,38)	2,41 [1,12; 5,20]	1,14 [1,00; 1,31]	0,87 [0,77; 1,00]	-0,11 [-0,22; 0,01]	0,0226
Schwerwiegende UE									
TG-MV-004	13	2 (15,38)	9	0 (0)	4,13 [0,18; 96,93]	3,57 [0,19; 66,61]	0,28 [0,02; 5,22]	-0,15 [-0,35; 0,04]	0,2279
TG-MV-006	220	32 (14,55)	106	13 (12,26)	1,22 [0,61; 2,43]	1,19 [0,65; 2,16]	0,84 [0,46; 1,54]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,5765
TG-MV-007	245	33 (13,47)	81	11 (13,58)	0,99 [0,48; 2,06]	0,99 [0,53; 1,87]	1,01 [0,53; 1,90]	0,00 [-0,08; 0,09]	0,9798
J-12-075	114	23 (20,18)	58	4 (6,9)	3,41 [1,12; 10,39]	2,93 [1,06; 8,06]	0,34 [0,12; 0,94]	-0,13 [-0,23; 0,03]	0,0240

Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
TG-MV-014	146	32 (21,92)	74	13 (17,57)	1,32 [0,64; 2,69]	1,25 [0,70; 2,23]	0,80 [0,45; 1,43]	-0,04 [-0,15; 0,07]	0,4508
UE, die zum Therapieabbruch führten									
J-12-075	114	1 (0,88)	58	0 (0)	1,55 [0,06; 38,55]	1,54 [0,06; 37,20]	0,65 [0,03; 15,70]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,4757
UE, die zum Tode führten									
TG-MV-006	220	3 (1,36)	106	0 (0)	3,43 [0,18; 66,96]	3,39 [0,18; 65,02]	0,30 [0,02; 5,66]	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,2278
TG-MV-007	245	2 (0,82)	81	0 (0)	1,67 [0,08; 35,22]	1,67 [0,08; 34,36]	0,60 [0,03; 12,37]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,4154
TG-MV-014	146	0 (0)	74	1 (1,35)	0,17 [0,01; 4,16]	0,17 [0,01; 4,12]	5,88 [0,24; 142,60]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,1601
Alle Modelle ohne Stratifikations-Faktoren.									
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests NA = nicht berechenbar UE = unerwünschtes Ereignis									

Obenstehende Tabelle zeigt gesamthaft die Verträglichkeitsergebnisse aus den fünf Studien im Hinblick auf alle unerwünschten Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE, die zum Therapieabbruch führten sowie UE, die zum Tode führten.

Der Anteil an Patienten, bei denen innerhalb von 6 Monaten nach der Behandlung mindestens ein UE auftrat, lag in jeder der fünf Studien mit Ocriplasmin höher als mit beobachtendem Abwarten. In einer der Studien (TG-MV-014) war dieser Unterschied signifikant zu Ungunsten von Ocriplasmin (RR = 1,14; 95%-KI: [1,00; 1,31]; p = 0,0226). Hierbei sind sämtliche UE berücksichtigt, auch solche, die nicht direkt patientenrelevant sind.

Der Anteil an Patienten, bei denen innerhalb von 6 Monaten nach der Behandlung mindestens ein SUE auftrat, lag in vier der fünf Studien mit Ocriplasmin höher als mit beobachtendem Abwarten (in der Studie J-12-075 war die SUE-Rate mit Ocriplasmin signifikant höher, das relative Risiko betrug hierbei 2,93; 95%-KI: [1,06; 8,06]; p = 0,0240). In der Studie TG-MV-007 hingegen war die SUE-Rate mit Ocriplasmin leicht geringer als mit beobachtendem Abwarten.

Es trat über alle fünf Studien hinweg nur ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte. Es ereignete sich in der Studie J-12-075 mit Ocriplasmin. Das relative Risiko für Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten ist nicht statistisch signifikant (RR = 1,54; 95%-KI: [0,06; 37,20]; p = 0,4757).

Innerhalb von 6 Monaten ereigneten sich in drei der fünf Studien vereinzelt Todesfälle, erfasst als „UE mit Todesfolge“. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten) war allerdings in keiner der Studien statistisch signifikant. In den Studien TG-MV-006 und -007 verstarben 3 bzw. 2 Patienten aus der Ocriplasmingruppe, aber keine Patienten aus der Gruppe mit beobachtendem Abwarten; das relative Risiko (RR) für das Eintreten des Todesfalls betrug 3,39 (95%-KI: [0,18; 65,02], p = 0,23) bzw. 1,67 (95%-KI: [0,08; 34,36], p = 0,41). In der Studie TG-MV-014 hingegen verstarb kein Patient in der Ocriplasmin-, aber 1 Patient in der Kontrollgruppe (RR: 0,17; 95%-KI: [0,01; 4,12], p = 0,16). In den Studien TG-MV-004 und J-12-075 traten in keiner der beiden Gruppen Todesfälle auf.

Das vereinzelte Auftreten von Todesfällen innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung kann somit als zufällig erachtet werden. Dies entspricht der Erwartung bei einer auf das Auge beschränkten Erkrankung und Intervention.

Da eine Meta-Analyse möglich war, wird auf die für die Herleitung des Zusatznutzens relevante Diskussion in Abschnitt 4.3.1.3.3 verwiesen.

4.3.1.3.1.5.1.2 Verträglichkeit, Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-36: Übersicht der Ergebnisse für „Verträglichkeit“ (24-Monates-Daten) aus Studie TG-MV-014, Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten.

Studie	Ocriplasmin		Beobachtendes Abwarten		Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten				
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p(CMH)
Jegliches UE									
TG-MV-014	146	138 (94,52)	74	68 (91,89)	1,52 [0,51; 4,56]	1,03 [0,95; 1,11]	0,97 [0,90; 1,05]	-0,03 [-0,10; 0,05]	0,4515
Schwerwiegende UE									
TG-MV-014	146	49 (33,56)	74	27 (36,49)	0,88 [0,49; 1,58]	0,92 [0,63; 1,34]	1,09 [0,75; 1,59]	0,03 [-0,10; 0,16]	0,6672
UE, die zum Therapieabbruch führten									
TG-MV-014	146	0 (0)	74	0 (0)	0,51 [0,01; 25,88]	0,51 [0,01; 25,46]	1,96 [0,04; 97,81]	0,00 [-0,00; 0,00]	
UE, die zum Tode führten									
TG-MV-014	146	0 (0)	74	2 (2,7)	0,10 [0,00; 2,09]	0,10 [0,00; 2,10]	9,80 [0,48; 201,54]	0,03 [-0,01; 0,06]	0,0465
Alle Modelle ohne Stratifikations-Faktoren.									
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests NA = nicht berechenbar UE = Unerwünschtes Ereignis									

Aus der Studie TG-MV-014 liegen Daten zur Verträglichkeit über einen Zeitraum von 24 Monaten nach Behandlung vor.

Tabelle 4-36 zeigt diese Verträglichkeitsergebnisse im Hinblick auf alle unerwünschten Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie UE, die zum Therapieabbruch führten. UE, die zum Tode führten, sind unter „Mortalität“ dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Innerhalb von 24 Monaten nach der Behandlung trat bei fast allen Patienten mindestens ein UE auf. Der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE betrug mit Ocriplasmin 94,5%, mit beobachtendem Abwarten 91,9 %, mit einem relativen Risiko zu Ungunsten von Ocriplasmin von 1,03 (95%-KI: [0,95; 1,11]; p = 0,4515). Der Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen ist minimal und nicht signifikant. Es sind sämtliche UE berücksichtigt, auch solche, die nicht direkt patientenrelevant sind.

Der Anteil an Patienten, bei denen innerhalb von 24 Monaten nach der Behandlung mindestens ein SUE auftrat, war mit Ocriplasmin geringer als mit beobachtendem Abwarten. Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (RR = 0,92; 95%-KI: [0,75; 1,59]; p = 0,6672).

In der Studie TG-MV-014 trat kein UE auf, das zum Therapieabbruch führte.

Innerhalb von 24 Monaten traten in der Studie TG-MV-014 zwei UE mit Todesfolge auf. Diese ereigneten sich beide in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten. Das relative Risiko (RR) zeigte einen numerischen Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin (RR = 0,10; 95%-KI: [0,00; 2,10], p = 0,0465).

4.3.1.3.1.5.2 Supportive Analysen

Ergänzend wurden auch die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) im Studienauge, UE nach preferred Term und nach System Organ Class untersucht [56] Diese UESI waren in Studie TG-MV-014 präspezifiziert und wurden für die anderen Studien analog ausgewertet. Diese und die Meta-Analysen für das Auftreten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) sind im Dokument "ergänzende Analysen zur Verträglichkeit" [56].

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.3.1.5.3 Meta-Analyse für den Endpunkt „Verträglichkeit“, Hauptanalyse

Jegliche UE

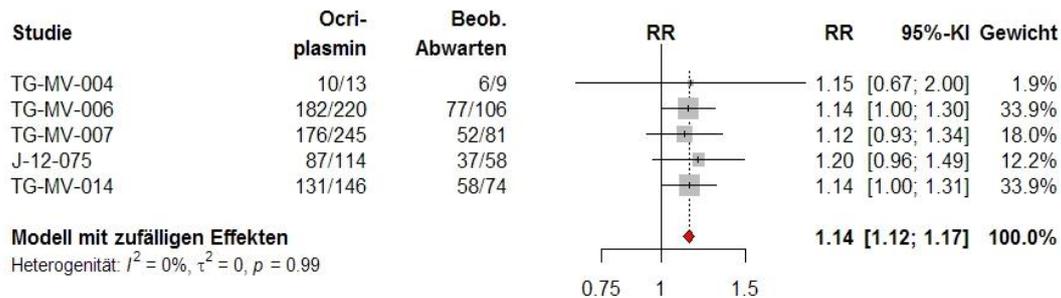


Abbildung 84: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

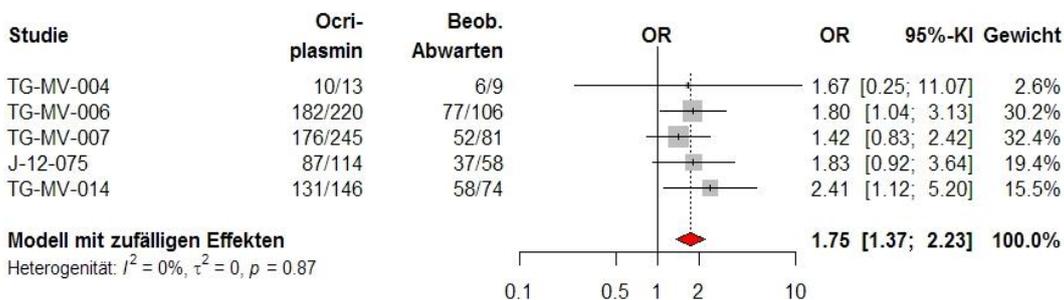


Abbildung 85: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Für den Endpunkt „Jegliche UE“ (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE bis 6 Monate nach Behandlung) wurde eine Meta-Analyse der fünf Studien durchgeführt. Hierbei sind sämtliche UE berücksichtigt, auch solche, die nicht direkt patientenrelevant sind. Die Meta-Analyse ergab einen signifikanten Nachteil zu Ungunsten von Ocriplasmin mit einem relativen Risiko (RR) von 1,14 (95%-KI: [1,12; 1,17]) und einer Odds Ratio (OR) von 1,75 (95%-KI: [1,37; 2,23]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor.

Für die Zeit bis 24 Monate nach Behandlung kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden, weil hierfür nur Daten aus einer Studie (TG-MV-014) vorliegen.

Schwerwiegende UE

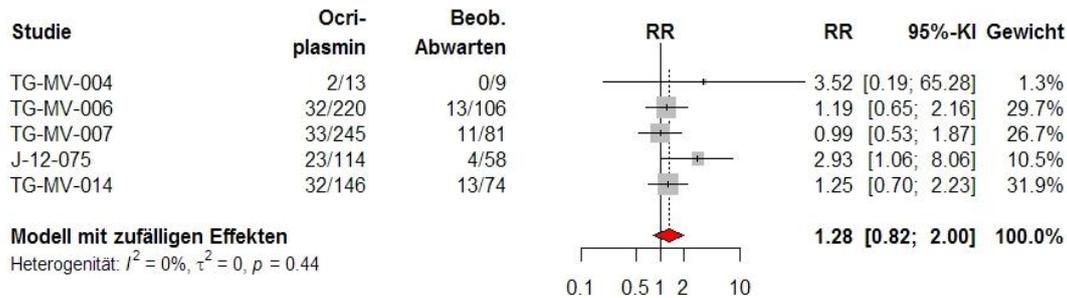


Abbildung 86: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

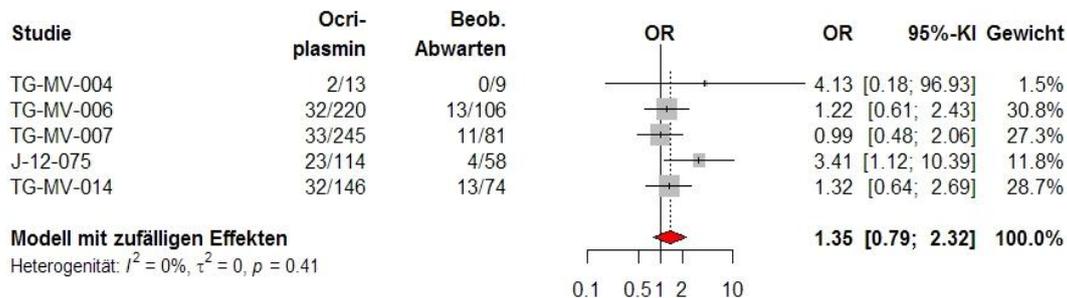


Abbildung 87: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Für den Endpunkt „schwerwiegende UE“ (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE bis 6 Monate nach Behandlung) wurde eine Meta-Analyse der fünf Studien durchgeführt. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied mit einem relativen Risiko (RR) von 1,28 (95%-KI: [0,82; 2,00]) und einer Odds Ratio (OR) von 1,35 (95%-KI: [0,79; 2,32]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor.

Für die Zeit bis 24 Monate nach Behandlung kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden, weil hierfür nur Daten aus einer Studie (TG-MV-014) vorliegen.

UE, die zum Therapieabbruch führten

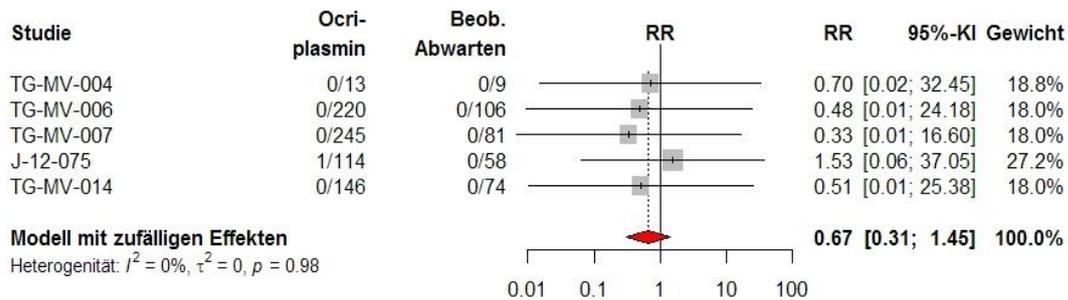


Abbildung 88: Meta-Analyse für „UE, die zum Therapieabbruch führen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

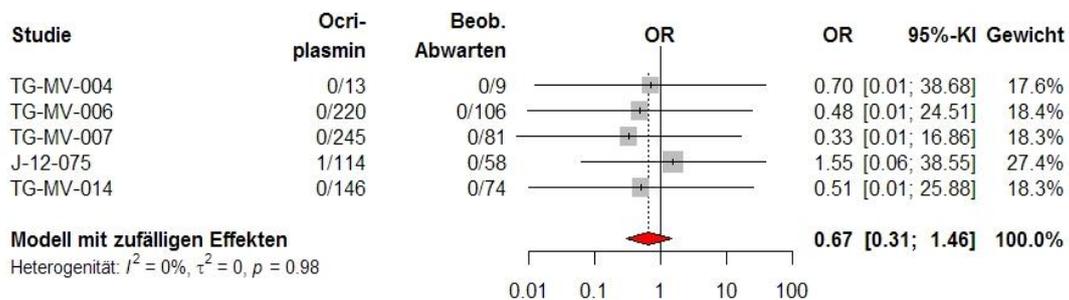


Abbildung 89: Meta-Analyse für „UE, die zum Therapieabbruch führen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führen“ (Anteil der Patienten mit Ereignis bis 6 Monate nach Behandlung) wurde eine Meta-Analyse der fünf Studien durchgeführt. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Ocriclasmin mit einem relativen Risiko (RR) von 0,67 (95%-KI: [0,31; 1,45]) und einer Odds Ratio (OR) von 0,67 (95%-KI: [0,31; 1,46]). Allerdings trat über alle Studien hinweg nur ein einziges solches Ereignis auf. Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor.

Für die Zeit bis 24 Monate nach Behandlung kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden, weil hierfür nur Daten aus einer Studie (TG-MV-014) vorliegen.

UE, die zum Tod führten

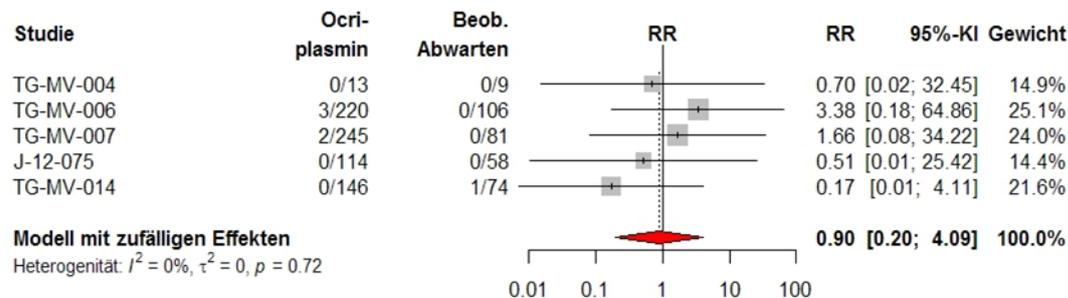


Abbildung 90: Meta-Analyse für „Mortalität“ (UE, die zum Tod führten) zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

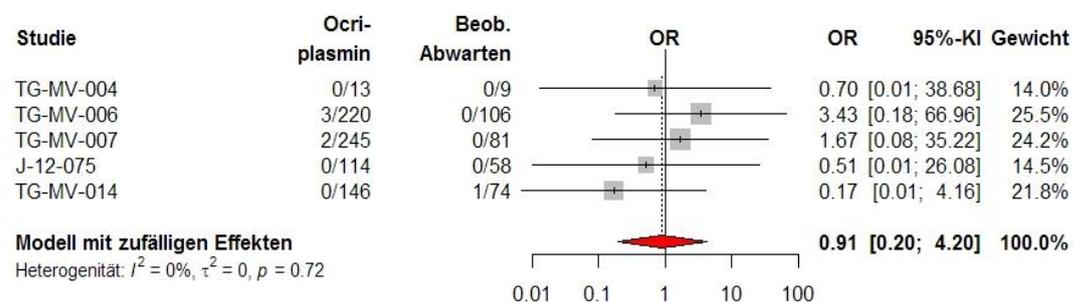


Abbildung 91: Meta-Analyse für „Mortalität“ (UE, die zum Tod führten) zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Für den Endpunkt „Mortalität“ wurde zum Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung eine Meta-Analyse der fünf Studien durchgeführt. Dabei wurde ein relatives Risiko (RR) von 0,90 (95%-KI: [0,20; 4,09]) sowie eine Odds Ratio (OR) von 0,91 (95%-KI: [0,20; 4,20]) ermittelt. Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Somit besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Hinblick auf die Mortalität innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung. Das vereinzelt Auftreten von

Todesfällen im hier betrachteten Anwendungsgebiet kann somit als zufällig erachtet werden. Dies entspricht der Erwartung bei einer auf das Auge beschränkten Erkrankung und Intervention.

Zum Zeitpunkt 24 Monate nach Behandlung kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden, weil hierfür nur Daten aus einer Studie (TG-MV-014) vorliegen.

4.3.1.3.1.5.4 Sensitivitätsanalysen

Die Studie J-12-075 wurde ausschließlich in Japan durchgeführt, demnach war die Studienpopulation rein asiatisch. Um dieser möglichen Einschränkung Rechnung zu tragen, wurde im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse eine Meta-Analyse analog zur Hauptanalyse des Endpunktes „Verträglichkeit“ vorgenommen, wobei die Studie J-12-075 nicht berücksichtigt wurde.

Jegliche UE

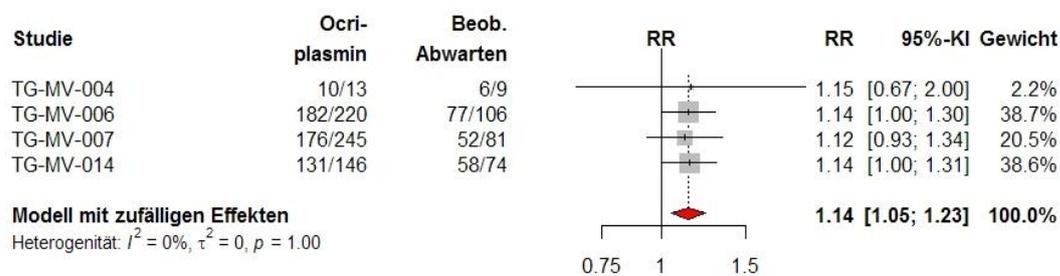


Abbildung 92: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

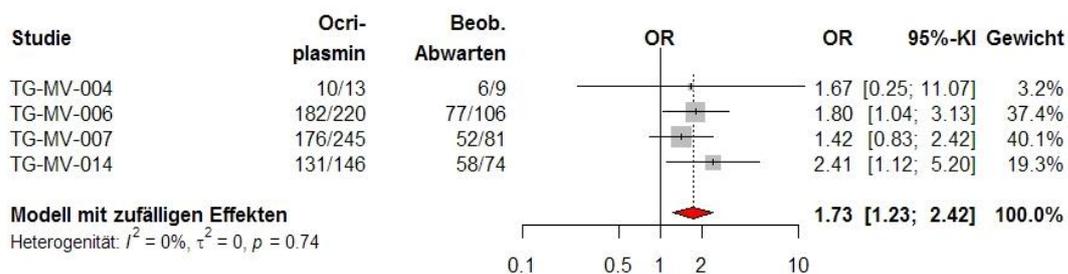


Abbildung 93: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse der vier Studien TG-MV-004, -006, -007 und -014 für den Endpunkt „Jegliche UE“ (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE bis 6 Monate nach Behandlung) liefert ein relatives Risiko (RR) von 1,14 (95%-KI: [1,05; 1,23]) sowie eine Odds Ratio (OR) von 1,73 (95%-KI: [1,23; 2,42]) zu Gunsten von Ocriplasmin. Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten, die in der Hauptanalyse (inkl. J-12-075) ermittelt wurden. Dies zeigt die Konsistenz der Ergebnisse im Hinblick auf den Endpunkt „Jegliche UE“ und bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

Für die Zeit bis 24 Monate nach Behandlung kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden, weil hierfür nur Daten aus einer Studie (TG-MV-014) vorliegen.

Schwerwiegende UE

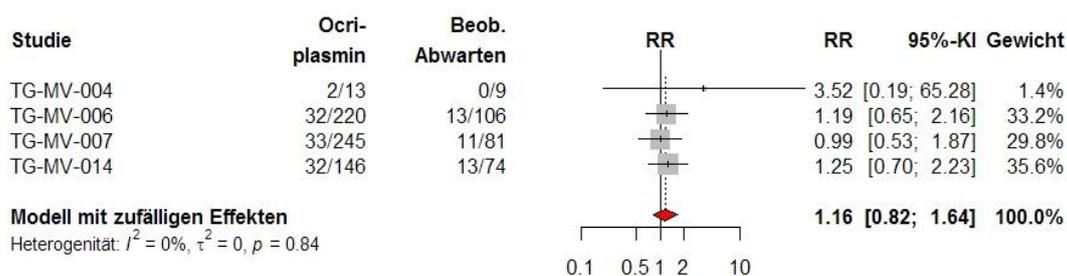


Abbildung 94: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

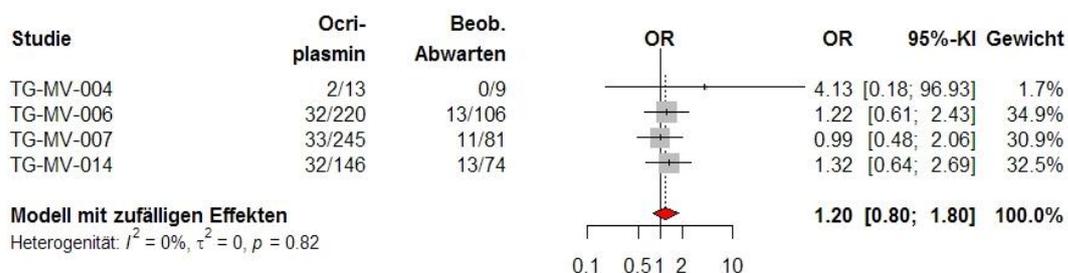


Abbildung 95: Meta-Analyse für „schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse der vier Studien TG-MV-004, -006, -007 und -014 für den Endpunkt „schwerwiegende UE“ (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE bis 6 Monate nach Behandlung) liefert ein relatives Risiko (RR) von 1,16 (95%-KI: [0,82; 1,64] sowie eine Odds Ratio (OR) von 1,20 (95%-KI: [0,80; 1,80]) zu Gunsten von Ocriplasmin. Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Diese Werte sind mit den Ergebnissen der Hauptanalyse (inkl. J-12-075) vergleichbar. Die Punktschätzer sind kleiner, liegen aber weiterhin deutlich über 1. Dies zeigt die Konsistenz der Ergebnisse im Hinblick auf den Endpunkt „schwerwiegende UE“ und bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin.

Für die Zeit bis 24 Monate nach Behandlung kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden, weil hierfür nur Daten aus einer Studie (TG-MV-014) vorliegen.

UE, die zum Therapieabbruch führen

Das einzige UE, das zum Therapieabbruch führte, wurde in der Studie J-12-075 verzeichnet. Demnach kann für diesen Endpunkt die Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Studie J-12-075 nicht durchgeführt werden.

4.3.1.3.1.5.5 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde für die Studien TG-MV-004, -006 und -007 bereits in der früheren Bewertung bestätigt. Alle Studien wurden ausschließlich in Industrieländern (OECD-Mitgliedsländern) mit vergleichbarem Versorgungsstandard wie in Deutschland durchgeführt, die Studie TG-MV-007 hatte auch Studienzentren in Deutschland.

Die Studie TG-MV-014 wurde in den vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt, wobei der weit überwiegende Anteil von Patienten (>80 %) kaukasisch war [43]. Von daher ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Für die Studie J-12-075 ist hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu berücksichtigen, dass die Studie ausschließlich in Japan durchgeführt wurde und die Studienpopulation demnach ausschließlich asiatisch war. Es ist jedoch nicht zu

erwarten, dass beim hier betrachteten Krankheitsbild der vitreomakulären Traktion Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien bestehen [49, 50]. Trotzdem erfolgt die Betrachtung des Effekts der Studie J-12-075 in den Metaanalysen jeweils auch in Sensitivitätsanalysen.

Somit kann davon ausgegangen werden, dass die dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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. 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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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 die Ergebnisse des Interaktionstests für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Subgruppenergebnisse selbst werden nur dann dargestellt, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ist und somit ein Beleg für Interaktion vorliegt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Interaktionstests und Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte (Hauptanalysen) dargestellt.

Für den Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung liegen Daten aus fünf Studien vor. Es werden zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für jede einzelne Studie aufgelistet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen selbst werden nur dann dargestellt, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ist und somit ein Beleg für Interaktion vorliegt. Im Anschluss werden die Ergebnisse der Interaktionstests für die Meta-Analyse der fünf Studien aufgelistet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen selbst (Meta-Analyse) werden nur dann dargestellt und diskutiert, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ist und somit ein Beleg für Interaktion vorliegt.

Für den Zeitpunkt 24 Monate nach Behandlung liegen Daten aus einer Studie (TG-MV-014) vor. Es werden die Ergebnisse der Interaktionstests aufgelistet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen selbst werden nur dann dargestellt und diskutiert, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ist und somit ein Beleg für Interaktion vorliegt.

Es werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte (Hauptanalysen) betrachtet:

- Morbidität – Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen)
- Morbidität – Vitrektomie
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität – NEI-VFQ-25, MCID 5 Punkte
- Verträglichkeit – Jegliche UE
- Verträglichkeit – Schwerwiegende UE

Für die Endpunkte „Mortalität“ (als UE, die zum Tod führten) und „Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führten“ traten über alle Studien hinweg deutlich weniger als 10 Ereignisse auf, so dass für diese Endpunkte keine Subgruppenanalysen berechnet wurden.

Die Analysen erfolgten hinsichtlich der folgenden Subgruppen:

- Nach Alter, Gruppierung 1: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre
- Nach Alter, Gruppierung 2: < 65 Jahre vs. 65–75 Jahre vs. > 75 Jahre
- Nach Amsler-Gitter-Untersuchungsergebnis: normal vs. abnormal
- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 1: < 35 vs. 35–60 vs. > 60 ETDRS-Buchstaben
- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 2: < 35 vs. ≥ 35 ETDRS-Buchstaben
- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 3: ≤ 65 vs. > 65 ETDRS-Buchstaben
- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 4: < 65 vs. 65–75 vs. > 75 ETDRS-Buchstaben
- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 5: normal (≥ 58) vs. niedrig (< 58 ETDRS-Buchstaben)
- Nach CRT (central retinal thickness, zentrale Dicke der Netzhaut) bei Baseline: normal vs. dünn

- Nach CSS (Pelli-Robson-Kontrastsensitivitäts-Score) bei Baseline: $CSS \geq 1,5$ logarithmische Einheiten vs. $CSS < 1,5$ logarithmische Einheiten
- Nach Diabetes bei Baseline: ja vs. nein
- Nach ELM-Status (Status der extern limitierenden Membran im zentralen 1-mm-Kubus gemäß OCT) bei Baseline: definitiv völlig intakt vs. wahrscheinlich lückenhafte Stellen vs. deutlich lückenhafte Stellen vs. nicht bewertbar
- Nach ERM-Status (Vorhandensein der epiretinalen Membran) bei Baseline: abwesend vs. vorhanden
- Nach ERM-Status (Vorhandensein der epiretinalen Membran) bei Baseline, Gruppierung 2: abwesend vs. minimal/mild vs. signifikant
- Nach ERM-Status bei VMT (Vorhandensein der epiretinalen Membran bei Vorliegen einer vitreomakulären Traktion) bei Baseline: abwesend vs. vorhanden
- Nach ERM-Status und VMT-Umfang (Vorhandensein der epiretinalen Membran und Umfang der vitreomakulären Traktion) bei Baseline: $ERM + VMT > 1500 \mu\text{m}$ vs. $ERM + VMT \leq 1500 \mu\text{m}$ vs. keine $ERM + VMT > 1500 \mu\text{m}$ vs. keine $ERM + VMT \leq 1500 \mu\text{m}$
- Nach erwarteter Notwendigkeit einer Vitrektomie: erwartet vs. nicht erwartet
- Nach ethnischer Herkunft: Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier
- Nach FTMH (full thickness macular hole, durchgreifendes Makulaloch) bei Baseline: ja vs. nein
- Nach FTMH-Weite (Größe des durchgreifenden Makulalochs) bei Baseline, Gruppierung 1: $\leq 250 \mu\text{m}$ vs. $250\text{--}400 \mu\text{m}$ vs. $> 400 \mu\text{m}$
- Nach FTMH-Weite (Größe des durchgreifenden Makulalochs) bei Baseline, Gruppierung 2: $\leq 250 \mu\text{m}$ vs. $> 250 \mu\text{m}$
- Nach FTMH-Weite bei RPE (Größe des durchgreifenden Makulalochs am retinalen Pigmentepithel) bei Baseline, Gruppierung 2: $\leq 600 \mu\text{m}$ vs. $> 600 \mu\text{m}$
- Nach Geschlecht: männlich vs. weiblich
- Nach IS/OS-Band im zentralen 1-mm-Kubus (Status der Grenze zwischen innerem und äußerem Segment im zentralen 1-mm-Kubus) bei Baseline: definitiv völlig intakt vs. wahrscheinlich lückenhafte Stellen vs. deutlich lückenhafte Stellen vs. nicht bewertbar

- Nach Linsenstatus bei Baseline: phak (natürliche Linse) vs. pseudophak (künstliche Linse)
- Nach Roth 28 Hue-Colour Vision (Farbsehen, Defekt gemäß Roth-28-Farbtou-Test) bei Baseline: ja vs. nein
- Nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline: ja vs. nein
- Nach VMT-Durchmesser bei Baseline: $\leq 1500 \mu\text{m}$ vs. $> 1500 \mu\text{m}$

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen: Mortalität – RCT

Für den Endpunkt „Mortalität“ (UE, die zum Tod führten) traten über alle Studien hinweg nur sehr wenige Ereignisse auf. Daher sind Subgruppenanalysen hier nicht sinnvoll möglich.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen: Morbidität – Sehschärfe (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) – RCT

4.3.1.3.2.2.1 Zeitpunkt 6 Monate

Einzelne Studien:

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,5668	0,6161	0,3920	0,8019	0,0245
Alter, Gruppierung 2	0,0951	0,8983	0,3304	0,1435	0,0660
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA	NA	NA	0,8533	0,2601
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,6827	0,4204	0,7828	0,8901	0,0996
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	NE	0,8860	0,6572	NE	0,4748
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,8533	0,0703	0,5665	0,1507	0,8974
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,6626	0,0995	0,6911	0,5959	0,9423
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,6469	0,0949	0,3610	0,5264	0,1892
CRT bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,2656
CSS bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,0703
Diabetes bei Baseline	0,3723	NA	NA	NA	0,2055
ELM Status bei Baseline	NA	NA	NA	0,6094	0,3347
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,9401	0,2762	0,8649	0,0551	0,1831
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	NA	NA	NA	NA	0,3067
ERM Status bei VMT bei Baseline	NA	0,6348	0,9815	NE	NA
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	NA	0,8192	0,5654	NA	0,6236
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	NA	0,9133	0,5913	0,9867	NA
Ethnische Herkunft	NE	0,4648	0,9120	NA	0,7321
FTMH bei Baseline	0,4843	0,7965	0,2918	0,0612	0,2765
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	NA	0,0518	0,0947	0,8253	0,3319

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	NA	0,3426	0,5915	0,8253	0,8032
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	NA	0,3310	0,7312	0,5163	0,1907
Geschlecht	0,8573	0,9043	0,5892	0,2667	0,7138
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA	NA	NA	0,2198	0,6648
Linsenstatus bei Baseline	0,7210	0,9366	0,7528	0,7530	0,6740
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,0385
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,5668	0,5492	0,5314	0,3590	0,9032
VMT Durchmesser bei Baseline	NA	0,4898	0,3064	NA	0,8521

NE = nicht berechenbar
NA = nicht relevant, da die Subgruppenkategorien in der Studie nicht vorliegt
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Studie	Kategorie	Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					p	p Interaktion
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]			
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 2 Zeilen, Monat 6; Alter, Gruppierung 1										
TG-MV-014	< 65	22/50 (44)	13/23 (56.52)	0,60 [0,22; 1,64]	0,78 [0,48; 1,25]	1,28 [0,80; 2,07]	0,13 [-0,12; 0,37]	0,3232	0,0245	
	≥ 65	30/94 (31.91)	8/50 (16)	2,46 [1,03; 5,88]	1,99 [0,99; 4,02]	0,50 [0,25; 1,01]	-0,16 [-0,30; -0,02]	0,0398		
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 2 Zeilen, Monat 6; Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline										
TG-MV-014	Nein	42/97 (43.3)	15/50 (30)	1,78 [0,86; 3,68]	1,44 [0,89; 2,33]	0,69 [0,43; 1,12]	-0,13 [-0,29; 0,03]	0,1182	0,0385	
	Ja	8/32 (25)	6/12 (50)	0,33 [0,08; 1,33]	0,50 [0,22; 1,14]	2,00 [0,88; 4,56]	0,25 [-0,07; 0,57]	0,1170		

n = Anzahl Patienten mit Event
N = Anzahl Patienten gesamt
KI = Konfidenzintervall
OR = Odds Ratio

		Ocri- plasmin	Beob- achtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.									

Meta-Analyse

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocricplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,6706
Alter, Gruppierung 2	0,8562
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,4844
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,8483
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,5444
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,4996
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,0002
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,4437
ELM Status bei Baseline	0,4467
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,1361
ERM Status bei VMT bei Baseline	0,9930
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	0,6737
Ethnische Herkunft	0,0218
FTMH bei Baseline	0,0272
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,0001
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,8123
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,4604
Geschlecht	0,3222
IS-OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,7820
Linsenstatus bei Baseline	0,6656
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,5053
Diabetes bei Baseline	0,8284
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,5189
VMT Durchmesser bei Baseline	0,6662
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

In den Meta-Analysen der fünf Studien mit Daten zum Zeitpunkt 6 Monate ergibt sich für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 4: < 65 vs. $65-75$ vs. > 75 ETDRS-Buchstaben
- Nach ethnischer Herkunft: Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier
- Nach FTMH (full thickness macular hole, durchgreifendes Makulaloch) bei Baseline: ja vs. nein
- Nach FTMH-Weite (Größe des durchgreifenden Makulalochs) bei Baseline, Gruppierung 1: $\leq 250 \mu\text{m}$ vs. $250-400 \mu\text{m}$ vs. $> 400 \mu\text{m}$

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 4: < 65 vs. 65–75 vs. > 75 ETDRS-Buchstaben

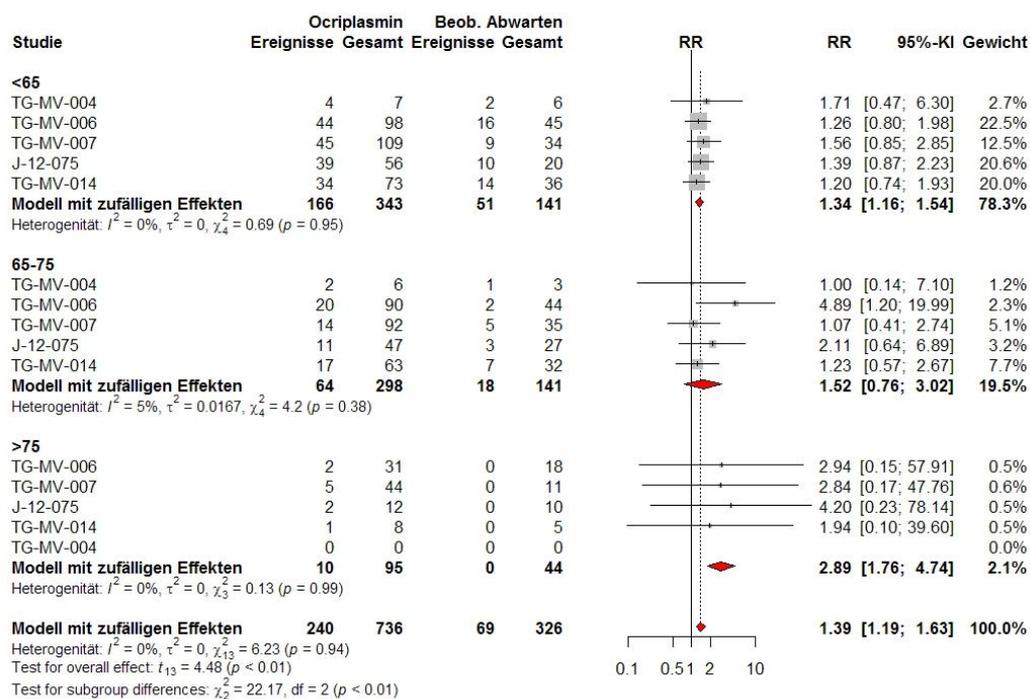


Abbildung 96: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

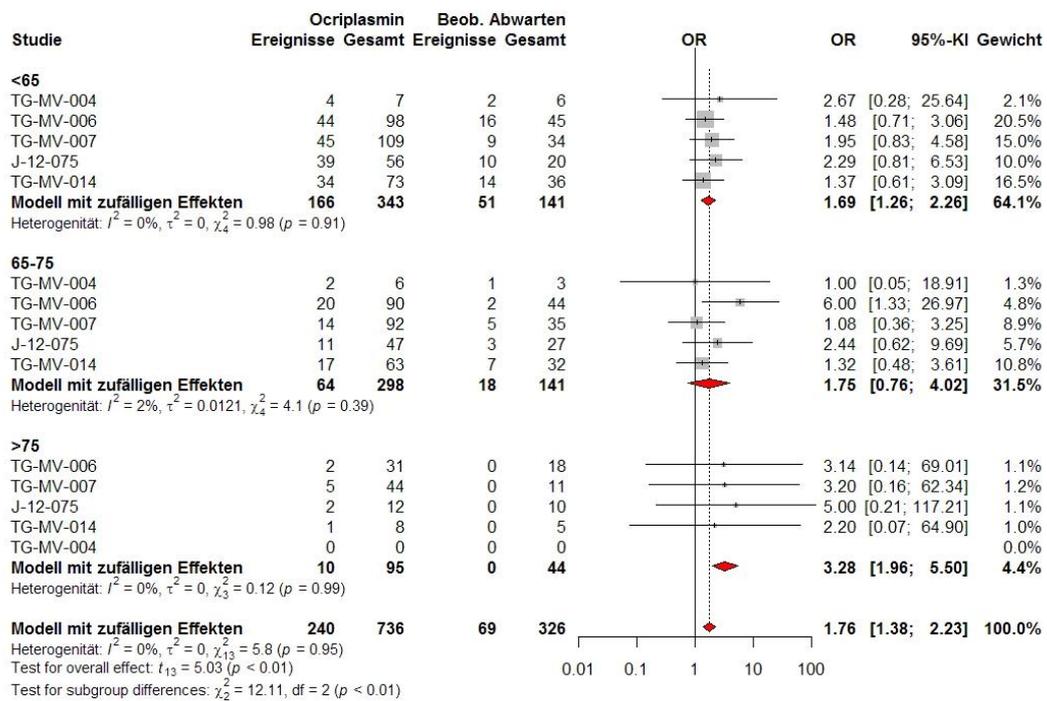


Abbildung 97: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für alle Subgruppen nach BCVA bei Baseline gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios (RR und OR > 1 , zugunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

Nach ethnischer Herkunft: Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier

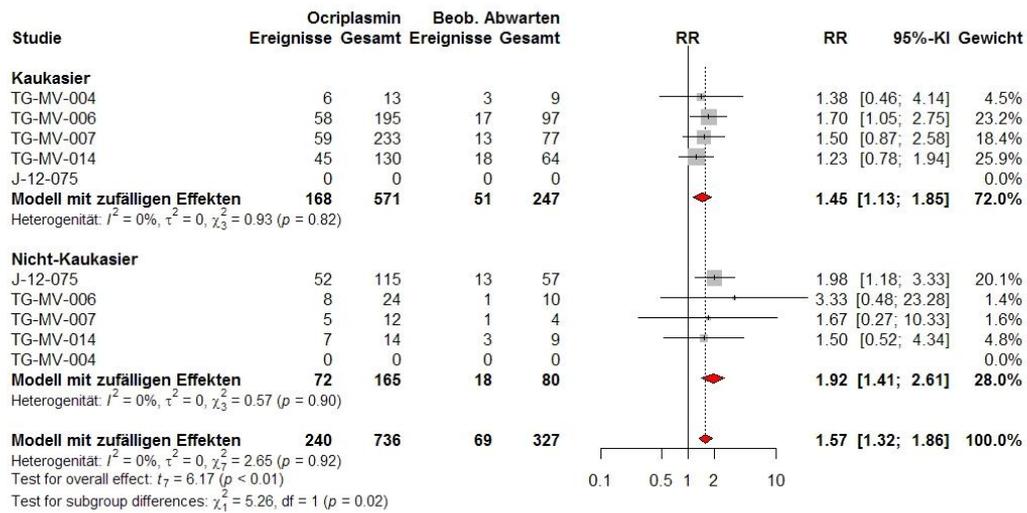


Abbildung 98: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach ethnischer Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

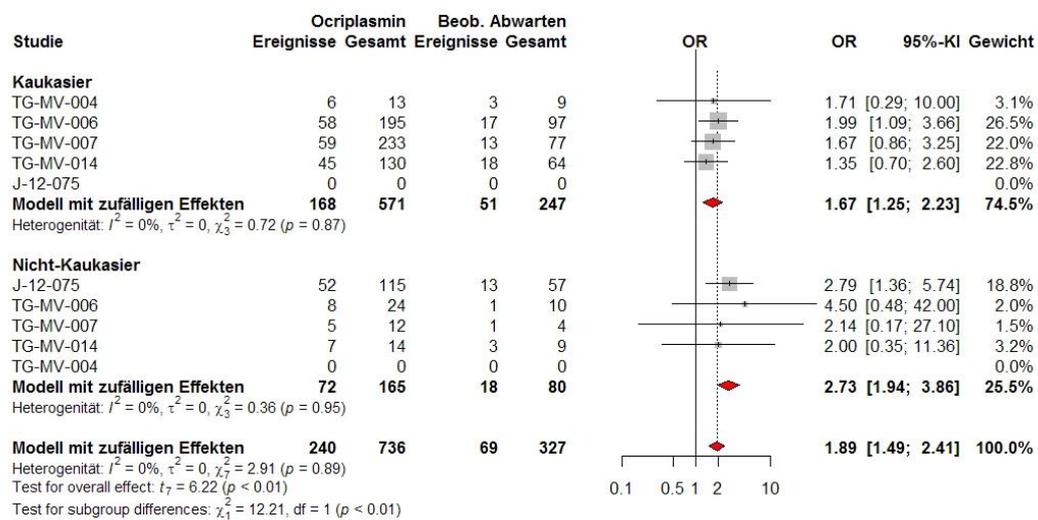


Abbildung 99: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach ethnischer Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für alle Subgruppen nach ethnischer Herkunft gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios (RR und OR > 1, zugunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

Nach FTMH (full thickness macular hole, durchgreifendes Makulaloch) bei Baseline: ja vs. nein

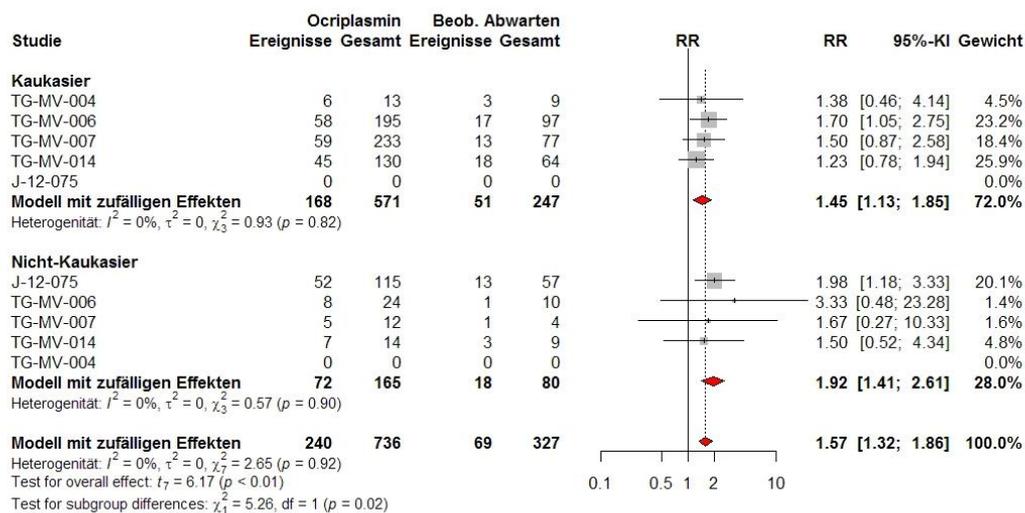


Abbildung 100: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

Ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$) liegt für die Subgruppen nach FTMH bei Baseline nur bezüglich der Relativen Risiken vor, nicht aber bezüglich der Odds Ratios ($p = 0,10$). Die Effektschätzer in der Meta-Analyse zu Relativen Risiken sind gleichgerichtet (RR > 1, zugunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

Nach FTMH-Weite (Größe des durchgreifenden Makulalochs) bei Baseline, Gruppierung 1: $\leq 250 \mu\text{m}$ vs. $250\text{--}400 \mu\text{m}$ vs. $> 400 \mu\text{m}$

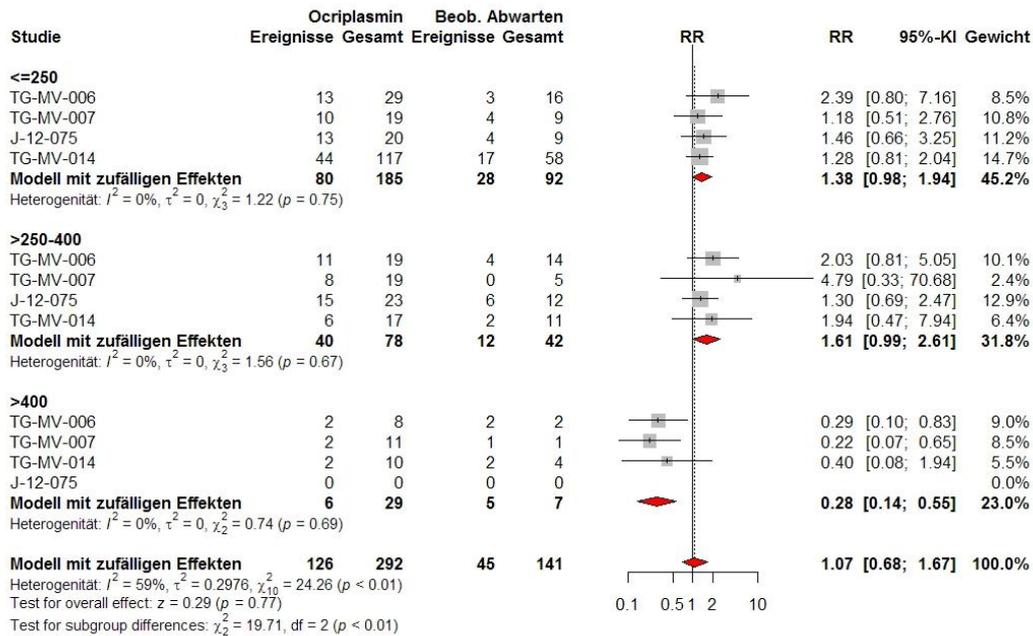


Abbildung 101: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

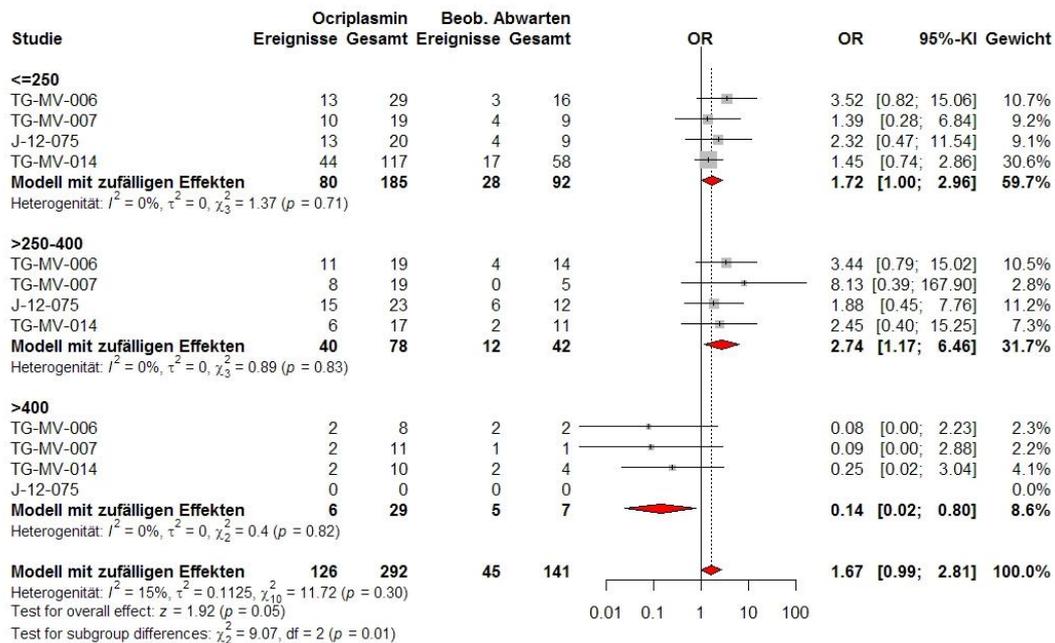


Abbildung 102: Meta-Analyse für „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für die Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline nicht gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios. RR und OR liegen für die Subgruppen mit FTMH ≤ 250 μm und FTMH 250–400 μm über 1 (zugunsten von Ocriclasmin), für die Subgruppe mit FTMH > 400 μm aber unter 1. Die Anzahl der Ereignisse in der Subgruppe mit FTMH > 400 μm ist jedoch sehr gering (total 6 in der Ocriclasmin-Gruppe und 5 in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten). Damit lässt sich eine Subgruppenanalyse nicht regelhaft durchführen [18]. Die Heterogenität ist für die Meta-Analyse bezüglich RR unbedeutend ($I^2 = 15\%$), für die Meta-Analyse bezüglich OR aber als substantiell einzustufen ($I^2 > 50\%$, $p < 0,01$).

Patienten mit FTMH > 400 μm sind nicht in der zugelassenen Zielpopulation von Ocriclasmin und explizit in der Fachinformation ausgeschlossen [16]. Das RR und OR liegen für die Subgruppen mit FTMH ≤ 250 μm und FTMH 250–400 μm über 1 (zugunsten von Ocriclasmin) und sind gleichgerichtet. Da in den Studien weniger als 20 % der Patienten der

Studienpopulation nicht der Zielpopulation entsprechen, wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.2 Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,0172
Alter, Gruppierung 2	0,0383
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,2084
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,5822
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,4672
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,2893
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,3805
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,3387
CRT bei Baseline	0,2760
CSS bei Baseline	0,0625
Diabetes bei Baseline	0,5008
ELM Status bei Baseline	0,3235
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,0614
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	0,1588
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,3546
Ethnische Herkunft	0,7726
FTMH bei Baseline	0,2985
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,3070
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,1780
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,1355
Geschlecht	0,7956
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,9198
Linsenstatus bei Baseline	0,3341
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	0,0596
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,9213
VMT Durchmesser bei Baseline	0,1520
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergibt sich für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach Alter, Gruppierung 1: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre, in Studie TG-MV-014
- Nach Alter, Gruppierung 2: < 65 Jahre vs. $65-75$ Jahre vs. > 75 Jahre

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zum Zeitpunkt 24 Monate, aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocricplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocricplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	p Interaktion
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 2 Zeilen, Monat 24; Alter, Gruppierung 1									
TG-MV-014	< 65	32/50 (64)	17/23 (73.91)	0,63 [0,21; 1,88]	0,87 [0,63; 1,19]	1,15 [0,84; 1,59]	0,10 [-0,12; 0,32]	0,4055	0,0172
	≥ 65	41/94 (43.62)	12/50 (24)	2,45 [1,14; 5,27]	1,82 [1,05; 3,13]	0,55 [0,32; 0,95]	-0,20 [-0,35; -0,04]	0,0206	
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 2 Zeilen, Monat 24; Alter, Gruppierung 2									
TG-MV-014	< 65	32/50 (64)	17/23 (73.91)	0,63 [0,21; 1,88]	0,87 [0,63; 1,19]	1,15 [0,84; 1,59]	0,10 [-0,12; 0,32]	0,4055	0,0383
	$65-75$	30/51 (58.82)	9/29 (31.03)	3,17 [1,21; 8,33]	1,90 [1,05; 3,42]	0,53 [0,29; 0,95]	-0,28 [-0,49; -0,06]	0,0175	
	> 75	11/43 (25.58)	3/21 (14.29)	2,06 [0,51; 8,37]	1,79 [0,56; 5,74]	0,56 [0,17; 1,79]	-0,11 [-0,31; 0,09]	0,3085	
n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)									

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)									
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score									
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.									

Diese Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) zeigen eine qualitative Interaktion zwischen den Subgruppen nach Alter gemäß zwei verschiedenen Gruppierungen. In der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 65 Jahre) besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RRR = 1,15; 95%-KI: [0,84; 0,95]; $p = 0,4055$). Bei den älteren Patienten zeigen sich hingegen Effekte zugunsten von Ocriplasmin: Für alle Patienten ≥ 65 Jahre (Gruppierung 1) ist der Vorteil zugunsten von Ocriplasmin signifikant mit einem RRR von 0,55 (95%-KI: [0,32; 0,95]; $p = 0,0206$). In Gruppierung 2 ist der Vorteil zugunsten von Ocriplasmin signifikant für die Patienten zwischen 65 und 75 Jahren (RRR = 0,53; 95%-KI: [0,29; 0,95]; $p = 0,0175$), für die Patienten ≥ 75 Jahre ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RRR = 0,56; 95%-KI: [0,17; 1,79]; $p = 0,3085$). Signifikante Nachteile zuungunsten von Ocriplasmin bestehen in keiner der betrachteten Subgruppen mit Beleg für Interaktion.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen: Morbidität – Vitrektomie – RCT

4.3.1.3.2.3.1 Zeitpunkt 6 Monate

Einzelne Studien:

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,6027	0,3123	0,1882	0,3769	0,1900
Alter, Gruppierung 2	0,7342	0,4768	0,0552	0,3498	0,2919
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA	NA	NA	0,8203	0,7758
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,6736	0,0273	0,5918	0,4868	0,5587
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	NE	0,8246	0,5024	NE	0,8916
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,6508	0,0454	0,8760	0,7336	0,4093
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,7480	0,1542	0,6467	0,3257	0,8443
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,9338	0,1102	0,0775	0,4499	0,9422
CRT bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,4375
CSS bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,8402
Diabetes bei Baseline	0,7796	NA	NA	NA	0,6942
ELM Status bei Baseline	NA	NA	NA	0,5645	0,8241

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,6959	0,4053	0,4021	0,0014	0,4873
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	NA	NA	NA	NA	0,7805
ERM Status bei VMT bei Baseline	NA	0,1281	0,7750	NE	NA
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	NA	0,5576	0,9879	NA	0,7617
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	NA	0,9224	0,4677	0,9850	NA
Ethnische Herkunft	NE	0,9406	0,7926	NE	0,9235
FTMH bei Baseline	NA	0,7979	0,4020	0,2009	0,1242
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	NA	0,3431	0,6053	0,3325	0,1118
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	NA	0,2374	0,9291	0,3325	0,0345
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	NA	0,3389	0,7722	0,3444	0,0812
Geschlecht	0,7026	0,4422	0,1468	0,2215	0,3619
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA	NA	NA	0,0065	0,8060
Linsenstatus bei Baseline	0,9064	0,3100	0,6741	0,1793	0,8725
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,1100
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,6027	0,5739	0,0574	0,3074	0,4260
VMT Durchmesser bei Baseline	NA	0,8013	0,7343	NA	0,3070

NE = nicht berechenbar
NA = nicht relevant, da die Subgruppenkategorien in der Studie nicht vorliegt
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	p Interaktion
Vitrektomie, Monat 6; BCVA bei Baseline, Gruppierung 1									
TG-MV-006	<35	0/1 (0)	0/0 (NA)	0,33 [0,00; 52,56]	0,50 [0,02; 11,09]	2,00 [0,09; 44,35]	NA [NA; NA]	NA	0,0273
	35-60	31/73 (42,47)	13/35 (37,14)	1,25 [0,55; 2,86]	1,14 [0,69; 1,90]	0,87 [0,53; 1,45]	-0,05 [-0,25; 0,14]	0,6000	
	>60	14/145 (9,66)	18/72 (25)	0,32 [0,15; 0,69]	0,39 [0,20; 0,73]	2,59 [1,37; 4,90]	0,15 [0,04; 0,26]	0,0027	
Vitrektomie, Monat 6; BCVA bei Baseline, Gruppierung 3									
TG-	≤65	35/104	18/50	0,90	0,93	1,07	0,02	0,7749	0,0454

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	p Interaktion
MV-006		(33.65)	(36)	[0,44; 1,83]	[0,59; 1,48]	[0,68; 1,69]	[-0,14; 0,18]		
	>65	10/115 (8.7)	13/57 (22.81)	0,32 [0,13; 0,79]	0,38 [0,18; 0,82]	2,62 [1,23; 5,61]	0,14 [0,02; 0,26]	0,0107	
Vitrektomie, Monat 6; ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1									
J-12-075	abwesend	31/80 (38.75)	27/44 (61.36)	0,40 [0,19; 0,85]	0,63 [0,44; 0,91]	1,58 [1,10; 2,27]	0,23 [0,05; 0,41]	0,0162	0,0014
	vorhanden	18/35 (51.43)	2/13 (15.38)	5,82 [1,12; 30,20]	3,34 [0,90; 12,45]	0,30 [0,08; 1,11]	-0,36 [-0,62; -0,10]	0,0259	
Vitrektomie, Monat 6; FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2									
TG-MV-014	≤250	19/118 (16.1)	17/58 (29.31)	0,46 [0,22; 0,98]	0,55 [0,31; 0,98]	1,82 [1,03; 3,23]	0,13 [-0,00; 0,27]	0,0417	0,0345
	>250	21/27 (77.78)	10/15 (66.67)	1,75 [0,43; 7,14]	1,17 [0,77; 1,76]	0,86 [0,57; 1,29]	-0,11 [-0,40; 0,17]	0,4381	
Vitrektomie, Monat 6; IS/OS Band im zentralen Imm Kubus bei Baseline									
J-12-075	Definitiv völlig intakt	13/43 (30.23)	3/20 (15)	2,46 [0,61; 9,85]	2,02 [0,65; 6,29]	0,50 [0,16; 1,55]	-0,15 [-0,36; 0,06]	0,1996	0,0065
	Wahrscheinlich lückhafte Stellen	3/9 (33.33)	0/6 (0)	7,00 [0,30; 164,39]	4,90 [0,30; 80,69]	0,20 [0,01; 3,36]	-0,33 [-0,64; -0,03]	0,1266	
	Deutlich lückhafte Stellen	32/62 (51.61)	26/29 (89.66)	0,12 [0,03; 0,45]	0,58 [0,44; 0,75]	1,74 [1,32; 2,28]	0,38 [0,21; 0,55]	0,0005	
	Nicht bewertbar	1/1 (100)	0/2 (0)	15,00 [0,18; 1236,18]	4,50 [0,32; 63,94]	0,22 [0,02; 3,16]	-1,00 [-1,02; -0,98]	0,1573	
<p>n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score</p>									

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	p Interaktion
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.									

Meta-Analyse

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vitrektomie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,2281
Alter, Gruppierung 2	0,1725
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,9918
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,3386
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,3910
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,6208
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,0116
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,0563
ELM Status bei Baseline	0,5316
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,2755
ERM Status bei VMT bei Baseline	0,7204
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	0,6962
Ethnische Herkunft	0,0409
FTMH bei Baseline	0,5668
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,0860
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,0447
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,0697
Geschlecht	0,9586
IS-OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,6480
Linsenstatus bei Baseline	0,0382
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,2245
Diabetes bei Baseline	0,5435
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,5164
VMT Durchmesser bei Baseline	0,4444
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

In den Meta-Analysen der fünf Studien mit Daten zum Zeitpunkt 6 Monate ergibt sich für den Endpunkt „Vitrektomie“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 4: < 65 vs. $65-75$ vs. > 75 ETDRS-Buchstaben
- Nach ethnischer Herkunft (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier)
- Nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 2: $\leq 250 \mu\text{m}$ vs. $> 250 \mu\text{m}$
- Nach Linsenstatus bei Baseline: phak (natürliche Linse) vs. pseudophak (künstliche Linse)

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 4: < 65 vs. $65-75$ vs. > 75 ETDRS-Buchstaben

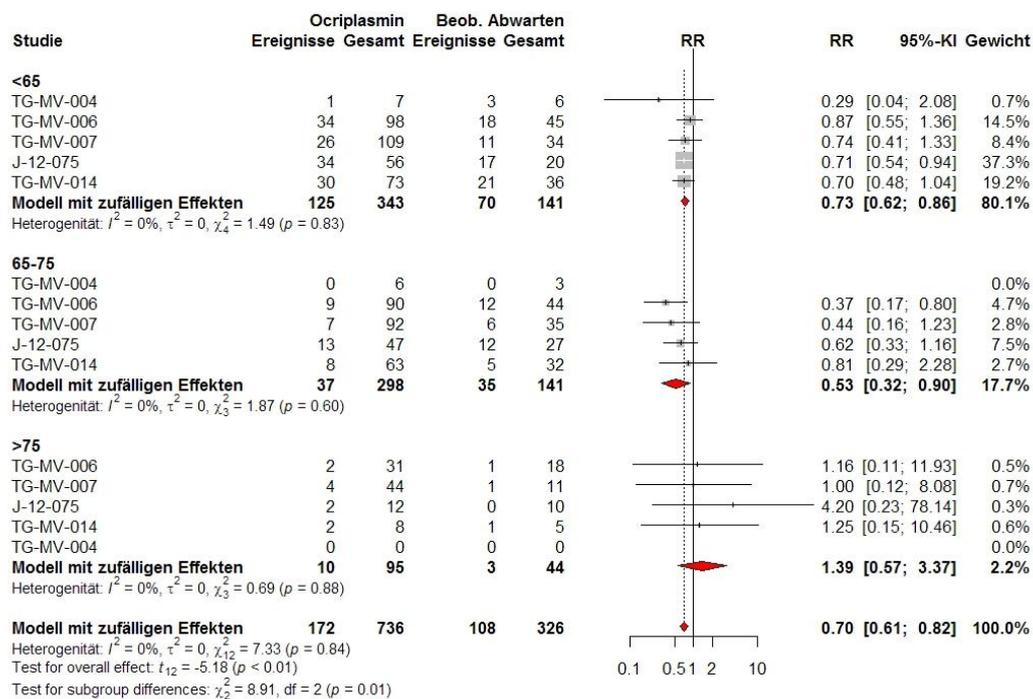


Abbildung 103: Meta-Analyse für „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

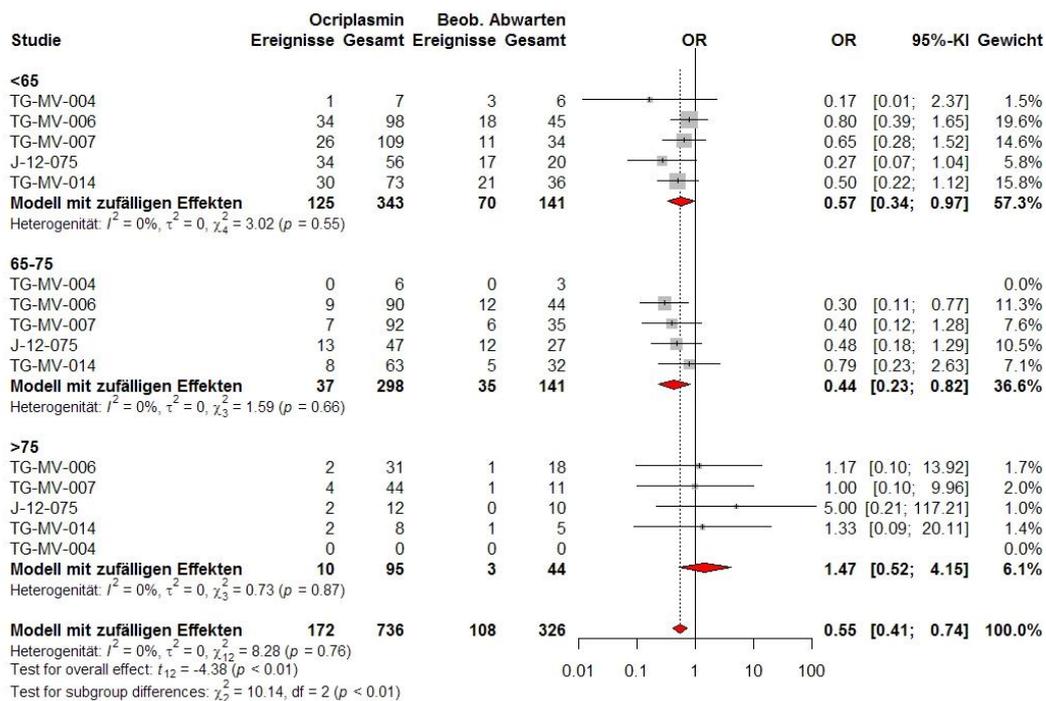


Abbildung 104: Meta-Analyse für „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für die Subgruppen nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 4, nicht gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios. In den Subgruppen mit einer BCVA bei Baseline von < 65 Buchstaben und 65–75 Buchstaben wurde ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin ermittelt, für die Subgruppe der Patienten mit BCVA bei Baseline von > 75 Buchstaben hingegen ein numerischer Nachteil zuungunsten von Ocriplasmin, mit breiten Konfidenzintervallen (RR = 1,39; 95%-KI: [0,57; 3,37]; OR = 1,47; 95%-KI: [0,52; 4,15]). Diese Subgruppe ist sehr klein, mit nur wenigen Ereignissen und einem geringen Gewicht von 2,2 % (RR) bzw. 6,1 % (OR). Daher wird von einem zufälligen Effekt ausgegangen. Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

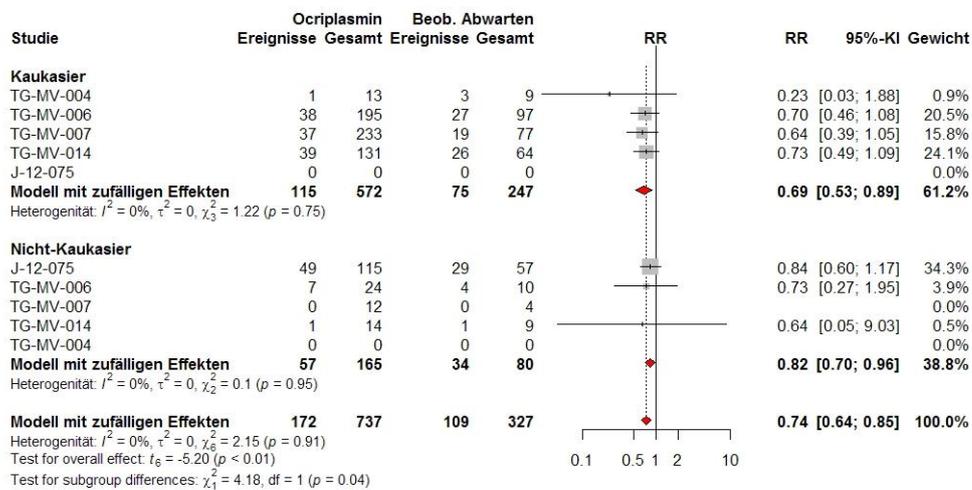
Nach ethnischer Herkunft

Abbildung 105: Meta-Analyse für „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach ethnischer Herkunft, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

Ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$) liegt für die Subgruppen nach ethnischer Herkunft nur bezüglich der Relativen Risiken vor, nicht aber bezüglich der Odds Ratios ($p = 0,15$). Die Effektschätzer zu Relativen Risiken sind für alle Subgruppen gleichgerichtet ($RR < 1$, zugunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

Nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 2: $\leq 250 \mu\text{m}$ vs. $> 250 \mu\text{m}$

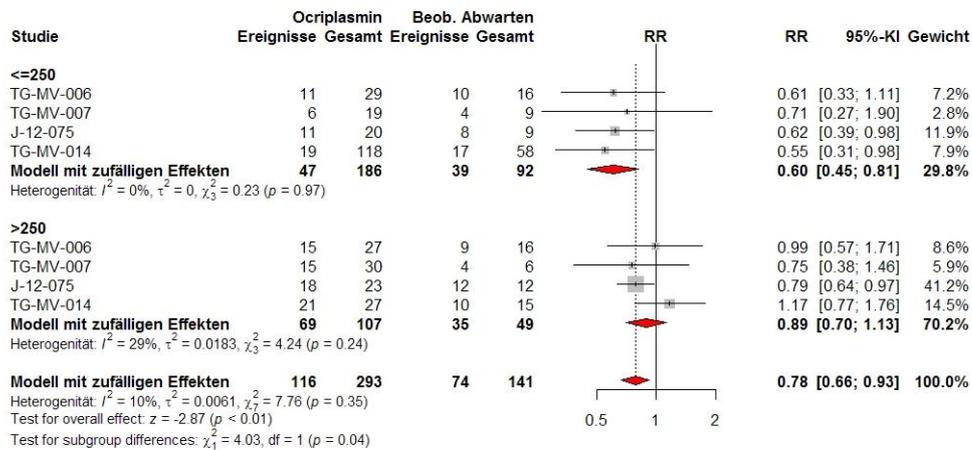


Abbildung 106: Meta-Analyse für „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 2, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

Ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$) liegt für die Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline nur bezüglich der Relativen Risiken vor, nicht aber bezüglich der Odds Ratios ($p = 0,13$). Die Effektschätzer in der Meta-Analyse zu Relativen Risiken sind für alle Subgruppen gleichgerichtet ($RR < 1$, zugunsten von Ocriplasmin). Die Heterogenität kann als unbedeutend eingeschätzt werden ($I^2 < 40 \%$).

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

Nach Linsenstatus bei Baseline: phak (natürliche Linse) vs. pseudophak (künstliche Linse)

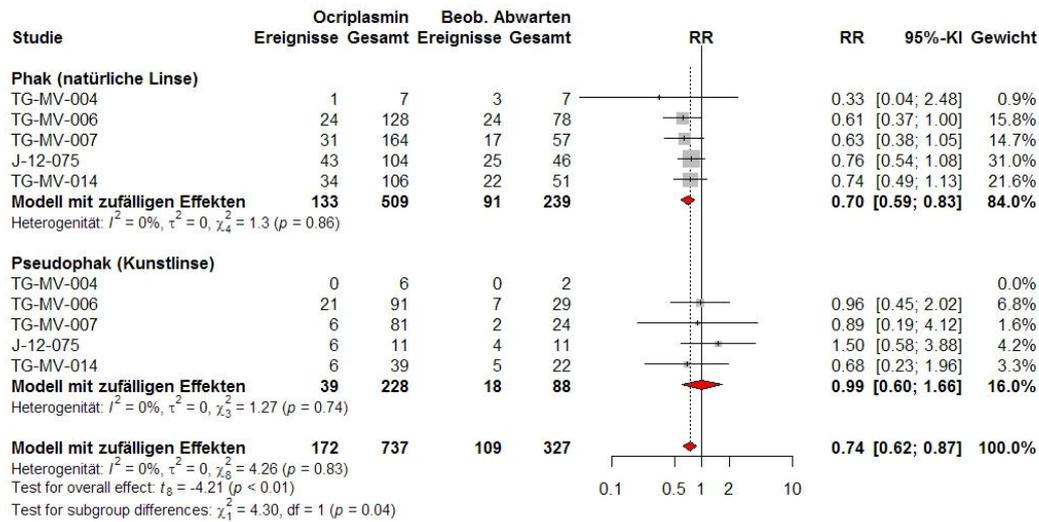


Abbildung 107: Meta-Analyse für „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Linsenstatus, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

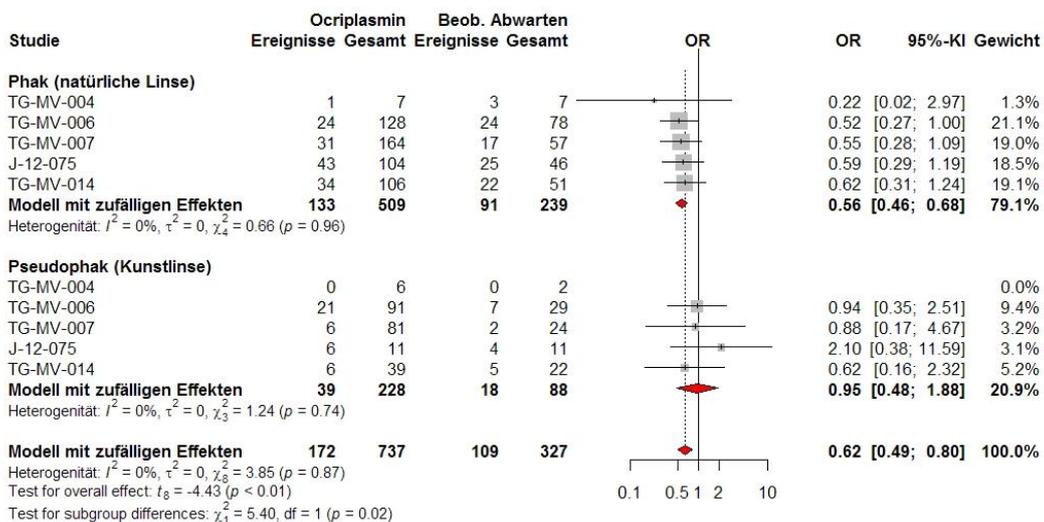


Abbildung 108: Meta-Analyse für „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Linsenstatus, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für alle Subgruppen nach ethnischer Herkunft gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios (RR und OR < 1, zugunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.3.2 Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,2195
Alter, Gruppierung 2	0,2358
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,7613
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,6975
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,8860
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,6114
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,4901
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,7159
CRT bei Baseline	0,6693
CSS bei Baseline	0,6605
Diabetes bei Baseline	0,8983
ELM Status bei Baseline	0,8449
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,1063
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	0,1737
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,1617
Ethnische Herkunft	0,8682
FTMH bei Baseline	0,7081
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,4664
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,2518
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,4533
Geschlecht	0,0982
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,9475
Linsenstatus bei Baseline	0,7449
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	0,1556
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,9800
VMT Durchmesser bei Baseline	0,0303
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergibt sich für den Endpunkt „Vitrektomie“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach VMT-Durchmesser bei Baseline: $\leq 1500 \mu\text{m}$ vs. $> 1500 \mu\text{m}$

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 24 Monate, aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
Vitrektomie, Monat 24; VMT Durchmesser bei Baseline									
TG-MV-014	≤ 1500	40/128 (31.25)	30/62 (48.39)	0,48 [0,26; 0,90]	0,65 [0,45; 0,93]	1,55 [1,08; 2,23]	0,17 [0,02; 0,32]	0,0220	0,0303
	> 1500	4/8 (50)	1/8 (12.5)	7,00 [0,57; 86,32]	4,00 [0,56; 28,40]	0,25 [0,04; 1,77]	-0,38 [-0,79; 0,04]	0,1172	
<p>n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score</p>									
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.									

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vitrektomie“ zeigen eine qualitative Interaktion zwischen den Subgruppen nach VMT-Durchmesser bei Baseline. In der Subgruppe der Patienten mit VMT-Durchmesser $\leq 1500 \mu\text{m}$ besteht ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin mit einem RR von 0,65 (95%-KI: [0,45; 0,93], $p = 0,0220$), während in der sehr kleinen Subgruppe der Patienten mit VMT-Durchmesser $> 1500 \mu\text{m}$ kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt wurde (RR = 4,00; 95%-KI: [0,56;

28,40] $p = 0,1172$). Diese Subgruppe umfasst allerdings nur sehr wenige Patienten und lediglich 5 Ereignisse. Damit ergibt sich keine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens, sodass die Ergebnisse der gesamten Population zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen werden können.

Patienten mit einem VMT-Durchmesser $> 1500 \mu\text{m}$ werden inhaltlich als der Patientengruppe mit „schwerer Symptomatik“ zugehörig gesehen (siehe Abschnitt 4.3.1.3 und Modul 3). Aufgrund der geringen Patientenzahl kann die gesamte Studienpopulation zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen werden.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – NEI-VFQ-25, MCID ≥ 5 – RCT

4.3.1.3.2.4.1 NEI-VFQ-25 Summenscore, Zeitpunkt 6 Monate

Einzelne Studien:

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Summenscore“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,5121	0,2902	0,7410	0,3057	0,2738
Alter, Gruppierung 2	0,7099	0,0011	0,2728	0,4873	0,5249
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA	NA	NA	0,4215	0,2736
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,8453	0,7805	0,8139	0,1200	0,2178
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	NE	0,8046	0,5248	NE	0,9334
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,2629	0,8671	0,4274	0,2795	0,8506
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,3776	0,5747	0,7612	0,6965	0,9498
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,4922	0,3518	0,0323	0,1526	0,2428
CRT bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,4666
CSS bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,0262
Diabetes bei Baseline	0,2502	NA	NA	NA	0,6035
ELM Status bei Baseline	NA	NA	NA	0,8351	0,9478
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,8055	0,0843	0,8680	0,7693	0,3451
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	NA	NA	NA	NA	0,3860
ERM Status bei VMT bei Baseline	NA	0,0457	0,8435	NE	NA
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	NA	0,4349	0,9030	NA	NE
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	NA	0,0740	0,9791	0,2396	NA
Ethnische Herkunft	NE	0,3946	0,5996	NE	0,3529
FTMH bei Baseline	0,5121	0,3594	0,3483	0,8888	0,1188
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	NA	0,9121	0,9313	0,0544	0,6209
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	NA	0,6436	0,7818	0,0544	0,2608
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	NA	0,8261	0,1249	0,9921	0,1274
Geschlecht	0,2251	0,7727	0,6101	0,6543	0,0072
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA	NA	NA	0,6341	0,6809

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Linsenstatus bei Baseline	0,5104	0,9266	0,9019	0,0609	0,4613
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,2011
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,1665	0,1656	0,9778	0,8922	0,8975
VMT Durchmesser bei Baseline	NA	0,9736	0,6816	NA	0,5208

NE = nicht berechenbar
NA = nicht relevant, da die Subgruppenkategorien in der Studie nicht vorliegt
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Summenscore“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Studie	Kategorie	Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					p	p Interaktion
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]			
VFQ-25 Summenscore, MCID: ≥ 5, Monat 6; Alter, Gruppierung 2										
TG-MV-006	<65	12/48 (25)	8/26 (30.77)	0,75 [0,26; 2,16]	0,81 [0,38; 1,73]	1,23 [0,58; 2,62]	0,06 [-0,16; 0,27]	0,5962	0,0011	
	65-75	37/85 (43.53)	7/46 (15.22)	4,29 [1,73; 10,69]	2,86 [1,39; 5,90]	0,35 [0,17; 0,72]	-0,28 [-0,43; -0,14]	0,0011		
	>75	21/86 (24.42)	14/35 (40)	0,48 [0,21; 1,12]	0,61 [0,35; 1,06]	1,64 [0,94; 2,84]	0,16 [-0,03; 0,34]	0,0878		
VFQ-25 Summenscore, MCID: ≥ 5, Monat 6; BCVA bei Baseline, Gruppierung 5										
TG-MV-007	normal (≥ 58)	57/172 (33.14)	18/68 (26.47)	1,38 [0,74; 2,57]	1,25 [0,80; 1,96]	0,80 [0,51; 1,25]	-0,07 [-0,19; 0,06]	0,3162	0,0323	
	niedrig (<58)	27/73 (36.99)	0/12 (0)	14,78 [0,84; 259,66]	9,66 [0,63; 148,75]	0,10 [0,01; 1,59]	-0,37 [-0,48; -0,26]	0,0112		
VFQ-25 Summenscore, MCID: ≥ 5, Monat 6; ERM Status bei VMT bei Baseline										
TG-MV-006	abwesend	48/154 (31.17)	26/82 (31.71)	0,98 [0,55; 1,74]	0,98 [0,66; 1,46]	1,02 [0,69; 1,51]	0,01 [-0,12; 0,13]	0,9325	0,0457	
	vorhanden	22/65	3/25	3,75	2,82	0,35	-0,22	0,0393		

		Ocri- plasmin	Beob- achtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	P	P Interaktion
		(33.85)	(12)	[1,01; 13,92]	[0,93; 8,60]	[0,12; 1,08]	[-0,39; -0,05]		
VFQ-25 Summenscore, MCID: ≥ 5, Monat 6; Geschlecht									
TG- MV- 014	männlich	15/43 (34.88)	1/28 (3.57)	14,46 [1,79; 117,19]	9,77 [1,37; 69,86]	0,10 [0,01; 0,73]	-0,31 [-0,47; -0,15]	0,0022	0,0072
	weiblich	42/102 (41.18)	15/45 (33.33)	1,40 [0,67; 2,92]	1,24 [0,77; 1,98]	0,81 [0,50; 1,30]	-0,08 [-0,25; 0,09]	0,3700	
VFQ-25 Summenscore, MCID: ≥ 5, Monat 6; CSS bei Baseline									
TG- MV- 014	<1.5	21/54 (38.89)	3/33 (9.09)	6,36 [1,72; 23,51]	4,28 [1,38; 13,24]	0,23 [0,08; 0,72]	-0,30 [-0,46; -0,14]	0,0027	0,0262
	≥ 1.5	36/91 (39.56)	13/40 (32.5)	1,36 [0,62; 2,98]	1,22 [0,73; 2,03]	0,82 [0,49; 1,37]	-0,07 [-0,25; 0,11]	0,4435	
<p>n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score</p>									
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.									

Meta-Analyse

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Summenscore“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriciplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,1838
Alter, Gruppierung 2	0,5200
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,9262
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,8683
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,6154
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,5185
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,2381
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,8361
ELM Status bei Baseline	0,9772
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,0484
ERM Status bei VMT bei Baseline	0,1590
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	0,0326
Ethnische Herkunft	0,6571
FTMH bei Baseline	0,4708
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,6079
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,4851
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,6159
Geschlecht	0,3467
IS-OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,8540
Linsenstatus bei Baseline	0,4952
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,2325
Diabetes bei Baseline	0,9548
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,4433
VMT Durchmesser bei Baseline	0,9211
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

In den Meta-Analysen der fünf Studien mit Daten zum Zeitpunkt 6 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Summenscore“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1
- Nach erwarteter Notwendigkeit einer Vitrektomie

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

Nach erwarteter ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1

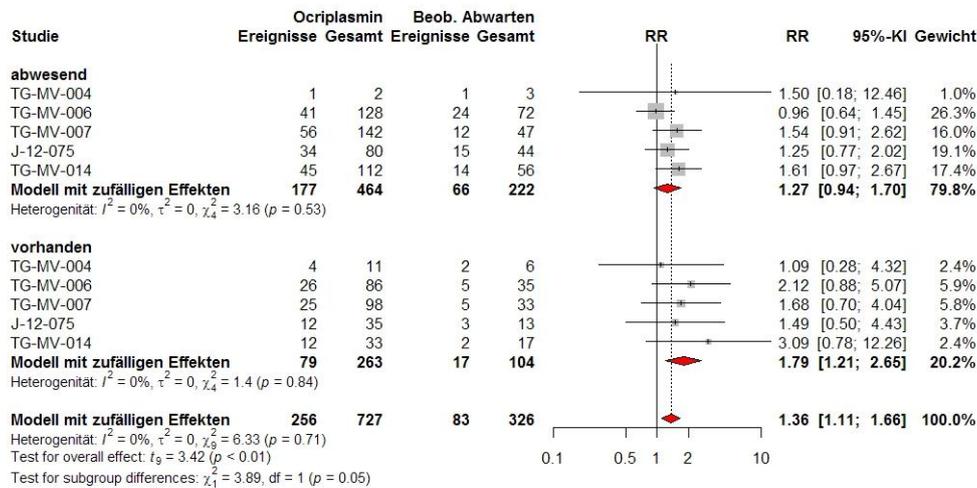


Abbildung 109: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Summenscore“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

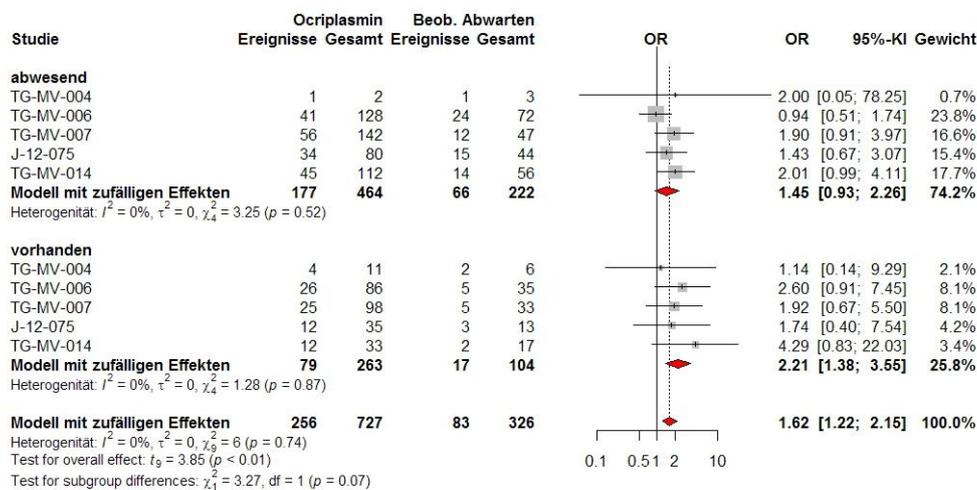


Abbildung 110: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Summenscore“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$) liegt für die Subgruppen nach ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1 nur bezüglich der Relativen Risiken vor, nicht aber bezüglich der Odds Ratios ($p = 0,07$). Gemäß den Meta-Analysen zu Relativen Risiken sind die Effektschätzer

gleichgerichtet. In der Subgruppe der Patienten mit vorhandener ERM findet sich ein signifikanter Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,79; 95%-KI: [1,21; 2,65]), in der Gruppe mit abwesender ERM besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen. (RR = 1,27; 95%-KI: [0,94; 1,70]). Die Heterogenität kann als unbedeutend eingeschätzt werden ($I^2 < 40\%$).

Nach erwarteter Notwendigkeit einer Vitrektomie

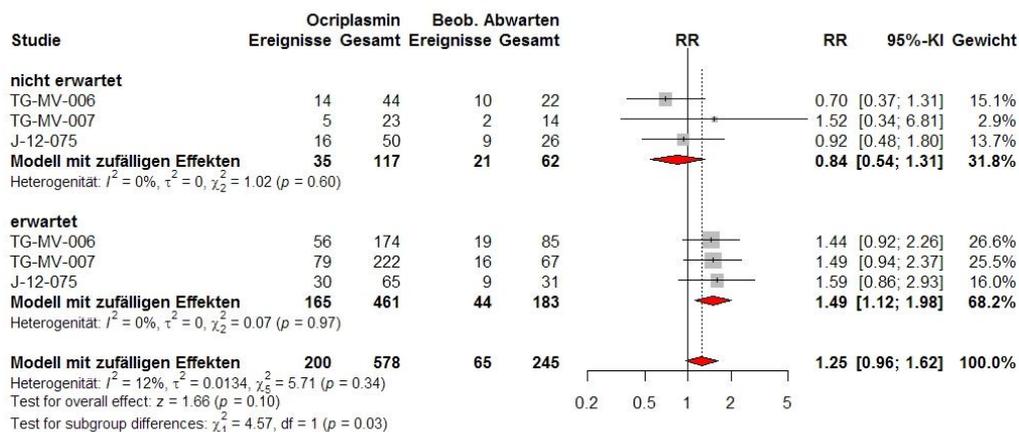


Abbildung 111: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Summenscore“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach erwarteter Notwendigkeit einer Vitrektomie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

Ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$) liegt für die Subgruppen nach erwarteter Notwendigkeit einer Vitrektomie nur bezüglich der Relativen Risiken vor, nicht aber bezüglich der Odds Ratios ($p = 0,05$). Gemäß den Meta-Analysen zu Relativen Risiken sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet. Es besteht in keiner der beiden Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen. (Subgruppe der Patienten, bei denen eine Vitrektomie nicht erwartet wurde: RR = 0,84; 95%-KI: [0,54; 1,31]; Subgruppe der Patienten, bei denen eine Vitrektomie erwartet wurde: RR = 1,49; 95%-KI: [1,12; 1,98]). Die Heterogenität kann als unbedeutend eingeschätzt werden ($I^2 < 40\%$).

Die qualitative Interaktion für Subgruppen nach Notwendigkeit einer Vitrektomie ist nur für diesen und keinen anderen Endpunkt sichtbar und außerdem nur für die Relativen Risiken, aber nicht die Odds Ratios. Es ist daher wahrscheinlich, dass diese Interaktion zufällig ist. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.4.2 NEI-VFQ-25 Summenscore, Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Vitrektomie“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,1488
Alter, Gruppierung 2	0,3309
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,0544
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,8161
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,9065
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,3875
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,4759
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,1308
CRT bei Baseline	0,6848
CSS bei Baseline	0,0543
Diabetes bei Baseline	0,3744
ELM Status bei Baseline	0,9250
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,5689
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	0,6816
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,8449
Ethnische Herkunft	0,4707
FTMH bei Baseline	0,2919
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,8630
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,6025
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,1835
Geschlecht	0,2373
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,8388
Linsenstatus bei Baseline	0,4908
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	0,3317
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,3417
VMT Durchmesser bei Baseline	0,8707
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

Zum Zeitpunkt 24 Monate besteht für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Summenscore“ bei keiner Subgruppe ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

4.3.1.3.2.4.3 NEI-VFQ-25 Farbsehen, Zeitpunkt 6 Monate

Einzelne Studien:

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Farbsehen“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,9290	0,2975	0,6481	0,9757	0,3072
Alter, Gruppierung 2	0,8341	0,0070	0,5209	0,9133	0,6133
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA	NA	NA	0,1844	0,0627
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,8285	0,3444	0,6749	0,4463	0,5524
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,8075	0,7491	0,9959	NE	0,9625
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,6067	0,3958	0,8004	0,3037	0,8965
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,5324	0,0270	0,9718	0,5169	0,9518
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,7823	0,1188	0,5481	0,4028	0,0728
CRT bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,2890
CSS bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,3548
Diabetes bei Baseline	0,9176	NA	NA	NA	0,9693
ELM Status bei Baseline	NA	NA	NA	0,6049	0,9840
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,9102	0,3318	0,6463	0,9642	0,4235
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	NA	NA	NA	NA	0,5573
ERM Status bei VMT bei Baseline	NA	0,2489	0,9732	NE	NA
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	NA	0,0252	0,9722	NA	NE
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	NA	0,0036	0,9439	0,5804	NA
Ethnische Herkunft	NE	0,2643	0,8778	NE	0,4672
FTMH bei Baseline	0,9290	0,1520	0,6961	0,0802	0,5929
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	NA	0,6869	0,8376	0,8482	0,7180
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	NA	0,9213	0,4399	0,8482	0,7710
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	NA	0,4095	0,8445	0,5562	0,9412
Geschlecht	0,9564	0,9077	0,5924	0,9419	0,4393
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA	NA	NA	0,4731	0,9538
Linsenstatus bei Baseline	0,4263	0,8801	0,7464	0,3460	0,5563
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,9418
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,9290	0,7935	0,8095	0,1131	0,6410
VMT Durchmesser bei Baseline	NA	0,0028	0,6902	NA	0,4864

NE = nicht berechenbar
NA = nicht relevant, da die Subgruppenkategorien in der Studie nicht vorliegt
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Farbsehen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	P	P Interaktion
VFQ-25 Farbsehen, MCID: ≥ 5, Monat 6; Alter, Gruppierung 2									
TG-MV-006	<65	4/48 (8.33)	1/26 (3.85)	2,27 [0,24; 21,47]	2,17 [0,26; 18,39]	0,46 [0,05; 3,92]	-0,04 [-0,15; 0,06]	0,4659	0,0070
	65-75	11/85 (12.94)	2/46 (4.35)	3,27 [0,69; 15,44]	2,98 [0,69; 12,86]	0,34 [0,08; 1,45]	-0,09 [-0,18; 0,01]	0,1178	
	>75	9/86 (10.47)	11/35 (31.43)	0,26 [0,09; 0,69]	0,33 [0,15; 0,73]	3,00 [1,37; 6,61]	0,21 [0,04; 0,38]	0,0051	
VFQ-25 Farbsehen, MCID: ≥ 5, Monat 6; BCVA bei Baseline, Gruppierung 4									
TG-MV-006	<65	8/98 (8.16)	7/45 (15.56)	0,48 [0,16; 1,43]	0,52 [0,20; 1,36]	1,91 [0,74; 4,93]	0,07 [-0,05; 0,19]	0,1819	0,0270
	65-75	9/90 (10)	7/44 (15.91)	0,59 [0,20; 1,70]	0,63 [0,25; 1,58]	1,59 [0,63; 3,99]	0,06 [-0,07; 0,18]	0,3237	
	>75	7/31 (22.58)	0/18 (0)	11,33 [0,61; 211,20]	8,91 [0,54; 147,32]	0,11 [0,01; 1,86]	-0,23 [-0,37; -0,08]	0,0311	
VFQ-25 Farbsehen, MCID: ≥ 5, Monat 6; Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie									
TG-MV-006	nicht erwartet	11/44 (25)	1/22 (4.55)	7,00 [0,84; 58,26]	5,50 [0,76; 39,92]	0,18 [0,03; 1,32]	-0,20 [-0,36; -0,05]	0,0438	0,0036
	erwartet	13/174 (7.47)	13/85 (15.29)	0,45 [0,20; 1,01]	0,49 [0,24; 1,01]	2,05 [0,99; 4,22]	0,08 [-0,01; 0,16]	0,0496	
VFQ-25 Farbsehen, MCID: ≥ 5, Monat 6; ERM Status und VMT Umfang bei Baseline									
TG-MV-006	ERM, VMT>1500	0/30 (0)	1/12 (8.33)	0,13 [0,00; 3,31]	0,14 [0,01; 3,21]	7,15 [0,31; 164,36]	0,08 [-0,07; 0,24]	0,1138	0,0252
	ERM, VMT≤1500	5/40 (12.5)	0/15 (0)	4,80 [0,25; 92,31]	4,29 [0,25; 73,24]	0,23 [0,01; 3,97]	-0,12 [-0,23; -0,02]	0,1547	
	keine ERM, VMT>1500	0/15 (0)	3/7 (42.86)	0,04 [0,00; 0,96]	0,07 [0,00; 1,22]	14,00 [0,82; 239,39]	0,43 [0,06; 0,80]	0,0077	
	keine ERM, VMT≤1500	15/103 (14.56)	8/59 (13.56)	1,09 [0,43; 2,74]	1,07 [0,48; 2,38]	0,93 [0,42; 2,06]	-0,01 [-0,12; 0,10]	0,8606	
VFQ-25 Farbsehen, MCID: ≥ 5, Monat 6; VMT Durchmesser bei Baseline									

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
TG-MV-006	≤1500	20/145 (13.79)	8/74 (10.81)	1,32 [0,55; 3,16]	1,28 [0,59; 2,76]	0,78 [0,36; 1,69]	-0,03 [-0,12; 0,06]	0,5328	0,0028
	>1500	0/47 (0)	4/19 (21.05)	0,04 [0,00; 0,71]	0,05 [0,00; 0,82]	21,60 [1,22; 382,79]	0,21 [0,03; 0,39]	0,0013	

n = Anzahl Patienten mit Event
N = Anzahl Patienten gesamt
KI = Konfidenzintervall
OR = Odds Ratio
RR = Relatives Risiko
RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk)
RD = Risiko-Differenz
p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata
p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata
NA = nicht berechenbar
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Meta-Analyse

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Farbsehen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,5580
Alter, Gruppierung 2	0,3594
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,7273
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,4191
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,7271
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,7379
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,7805
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,1860
ELM Status bei Baseline	0,8977
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,2892
ERM Status bei VMT bei Baseline	0,2671
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	0,1770
Ethnische Herkunft	0,8175
FTMH bei Baseline	0,0279
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,7512
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,8290
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,6508

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Geschlecht	0,7024
IS-OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,7193
Linsenstatus bei Baseline	0,4615
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,9714
Diabetes bei Baseline	0,7946
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,2599
VMT Durchmesser bei Baseline	0,2163

NA = nicht berechenbar
 BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
 ERM = Epiretinale Membran
 FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
 VMT = Vitreomakuläre Traktion
 IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
 ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
 CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

In den Meta-Analysen der fünf Studien mit Daten zum Zeitpunkt 6 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Farbsehen“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach FTMH bei Baseline

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

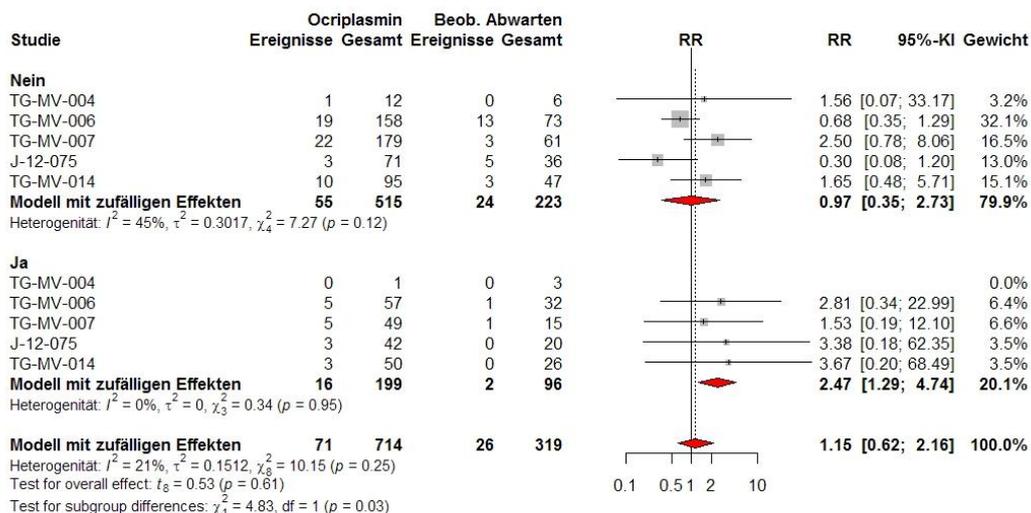


Abbildung 112: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Farbsehen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

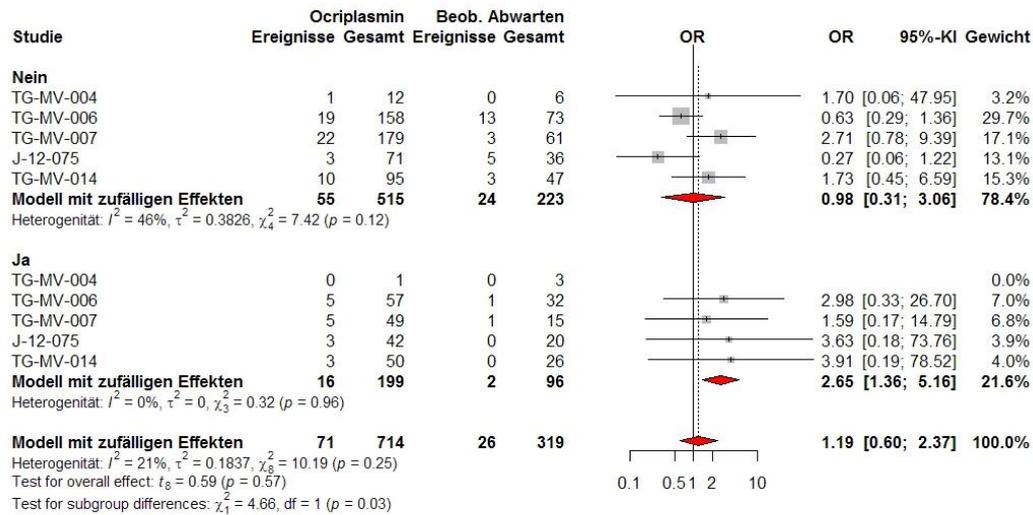


Abbildung 113: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Farbsehen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für die Subgruppen nach FTMH bei Baseline nicht gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios. In der Subgruppe der Patienten mit FTMH ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin (RR = 2,47; 95%-KI: [1,29; 4,74]; OR = 2,65; 95%-KI: [1,36; 5,16]), in der Subgruppe der Patienten ohne FTMH kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR = 0,97; 95%-KI: [0,35; 2,73]); OR = 0,98; 95%-KI: [0,31; 3,06]). Die Heterogenität kann als unbedeutend eingeschätzt werden ($I^2 < 40\%$).

Inhaltlich kommt mit dem Vorteil in der Subgruppe der Patienten mit FTMH zum Ausdruck, dass hier ein besonderer Zusatznutzen erreicht wird, weshalb in der Zulassung die Patienten mit kleinem FTMH explizit hervorgehoben werden: „auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser“ [16]. Die Unterteilung nach FTMH ja/nein bzw. dessen Größe ist jedoch eine rein morphologische Einteilung (siehe Modul 3).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.4.4 NEI-VFQ-25 Farbsehen, Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Farbsehen“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,8941
Alter, Gruppierung 2	0,4917
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,3767
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,6746
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,8622
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,9553
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,7794
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,2191
CRT bei Baseline	0,8855
CSS bei Baseline	0,3836
Diabetes bei Baseline	0,2594
ELM Status bei Baseline	0,3918
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,1689
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	0,2907
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,6817
Ethnische Herkunft	0,8696
FTMH bei Baseline	0,5968
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,8305
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,7840
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,9156
Geschlecht	0,0289
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,3439
Linsenstatus bei Baseline	0,4485
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	0,3731
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,6031
VMT Durchmesser bei Baseline	0,6093
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Farbsehen“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach Geschlecht

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Farbsehen“ zum Zeitpunkt 24 Monate, aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

		Ocri- plasmin	Beob- achtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
VFQ-25 Farbsehen, MCID: \geq 5, Monat 24; Geschlecht									
TG- MV- 014	männlich	1/43 (2.33)	3/28 (10.71)	0,20 [0,02; 2,01]	0,22 [0,02; 1,98]	4,61 [0,50; 42,10]	0,08 [-0,04; 0,21]	0,1369	0,0289
	weiblich	14/102 (13.73)	2/45 (4.44)	3,42 [0,74; 15,73]	3,09 [0,73; 13,03]	0,32 [0,08; 1,37]	-0,09 [-0,18; -0,00]	0,0970	
<p>n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score</p>									

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Farbsehen“ zeigen eine qualitative Interaktion zwischen den Subgruppen nach Geschlecht. Weder bei den männlichen noch den weiblichen Patienten besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich keine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens, sodass die Ergebnisse der gesamten Population zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen werden können.

4.3.1.3.2.4.5 NEI-VFQ-25 Abhängigkeit von anderen, Zeitpunkt 6 Monate*Einzelne Studien:*

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Abhängigkeit von anderen“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,2542	0,4861	0,3295	0,7726	0,8882
Alter, Gruppierung 2	0,6164	0,5374	0,1738	0,7851	0,4754
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA	NA	NA	0,6899	0,8530
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,6815	0,6061	0,9517	0,8442	0,7155
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,3855	0,5240	0,8181	NE	0,7232
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,9004	0,4713	0,8710	0,6121	0,3156
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,7634	0,4829	0,5445	0,9549	0,8448
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,4262	0,1195	0,7084	0,8625	0,5221
CRT bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,6348
CSS bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,3494
Diabetes bei Baseline	0,5329	NA	NA	NA	0,9446
ELM Status bei Baseline	NA	NA	NA	0,3655	0,3092
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,5570	0,2244	0,8775	0,9617	0,9129
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	NA	NA	NA	NA	0,9319
ERM Status bei VMT bei Baseline	NA	0,0575	0,7992	NE	NA
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	NA	0,5016	0,6222	NA	0,4651
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	NA	0,8235	0,2400	0,1602	NA
Ethnische Herkunft	NE	0,4687	0,6186	NE	0,5781
FTMH bei Baseline	0,5033	0,8180	0,4049	0,0885	0,1555
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	NA	0,8042	0,7284	0,1255	0,7738
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	NA	0,9575	0,9312	0,1255	0,5195
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	NA	0,5176	0,2758	0,7035	0,7510
Geschlecht	0,6363	0,1330	0,7167	0,2047	0,3681
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA	NA	NA	0,4888	0,8500
Linsenstatus bei Baseline	0,1647	0,0016	0,0696	0,5144	0,4205
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,6971
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,8151	0,0104	0,9367	0,9401	0,4617
VMT Durchmesser bei Baseline	NA	0,4400	0,7624	NA	0,7056

NE = nicht berechenbar
NA = nicht relevant, da die Subgruppenkategorien in der Studie nicht vorliegt
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Abhängigkeit von anderen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocricplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

		Ocri- plasmin	Beob- achtendes Abwarten	Ocricplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
VFQ-25 Abhängigkeit von anderen, MCID: \geq 5, Monat 6; Linsenstatus bei Baseline									
TG- MV- 006	Phak (natürliche Linse)	24/128 (18.75)	16/78 (20.51)	0,89 [0,44; 1,81]	0,91 [0,52; 1,61]	1,09 [0,62; 1,93]	0,02 [-0,09; 0,13]	0,7569	0,0016
	Pseudophak (Kunstlinse)	24/91 (26.37)	0/29 (0)	21,41 [1,26; 364,04]	15,98 [1,00; 254,85]	0,06 [0,00; 1,00]	-0,26 [-0,35; -0,17]	0,0021	
VFQ-25 Abhängigkeit von anderen, MCID: \geq 5, Monat 6; Subretinale Flüssigkeit bei Baseline									
TG- MV- 006	Nein	31/126 (24.6)	5/61 (8.2)	3,65 [1,34; 9,94]	3,00 [1,23; 7,34]	0,33 [0,14; 0,81]	-0,16 [-0,27; -0,06]	0,0078	0,0104
	Ja	16/86 (18.6)	11/44 (25)	0,69 [0,29; 1,64]	0,74 [0,38; 1,46]	1,34 [0,68; 2,64]	0,06 [-0,09; 0,22]	0,3968	
<p>n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score</p>									

Meta-Analyse

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Abhängigkeit von anderen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocricplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,0569
Alter, Gruppierung 2	0,1674
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,6792

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,8518
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,5779
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,5989
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,8407
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,6624
ELM Status bei Baseline	0,5049
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,4351
ERM Status bei VMT bei Baseline	0,0911
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	0,9353
Ethnische Herkunft	0,1062
FTMH bei Baseline	0,9579
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,6680
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,4483
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,6033
Geschlecht	0,3382
IS-OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,9007
Linsenstatus bei Baseline	0,4393
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,0815
Diabetes bei Baseline	0,6289
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,6117
VMT Durchmesser bei Baseline	0,4633
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

In den Meta-Analysen der fünf Studien mit Daten zum Zeitpunkt 6 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Abhängigkeit von anderen“ bei keiner Subgruppe ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

4.3.1.3.2.4.6 NEI-VFQ-25 Abhängigkeit von anderen, Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Abhängigkeit von anderen“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,6953
Alter, Gruppierung 2	0,7074
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,7994
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,8700
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,7908
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,1312
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,4317
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,9942
CRT bei Baseline	0,2254
CSS bei Baseline	0,6184
Diabetes bei Baseline	0,2187
ELM Status bei Baseline	0,1042

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,7554
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	0,9552
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,5266
Ethnische Herkunft	0,1704
FTMH bei Baseline	0,2333
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,8973
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,7246
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,3911
Geschlecht	0,4700
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,8654
Linsenstatus bei Baseline	0,5666
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	0,8879
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,0630
VMT Durchmesser bei Baseline	0,6382
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Abhängigkeit von anderen“ bei keiner Subgruppe ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

4.3.1.3.2.4.7 NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten, Zeitpunkt 6 Monate

Einzelne Studien:

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,8555	0,9047	0,9223	0,1635	0,9849
Alter, Gruppierung 2	0,9787	0,0077	0,6134	0,2944	0,7172
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA	NA	NA	0,8564	0,5072
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,9350	0,2610	0,7616	0,8888	0,9434
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,7280	0,8489	0,4688	NE	0,7431
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,5135	0,7593	0,9603	0,4056	0,9775
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,3870	0,6242	0,6093	0,9688	0,9942
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,6941	0,2151	0,3209	0,3706	0,5473
CRT bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,3638
CSS bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,2460
Diabetes bei Baseline	0,6281	NA	NA	NA	0,7401
ELM Status bei Baseline	NA	NA	NA	0,9800	0,8117
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,6778	0,6550	0,7138	0,0283	0,8561

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	NA	NA	NA	NA	0,8776
ERM Status bei VMT bei Baseline	NA	0,0668	0,3256	NE	NA
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	NA	0,5191	0,9539	NA	0,4895
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	NA	0,4977	0,6698	0,7480	NA
Ethnische Herkunft	NE	0,4999	0,7380	NE	0,4279
FTMH bei Baseline	0,3191	0,2799	0,4421	0,0796	0,0896
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	NA	0,5238	0,5122	0,2507	0,1498
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	NA	0,3423	0,3041	0,2507	0,3603
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	NA	0,5895	0,5774	0,1594	0,4862
Geschlecht	0,4050	0,9631	0,9308	0,5638	0,7887
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA	NA	NA	0,5354	0,2721
Linsenstatus bei Baseline	0,4131	0,7300	0,7596	0,6487	0,2643
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,1174
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,8555	0,8738	0,6366	0,1928	0,1259
VMT Durchmesser bei Baseline	NA	0,1399	0,6296	NA	0,7939

NE = nicht berechenbar
NA = nicht relevant, da die Subgruppenkategorien in der Studie nicht vorliegt
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
VFQ-25 Fernaktivitäten, MCID: ≥ 5, Monat 6; Alter, Gruppierung 2									
TG-MV-006	<65	19/48 (39.58)	8/26 (30.77)	1,47 [0,53; 4,06]	1,29 [0,66; 2,52]	0,78 [0,40; 1,53]	-0,09 [-0,31; 0,14]	0,4552	0,0077
	65-75	38/85 (44.71)	9/46 (19.57)	3,32 [1,43; 7,74]	2,28 [1,21; 4,30]	0,44 [0,23; 0,82]	-0,25 [-0,41; -0,10]	0,0043	
	>75	32/86 (37.21)	18/35 (51.43)	0,56 [0,25; 1,24]	0,72 [0,47; 1,10]	1,38 [0,91; 2,11]	0,14 [-0,05; 0,34]	0,1515	
VFQ-25 Fernaktivitäten, MCID: ≥ 5, Monat 6; ERM-Status bei Baseline, Gruppierung 1									
J-12-075	abwesend	38/79 (48.1)	12/44 (27.27)	2,47 [1,11;]	1,76 [1,03;]	0,57 [0,33;]	-0,21 [-0,38;]	0,0248	0,0283

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
				5,48]	3,01]	0,97]	-0,04]		
	vorhanden	9/35 (25.71)	6/13 (46.15)	0,40 [0,11; 1,52]	0,56 [0,25; 1,26]	1,79 [0,80; 4,05]	0,20 [-0,10; 0,51]	0,1791	

n = Anzahl Patienten mit Event
N = Anzahl Patienten gesamt
KI = Konfidenzintervall
OR = Odds Ratio
RR = Relatives Risiko
RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk)
RD = Risiko-Differenz
p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata
p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata
NA = nicht berechenbar
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Meta-Analyse

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,5679
Alter, Gruppierung 2	0,1427
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,6502
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,1301
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,5765
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,1994
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,8318
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,4359
ELM Status bei Baseline	0,7249
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,5175
ERM Status bei VMT bei Baseline	0,6760
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	0,5369
Ethnische Herkunft	0,8929
FTMH bei Baseline	0,0389
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,0216
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,0377
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,3483
Geschlecht	0,5960

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
IS-OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,0286
Linsenstatus bei Baseline	0,0425
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,1513
Diabetes bei Baseline	0,5711
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,7852
VMT Durchmesser bei Baseline	0,6268
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

In den Meta-Analysen der fünf Studien mit Daten zum Zeitpunkt 6 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach FTMH bei Baseline: ja vs. nein
- Nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 1: $\leq 250 \mu\text{m}$ vs. $250\text{--}400 \mu\text{m}$ vs. $> 400 \mu\text{m}$
- Nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 2: $\leq 250 \mu\text{m}$ vs. $> 250 \mu\text{m}$
- Nach IS/OS-Band im zentralen 1-mm-Kubus bei Baseline: definitiv völlig intakt vs. wahrscheinlich lückenhafte Stellen vs. deutlich lückenhafte Stellen vs. nicht bewertbar
- Nach Linsenstatus bei Baseline: phak (natürliche Linse) vs. pseudophak (künstliche Linse)

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

Nach FTMH bei Baseline

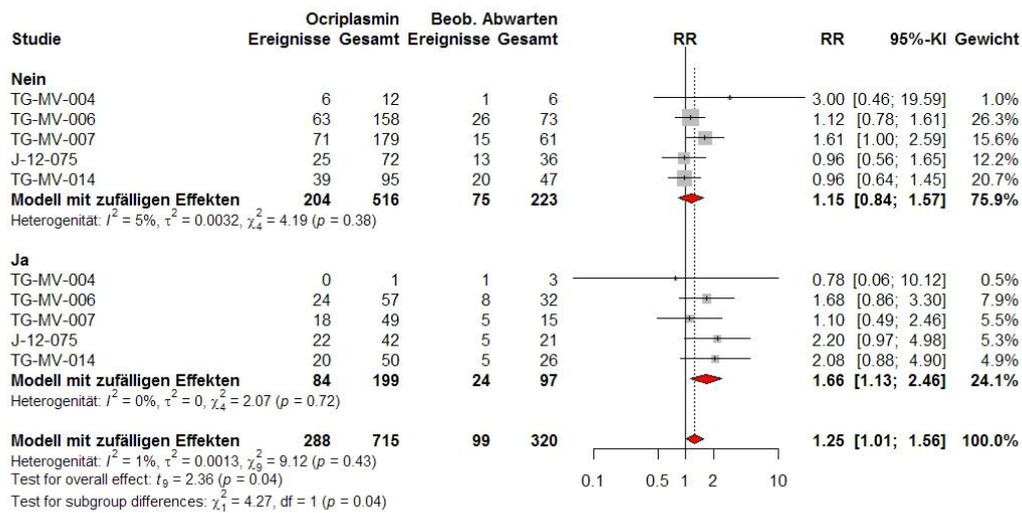


Abbildung 114: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

Ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$) liegt für die Subgruppen nach FTMH bei Baseline nur bezüglich der Relativen Risiken vor, nicht aber bezüglich der Odds Ratios ($p = 0,06$). Gemäß den Meta-Analysen zu Relativen Risiken sind die Effektschätzer für alle Subgruppen gleichgerichtet. Die Heterogenität kann als unbedeutend eingeschätzt werden ($I^2 < 40\%$).

Damit wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

Nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 1: $\leq 250 \mu\text{m}$ vs. $250\text{--}400 \mu\text{m}$ vs. $> 400 \mu\text{m}$

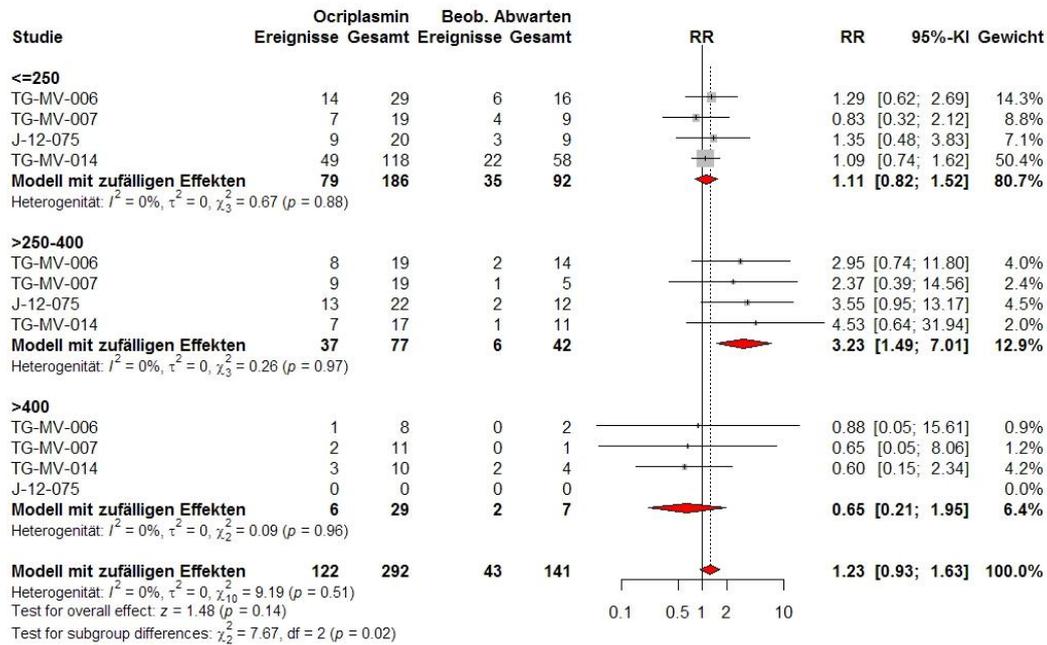


Abbildung 115: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

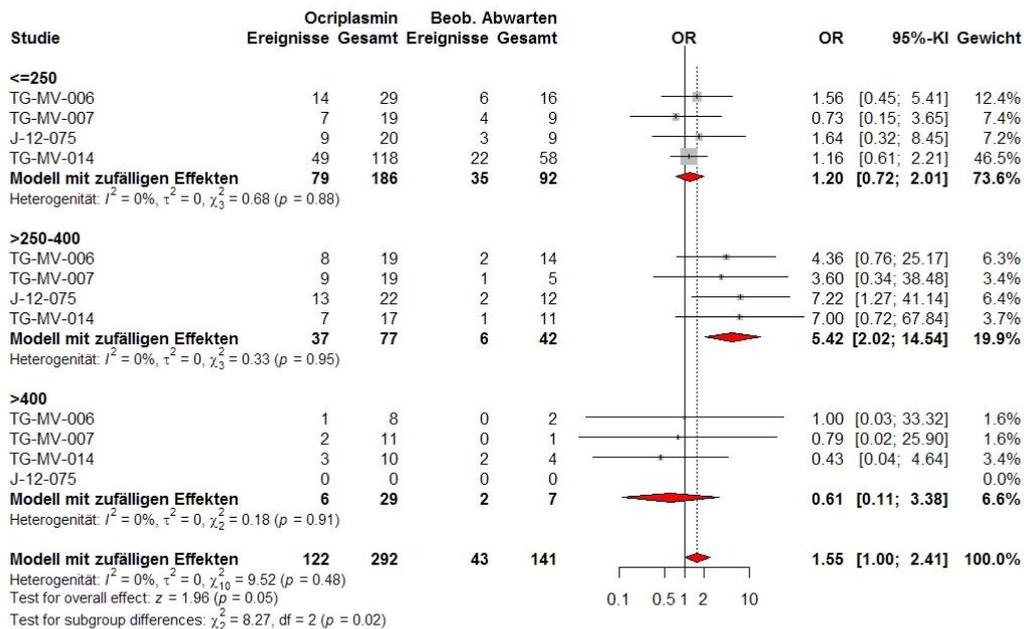


Abbildung 116: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für die Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 1, nicht gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios. RR und OR liegen für die Subgruppen mit FTMH ≤ 250 μm und FTMH 250–400 μm über 1 (zugunsten von Ocriclasmin), für die Subgruppe mit FTMH > 400 μm aber unter 1. Die Anzahl der Ereignisse in der Subgruppe mit FTMH > 400 μm ist jedoch sehr gering (total 6 in der Ocriclasmin-Gruppe und 2 in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten). Damit lässt sich eine Subgruppenanalyse nicht regelhaft durchführen [18]. Es liegen keine Hinweise für Heterogenität vor.

Patienten mit einem VMT-Durchmesser > 1500 μm werden inhaltlich als der Patientengruppe mit „schwerer Symptomatik“ zugehörig gesehen (siehe Abschnitt 4.3.1.3 und Modul 3). Aufgrund der geringen Patientenzahl kann die gesamte Studienpopulation zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

Nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 2: $\leq 250 \mu\text{m}$ vs. $> 250 \mu\text{m}$

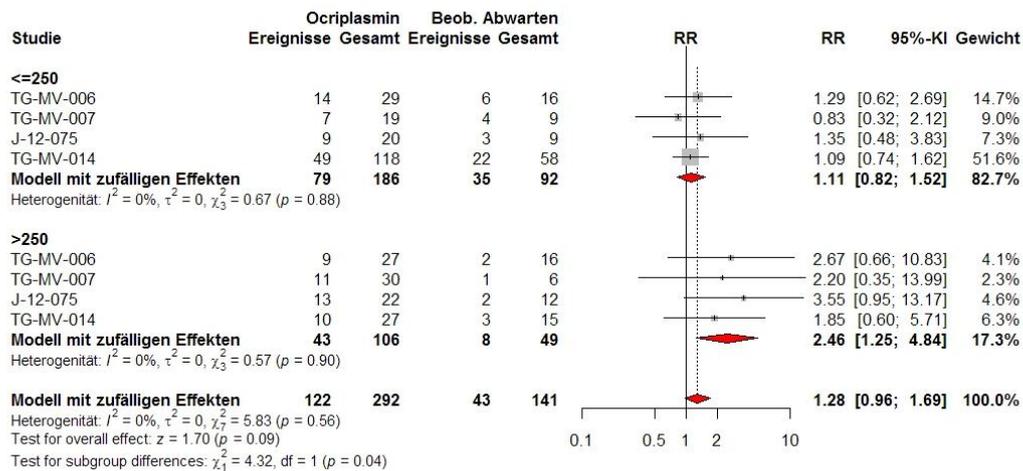


Abbildung 117: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 2, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

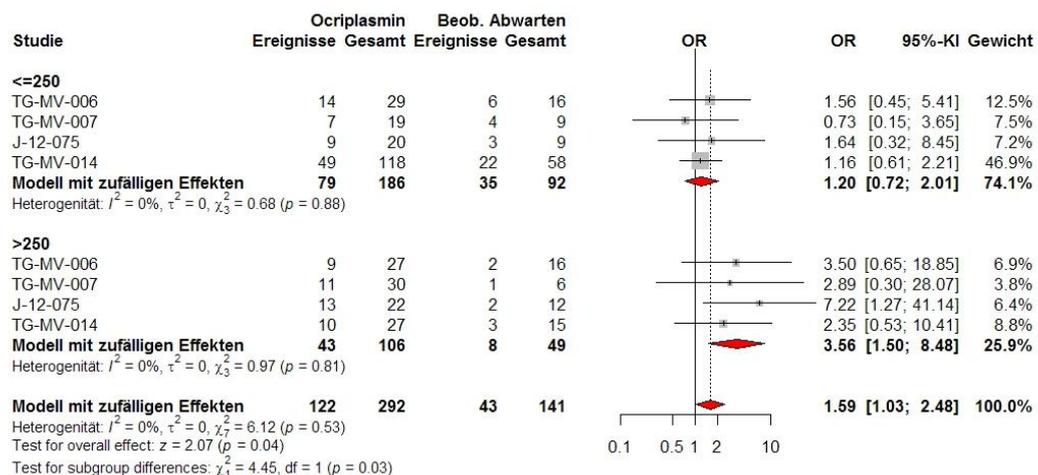


Abbildung 118: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 2, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für alle Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 2, gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios (RR und OR > 1, zugunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

Nach IS/OS-Band im zentralen 1-mm-Kubus bei Baseline: definitiv völlig intakt vs. wahrscheinlich lückenhafte Stellen vs. deutlich lückenhafte Stellen vs. nicht bewertbar

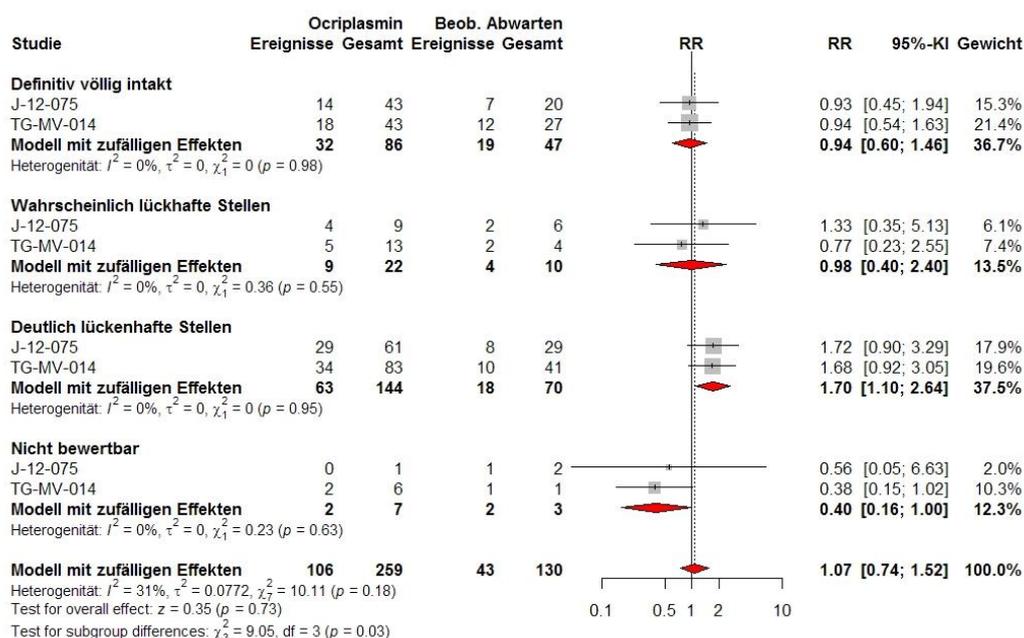


Abbildung 119: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach IS/OS-Band im zentralen 1-mm-Kubus bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

Ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$) liegt nur bezüglich der Relativen Risiken vor, nicht aber bezüglich der Odds Ratios ($p = 0,14$). Gemäß den Meta-Analysen zu Relativen Risiken

besteht für die Subgruppe der Patienten mit deutlich lückenhaften Stellen im IS/OS-Band ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin (RR = 1,70; 95%-KI: [1,10; 2,64]), für alle anderen Subgruppen hingegen kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Heterogenität kann als unbedeutend eingeschätzt werden ($I^2 < 40\%$).

Die qualitative Interaktion für Subgruppen nach IS/OS-Band ist nur für diesen und keinen anderen Endpunkt sichtbar und außerdem nur für die Relativen Risiken, aber nicht die Odds Ratios. Es ist daher wahrscheinlich, dass diese Interaktion zufällig ist. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Nach Linsenstatus bei Baseline

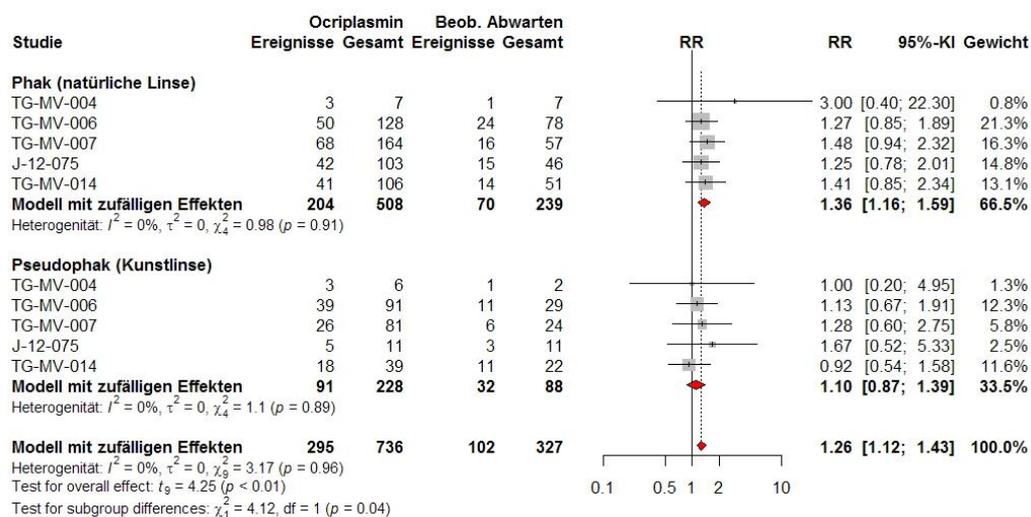


Abbildung 120: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Linsenstatus bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

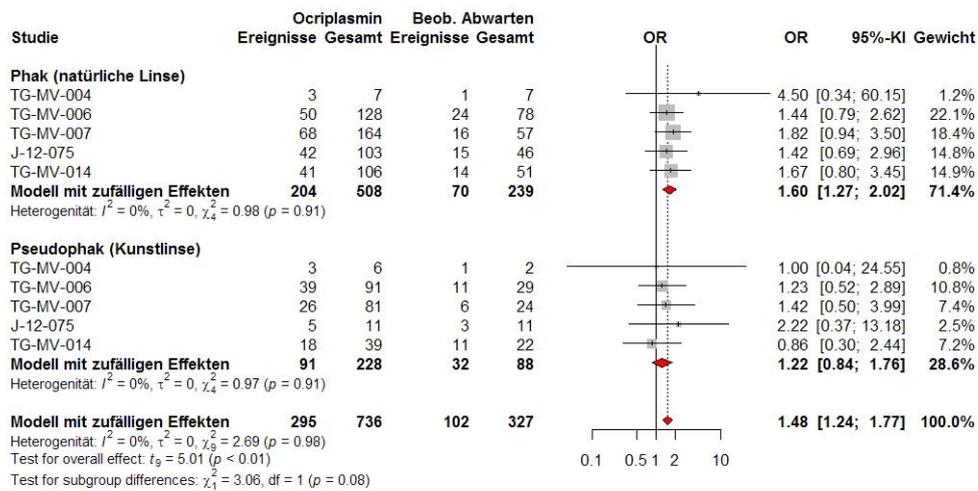


Abbildung 121: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Linsenstatus bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$) liegt nur bezüglich der Relativen Risiken vor, nicht aber bezüglich der Odds Ratios ($p = 0,08$). Gemäß den Meta-Analysen zu Relativen Risiken sind die Effektschätzer für alle Subgruppen nach Linsenstatus bei Baseline gleichgerichtet ($RR > 1$, zugunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.4.8 NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten, Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,3166
Alter, Gruppierung 2	0,5530
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,3760
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,9293
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,7245
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,4515
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,6543
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,9584

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
CRT bei Baseline	0,3595
CSS bei Baseline	0,1345
Diabetes bei Baseline	0,4723
ELM Status bei Baseline	0,5096
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,4559
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	0,7542
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,5631
Ethnische Herkunft	0,1374
FTMH bei Baseline	0,6663
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,4621
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,4041
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,8660
Geschlecht	0,4686
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,8090
Linsenstatus bei Baseline	0,4547
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	0,3858
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,5551
VMT Durchmesser bei Baseline	0,4952
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten“ bei keiner Subgruppe ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

4.3.1.3.2.4.9 NEI-VFQ-25 Autofahren, Zeitpunkt 6 Monate

Einzelne Studien:

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Autofahren“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,5435	0,9385	0,6052	0,8842	0,7327
Alter, Gruppierung 2	0,7662	0,6793	0,3509	0,6138	0,9139
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA	NA	NA	0,2177	0,2383
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,7181	0,1995	0,8016	0,3581	0,7952
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,4311	0,5611	0,7675	NE	NE
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,9096	0,1827	0,7526	0,5686	0,7240
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,8073	0,1165	0,8725	0,7618	0,9914
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,8604	0,0805	0,5967	0,3023	0,5548
CRT bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,1997
CSS bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,3578
Diabetes bei Baseline	0,7131	NA	NA	NA	0,2487
ELM Status bei Baseline	NA	NA	NA	0,5034	0,8665

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,6963	0,7411	0,2090	0,5641	0,4046
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	NA	NA	NA	NA	0,2781
ERM Status bei VMT bei Baseline	NA	0,9814	0,0469	NE	NA
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	NA	0,9066	0,6613	NA	0,7526
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	NA	0,8499	0,9198	0,7569	NA
Ethnische Herkunft	NE	0,4196	0,8533	NE	0,8975
FTMH bei Baseline	0,5435	0,8109	0,3554	0,1555	0,8331
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	NA	0,7477	0,0571	0,4304	0,3314
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	NA	0,4720	0,1146	0,4304	0,7469
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	NA	0,7663	0,7253	0,5582	0,9205
Geschlecht	0,5448	0,3814	0,4946	0,7466	0,1839
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA	NA	NA	0,5967	0,8391
Linsenstatus bei Baseline	0,6302	0,2324	0,6767	0,3137	0,3897
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,9993
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,5435	0,0948	0,5116	0,5395	0,3531
VMT Durchmesser bei Baseline	NA	0,5313	0,6012	NA	0,6276

NE = nicht berechenbar
NA = nicht relevant, da die Subgruppenkategorien in der Studie nicht vorliegt
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Autofahren“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Studie	Kategorie	Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					P Interaktion
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	
VFQ-25 Autofahren, MCID: ≥ 5, Monat 6; ERM Status bei VMT bei Baseline									
TG-MV-007	abwesend	28/167 (16.77)	11/53 (20.75)	0,77 [0,35; 1,67]	0,81 [0,43; 1,51]	1,24 [0,66; 2,31]	0,04 [-0,08; 0,16]	0,5087	0,0469
	vorhanden	13/78 (16.67)	1/27 (3.7)	5,20 [0,65; 41,80]	4,50 [0,62; 32,80]	0,22 [0,03; 1,62]	-0,13 [-0,24; -0,02]	0,0892	

n = Anzahl Patienten mit Event
N = Anzahl Patienten gesamt
KI = Konfidenzintervall
OR = Odds Ratio
RR = Relatives Risiko

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score									

Meta-Analyse

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Autofahren“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,5779
Alter, Gruppierung 2	0,4518
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,9627
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,4060
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,6994
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,4556
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,5465
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,0337
ELM Status bei Baseline	0,4500
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,5417
ERM Status bei VMT bei Baseline	0,4444
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	0,7842
Ethnische Herkunft	0,4025
FTMH bei Baseline	0,7175
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,2164
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,5423
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,6581
Geschlecht	0,8412
IS-OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,7728
Linsenstatus bei Baseline	0,1853
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,0366
Diabetes bei Baseline	0,2641
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,8500
VMT Durchmesser bei Baseline	0,4202
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)	

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

In den Meta-Analysen der fünf Studien mit Daten zum Zeitpunkt 6 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Autofahren“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 5: normal (≥ 58) vs. niedrig (< 58 ETDRS-Buchstaben)
- Nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline: ja vs. nein

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 5: normal (≥ 58) vs. niedrig (< 58 ETDRS-Buchstaben)

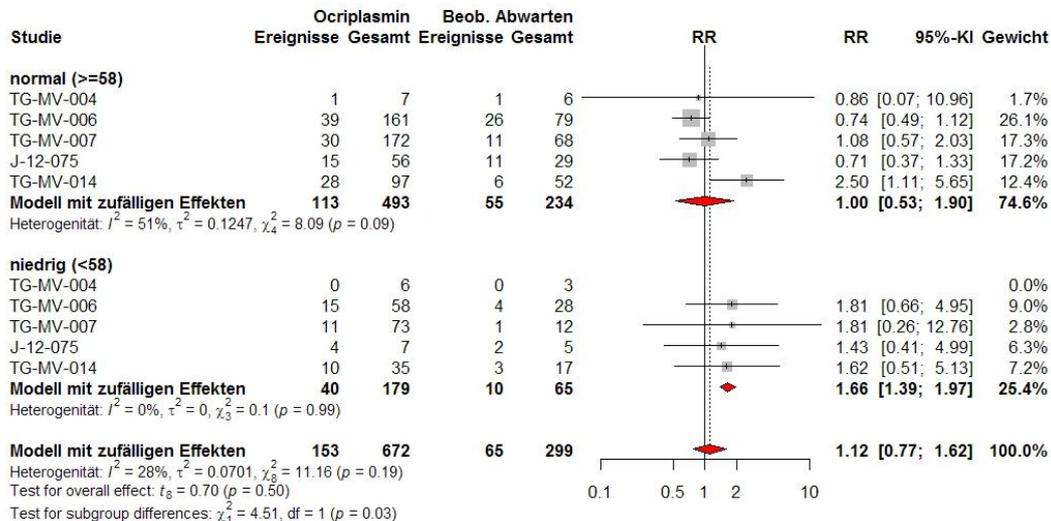


Abbildung 122: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Autofahren“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 5, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

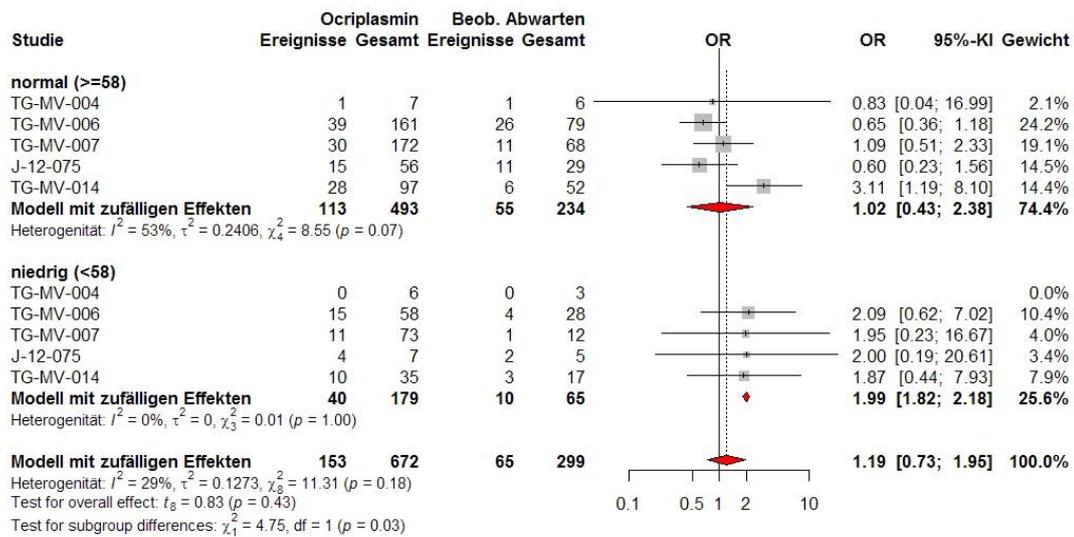


Abbildung 123: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Autofahren“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 5, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für alle Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 5, gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios (RR und OR > 1, zugunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

Nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline

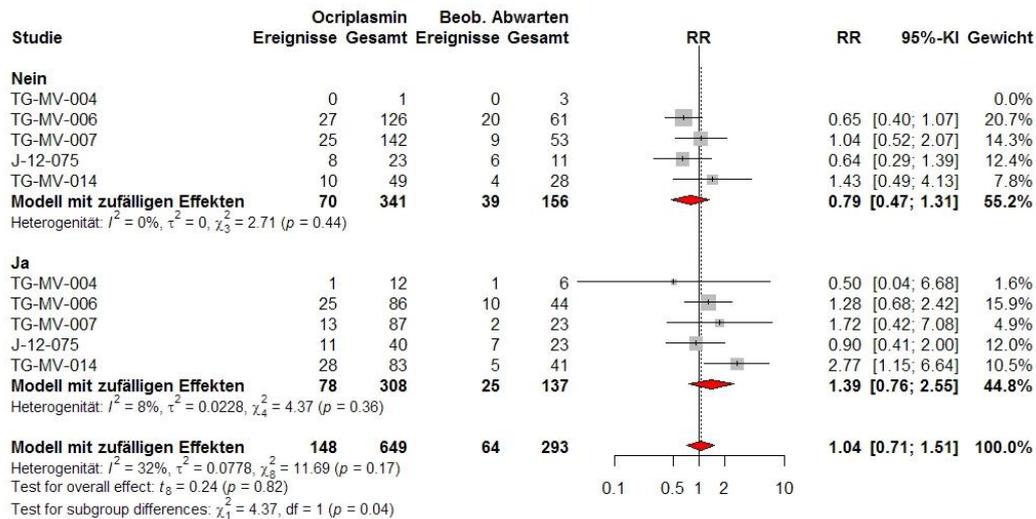


Abbildung 124: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Autofahren“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

Ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$) liegt für die Subgruppen nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline nur bezüglich der Relativen Risiken vor, nicht aber bezüglich der Odds Ratios ($p = 0,08$). Gemäß den Meta-Analysen zu Relativen Risiken sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet. In der Subgruppe der Patienten ohne subretinale Flüssigkeit bei Baseline ergibt sich ein numerischer Nachteil zuungunsten von Ocriplasmin (RR = 0,79; 95%-KI: [0,47; 1,31]), in der Subgruppe der Patienten mit subretinaler Flüssigkeit bei Baseline hingegen ein numerischer Vorteil zugunsten von Ocriplasmin (RR = 1,39; 95%-KI: [0,76; 2,55]). Die Heterogenität kann als unbedeutend eingeschätzt werden ($I^2 < 40\%$).

Inhaltlich ist zu berücksichtigen, dass es sich bei dem Kriterium „subretinale Flüssigkeit“ um eine rein morphologische Unterscheidung handelt. Statistisch besteht in keiner der beiden Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich keine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens, sodass die Ergebnisse der gesamten Population zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen werden können.

4.3.1.3.2.4.10 NEI-VFQ-25 Autofahren, Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Autofahren“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,2572
Alter, Gruppierung 2	0,5056
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,3454
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,5188
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	NA
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,5842
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,5791
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,7119
CRT bei Baseline	0,2594
CSS bei Baseline	0,7758
Diabetes bei Baseline	0,6871
ELM Status bei Baseline	0,6209
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,4033
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	0,7004
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,8345
Ethnische Herkunft	0,1682
FTMH bei Baseline	0,7735
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,5413
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,9772
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,4934
Geschlecht	0,6819
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,4923
Linsenstatus bei Baseline	0,5126
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	0,4129
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,3099
VMT Durchmesser bei Baseline	0,6961
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Autofahren“ bei keiner Subgruppe ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

4.3.1.3.2.4.11 NEI-VFQ-25 Allgemeine Gesundheit, Zeitpunkt 6 Monate

Einzelne Studien:

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeine Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,0436	0,9012	0,8656	0,5351	0,3173
Alter, Gruppierung 2	0,1193	0,6105	0,1529	0,3012	0,5811
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA	NA	NA	0,9084	0,0363
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,7038	0,6944	0,3222	0,2684	0,5977
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,3103	0,6017	0,6380	NE	0,8611
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,3316	0,8401	0,2599	0,6537	0,4158
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,4262	0,9403	0,2682	0,5310	0,8850
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,1599	0,7999	0,3429	0,5363	0,0965
CRT bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,1680
CSS bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,4485
Diabetes bei Baseline	0,5329	NA	NA	NA	0,7930
ELM Status bei Baseline	NA	NA	NA	0,7621	0,2295
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,1028	0,2394	0,0922	0,3889	0,7836
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	NA	NA	NA	NA	0,9974
ERM Status bei VMT bei Baseline	NA	0,2403	0,4116	NE	NA
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	NA	0,3119	0,1090	NA	0,4963
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	NA	0,7238	0,5434	0,2684	NA
Ethnische Herkunft	NE	0,2686	0,8824	NE	0,4897
FTMH bei Baseline	0,8151	0,6079	0,8440	0,7398	0,4254
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	NA	0,6309	0,5623	0,6535	0,4208
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	NA	0,6122	0,6606	0,6535	0,2293
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	NA	0,4941	0,9635	0,5751	0,0962
Geschlecht	0,0085	0,6978	0,5600	0,2164	0,1601
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA	NA	NA	0,8662	0,1779
Linsenstatus bei Baseline	0,5906	0,1410	0,7471	0,3299	0,5594
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,5214
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,0436	0,5282	0,9705	0,5715	0,4988
VMT Durchmesser bei Baseline	NA	0,6594	0,5881	NA	0,7568

NE = nicht berechenbar
NA = nicht relevant, da die Subgruppenkategorien in der Studie nicht vorliegt
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeine Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocricplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

		Ocri- plasmin	Beob- achtendes Abwarten	Ocricplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	P	P Interaktion
VFQ-25 Allgemeine Gesundheit, MCID: \geq 5, Monat 6; Alter, Gruppierung 1									
TG- MV- 004	<65	1/1 (100)	0/3 (0)	21,00 [0,27; 1646,18]	6,00 [0,40; 90,49]	0,17 [0,01; 2,51]	-1,00 [-1,02; -0,98]	0,0833	0,0436
	\geq 65	1/12 (8.33)	2/6 (33.33)	0,18 [0,01; 2,60]	0,25 [0,03; 2,24]	4,00 [0,45; 35,79]	0,25 [-0,16; 0,66]	0,1923	
VFQ-25 Allgemeine Gesundheit, MCID: \geq 5, Monat 6; Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline									
TG- MV- 014	normal	9/32 (28.13)	0/15 (0)	12,53 [0,68; 231,25]	9,21 [0,57; 148,55]	0,11 [0,01; 1,75]	-0,28 [-0,44; -0,13]	0,0238	0,0363
	abnormal	10/113 (8.85)	6/58 (10.34)	0,84 [0,29; 2,44]	0,86 [0,33; 2,24]	1,17 [0,45; 3,06]	0,01 [-0,08; 0,11]	0,7513	
VFQ-25 Allgemeine Gesundheit, MCID: \geq 5, Monat 6; Geschlecht									
TG- MV- 004	männlich	2/5 (40)	0/6 (0)	9,29 [0,34; 252,45]	5,83 [0,34; 99,23]	0,17 [0,01; 2,92]	-0,40 [-0,83; 0,03]	0,1025	0,0085
	weiblich	0/8 (0)	2/3 (66.67)	0,04 [0,00; 1,17]	0,09 [0,01; 1,46]	11,25 [0,69; 184,75]	0,67 [0,13; 1,20]	0,0149	
VFQ-25 Allgemeine Gesundheit, MCID: \geq 5, Monat 6; Subretinale Flüssigkeit bei Baseline									
TG- MV- 004	Nein	1/1 (100)	0/3 (0)	21,00 [0,27; 1646,18]	6,00 [0,40; 90,49]	0,17 [0,01; 2,51]	-1,00 [-1,02; -0,98]	0,0833	0,0436
	Ja	1/12 (8.33)	2/6 (33.33)	0,18 [0,01; 2,60]	0,25 [0,03; 2,24]	4,00 [0,45; 35,79]	0,25 [-0,16; 0,66]	0,1923	
<p>n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)</p>									

		Ocri- plasmin	Beob- achtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	P	P Interaktion
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)									
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score									

Meta-Analyse

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeine Gesundheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,8231
Alter, Gruppierung 2	0,4585
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,2828
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,2298
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,5666
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,1519
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,0591
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,1229
ELM Status bei Baseline	0,3793
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,5217
ERM Status bei VMT bei Baseline	0,2691
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	0,3199
Ethnische Herkunft	0,2515
FTMH bei Baseline	0,2906
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,5791
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,4787
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,1088
Geschlecht	0,8854
IS-OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,0864
Linsenstatus bei Baseline	0,0517
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,8477
Diabetes bei Baseline	0,3270
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,3473
VMT Durchmesser bei Baseline	0,8875
NA = nicht berechenbar	
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)	
ERM = Epiretinale Membran	
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)	
VMT = Vitreomakuläre Traktion	
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)	
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)	
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

In den Meta-Analysen der fünf Studien mit Daten zum Zeitpunkt 6 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeine Gesundheit“ bei keiner Subgruppe ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

4.3.1.3.2.4.12 NEI-VFQ-25 Allgemeine Gesundheit, Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeine Gesundheit“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,9085
Alter, Gruppierung 2	0,9514
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,2278
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,6915
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,7730
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,4513
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,2911
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,5536
CRT bei Baseline	0,4340
CSS bei Baseline	0,9791
Diabetes bei Baseline	0,4212
ELM Status bei Baseline	0,9808
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,9726
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	0,1646
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,8124
Ethnische Herkunft	0,1321
FTMH bei Baseline	0,5452
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,7769
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,5518
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,1882
Geschlecht	0,0623
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,5521
Linsenstatus bei Baseline	0,5987
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	0,3151
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,2418
VMT Durchmesser bei Baseline	0,6175
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeine Gesundheit“ bei keiner Subgruppe ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

4.3.1.3.2.4.13 NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, Zeitpunkt 6 Monate

Einzelne Studien:

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,7815	0,9142	0,9893	0,4354	0,3023
Alter, Gruppierung 2	0,9371	0,5391	0,6885	0,6418	0,4720
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA	NA	NA	0,9368	0,0117
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,9541	0,0281	0,9436	0,3002	0,2820
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,8945	0,5405	0,9711	NE	0,7794
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,8651	0,2667	0,2646	0,2058	0,4896
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,9678	0,5412	0,4308	0,4000	0,6295
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,6590	0,0281	0,9047	0,0557	0,3064
CRT bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,5504
CSS bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,0626
Diabetes bei Baseline	0,2517	NA	NA	NA	0,2026
ELM Status bei Baseline	NA	NA	NA	0,4527	0,4147
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,8786	0,5670	0,5448	0,6856	0,6612
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	NA	NA	NA	NA	0,4995
ERM Status bei VMT bei Baseline	NA	0,3874	0,9458	NE	NA
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	NA	0,7018	0,9540	NA	0,1431
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	NA	0,6670	0,1305	0,8616	NA
Ethnische Herkunft	NE	0,3944	0,5358	NE	0,3074
FTMH bei Baseline	0,7815	0,8696	0,7553	0,7074	0,6130
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	NA	0,8466	0,0587	0,1857	0,9057
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	NA	0,9623	0,4475	0,1857	0,7814
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	NA	0,4146	0,2083	0,8818	0,3169
Geschlecht	0,8292	0,6779	0,2452	0,2817	0,4209
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA	NA	NA	0,3808	0,0298
Linsenstatus bei Baseline	0,8720	0,3684	0,8823	0,0241	0,4427
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,3878
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,7815	0,2905	0,0590	0,2962	0,6350
VMT Durchmesser bei Baseline	NA	0,9276	0,8186	NA	0,3495

NE = nicht berechenbar
NA = nicht relevant, da die Subgruppenkategorien in der Studie nicht vorliegt
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Studie	Kategorie	Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	p Interaktion
VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, MCID: \geq 5, Monat 6; Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline									
TG-MV-014	normal	11/32 (34.38)	0/15 (0)	16,58 [0,91; 303,09]	11,15 [0,70; 177,56]	0,09 [0,01; 1,43]	-0,34 [-0,51; -0,18]	0,0103	0,0117
	abnormal	40/113 (35.4)	20/58 (34.48)	1,04 [0,54; 2,02]	1,03 [0,67; 1,58]	0,97 [0,63; 1,50]	-0,01 [-0,16; 0,14]	0,9057	
VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, MCID: \geq 5, Monat 6; BCVA bei Baseline, Gruppierung 1									
TG-MV-006	<35	0/1 (0)	0/0 (NA)	0,33 [0,00; 52,56]	0,50 [0,02; 11,09]	2,00 [0,09; 44,35]	NA [NA; NA]	NA	0,0281
	35-60	29/73 (39.73)	4/35 (11.43)	5,11 [1,63; 16,00]	3,48 [1,32; 9,12]	0,29 [0,11; 0,75]	-0,28 [-0,44; -0,13]	0,0029	
	>60	45/145 (31.03)	22/72 (30.56)	1,02 [0,55; 1,89]	1,02 [0,66; 1,55]	0,98 [0,64; 1,51]	-0,00 [-0,14; 0,13]	0,9428	
VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, MCID: \geq 5, Monat 6; BCVA bei Baseline, Gruppierung 5									
TG-MV-006	normal (\geq 58)	52/161 (32.3)	23/79 (29.11)	1,16 [0,65; 2,09]	1,11 [0,74; 1,67]	0,90 [0,60; 1,36]	-0,03 [-0,16; 0,09]	0,6177	0,0281
	niedrig (<58)	22/58 (37.93)	3/28 (10.71)	5,09 [1,37; 18,87]	3,54 [1,16; 10,84]	0,28 [0,09; 0,86]	-0,27 [-0,44; -0,10]	0,0096	
VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, MCID: \geq 5, Monat 6; IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline									
TG-MV-014	Definitiv völlig intakt	16/43 (37.21)	7/27 (25.93)	1,69 [0,59; 4,89]	1,44 [0,68; 3,03]	0,70 [0,33; 1,47]	-0,11 [-0,33; 0,11]	0,3314	0,0298
	Wahrscheinlich lückhafte Stellen	4/13 (30.77)	3/4 (75)	0,15 [0,01; 1,90]	0,41 [0,15; 1,11]	2,44 [0,90; 6,58]	0,44 [-0,05; 0,94]	0,1273	
	Deutlich lückenhafte Stellen	31/83 (37.35)	9/41 (21.95)	2,12 [0,89; 5,02]	1,70 [0,90; 3,23]	0,59 [0,31; 1,12]	-0,15 [-0,32; 0,01]	0,0857	
	Nicht bewertbar	0/6 (0)	1/1 (100)	0,03 [0,00; 1,90]	0,10 [0,01; 1,55]	10,50 [0,65; 170,65]	1,00 [0,98; 1,02]	0,0143	
VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, MCID: \geq 5, Monat 6; Linsenstatus bei Baseline									
J-12-075	Phak (natürliche Linse)	43/104 (41.35)	19/46 (41.3)	1,00 [0,50; 2,03]	1,00 [0,66; 1,51]	1,00 [0,66; 1,51]	-0,00 [-0,17; 0,17]	0,9962	0,0241
	Pseudophak	6/11	1/11	12,00	6,00	0,17	-0,45	0,0253	

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	p Interaktion
	(Kunstlinse)	(54.55)	(9.09)	[1,12; 128,84]	[0,86; 41,96]	[0,02; 1,17]	[-0,79; -0,11]		

n = Anzahl Patienten mit Event
N = Anzahl Patienten gesamt
KI = Konfidenzintervall
OR = Odds Ratio
RR = Relatives Risiko
RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk)
RD = Risiko-Differenz
p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata
p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata
NA = nicht berechenbar
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Meta-Analyse

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,7273
Alter, Gruppierung 2	0,7974
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,4569
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,3997
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,8554
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,4399
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,8797
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,7581
ELM Status bei Baseline	0,5721
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,1791
ERM Status bei VMT bei Baseline	0,6370
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	0,3507
Ethnische Herkunft	0,0656
FTMH bei Baseline	0,6248
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,7563
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,6465
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,2785
Geschlecht	0,00001
IS-OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,0786
Linsenstatus bei Baseline	0,0107
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,2646
Diabetes bei Baseline	0,1997
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,7233

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
VMT Durchmesser bei Baseline	0,7551
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

In den Meta-Analysen der fünf Studien mit Daten zum Zeitpunkt 6 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach Geschlecht
- Nach Linsenstatus bei Baseline: phak (natürliche Linse) vs. pseudophak (künstliche Linse)

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

Nach Geschlecht

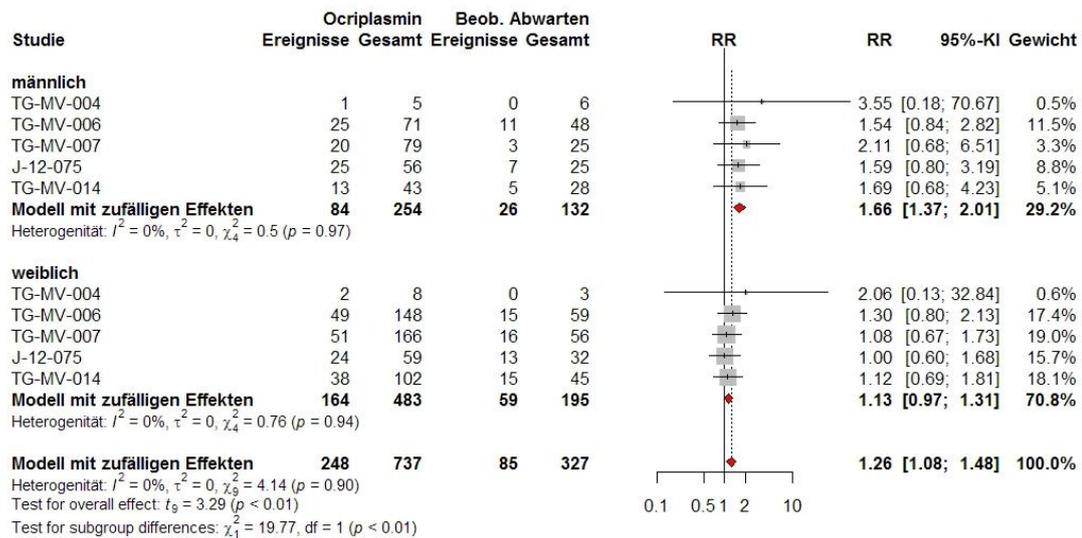


Abbildung 125: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

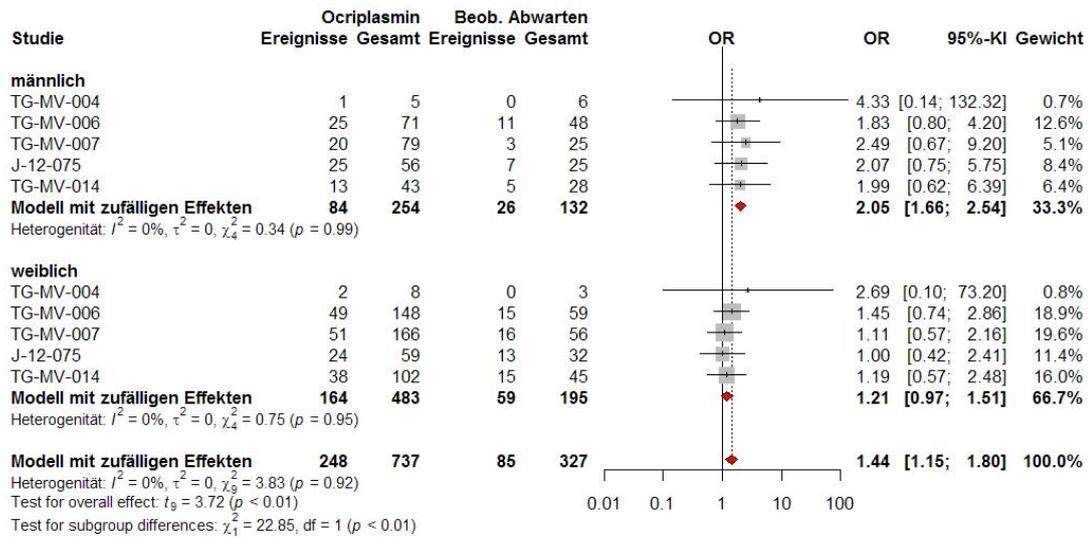


Abbildung 126: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für die Subgruppen nach Geschlecht gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios (RR und OR > 1, zugunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

Nach Linsenstatus bei Baseline

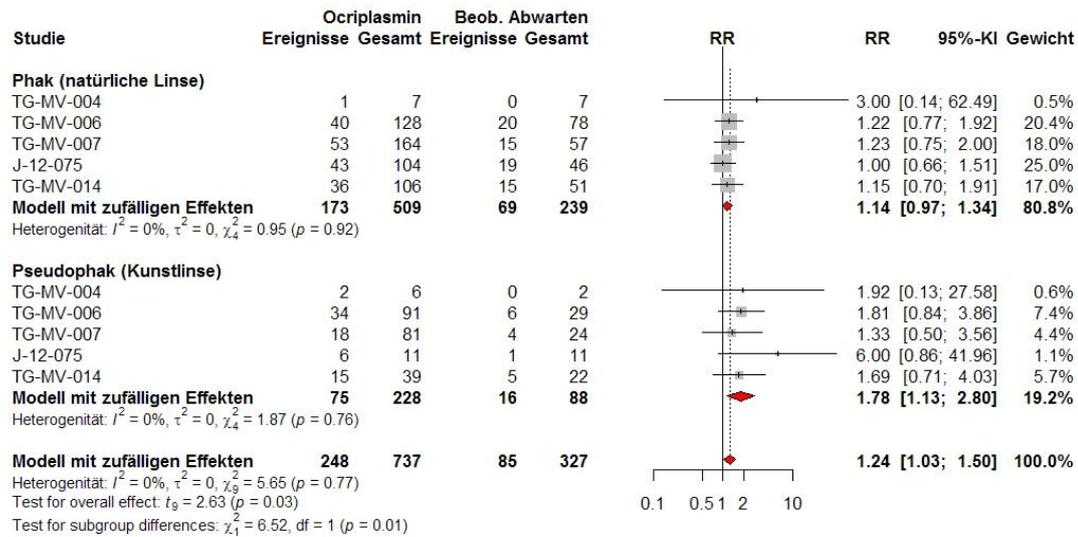


Abbildung 127: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Linsenstatus bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

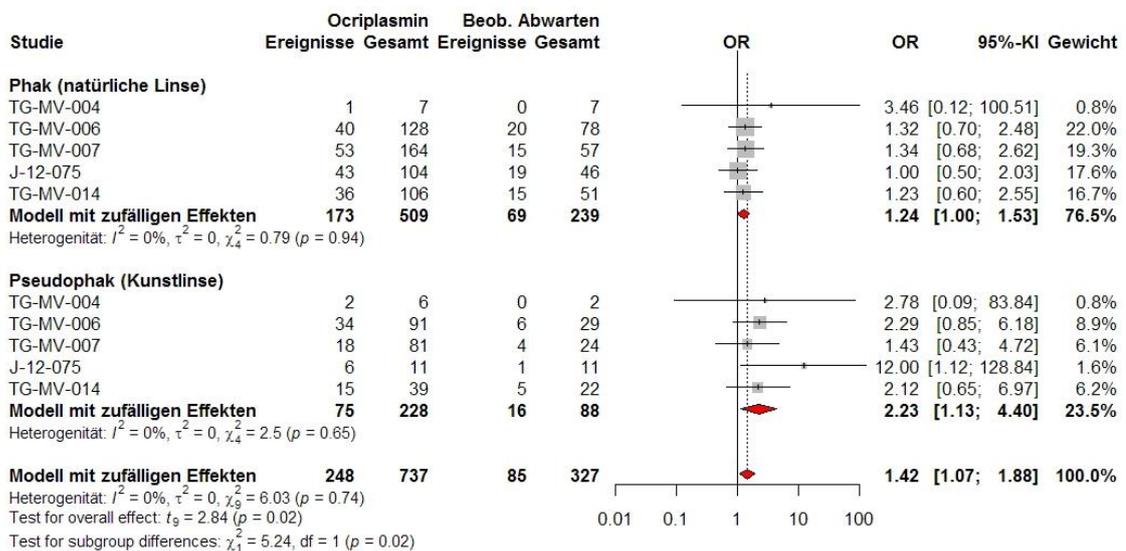


Abbildung 128: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Linsenstatus bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für alle Subgruppen nach Linsenstatus bei Baseline gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios (RR und OR >1, zugunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.4.14 NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,7416
Alter, Gruppierung 2	0,3927
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,0236
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,7419
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,4498
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,1552
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,4937
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,7941
CRT bei Baseline	0,0343
CSS bei Baseline	0,5181
Diabetes bei Baseline	0,4372
ELM Status bei Baseline	0,1958
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,7737
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	0,6363
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,2482
Ethnische Herkunft	0,7442
FTMH bei Baseline	0,7917
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,9375
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,8840
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,9257
Geschlecht	0,7124
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,1003
Linsenstatus bei Baseline	0,9441
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	0,7766
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,4910
VMT Durchmesser bei Baseline	0,5499
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach Amsler-Gitter-Untersuchungsergebnis: normal vs. abnormal
- Nach CRT bei Baseline: dünn vs. normal

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zum Zeitpunkt 24 Monate, aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, MCID: ≥ 5, Monat 24; Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline									
TG-MV-014	normal	13/32 (40.63)	1/15 (6.67)	9,58 [1,12; 82,06]	6,09 [0,88; 42,37]	0,16 [0,02; 1,14]	-0,34 [-0,55; -0,13]	0,0189	0,0236
	abnormal	54/113 (47.79)	25/58 (43.1)	1,21 [0,64; 2,29]	1,11 [0,78; 1,58]	0,90 [0,63; 1,28]	-0,05 [-0,20; 0,11]	0,5619	
VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, MCID: ≥ 5, Monat 24; CRT bei Baseline									
TG-MV-014	dünn	36/78 (46.15)	18/37 (48.65)	0,90 [0,41; 1,98]	0,95 [0,63; 1,43]	1,05 [0,70; 1,59]	0,02 [-0,17; 0,22]	0,8031	0,0343
	normal	31/66 (46.97)	8/36 (22.22)	3,10 [1,23; 7,80]	2,11 [1,09; 4,10]	0,47 [0,24; 0,92]	-0,25 [-0,43; -0,07]	0,0145	
n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score									

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zeigen eine qualitative Interaktion zwischen den Subgruppen nach Amsler-Gitter-Untersuchungsergebnis. In beiden Subgruppen zeigt sich ein numerischer Vorteil für Ocriplasmin. Für Patienten mit abnormalem Ergebnis ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RRR = 0,90; 95%-KI: [0,63; 1,28], p = 0,5619), in der Subgruppe der Patienten mit normalem Ergebnis ein RRR = 0,16 (95%-KI: [0,02; 1,14], p = 0,0189). Daher wird die Gesamtpopulation herangezogen.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen“ zeigen eine qualitative Interaktion zwischen den Subgruppen nach CRT bei Baseline. In der Subgruppe der Patienten mit dünner CRT (zentraler Dicke der Netzhaut) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RRR = 1,05; 95%-KI: [0,70; 1,59], p = 0,8031), in der Subgruppe der Patienten mit normaler CRT hingegen ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin (RRR = 0,47; 95%-KI: [0,24; 0,92], p = 0,0145).

Inhaltlich ist zu berücksichtigen, dass es sich bei dem Kriterium CRT (zentraler Dicke der Netzhaut) um eine rein morphologische Unterscheidung handelt, die nur mittels Bildgebung (OCT) getroffen werden kann (siehe Modul 3). Daher wird die Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.4.15 NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit, Zeitpunkt 6 Monate

Einzelne Studien:

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	1,0000	0,7975	0,0702	0,7465	0,0983
Alter, Gruppierung 2	0,7801	0,3392	0,0929	0,8286	0,1576
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA	NA	NA	0,4292	0,2879
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,7759	0,8183	0,6375	0,3721	0,9288
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	NE	0,6243	0,4182	NE	0,7163
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,1719	0,6107	0,9557	0,4469	0,5747
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,1331	0,1101	0,7391	0,5381	0,2966
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,1436	0,8284	0,3938	0,6458	0,5255
CRT bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,5875
CSS bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,0125
Diabetes bei Baseline	0,7619	NA	NA	NA	0,5038
ELM Status bei Baseline	NA	NA	NA	0,8472	0,9299
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,8702	0,1704	0,5229	0,1270	0,8674
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	NA	NA	NA	NA	0,2159
ERM Status bei VMT bei Baseline	NA	0,2151	0,2682	NE	NA
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	NA	0,5459	0,5290	NA	0,6757

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	NA	0,2934	0,9265	0,6842	NA
Ethnische Herkunft	NE	0,9408	0,5932	NA	0,3118
FTMH bei Baseline	1,0000	0,1100	0,4565	0,3382	0,1880
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	NA	0,9835	0,1783	0,4458	0,6676
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	NA	0,8645	0,8754	0,4458	0,4557
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	NA	0,9399	0,3509	0,2326	0,5986
Geschlecht	0,1016	0,4196	0,5709	0,4600	0,3878
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA	NA	NA	0,5904	0,5543
Linsenstatus bei Baseline	0,5580	0,7888	0,4029	0,1981	0,8596
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,5162
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,2153	0,0528	0,5190	0,8728	0,2476
VMT Durchmesser bei Baseline	NA	0,3770	0,8252	NA	0,9164

NE = nicht berechenbar
NA = nicht relevant, da die Subgruppenkategorien in der Studie nicht vorliegt
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Studie	Kategorie	Ocriplasmin n/N (%)	Beobachtendes Abwarten n/N (%)	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
				OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	p Interaktion
VFQ-25 Mentale Gesundheit, MCID: ≥ 5, Monat 6; CSS bei Baseline									
TG-MV-014	<1.5	24/54 (44.44)	7/33 (21.21)	2,97 [1,10; 8,02]	2,10 [1,02; 4,31]	0,48 [0,23; 0,98]	-0,23 [-0,42; -0,04]	0,0290	0,0125
	≥ 1.5	45/91 (49.45)	24/40 (60)	0,65 [0,31; 1,39]	0,82 [0,59; 1,14]	1,21 [0,87; 1,68]	0,11 [-0,08; 0,29]		

n = Anzahl Patienten mit Event
N = Anzahl Patienten gesamt
KI = Konfidenzintervall
OR = Odds Ratio
RR = Relatives Risiko
RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk)
RD = Risiko-Differenz
p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata
p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata

		Ocri- plasmin	Beob- achtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score									

Meta-Analyse

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,7023
Alter, Gruppierung 2	0,7754
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,2169
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,2373
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,5372
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,0839
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,0039
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,3353
ELM Status bei Baseline	0,7763
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,0040
ERM Status bei VMT bei Baseline	0,1288
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	0,2682
Ethnische Herkunft	0,6892
FTMH bei Baseline	0,5171
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,7700
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,8418
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,4249
Geschlecht	0,8131
IS-OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,2170
Linsenstatus bei Baseline	0,8350
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,0299
Diabetes bei Baseline	0,5286
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,3139
VMT Durchmesser bei Baseline	0,5970
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

In den Meta-Analysen der fünf Studien mit Daten zum Zeitpunkt 6 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 4: < 65 vs. $65-75$ vs. > 75 ETDRS-Buchstaben
- Nach ERM-Status bei Baseline, Gruppierung 1: abwesend vs. vorhanden
- Nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline: ja vs. nein

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

Nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4: < 65 vs. $65-75$ vs. > 75 ETDRS-Buchstaben

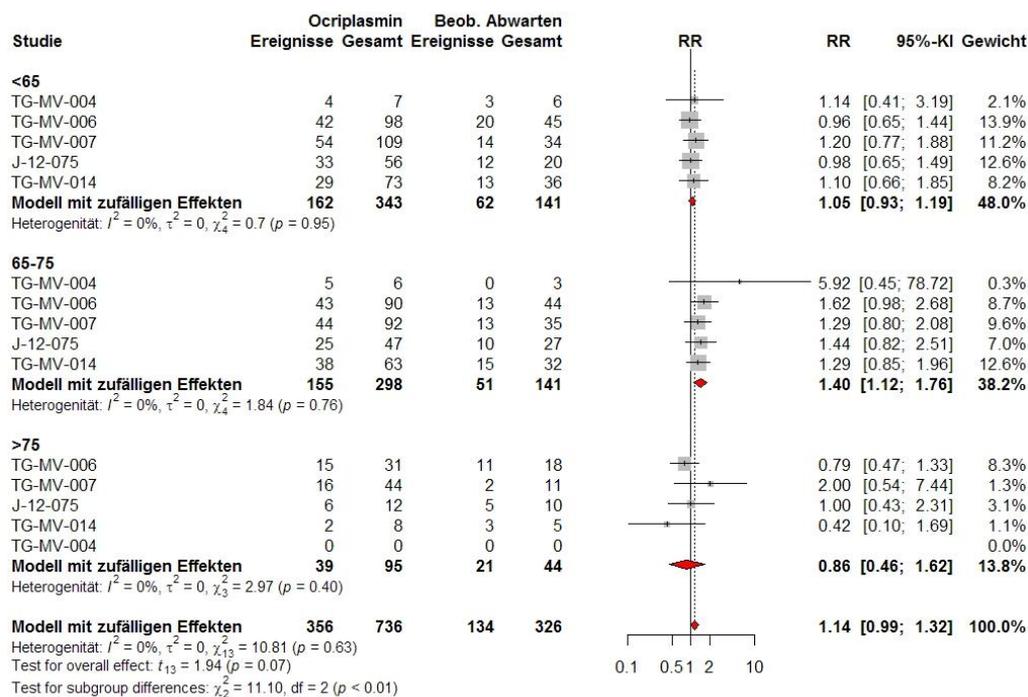


Abbildung 129: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu

bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

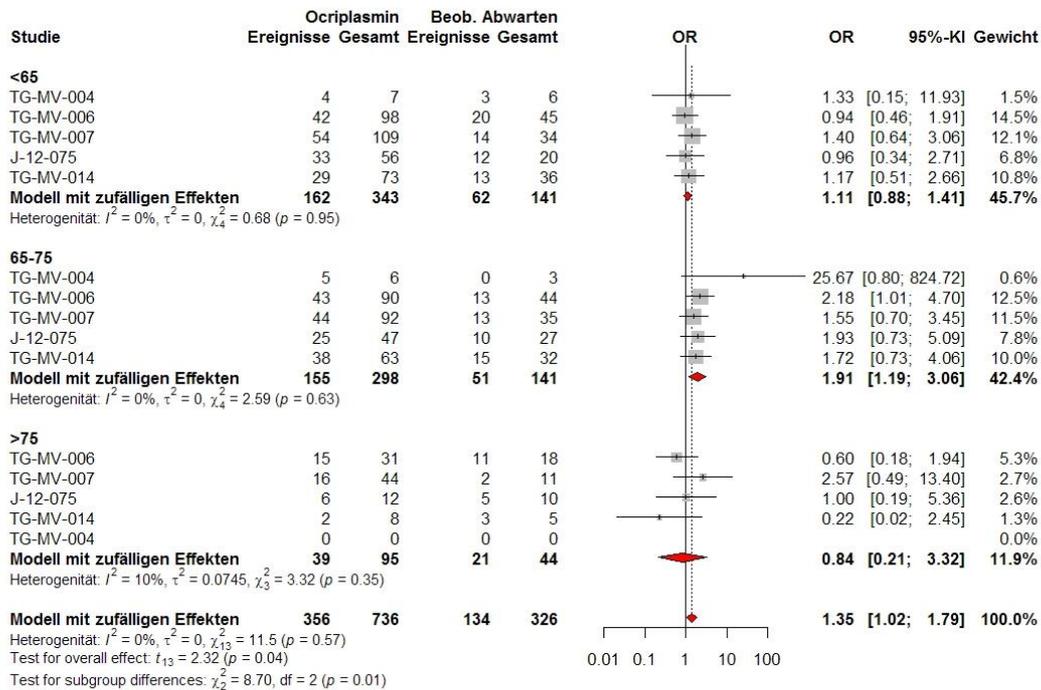


Abbildung 130: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für die Subgruppen nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 4, nicht gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios. Ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin wurde dabei für die Subgruppe der Patienten mit einer BCVA zwischen 65 und 75 Buchstaben ermittelt (RR = 1,40; 95%-KI: [1,12; 1,76]; OR = 1,91; 95%-KI: [1,19; 3,06]). In den anderen Subgruppen nach BCVA bei Baseline ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (BCVA bei Baseline < 65 Buchstaben: RR = 1,05; 95%-KI: 0,93; 1,19; OR = 1,11; 95%-KI: [0,88; 1,41]), BCVA > 75 Buchstaben: RR = 0,86; 95%-KI: [0,46; 1,62]; OR = 0,84; 95%-KI: [0,21; 3,32]). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Da es sich um kein konsistentes Bild handelt und die Ergebnisse als zufällig gewertet werden, wird die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen.

Nach ERM-Status bei Baseline, Gruppierung 1: abwesend vs. vorhanden

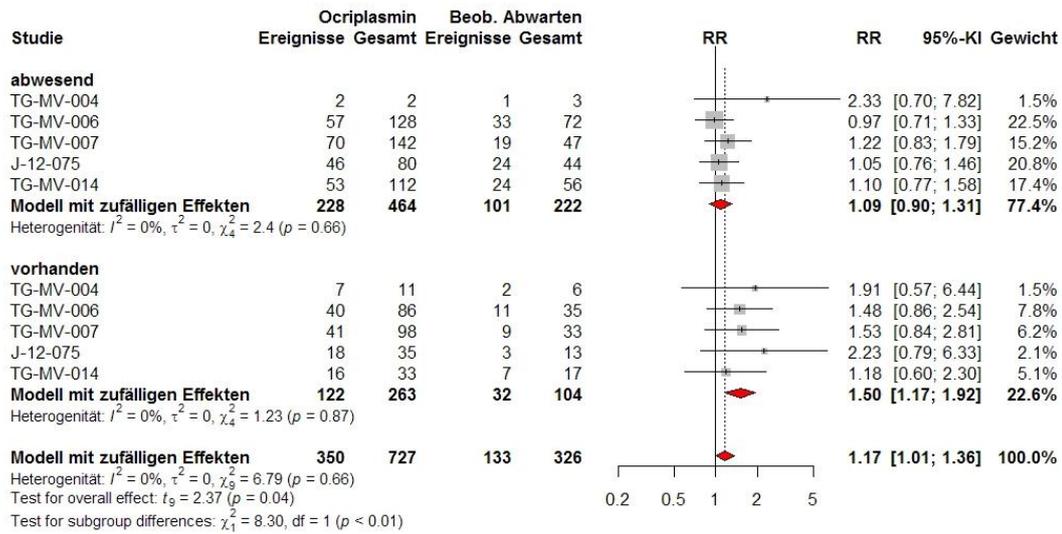


Abbildung 131: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach ERM-Status bei Baseline, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

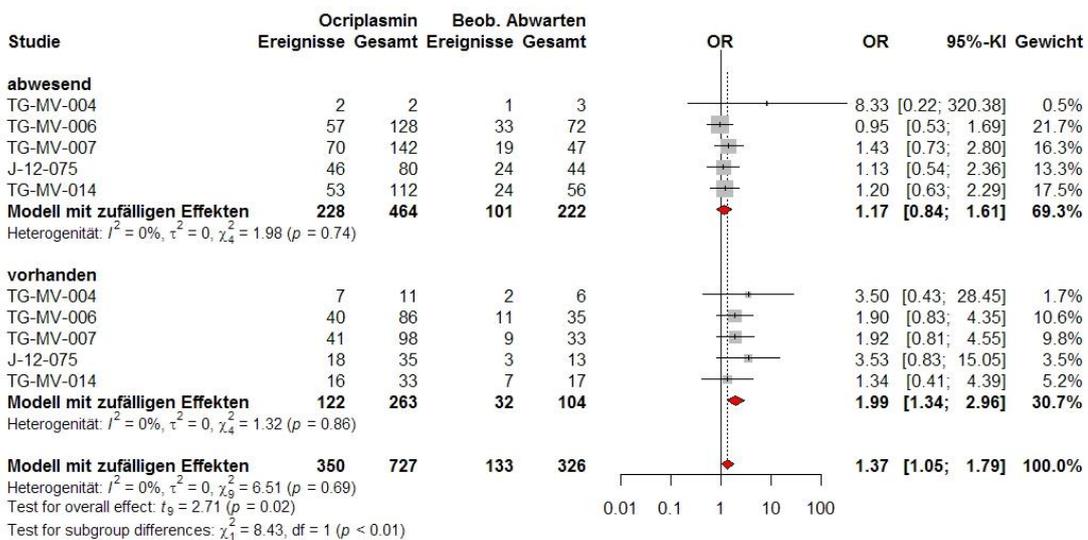


Abbildung 132: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach ERM-Status bei Baseline, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für alle Subgruppen nach ERM-Status bei Baseline, Gruppierung 1, gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios (RR und OR > 1, zugunsten von Ocriclasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

Nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline

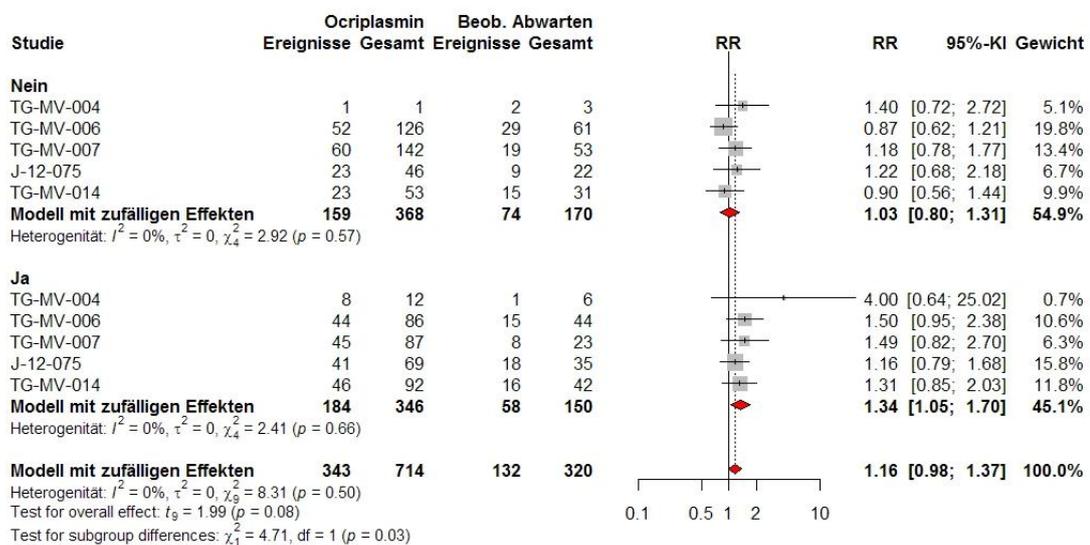


Abbildung 133: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

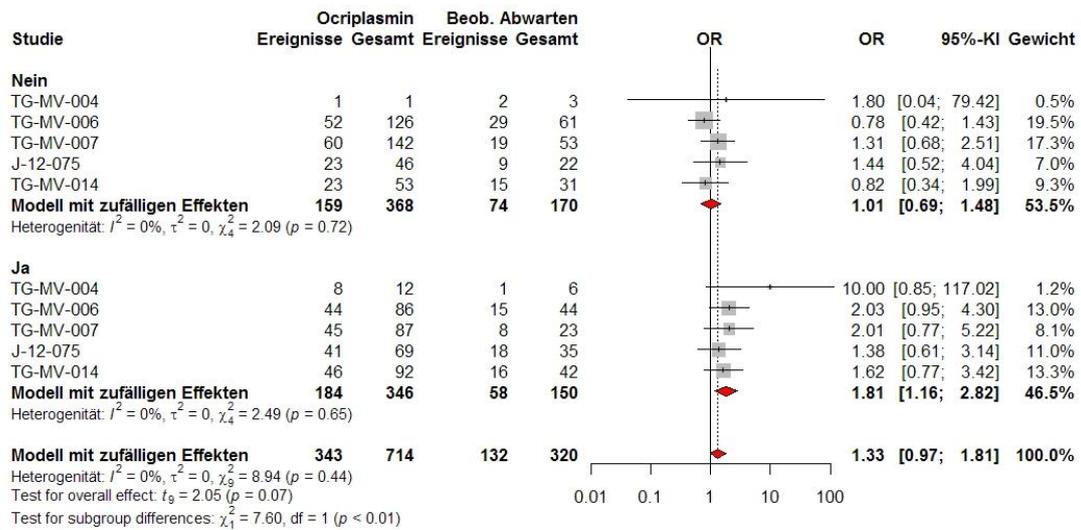


Abbildung 134: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für alle Subgruppen nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios (RR und OR > 1, zugunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.4.16 NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit, Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,6529
Alter, Gruppierung 2	0,3834
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,0055
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,7994
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,5496

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,5688
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,2143
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,2543
CRT bei Baseline	0,4838
CSS bei Baseline	0,9357
Diabetes bei Baseline	0,8996
ELM Status bei Baseline	0,5816
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,4357
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	0,6508
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,6176
Ethnische Herkunft	0,0118
FTMH bei Baseline	0,7182
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,6511
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,3885
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,9561
Geschlecht	0,9415
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,9645
Linsenstatus bei Baseline	0,2006
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	0,6504
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,4387
VMT Durchmesser bei Baseline	0,3972
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach Amsler-Gitter-Untersuchungsergebnis: normal vs. abnormal
- Nach ethnischer Herkunft

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit“ zum Zeitpunkt 24 Monate, aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

		Ocri- plasmin	Beob- achtendes Abwarten	Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	p Interaktion
VFQ-25 Mentale Gesundheit, MCID: ≥ 5, Monat 24; Amsler-Gitter-Untersuchungsergebnis bei Baseline									
TG- MV-	normal	23/32 (71.88)	4/15 (26.67)	7,03 [1,77;	2,70 [1,13;	0,37 [0,16;	-0,45 [-0,72;	0,0038	0,0055

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
014				27,92]	6,41]	0,88]	-0,18]		
	abnormal	63/113 (55.75)	34/58 (58.62)	0,89 [0,47; 1,69]	0,95 [0,72; 1,25]	1,05 [0,80; 1,38]	0,03 [-0,13; 0,19]	0,7208	
VFQ-25 Mentale Gesundheit, MCID: ≥ 5, Monat 24; Ethnische Herkunft									
TG-MV-014	Kaukasier	75/131 (57.25)	36/64 (56.25)	1,04 [0,57; 1,90]	1,02 [0,78; 1,32]	0,98 [0,76; 1,28]	-0,01 [-0,16; 0,14]	0,8947	0,0118
	Nicht-Kaukasier	11/14 (78.57)	2/9 (22.22)	12,83 [1,69; 97,19]	3,54 [1,01; 12,37]	0,28 [0,08; 0,99]	-0,56 [-0,91; -0,22]	0,0093	
n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score									

In den Subgruppen nach Amsler-Gitter-Untersuchungsergebnis zeigt sich für die Patienten mit normalem Ergebnis ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin (RRR = 0,37; 95%-KI: [0,16; 0,88]; p = 0,0038), für die Patienten mit abnormalem Ergebnis hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RRR = 1,05; 95%-KI: [0,80; 1,38]; p = 0,7208).

In den Subgruppen nach ethnischer Herkunft zeigt sich bei den Kaukasiern kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (RRR = 0,98 (95%-KI: [0,76; 1,28]; p = 0,89), in der Subgruppe der Nicht-Kaukasier dagegen ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin mit einem RRR von 0,28 (95%-KI: [0,08; 0,99]; p = 0,0093).

Für beide Subgruppen (Amsler-Gitter und ethnische Herkunft) besteht inhaltlich keine Begründung. Für das Amsler-Gitter ist zu berücksichtigen, dass hier nur binär normal/abnormal betrachtet wurde, während das Ausmaß der Beeinträchtigung nicht standardisiert erfasst werden konnte. Insofern ist die inhaltliche Aussagekraft stark limitiert. Für die ethnische Herkunft ist zu berücksichtigen, dass nur eine kleine Gruppe Nicht-

Kaukasier eingeschlossen wurden. Insofern sind beide Subgruppen inhaltlich schwer beurteilbar.

Daher wird –trotz formal möglicher Betrachtung der Subgruppenergebnisse– für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.4.17 NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten, Zeitpunkt 6 Monate

Einzelne Studien:

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,9679	0,6541	0,8115	0,2403	0,3026
Alter, Gruppierung 2	0,7866	0,1318	0,1000	0,1969	0,5621
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA	NA	NA	0,5627	0,3756
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,6285	0,6065	0,7168	0,5097	0,6638
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,7712	0,7111	0,6104	NE	0,7284
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,4944	0,7443	0,8684	0,0268	0,2690
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,2455	0,9762	0,7328	0,1391	0,5881
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,1546	0,7080	0,7636	0,0650	0,8022
CRT bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,2448
CSS bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,0034
Diabetes bei Baseline	0,2487	NA	NA	NA	0,4631
ELM Status bei Baseline	NA	NA	NA	0,4731	0,1407
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,9192	0,4990	0,6930	0,4055	0,1940
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	NA	NA	NA	NA	0,0908
ERM Status bei VMT bei Baseline	NA	0,5293	0,5156	NE	NA
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	NA	0,3500	0,3575	NA	0,3555
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	NA	0,5367	0,4719	0,1654	NA
Ethnische Herkunft	NE	0,4554	0,3973	NE	0,3951
FTMH bei Baseline	0,6001	0,7726	0,7286	0,8735	0,5204
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	NA	0,2879	0,9834	0,7550	0,5382
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	NA	0,1368	0,9219	0,7550	0,8457
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	NA	0,9887	0,0644	0,5131	0,9650
Geschlecht	0,0223	0,5771	0,8516	0,7087	0,1179
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA	NA	NA	0,6593	0,8901
Linsenstatus bei Baseline	0,5687	0,9756	0,4261	0,1300	0,9055
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,2324
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,2204	0,3113	0,6811	0,2446	0,8784
VMT Durchmesser bei Baseline	NA	0,9085	0,2787	NA	0,1752

NE = nicht berechenbar
NA = nicht relevant, da die Subgruppenkategorien in der Studie nicht vorliegt
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score					

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Studie	Kategorie	Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten					p	P Interaktion
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]			
VFQ-25 Nahaktivitäten, MCID: ≥ 5, Monat 6; BCVA bei Baseline, Gruppierung 3										
J-12-075	≤ 65	30/64 (46.88)	14/23 (60.87)	0,57 [0,21; 1,50]	0,77 [0,51; 1,17]	1,30 [0,85; 1,97]	0,14 [-0,09; 0,37]	0,2523	0,0268	
	> 65	24/51 (47.06)	9/34 (26.47)	2,47 [0,96; 6,32]	1,78 [0,95; 3,34]	0,56 [0,30; 1,06]	-0,21 [-0,41; -0,00]	0,0579		
VFQ-25 Nahaktivitäten, MCID: ≥ 5, Monat 6; Geschlecht										
TG-MV-004	männlich	4/5 (80)	3/6 (50)	4,00 [0,27; 60,32]	1,60 [0,64; 3,98]	0,63 [0,25; 1,56]	-0,30 [-0,83; 0,23]	0,3261	0,0223	
	weiblich	2/8 (25)	3/3 (100)	0,05 [0,00; 1,49]	0,32 [0,10; 0,97]	3,15 [1,03; 9,62]	0,75 [0,45; 1,05]	0,0339		
VFQ-25 Nahaktivitäten, MCID: ≥ 5, Monat 6; CSS bei Baseline										
TG-MV-014	< 1.5	27/54 (50)	7/33 (21.21)	3,71 [1,38; 10,00]	2,36 [1,16; 4,79]	0,42 [0,21; 0,86]	-0,29 [-0,48; -0,09]	0,0079	0,0034	
	≥ 1.5	37/91 (40.66)	21/40 (52.5)	0,62 [0,29; 1,31]	0,77 [0,53; 1,14]	1,29 [0,88; 1,90]	0,12 [-0,07; 0,30]	0,2107		
n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)										

		Ocriplasma	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasma vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score									

Meta-Analyse

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasma vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,0087
Alter, Gruppierung 2	0,0760
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,9278
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,6196
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,6177
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,0823
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,0980
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,1160
ELM Status bei Baseline	0,2382
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,1019
ERM Status bei VMT bei Baseline	0,3664
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	0,1995
Ethnische Herkunft	0,8408
FTMH bei Baseline	0,6828
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,6624
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,5222
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,6687
Geschlecht	0,3917
IS-OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,6506
Linsenstatus bei Baseline	0,2861
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,9395
Diabetes bei Baseline	0,1133
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,5216
VMT Durchmesser bei Baseline	0,8635
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

In den Meta-Analysen der fünf Studien mit Daten zum Zeitpunkt 6 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten“ bei folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

Nach Alter, Gruppierung 1: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse mit Beleg für Interaktion werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

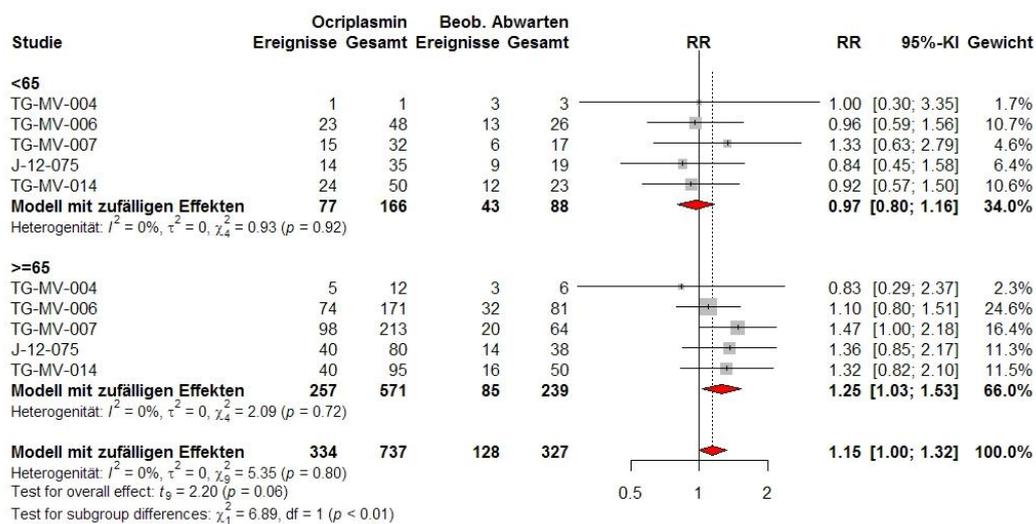


Abbildung 135: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

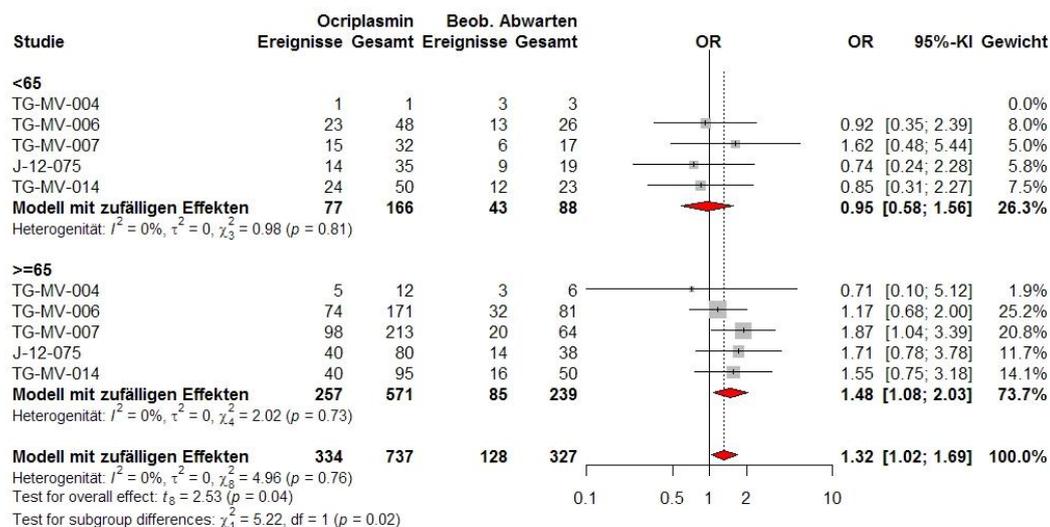


Abbildung 136: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für die Subgruppen nach Alter, Gruppierung 1, nicht gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios. Für die Subgruppe der Patienten unter 65 Jahre ergibt sich ein leichter numerischer Nachteil zuungunsten von Ocriplasmin (RR = 0,97; 95%-KI: [0,80; 1,16]; OR = 0,95; 95%-KI: [0,58; 1,56]), für die Subgruppe der mindestens 65 Jahre alten Patienten hingegen ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin (RR = 1,25; 95%-KI: [1,03; 1,53]; OR = 1,48; 95%-KI: [1,08; 2,03]). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Die Subgruppenanalysen werden daher für die Zusatznutzenherleitung herangezogen.

4.3.1.3.2.4.18 NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten, Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,6772
Alter, Gruppierung 2	0,8964
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,6862
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,8405
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,5552

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,0860
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,0550
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,4195
CRT bei Baseline	0,2905
CSS bei Baseline	0,1474
Diabetes bei Baseline	0,1565
ELM Status bei Baseline	0,4597
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,9092
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	0,7596
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,9145
Ethnische Herkunft	0,5578
FTMH bei Baseline	0,6869
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,2466
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,8269
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,8238
Geschlecht	0,7434
IS/OS Band im zentralen Imm Kubus bei Baseline	0,9842
Linsenstatus bei Baseline	0,8255
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	0,8204
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,6870
VMT Durchmesser bei Baseline	0,7494
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

Zum Zeitpunkt 24 Monate besteht für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten“ bei keiner Subgruppe ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

4.3.1.3.2.4.19 NEI-VFQ-25 Augenschmerzen, Zeitpunkt 6 Monate

Einzelne Studien:

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Augenschmerzen“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,8151	0,4689	0,3875	0,7586	0,5422
Alter, Gruppierung 2	0,9894	0,4592	0,5540	0,8663	0,6136
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA	NA	NA	0,7697	0,2748
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,6815	0,2629	0,4826	0,4949	0,2220
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,3855	0,6799	0,3774	NE	0,9789
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,2644	0,0911	0,3172	0,4081	0,1742
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,1968	0,0917	0,2368	0,3598	0,5081
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,7634	0,0257	0,9019	0,3710	0,2411

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
CRT bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,5508
CSS bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,0144
Diabetes bei Baseline	0,6842	NA	NA	NA	0,3844
ELM Status bei Baseline	NA	NA	NA	0,9768	0,8147
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,6045	0,4538	0,6960	0,9508	0,9445
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	NA	NA	NA	NA	0,9227
ERM Status bei VMT bei Baseline	NA	0,2361	0,7639	NE	NA
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	NA	0,1537	0,7256	NA	0,7926
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	NA	0,7754	0,7510	0,1239	NA
Ethnische Herkunft	NE	0,9760	0,8252	NE	0,5804
FTMH bei Baseline	0,8151	0,9176	0,7887	0,4603	0,4586
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	NA	0,8501	0,8329	0,0321	0,7718
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	NA	0,9351	0,7789	0,0321	0,6038
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	NA	0,9583	0,6244	0,7028	0,8404
Geschlecht	0,7118	0,6971	0,4858	0,9896	0,3501
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA	NA	NA	0,2453	0,5680
Linsenstatus bei Baseline	0,5329	0,5428	0,3596	0,4133	0,1991
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,4992
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,8151	0,5254	0,9367	0,5335	0,2833
VMT Durchmesser bei Baseline	NA	0,0386	0,8279	NA	0,9621

NE = nicht berechenbar
NA = nicht relevant, da die Subgruppenkategorien in der Studie nicht vorliegt
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Augenschmerzen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Studie	Kategorie	Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten					p Interaktion
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	
VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: ≥ 5, Monat 6; BCVA bei Baseline, Gruppierung 5									
TG-MV-006	normal (≥ 58)	36/161 (22.36)	22/79 (27.85)	0,75 [0,40; 1,38]	0,80 [0,51; 1,27]	1,25 [0,79; 1,97]	0,05 [-0,06; 0,17]	0,3517	0,0257
	niedrig (<58)	14/58 (24.14)	2/28 (7.14)	4,14 [0,87; 19,66]	3,38 [0,82; 13,86]	0,30 [0,07; 1,21]	-0,17 [-0,32; -0,02]	0,0592	
VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: ≥ 5, Monat 6; FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1									

		Ocri- plasmin	Beob- achtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
J-12- 075	≤250	6/20 (30)	1/9 (11.11)	3,43 [0,35; 33,80]	2,70 [0,38; 19,27]	0,37 [0,05; 2,64]	-0,19 [-0,48; 0,10]	0,2799	0,0321
	>250-400	5/23 (21.74)	7/12 (58.33)	0,20 [0,04; 0,90]	0,37 [0,15; 0,93]	2,68 [1,08; 6,67]	0,37 [0,04; 0,69]	0,0329	
VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: ≥ 5, Monat 6; FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2									
J-12- 075	≤250	6/20 (30)	1/9 (11.11)	3,43 [0,35; 33,80]	2,70 [0,38; 19,27]	0,37 [0,05; 2,64]	-0,19 [-0,48; 0,10]	0,2799	0,0321
	>250	5/23 (21.74)	7/12 (58.33)	0,20 [0,04; 0,90]	0,37 [0,15; 0,93]	2,68 [1,08; 6,67]	0,37 [0,04; 0,69]	0,0329	
VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: ≥ 5, Monat 6; VMT Durchmesser bei Baseline									
TG- MV- 006	≤1500	35/145 (24.14)	14/74 (18.92)	1,36 [0,68; 2,73]	1,28 [0,73; 2,22]	0,78 [0,45; 1,36]	-0,05 [-0,17; 0,06]	0,3818	0,0386
	>1500	9/47 (19.15)	8/19 (42.11)	0,33 [0,10; 1,04]	0,45 [0,21; 1,00]	2,20 [1,00; 4,84]	0,23 [-0,02; 0,48]	0,0553	
VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: ≥ 5, Monat 6; CSS bei Baseline									
TG- MV- 014	<1.5	20/54 (37.04)	2/33 (6.06)	9,12 [1,97; 42,23]	6,11 [1,53; 24,47]	0,16 [0,04; 0,66]	-0,31 [-0,46; -0,16]	0,0013	0,0144
	≥1.5	27/91 (29.67)	10/40 (25)	1,27 [0,54; 2,95]	1,19 [0,64; 2,21]	0,84 [0,45; 1,57]	-0,05 [-0,21; 0,12]	0,5859	
n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score									

Meta-Analyse

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Augenschmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,4516
Alter, Gruppierung 2	0,7551
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,6123
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,7112
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,5110
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,5763
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,0251
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,5468
ELM Status bei Baseline	0,6182
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,6024
ERM Status bei VMT bei Baseline	0,8432
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	0,0993
Ethnische Herkunft	0,1478
FTMH bei Baseline	0,8870
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,1195
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,0544
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,9210
Geschlecht	0,5909
IS-OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,1583
Linsenstatus bei Baseline	0,4869
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,6114
Diabetes bei Baseline	0,4461
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,3069
VMT Durchmesser bei Baseline	0,1252
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

In den Meta-Analysen der fünf Studien mit Daten zum Zeitpunkt 6 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Augenschmerzen“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 4: < 65 vs. 65–75 vs. > 75 ETDRS-Buchstaben

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

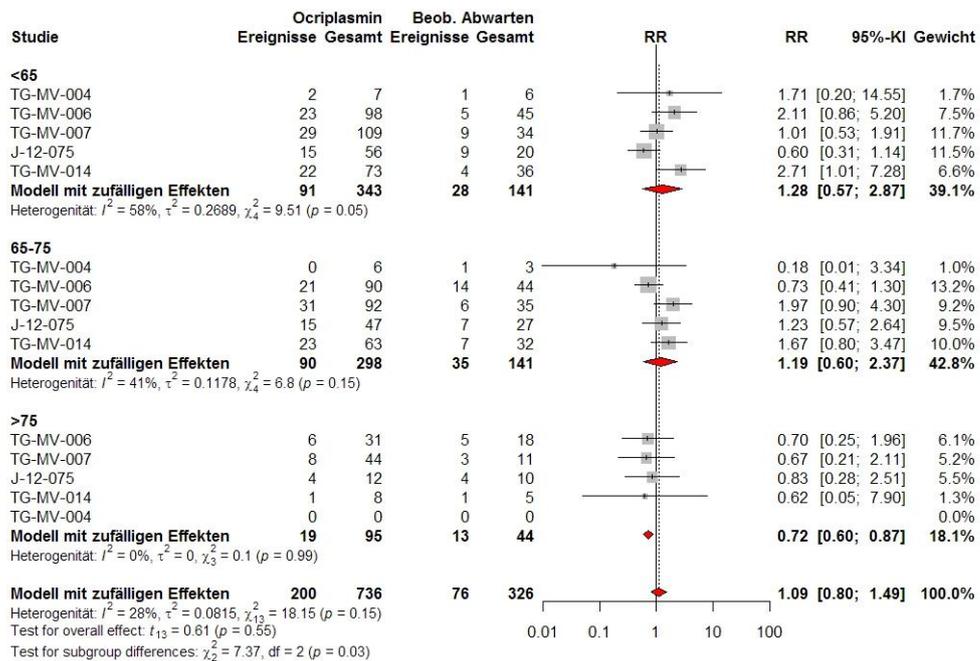


Abbildung 137: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Augenschmerzen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

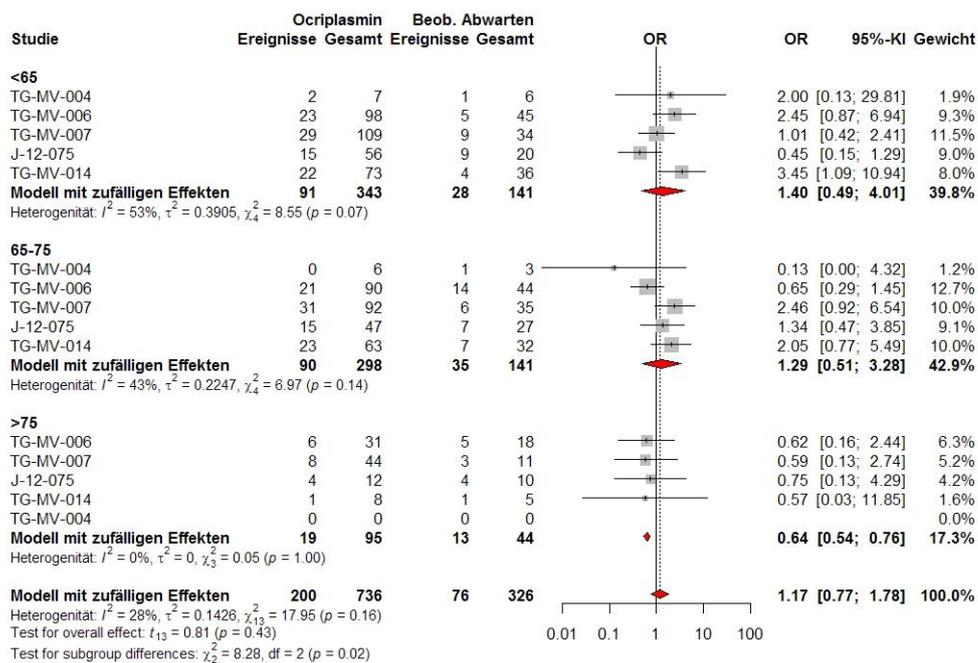


Abbildung 138: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Augenschmerzen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für die Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4, nicht gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios. Für die Subgruppen der Patienten mit einer BCVA bei Baseline von weniger als 65 Buchstaben bzw. zwischen 65 und 75 Buchstaben ergibt sich jeweils ein numerischer Vorteil zugunsten von Ocriclasmin (RR und OR > 1), für die Subgruppe der Patienten mit einer Baseline-BCVA über 75 Buchstaben hingegen ergibt sich ein signifikanter Nachteil zuungunsten von Ocriclasmin (RR = 0,72; 95%-KI: [0,60; 0,87]; OR = 0,64; 95%-KI: [0,54; 0,76]). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Die Subgruppenanalysen werden daher für die Zusatznutzenherleitung herangezogen.

4.3.1.3.2.4.20 NEI-VFQ-25 Augenschmerzen, Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Augenschmerzen“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,9730
Alter, Gruppierung 2	0,9470
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,2400
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,0403
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,8156
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,0375
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,0437
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,0612
CRT bei Baseline	0,5102
CSS bei Baseline	0,0878
Diabetes bei Baseline	0,8426
ELM Status bei Baseline	0,0550
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,1481
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	0,3487
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,5616
Ethnische Herkunft	0,7202
FTMH bei Baseline	0,0135
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,7259
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,3116
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,4419
Geschlecht	0,7220
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,0672
Linsenstatus bei Baseline	0,9079
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	0,7505
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,5311
VMT Durchmesser bei Baseline	0,7694
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Augenschmerzen“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 1: < 35 vs. $35-60$ vs. > 60 ETDRS-Buchstaben
- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 3: ≤ 65 vs. > 65 ETDRS-Buchstaben
- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 4: < 65 vs. $65-75$ vs. > 75 ETDRS-Buchstaben
- Nach FTMH (durchgreifendem Makulaloch) bei Baseline: ja vs. nein

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Augenschmerzen“ zum Zeitpunkt 24 Monate, aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

		Ocri- plasmin	Beob- achtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	P	P Interaktion
VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: \geq 5, Monat 24; BCVA bei Baseline, Gruppierung 1									
TG- MV- 014	<35	0/0 (NA)	0/1 (0)	3,00 [0,02; 473,06]	2,00 [0,09; 44,35]	0,50 [0,02; 11,09]	NA [NA; NA]	NA	0,0403
	35-60	18/51 (35.29)	2/26 (7.69)	6,55 [1,39; 30,92]	4,59 [1,15; 18,28]	0,22 [0,05; 0,87]	-0,28 [-0,44; -0,11]	0,0095	
	>60	26/93 (27.96)	14/46 (30.43)	0,89 [0,41; 1,92]	0,92 [0,53; 1,58]	1,09 [0,63; 1,88]	0,02 [-0,14; 0,19]	0,7622	
VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: \geq 5, Monat 24; BCVA bei Baseline, Gruppierung 3									
TG- MV- 014	\leq 65	23/77 (29.87)	4/38 (10.53)	3,62 [1,15; 11,38]	2,84 [1,06; 7,62]	0,35 [0,13; 0,95]	-0,19 [-0,33; -0,05]	0,0219	0,0375
	>65	21/67 (31.34)	12/35 (34.29)	0,88 [0,37; 2,08]	0,91 [0,51; 1,63]	1,09 [0,61; 1,95]	0,03 [-0,16; 0,22]	0,7641	
VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: \geq 5, Monat 24; BCVA bei Baseline, Gruppierung 4									
TG- MV- 014	<65	21/73 (28.77)	4/36 (11.11)	3,23 [1,02; 10,27]	2,59 [0,96; 6,98]	0,39 [0,14; 1,04]	-0,18 [-0,32; -0,03]	0,0401	0,0437
	65-75	23/63 (36.51)	10/32 (31.25)	1,27 [0,51; 3,13]	1,17 [0,64; 2,15]	0,86 [0,47; 1,57]	-0,05 [-0,25; 0,15]	0,6128	
	>75	0/8 (0)	2/5 (40)	0,08 [0,00; 2,19]	0,13 [0,01; 2,32]	7,50 [0,43; 130,34]	0,40 [-0,03; 0,83]	0,0617	
VFQ-25 Augenschmerzen, MCID: \geq 5, Monat 24; FTMH bei Baseline									
TG- MV- 014	Nein	31/95 (32.63)	15/47 (31.91)	1,03 [0,49; 2,18]	1,02 [0,62; 1,70]	0,98 [0,59; 1,63]	-0,01 [-0,17; 0,16]	0,9318	0,0135
	Ja	14/50 (28)	1/26 (3.85)	9,72 [1,20; 78,76]	7,28 [1,01; 52,34]	0,14 [0,02; 0,99]	-0,24 [-0,39; -0,10]	0,0127	
<p>n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata</p>									

		Ocri- plasmin	Beob- achtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	P	P Interaktion
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score									

In den Subgruppen nach BCVA bei Baseline gemäß Gruppierung 1 (< 35 vs. 35–60 vs. > 60 ETDRS-Buchstaben) ergeben sich signifikante Vorteile zugunsten von Ocriplasmin für die Subgruppe der Patienten mit Baseline-BCVA zwischen 35 und 60 Buchstaben (RRR = 0,22; 95%-KI: [0,05; 0,87]; p = 0,0095), aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Subgruppe der Patienten mit Baseline-BCVA über 60 Buchstaben (RRR = 1,09; 95%-KI: [0,63; 1,88]; p = 0,76). Die Subgruppe der Patienten mit BCVA unter 35 Buchstaben umfasst nur einen einzigen Patienten und erlaubt damit keine regelhafte Subgruppenanalyse; es zeigt sich in dieser Subgruppe kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RRR = 0,50; 95%-KI: [0,02; 11,09]).

In den Subgruppen nach BCVA bei Baseline gemäß Gruppierung 3 (\leq 65 Buchstaben vs. > 65 Buchstaben) ergibt sich ein signifikanter Vorteil für Ocriplasmin für die Subgruppe der Patienten mit einer Baseline-BCVA von höchstens 65 Buchstaben (RRR = 0,35; 95%-KI: [0,13; 0,95]; p = 0,0219). In der Subgruppe der Patienten mit einer Baseline-BCVA über 65 Buchstaben besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RRR = 1,09; 95%-KI: [0,61; 1,95]; p = 0,76).

In den Subgruppen nach BCVA bei Baseline gemäß Gruppierung 4 (< 65 vs. 65–75 vs. > 75 Buchstaben) zeigen sich für keine der Subgruppen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In den Subgruppen nach FTMH bei Baseline ergibt sich für die Patienten ohne durchgreifendes Makulaloch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RRR = 0,98; 95%-KI: [0,59; 1,63]; p = 0,93), aber ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin für die Patienten, bei denen ein durchgreifendes Makulaloch vorlag (RRR = 0,14; 95%-KI: [0,02; 0,99]; p = 0,0127).

Signifikante Nachteile zuungunsten von Ocriplasmin zeigen sich in keiner der analysierten Subgruppen mit qualitativer Interaktion.

4.3.1.3.2.4.21 NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen, Zeitpunkt 6 Monate

Einzelne Studien:

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,6183	0,3147	0,4461	0,8329	0,8353
Alter, Gruppierung 2	0,7087	0,1869	0,6954	0,9475	0,9707
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA	NA	NA	0,7962	0,9034
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,7441	0,7089	0,8462	0,4784	0,9771
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,4878	0,6503	0,6233	NE	0,8446
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,7976	0,4614	0,2796	0,5698	0,8385
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,6931	0,1189	0,1026	0,5939	0,9759
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,3191	0,6484	0,4536	0,7664	0,6295
CRT bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,1942
CSS bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,1247
Diabetes bei Baseline	0,0934	NA	NA	NA	0,9775
ELM Status bei Baseline	NA	NA	NA	0,4866	0,3451
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,0820	0,0795	0,7952	0,6048	0,3022
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	NA	NA	NA	NA	0,5681
ERM Status bei VMT bei Baseline	NA	0,0072	0,8430	NE	NA
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	NA	0,0616	0,7788	NA	0,9535
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	NA	0,7171	0,1781	0,7958	NA
Ethnische Herkunft	NE	0,3320	0,5246	NE	0,2424
FTMH bei Baseline	0,1533	0,5623	0,6172	0,3286	0,3540
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	NA	0,6798	0,2719	0,2433	0,5563
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	NA	0,3257	0,8321	0,2433	0,4933
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	NA	0,8570	0,2385	0,6035	0,1575
Geschlecht	0,2608	0,5299	0,8694	0,1554	0,5748
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA	NA	NA	0,5564	0,4329
Linsenstatus bei Baseline	0,8809	0,8562	0,7929	0,7950	0,3726
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,8244
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,6199	0,4882	0,5553	0,5992	0,0949
VMT Durchmesser bei Baseline	NA	0,0281	0,4553	NA	0,7159

NE = nicht berechenbar
NA = nicht relevant, da die Subgruppenkategorien in der Studie nicht vorliegt
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

		Ocri- plasmin	Beob- achtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	P	P Interaktion
VFQ-25 Peripheres Sehen, MCID: ≥ 5, Monat 6; ERM Status bei VMT bei Baseline									
TG- MV- 006	abwesend	29/154 (18.83)	20/82 (24.39)	0,72 [0,38; 1,37]	0,77 [0,47; 1,28]	1,30 [0,78; 2,14]	0,06 [-0,06; 0,17]	0,3171	0,0072
	vorhanden	16/65 (24.62)	1/25 (4)	7,84 [0,98; 62,63]	6,15 [0,86; 43,99]	0,16 [0,02; 1,16]	-0,21 [-0,34; -0,08]	0,0260	
VFQ-25 Peripheres Sehen, MCID: ≥ 5, Monat 6; VMT Durchmesser bei Baseline									
TG- MV- 006	≤ 1500	29/145 (20)	16/74 (21.62)	0,91 [0,46; 1,80]	0,93 [0,54; 1,59]	1,08 [0,63; 1,86]	0,02 [-0,10; 0,13]	0,7793	0,0281
	> 1500	10/47 (21.28)	0/19 (0)	10,92 [0,61; 196,35]	8,75 [0,54; 142,27]	0,11 [0,01; 1,86]	-0,21 [-0,33; -0,10]	0,0303	
<p>n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score</p>									

Meta-Analyse

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,5722
Alter, Gruppierung 2	0,7426
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,8774

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,5164
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,6926
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,6830
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,0035
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,4818
ELM Status bei Baseline	0,3286
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,7591
ERM Status bei VMT bei Baseline	0,2395
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	0,2706
Ethnische Herkunft	0,5316
FTMH bei Baseline	0,6946
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,1922
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,2705
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,5140
Geschlecht	0,8167
IS-OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,6994
Linsenstatus bei Baseline	0,9424
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,5898
Diabetes bei Baseline	0,5602
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,4776
VMT Durchmesser bei Baseline	0,3211
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

In den Meta-Analysen der fünf Studien mit Daten zum Zeitpunkt 6 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) bei Baseline, Gruppierung 4: < 65 vs. $65-75$ vs. > 75 ETDRS-Buchstaben

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

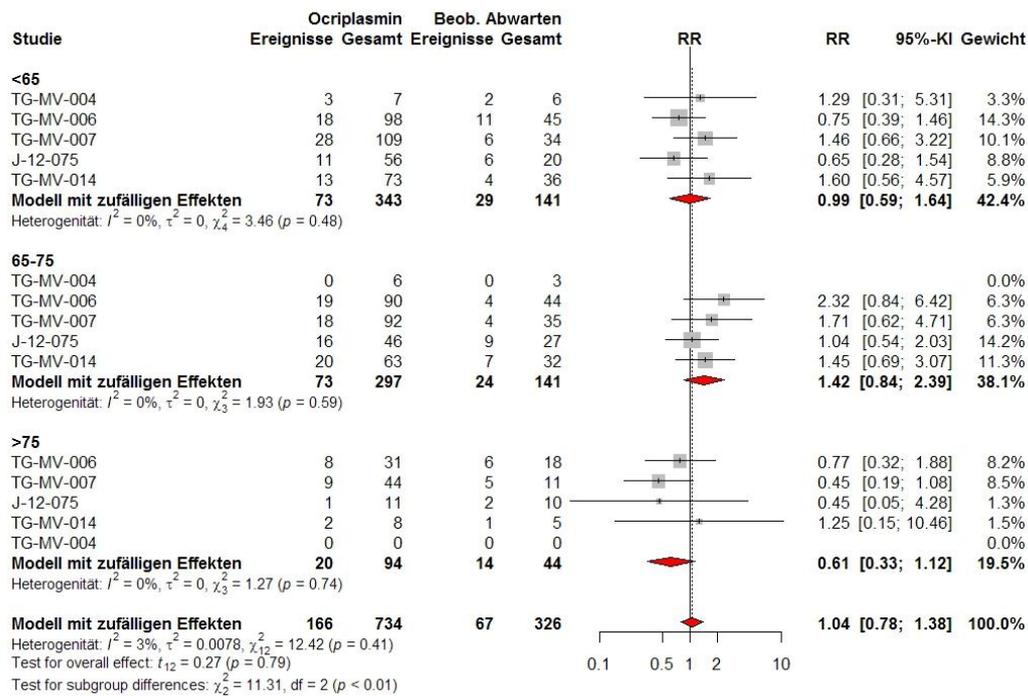


Abbildung 139: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

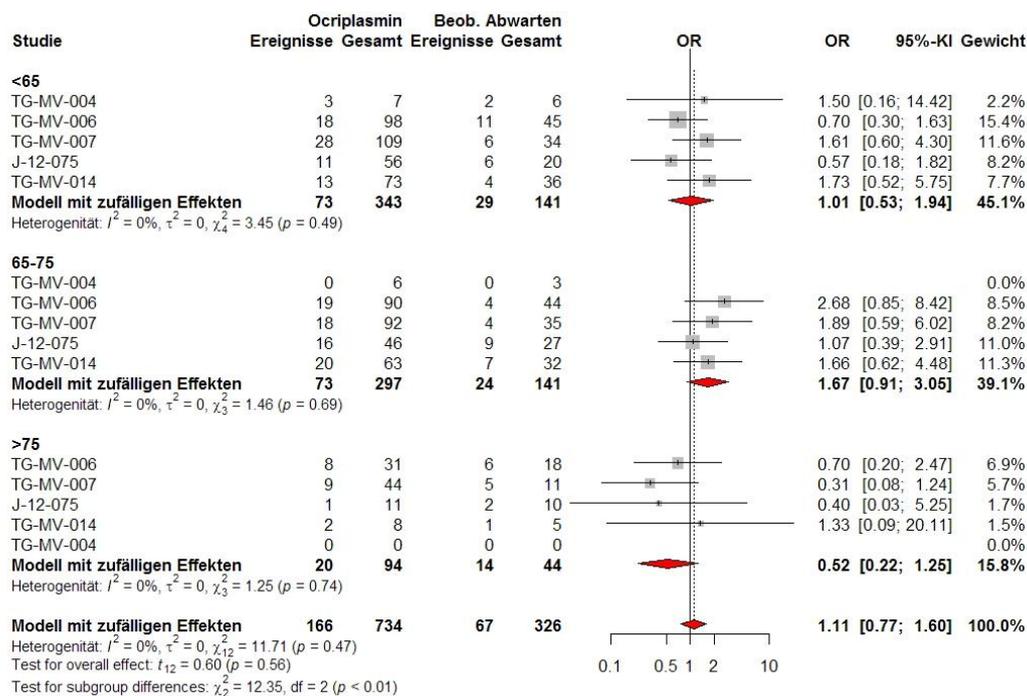


Abbildung 140: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach BCVA, Gruppierung 4, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für die Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4, nicht gleichgerichtet. Es besteht aber in keiner der beiden Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich keine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens, sodass die Ergebnisse der gesamten Population zur Darstellung des Zusatznutzens herangezogen werden können. Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

4.3.1.3.2.4.22 NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen, Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,5266

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 2	0,7532
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,7042
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,9780
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,8326
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,7934
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,7292
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,5703
CRT bei Baseline	0,2635
CSS bei Baseline	0,1276
Diabetes bei Baseline	0,1044
ELM Status bei Baseline	0,0854
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,1399
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	0,2806
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,6930
Ethnische Herkunft	0,4896
FTMH bei Baseline	0,1944
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,5890
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,6617
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,1474
Geschlecht	0,7802
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,1011
Linsenstatus bei Baseline	0,2258
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	0,8406
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,0954
VMT Durchmesser bei Baseline	0,2508
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Peripheres Sehen“ bei keiner Subgruppe ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

4.3.1.3.2.4.23 NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, Zeitpunkt 6 Monate

Einzelne Studien:

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,6481	0,9279	0,1476	0,9967	0,1455

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 2	0,6721	0,7312	0,1104	0,5147	0,3074
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA	NA	NA	0,1911	0,0855
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	NE	0,9329	0,6615	0,8873	0,9136
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	NE	0,8962	0,7942	NE	0,7744
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,0757	0,8307	0,1175	0,5093	0,8556
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,0277	0,8930	0,5678	0,5876	0,4935
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,0352	0,8958	0,5675	0,7792	0,5611
CRT bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,0094
CSS bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,0427
Diabetes bei Baseline	0,5104	NA	NA	NA	0,3097
ELM Status bei Baseline	NA	NA	NA	0,9978	0,5609
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,2208	0,8750	0,3787	0,9020	0,4872
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	NA	NA	NA	NA	0,7859
ERM Status bei VMT bei Baseline	NA	0,6929	0,5027	NE	NA
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	NA	0,7867	0,5124	NA	0,4186
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	NA	0,2225	0,2673	0,0746	NA
Ethnische Herkunft	NE	0,3104	0,7785	NE	0,1501
FTMH bei Baseline	0,6645	0,4189	0,4134	0,2316	0,8478
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	NA	0,9898	0,6303	0,2903	0,3015
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	NA	0,9560	0,4756	0,2903	0,3631
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	NA	0,3249	0,2659	0,5848	0,4980
Geschlecht	0,2251	0,2571	0,0448	0,2720	0,7341
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA	NA	NA	0,9797	0,4367
Linsenstatus bei Baseline	1,0000	0,8158	0,8956	0,9462	0,0294
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,1659
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,6645	0,4035	0,4244	0,8950	0,9282
VMT Durchmesser bei Baseline	NA	0,3547	0,2403	NA	0,6723

NE = nicht berechenbar
NA = nicht relevant, da die Subgruppenkategorien in der Studie nicht vorliegt
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, MCID: ≥ 5, Monat 6; BCVA bei Baseline, Gruppierung 4									
TG-	<65	1/7	3/6	0,17	0,29	3,50	0,36	0,1814	0,0277

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
MV-004		(14.29)	(50)	[0,01; 2,37]	[0,04; 2,08]	[0,48; 25,43]	[-0,12; 0,83]		
	65-75	4/6 (66.67)	0/3 (0)	12,60 [0,45; 356,37]	5,14 [0,36; 72,86]	0,19 [0,01; 2,75]	-0,67 [-1,04; -0,29]	0,0736	
VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, MCID: ≥ 5, Monat 6; BCVA bei Baseline, Gruppierung 5									
TG-MV-004	normal (≥ 58)	4/7 (57.14)	1/6 (16.67)	6,67 [0,49; 91,33]	3,43 [0,51; 22,94]	0,29 [0,04; 1,95]	-0,40 [-0,88; 0,07]	0,1508	0,0352
	niedrig (<58)	1/6 (16.67)	2/3 (66.67)	0,10 [0,00; 2,50]	0,25 [0,04; 1,77]	4,00 [0,56; 28,40]	0,50 [-0,11; 1,11]	0,1573	
VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, MCID: ≥ 5, Monat 6; Geschlecht									
TG-MV-007	männlich	25/79 (31.65)	11/25 (44)	0,59 [0,23; 1,48]	0,72 [0,42; 1,24]	1,39 [0,80; 2,41]	0,12 [-0,10; 0,34]	0,2601	0,0448
	weiblich	57/166 (34.34)	12/56 (21.43)	1,92 [0,94; 3,92]	1,60 [0,93; 2,76]	0,62 [0,36; 1,08]	-0,13 [-0,26; 0,00]	0,0717	
VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, MCID: ≥ 5, Monat 6; Linsenstatus bei Baseline									
TG-MV-014	Phak (natürliche Linse)	37/106 (34.91)	18/51 (35.29)	0,98 [0,49; 1,98]	0,99 [0,63; 1,56]	1,01 [0,64; 1,59]	0,00 [-0,16; 0,16]	0,9620	0,0294
	Pseudophak (Kunstlinse)	17/39 (43.59)	3/22 (13.64)	4,89 [1,24; 19,30]	3,20 [1,05; 9,71]	0,31 [0,10; 0,95]	-0,30 [-0,51; -0,09]	0,0176	
VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, MCID: ≥ 5, Monat 6; CRT bei Baseline									
TG-MV-014	dünn	23/78 (29.49)	14/37 (37.84)	0,69 [0,30; 1,57]	0,78 [0,46; 1,33]	1,28 [0,75; 2,20]	0,08 [-0,10; 0,27]	0,3726	0,0094
	normal	31/66 (46.97)	7/36 (19.44)	3,67 [1,41; 9,55]	2,42 [1,18; 4,93]	0,41 [0,20; 0,84]	-0,28 [-0,45; -0,10]	0,0063	
VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, MCID: ≥ 5, Monat 6; CSS bei Baseline									
TG-MV-014	<1.5	20/54 (37.04)	5/33 (15.15)	3,29 [1,10; 9,90]	2,44 [1,01; 5,89]	0,41 [0,17; 0,99]	-0,22 [-0,40; -0,04]	0,0295	0,0427
	≥1.5	34/91 (37.36)	16/40 (40)	0,89 [0,42; 1,92]	0,93 [0,59; 1,48]	1,07 [0,67; 1,70]	0,03 [-0,16; 0,21]	0,7756	
n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata									

		Ocri- plasmin	Beob- achtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	P	P Interaktion
p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata									
NA = nicht berechenbar									
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)									
ERM = Epiretinale Membran									
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)									
VMT = Vitreomakuläre Traktion									
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)									
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)									
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score									

Meta-Analyse

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,8267
Alter, Gruppierung 2	0,9946
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,8380
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,0679
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,9229
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,8021
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,8937
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,9770
ELM Status bei Baseline	0,7217
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,4826
ERM Status bei VMT bei Baseline	0,9122
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	0,5676
Ethnische Herkunft	0,0756
FTMH bei Baseline	0,0003
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,5881
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,4428
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,4122
Geschlecht	0,3222
IS-OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,1626
Linsenstatus bei Baseline	0,2688
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,0261
Diabetes bei Baseline	0,2035
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,8585
VMT Durchmesser bei Baseline	0,6022
NA = nicht berechenbar	
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)	
ERM = Epiretinale Membran	
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)	
VMT = Vitreomakuläre Traktion	
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)	
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)	
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

In den Meta-Analysen der fünf Studien mit Daten zum Zeitpunkt 6 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach FTMH bei Baseline: ja vs. nein
- Nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline: ja vs. nein

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

Nach FTMH bei Baseline

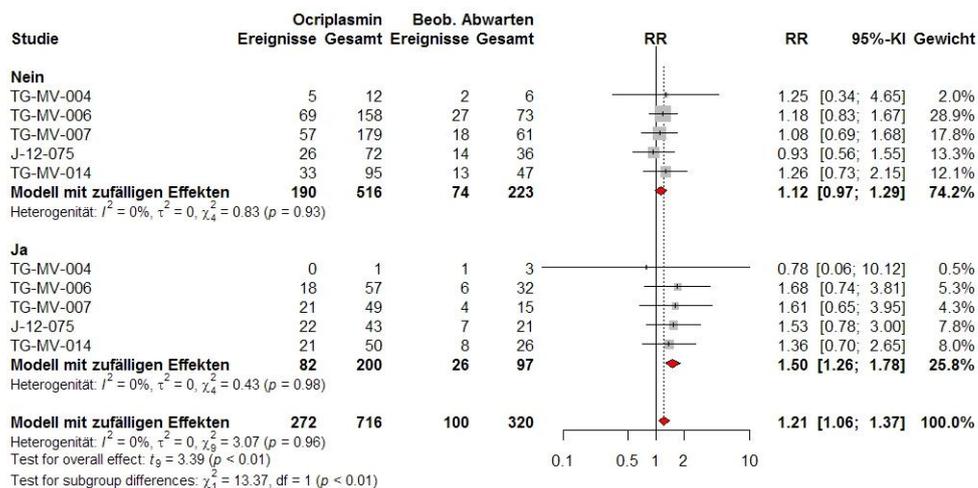


Abbildung 141: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

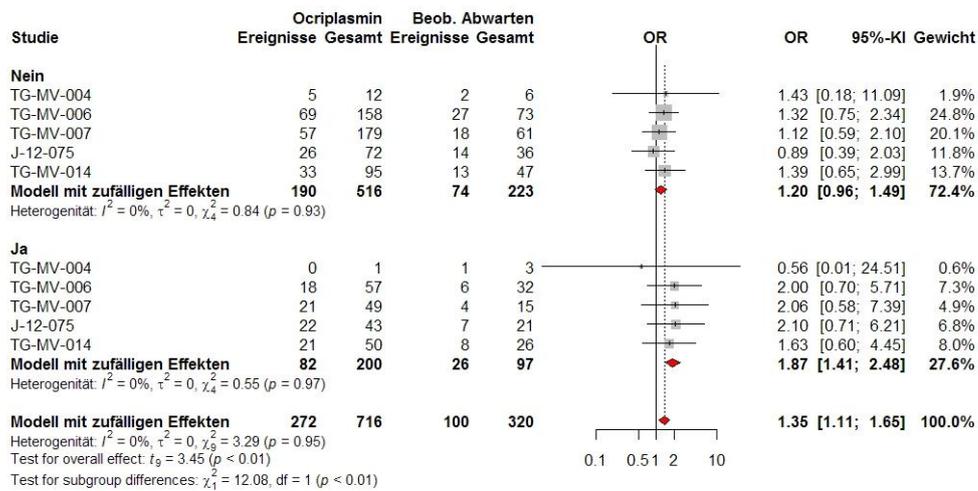


Abbildung 142: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für alle Subgruppen nach FTMH bei Baseline gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios (RR und OR > 1, zugunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

Nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline

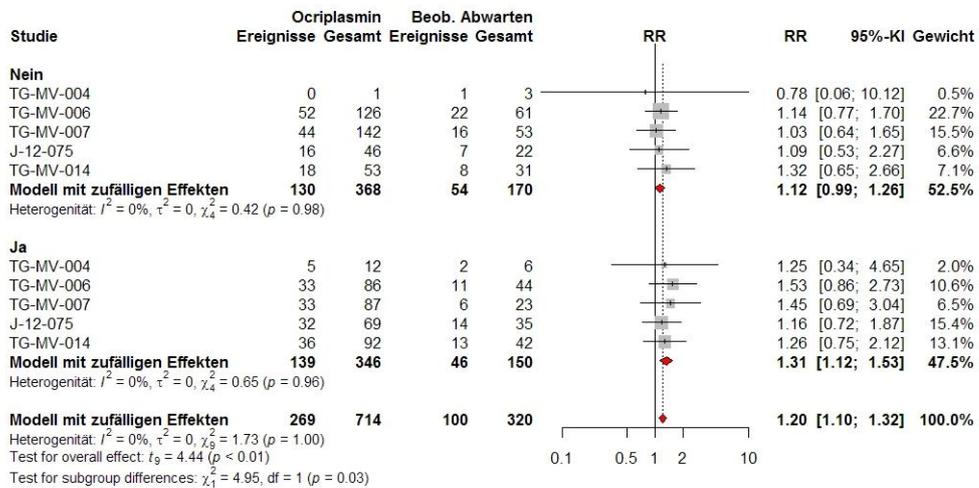


Abbildung 143: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

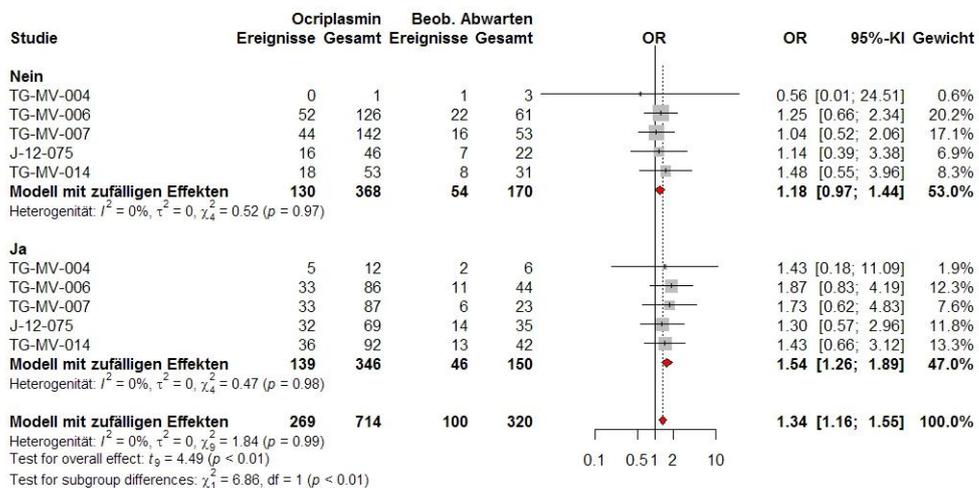


Abbildung 144: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für alle Subgruppen nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios (RR und OR > 1, zugunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.4.24 NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten, Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,0629
Alter, Gruppierung 2	0,0938
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,7864
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,3331
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,8425
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,8659
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,8841
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,0723
CRT bei Baseline	0,4613
CSS bei Baseline	0,0994
Diabetes bei Baseline	0,5582
ELM Status bei Baseline	0,3429
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,5202
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	0,8169
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,3989
Ethnische Herkunft	0,2340
FTMH bei Baseline	0,2585
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,9959
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,9466
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,5016
Geschlecht	0,8638
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,4838
Linsenstatus bei Baseline	0,5827
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	0,3905
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,6854
VMT Durchmesser bei Baseline	0,4584
NA = nicht berechenbar	
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)	
ERM = Epiretinale Membran	
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)	
VMT = Vitreomakuläre Traktion	
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)	
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)	
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten“ bei keiner Subgruppe ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

4.3.1.3.2.4.25 NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren, Zeitpunkt 6 Monate

Einzelne Studien:

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,8151	0,4976	0,2668	0,2950	0,3823
Alter, Gruppierung 2	0,8622	0,0190	0,0891	0,4797	0,0548
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA	NA	NA	0,7945	0,5316
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,1136	0,2833	0,7571	0,4794	0,8941
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,3855	0,8262	0,9197	NE	0,8585
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,2644	0,1287	0,4415	0,6158	0,6282
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,1968	0,1662	0,6495	0,6995	0,8888
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,0981	0,8069	0,4435	0,4499	0,8998
CRT bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,0150
CSS bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,4687
Diabetes bei Baseline	0,1647	NA	NA	NA	0,2873
ELM Status bei Baseline	NA	NA	NA	0,8998	0,0047
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,6045	0,5062	0,5765	0,2574	0,6445
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	NA	NA	NA	NA	0,6465
ERM Status bei VMT bei Baseline	NA	0,3627	0,2410	NE	NA
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	NA	0,8799	0,8447	NA	0,2833
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	NA	0,7036	0,3381	0,1366	NA
Ethnische Herkunft	NE	0,1280	0,4481	NE	0,3966
FTMH bei Baseline	0,5033	0,4961	0,4150	0,9670	0,0441
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	NA	0,6943	0,7303	0,6955	0,6850
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	NA	0,7603	0,5824	0,6955	0,5629
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	NA	0,5851	0,9990	0,4633	0,7192
Geschlecht	0,6531	0,2368	0,3859	0,5689	0,5669
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA	NA	NA	0,8641	0,0944
Linsenstatus bei Baseline	0,5329	0,1405	0,0808	0,9551	0,4062
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,9880
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,2542	0,6627	0,6715	0,8389	0,1537
VMT Durchmesser bei Baseline	NA	0,4255	0,3786	NA	0,0691

NE = nicht berechenbar
NA = nicht relevant, da die Subgruppenkategorien in der Studie nicht vorliegt
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
VFQ-25 Soziales Funktionieren, MCID: ≥ 5, Monat 6; Alter, Gruppierung 2									
TG-MV-006	<65	7/48 (14.58)	2/26 (7.69)	2,05 [0,39; 10,67]	1,90 [0,42; 8,47]	0,53 [0,12; 2,36]	-0,07 [-0,21; 0,07]	0,3898	0,0190
	65-75	17/85 (20)	3/46 (6.52)	3,58 [0,99; 12,96]	3,07 [0,95; 9,92]	0,33 [0,10; 1,05]	-0,13 [-0,25; -0,02]	0,0414	
	>75	11/86 (12.79)	9/35 (25.71)	0,42 [0,16; 1,14]	0,50 [0,23; 1,09]	2,01 [0,91; 4,42]	0,13 [-0,03; 0,29]	0,0840	
VFQ-25 Soziales Funktionieren, MCID: ≥ 5, Monat 6; ELM Status bei Baseline									
TG-MV-014	Definitiv völlig intakt	9/60 (15)	8/31 (25.81)	0,51 [0,17; 1,48]	0,58 [0,25; 1,36]	1,72 [0,74; 4,02]	0,11 [-0,07; 0,29]	0,2126	0,0047
	Wahrscheinlich lückenhafte Stellen	1/6 (16.67)	1/3 (33.33)	0,40 [0,02; 10,02]	0,50 [0,05; 5,51]	2,00 [0,18; 22,06]	0,17 [-0,44; 0,78]	0,5930	
	Deutlich lückenhafte Stellen	21/71 (29.58)	2/39 (5.13)	7,77 [1,71; 35,22]	5,77 [1,43; 23,31]	0,17 [0,04; 0,70]	-0,24 [-0,37; -0,12]	0,0027	
	Nicht bewertbar	2/7 (28.57)	0/0 (NA)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA	
VFQ-25 Soziales Funktionieren, MCID: ≥ 5, Monat 6; FTMH bei Baseline									
TG-MV-014	Nein	18/95 (18.95)	9/47 (19.15)	0,99 [0,41; 2,40]	0,99 [0,48; 2,03]	1,01 [0,49; 2,08]	0,00 [-0,14; 0,14]	0,9771	0,0441
	Ja	16/50 (32)	2/26 (7.69)	5,65 [1,19; 26,88]	4,16 [1,03; 16,73]	0,24 [0,06; 0,97]	-0,24 [-0,41; -0,08]	0,0188	
VFQ-25 Soziales Funktionieren, MCID: ≥ 5, Monat 6; CRT bei Baseline									
TG-MV-014	dünn	20/78 (25.64)	2/37 (5.41)	6,03 [1,33; 27,40]	4,74 [1,17; 19,23]	0,21 [0,05; 0,85]	-0,20 [-0,32; -0,08]	0,0103	0,0150
	normal	14/66 (21.21)	9/36 (25)	0,81 [0,31; 2,10]	0,85 [0,41; 1,76]	1,18 [0,57; 2,45]	0,04 [-0,13; 0,21]	0,6633	

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	p Interaktion
n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score									

Meta-Analyse

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,0291
Alter, Gruppierung 2	0,3942
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,5677
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,8466
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,9248
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,6853
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,5432
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,2558
ELM Status bei Baseline	0,0504
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,0516
ERM Status bei VMT bei Baseline	0,1429
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	0,5252
Ethnische Herkunft	0,5195
FTMH bei Baseline	0,4084
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,6400
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,5756
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,7394
Geschlecht	0,8438
IS-OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,9053
Linsenstatus bei Baseline	0,4220
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,6041
Diabetes bei Baseline	0,9970
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,9051
VMT Durchmesser bei Baseline	0,9675
NA = nicht berechenbar	

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)	
ERM = Epiretinale Membran	
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)	
VMT = Vitreomakuläre Traktion	
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)	
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)	
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

In den Meta-Analysen der fünf Studien mit Daten zum Zeitpunkt 6 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach Alter, Gruppierung 1: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

Nach Alter, Gruppierung 1: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre

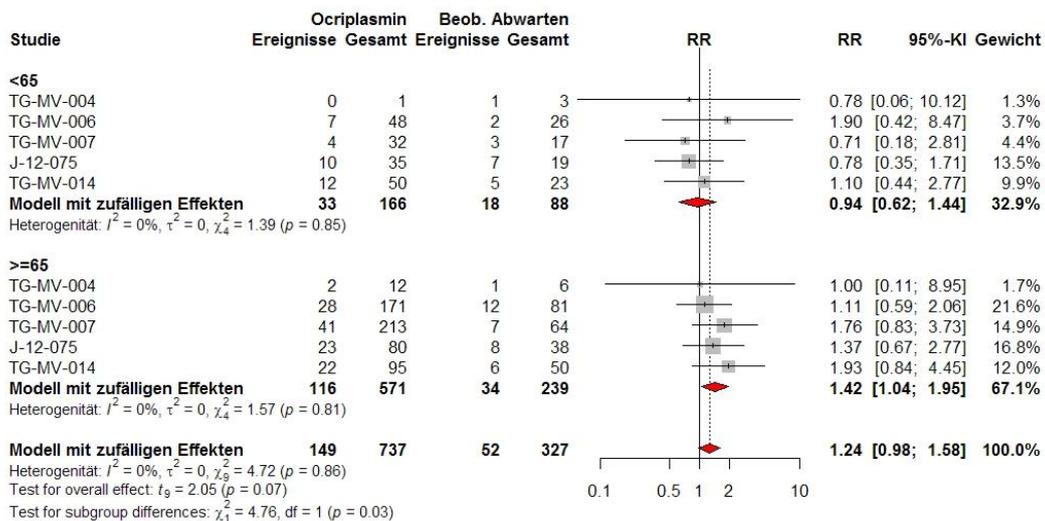


Abbildung 145: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

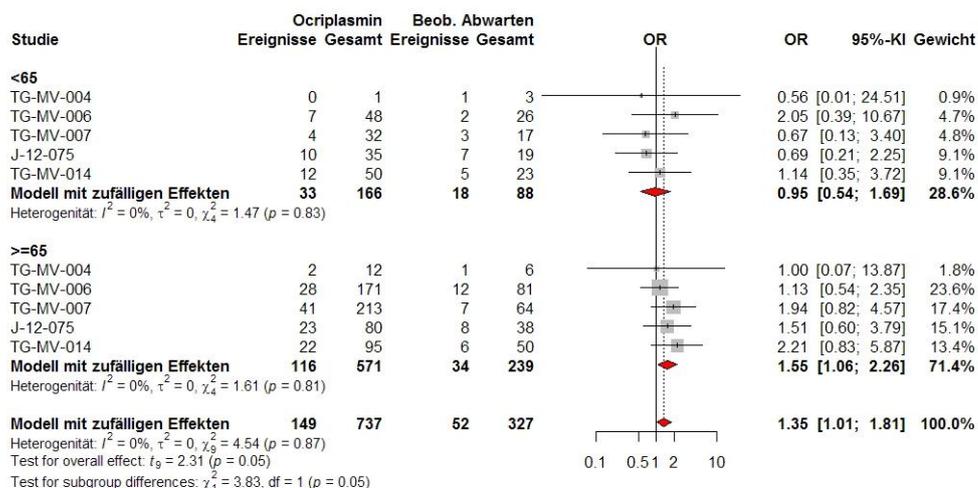


Abbildung 146: Meta-Analyse für „NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$) liegt für die Subgruppen nach Alter, Gruppierung 1, nur bezüglich der Relativen Risiken vor, nicht aber bezüglich der Odds Ratios ($p = 0,05$). Die Effektschätzer in der Meta-Analyse zu Relativen Risiken sind nicht gleichgerichtet. Während sich für die jüngeren Patienten (< 65 Jahre) kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergibt ($RR = 0,94$; 95%-KI: [0,62; 1,44]), zeigt sich für die Subgruppe der mindestens 65 Jahre alten Patienten ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin mit einem RR von 1,42 (95%-KI: [1,04; 1,95]). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

4.3.1.3.2.4.26 NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren, Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,7849
Alter, Gruppierung 2	0,3718
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,6945
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,9866
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,8703

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,8460
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,8197
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,9854
CRT bei Baseline	0,0167
CSS bei Baseline	0,0152
Diabetes bei Baseline	0,0853
ELM Status bei Baseline	0,0800
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,0316
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	0,0780
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,5128
Ethnische Herkunft	0,5481
FTMH bei Baseline	0,0611
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,9965
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,8927
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,9384
Geschlecht	0,8547
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,1311
Linsenstatus bei Baseline	0,3242
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	0,1067
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,2707
VMT Durchmesser bei Baseline	0,1730
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergibt sich für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach CRT bei Baseline: normal vs. dünn
- Nach CSS bei Baseline: $CSS \geq 1,5$ logarithmische Einheiten vs. $CSS < 1,5$ logarithmische Einheiten
- Nach ERM-Status bei Baseline: abwesend vs. vorhanden

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren“ zum Zeitpunkt 24 Monate, aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
VFQ-25 Soziales Funktionieren, MCID: ≥ 5, Monat 24; CRT bei Baseline									
TG-MV-014	dünn	24/78 (30.77)	3/37 (8.11)	5,04 [1,41; 18,02]	3,79 [1,22; 11,80]	0,26 [0,08; 0,82]	-0,23 [-0,36; -0,09]	0,0077	0,0167
	normal	16/66 (24.24)	10/36 (27.78)	0,83 [0,33; 2,09]	0,87 [0,44; 1,72]	1,15 [0,58; 2,26]	0,04 [-0,14; 0,21]	0,6968	
VFQ-25 Soziales Funktionieren, MCID: ≥ 5, Monat 24; CSS bei Baseline									
TG-MV-014	<1.5	14/54 (25.93)	10/33 (30.3)	0,81 [0,31; 2,10]	0,86 [0,43; 1,70]	1,17 [0,59; 2,32]	0,04 [-0,15; 0,24]	0,6595	0,0152
	≥ 1.5	26/91 (28.57)	3/40 (7.5)	4,93 [1,40; 17,42]	3,81 [1,22; 11,86]	0,26 [0,08; 0,82]	-0,21 [-0,33; -0,09]	0,0077	
VFQ-25 Soziales Funktionieren, MCID: ≥ 5, Monat 24; ERM-Status bei Baseline, Gruppierung 1									
TG-MV-014	abwesend	35/112 (31.25)	8/56 (14.29)	2,73 [1,17; 6,37]	2,19 [1,09; 4,40]	0,46 [0,23; 0,92]	-0,17 [-0,30; -0,04]	0,0179	0,0316
	vorhanden	5/33 (15.15)	5/17 (29.41)	0,43 [0,10; 1,76]	0,52 [0,17; 1,54]	1,94 [0,65; 5,79]	0,14 [-0,11; 0,39]	0,2371	
<p>n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score</p>									

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt „NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren“ ergeben sich in der Subgruppenanalyse nach zentraler Netzhautdicke (CRT) bei Baseline signifikante Vorteile zugunsten von Ocriplasmin für die Subgruppe der Patienten mit dünner zentraler Netzhaut (RRR = 0,26; 95%-KI: [0,08; 0,82]; p = 0,0077), aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Subgruppe der Patienten mit normaler zentraler Netzhautdicke (RRR = 1,15; 95%-KI: [0,58; 2,26]; p = 0,6968).

In den Subgruppen nach CSS (Pelli-Robson-Kontrastsensitivitäts-Score) zeigen sich signifikante Vorteil zugunsten von Ocriplasmin für die Subgruppe der Patienten mit CSS ≥ 1.5 (RRR = 0,26; 95%-KI: [0,08; 0,82]; p = 0,0077), aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Subgruppe der Patienten mit CSS $< 1,5$ (RRR = 1,17; 95%-KI: [0,59; 2,32]; p = 0,6595).

Für die Subgruppen nach ERM-Status bei Baseline ergeben sich signifikante Vorteile zugunsten von Ocriplasmin für die Subgruppe der Patienten ohne ERM (RRR = 0,46; 95%-KI: [0,23; 0,92]; p = 0,0179), aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Subgruppe der Patienten mit vorhandener ERM (RRR = 0,194; 95%-KI: [0,65; 5,79]; p = 0,2371).

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen: Verträglichkeit – RCT

4.3.1.3.2.5.1 Jegliche UE, Zeitpunkt 6 Monate

Einzelne Studien:

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,3365	0,2524	0,9681	0,2147	0,5511
Alter, Gruppierung 2	0,6456	0,5166	0,8655	0,3418	0,6576
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA	NA	NA	0,4141	0,0661
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,0790	0,8594	0,2519	0,9089	0,7126
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	NE	0,6152	0,3290	NE	0,5494
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,2905	0,3686	0,5950	0,4427	0,2528
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,1153	0,3497	0,8781	0,9207	0,6775
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,1247	0,8041	0,9472	0,6690	0,4539
CRT bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,9342
CSS bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,0780
Diabetes bei Baseline	0,1659	NA	NA	NA	0,4849
ELM Status bei Baseline	NA	NA	NA	0,4061	0,6159
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,5499	0,0944	0,8147	0,9623	0,8447
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	NA	NA	NA	NA	0,4438
ERM Status bei VMT bei Baseline	NA	0,2593	0,3405	NE	NA
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	NA	0,3504	0,8307	NA	0,6398
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	NA	0,8942	0,6946	0,3514	NA
Ethnische Herkunft	NE	0,8886	0,8463	NE	0,0031
FTMH bei Baseline	0,9220	0,7983	0,0506	0,7395	0,0427
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	NA	0,7292	0,3369	0,0880	0,8585
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	NA	0,5019	0,5198	0,0880	0,5307
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	NA	0,4909	NE	0,3862	0,5879
Geschlecht	0,0619	0,0486	0,9562	0,8077	0,4255
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei	NA	NA	NA	0,4483	0,7472

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Baseline					
Linsenstatus bei Baseline	0,5964	0,3872	0,6712	0,5237	0,3702
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,6990
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,2823	0,8954	0,1496	0,5861	0,1973
VMT Durchmesser bei Baseline	NA	0,7136	0,5950	NA	0,8230
NE = nicht berechenbar NA = nicht relevant, da die Subgruppenkategorien in der Studie nicht vorliegt BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score					

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Studie	Kategorie	Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					p	p Interaktion
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]			
Jegliches UE, Monat 6; Ethnische Herkunft										
TG-MV-014	Kaukasier	119/132 (90.15)	56/65 (86.15)	1,47 [0,59; 3,64]	1,05 [0,93; 1,17]	0,96 [0,85; 1,07]	-0,04 [-0,14; 0,06]	0,4034	0,0031	
	Nicht-Kaukasier	12/14 (85.71)	2/9 (22.22)	21,00 [2,40; 183,99]	3,86 [1,12; 13,34]	0,26 [0,07; 0,90]	-0,63 [-0,96; -0,31]	0,0029		
Jegliches UE, Monat 6; FTMH bei Baseline										
TG-MV-014	Nein	83/96 (86.46)	33/48 (68.75)	2,90 [1,25; 6,76]	1,26 [1,02; 1,55]	0,80 [0,65; 0,98]	-0,18 [-0,32; -0,03]	0,0117	0,0427	
	Ja	48/50 (96)	25/26 (96.15)	0,96 [0,08; 11,11]	1,00 [0,91; 1,10]	1,00 [0,91; 1,10]	0,00 [-0,09; 0,09]	0,9741		
Jegliches UE, Monat 6; Geschlecht										
TG-MV-006	männlich	52/71 (73.24)	37/48 (77.08)	0,81 [0,35; 1,91]	0,95 [0,77; 1,17]	1,05 [0,85; 1,30]	0,04 [-0,12; 0,20]	0,6371	0,0486	
	weiblich	129/148 (87.16)	41/59 (69.49)	2,98 [1,43; 6,21]	1,25 [1,05; 1,50]	0,80 [0,67; 0,95]	-0,18 [-0,31; -0,05]	0,0028		
n = Anzahl Patienten mit Event										

		Ocri- plasmin	Beob- achtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	P	P Interaktion
N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score									
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.									

Meta-Analyse

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Jegliche UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,0076
Alter, Gruppierung 2	0,0240
Amsler grid bei Baseline	0,0781
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,7165
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,5057
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,7793
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,4368
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,2418
ELM Status bei Baseline	0,6013
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,0343
ERM Status bei VMT bei Baseline	0,7054
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	0,4828
Ethnische Herkunft	0,4394
FTMH bei Baseline	0,0130
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,9336
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,9145
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,0842
Geschlecht	0,0236
IS-OS Status bei Baseline	0,5077
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA
Linsenstatus bei Baseline	0,1418
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,0122
Diabetes bei Baseline	0,3632
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,4110

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
VMT Durchmesser bei Baseline	0,9236
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

In den Meta-Analysen der fünf Studien mit Daten zum Zeitpunkt 6 Monate ergibt sich für den Endpunkt „Jegliche UE“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach Alter, Gruppierung 1: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre
- Nach Alter, Gruppierung 2: < 65 Jahre vs. 65–75 Jahre vs. > 75 Jahre
- Nach ERM-Status bei Baseline: abwesend vs. vorhanden
- Nach FTMH bei Baseline: ja vs. nein
- Nach Geschlecht: männlich vs. weiblich
- Nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline: ja vs. nein

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

Nach Alter, Gruppierung 1: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre

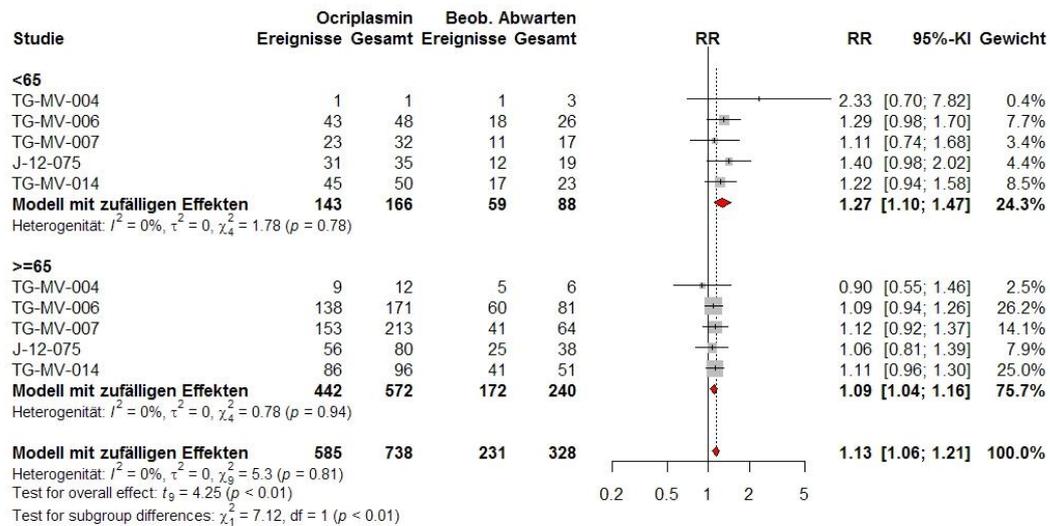


Abbildung 147: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

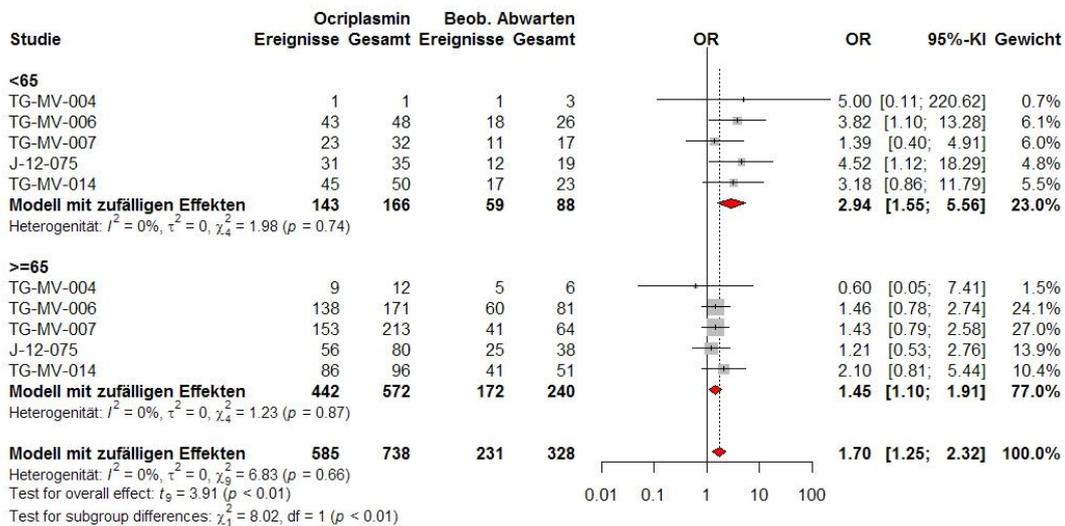


Abbildung 148: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für alle Subgruppen nach Alter, Gruppierung 1, gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios (RR und OR > 1, zuungunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

Nach Alter, Gruppierung 2: < 65 Jahre vs. 65–75 Jahre vs. > 75 Jahre

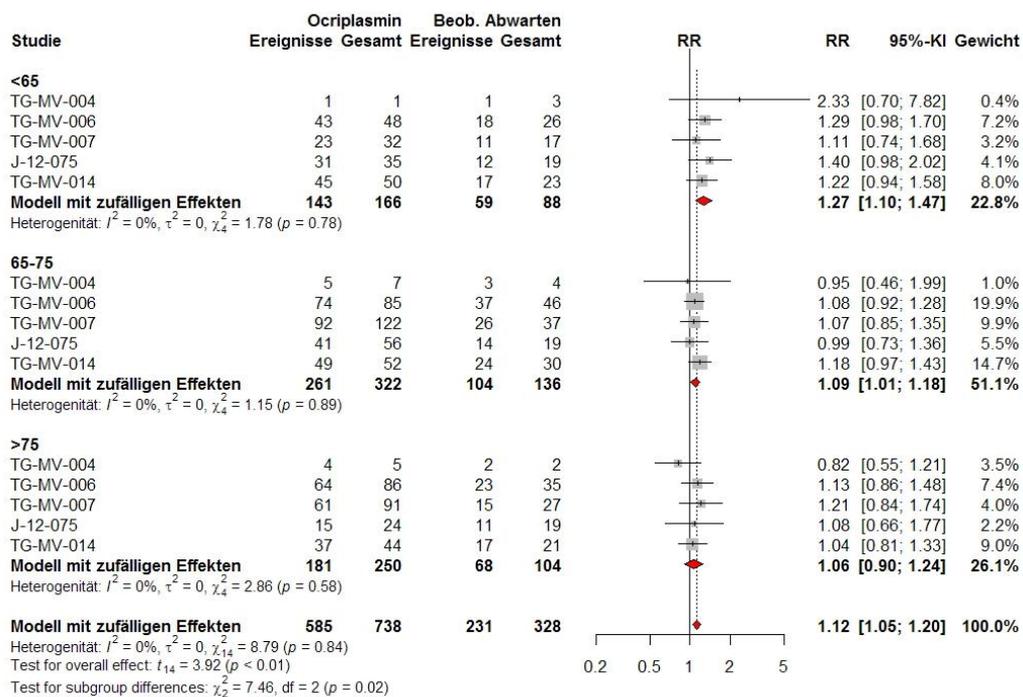


Abbildung 149: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 2, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

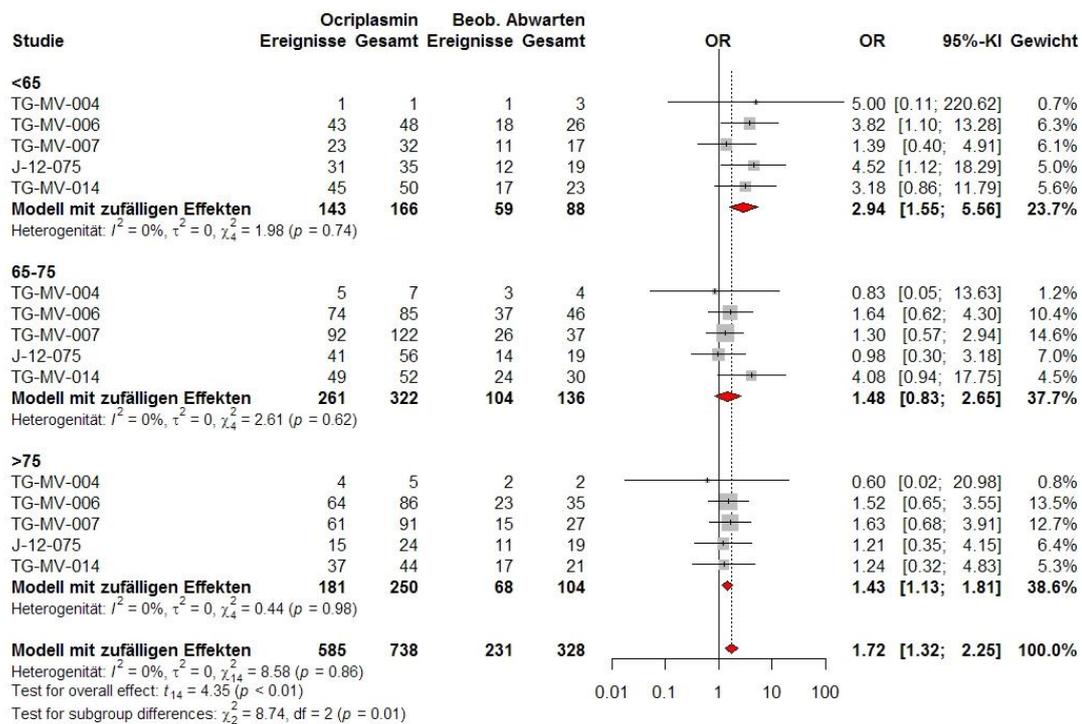


Abbildung 150: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 2, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für alle Subgruppen nach Alter, Gruppierung 2 gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios (RR und OR > 1, zuungunsten von Ocriclasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

Nach ERM-Status bei Baseline: abwesend vs. vorhanden

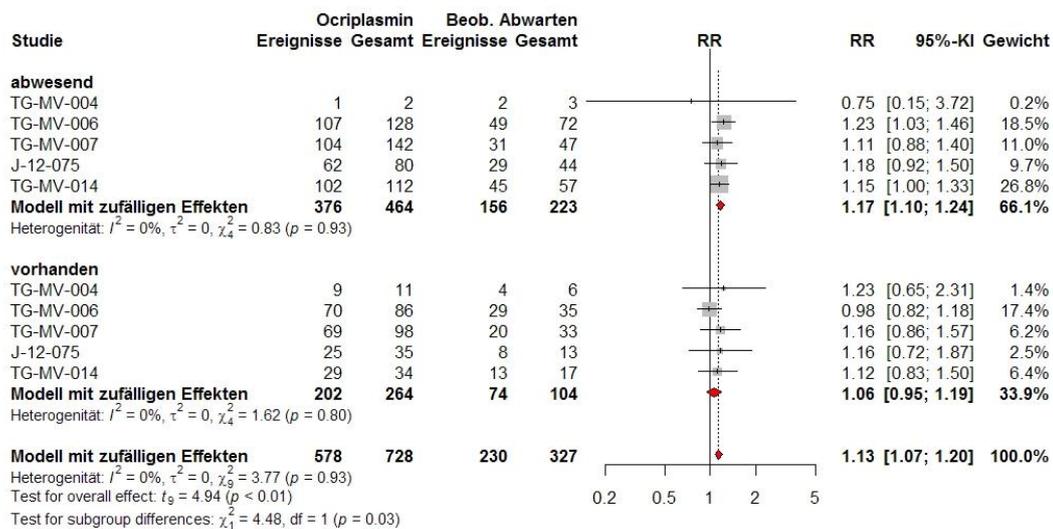


Abbildung 151: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach ERM-Status bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

Ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$) liegt für die Subgruppen nach ERM-Status bei Baseline nur bezüglich der Relativen Risiken vor, nicht aber bezüglich der Odds Ratios ($p = 0,10$). Die Effektschätzer in der Meta-Analyse zu Relativen Risiken sind gleichgerichtet ($RR > 1$, zuungunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

Nach FTMH bei Baseline: ja vs. nein

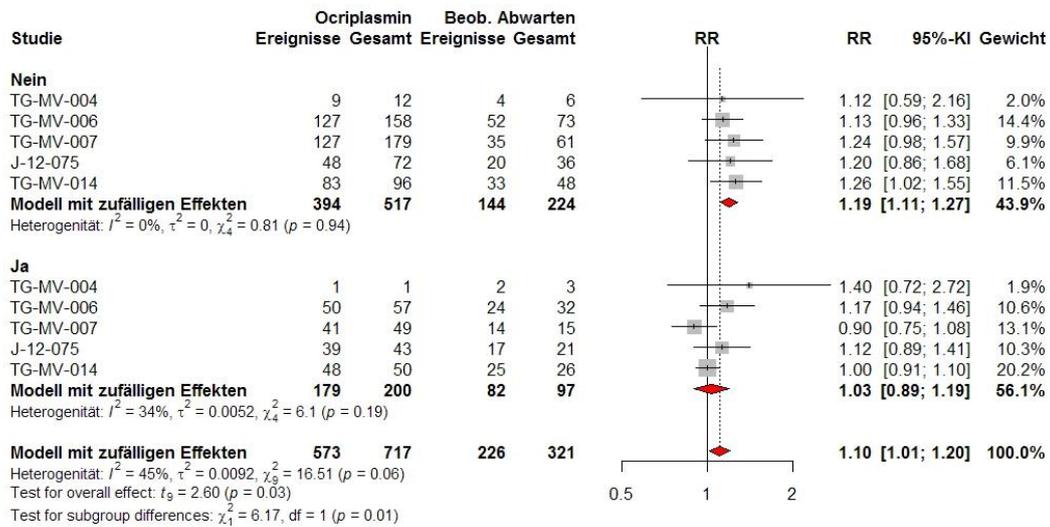


Abbildung 152: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

Ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$) liegt für die Subgruppen nach FTMH bei Baseline nur bezüglich der Relativen Risiken vor, nicht aber bezüglich der Odds Ratios ($p = 0,76$). Die Effektschätzer in der Meta-Analyse zu Relativen Risiken sind gleichgerichtet ($RR > 1$, zuungunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

Nach Geschlecht

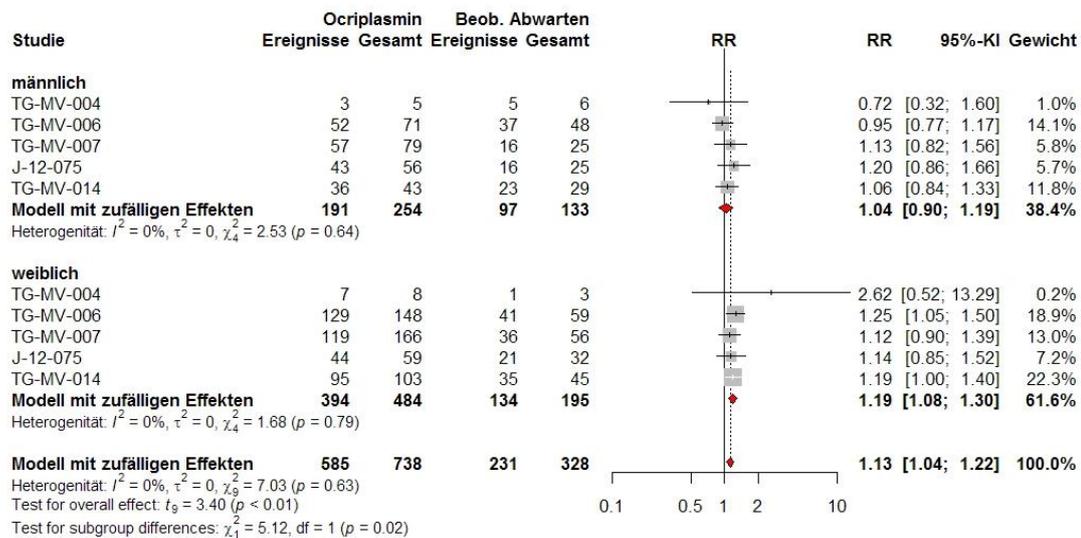


Abbildung 153: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

Ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$) liegt für die Subgruppen nach Geschlecht nur bezüglich der Relativen Risiken vor, nicht aber bezüglich der Odds Ratios ($p = 0,06$). Die Effektschätzer in der Meta-Analyse zu Relativen Risiken sind gleichgerichtet ($RR > 1$, zuungunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

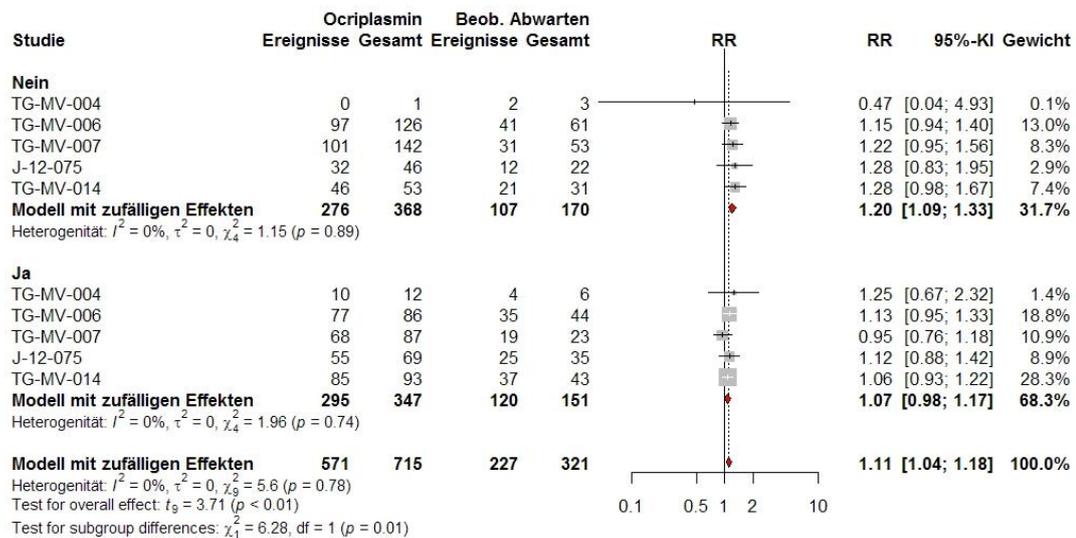
Nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline: ja vs. nein

Abbildung 154: Meta-Analyse für „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

Ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$) liegt für die Subgruppen nach subretinaler Flüssigkeit bei Baseline nur bezüglich der Relativen Risiken vor, nicht aber bezüglich der Odds Ratios ($p = 0,53$). Die Effektschätzer in der Meta-Analyse zu Relativen Risiken sind gleichgerichtet ($RR > 1$, zuungunsten von Ocriplasmin). Hinweise für Heterogenität liegen nicht vor.

Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.2.5.2 Jegliche UE, Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Jegliche UE“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,9917
Alter, Gruppierung 2	0,6475
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,1401
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,7761
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,6442
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,7414
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,9276
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,6732
CRT bei Baseline	0,9588
CSS bei Baseline	0,1851
Diabetes bei Baseline	0,5065
ELM Status bei Baseline	0,7988
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,1276
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	0,4278
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,4508
Ethnische Herkunft	0,3402
FTMH bei Baseline	0,3288
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,9532
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,7473
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,7688
Geschlecht	0,1831
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,9432
Linsenstatus bei Baseline	0,8783
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	0,8244
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,7488
VMT Durchmesser bei Baseline	0,8898
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergibt sich für den Endpunkt „Jegliche UE“ bei keiner Subgruppe ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

4.3.1.3.2.5.3 Schwerwiegende UE, Zeitpunkt 6 Monate

Einzelne Studien:

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-004 p-Wert	TG-MV-006 p-Wert	TG-MV-007 p-Wert	J-12-075 p-Wert	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,8980	0,9918	0,9498	0,7265	0,2996
Alter, Gruppierung 2	0,9910	0,4291	0,2665	0,8664	0,2392
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA	NA	NA	0,8441	0,0066
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,9655	0,0096	0,4627	0,9750	0,7525
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,9824	0,5972	0,3280	NE	0,4651
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,4609	0,0299	0,1792	0,9918	0,2517
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,3980	0,0464	0,5552	0,9962	0,8110
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,8441	0,0011	0,9080	0,6033	0,9984
CRT bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,5962
CSS bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,4480
Diabetes bei Baseline	0,6958	NA	NA	NA	0,5434
ELM Status bei Baseline	NA	NA	NA	0,6159	0,3840
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,7383	0,9664	0,9352	0,9472	0,7858
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	NA	NA	NA	NA	0,6175
ERM Status bei VMT bei Baseline	NA	0,7284	0,9231	NE	NA
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	NA	0,8887	0,9396	NA	0,9205
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	NA	0,2417	0,5227	0,4076	NA
Ethnische Herkunft	NE	0,1319	0,6352	NE	0,0702
FTMH bei Baseline	0,5401	0,5090	0,7502	0,2917	0,0246
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	NA	0,1114	0,3274	0,5506	0,0419
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	NA	0,0551	0,0778	0,5506	0,0058
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	NA	0,0104	0,7907	0,7194	0,1424
Geschlecht	0,7861	0,1460	0,4538	0,2080	0,9496
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA	NA	NA	0,9427	0,8130
Linsenstatus bei Baseline	0,3112	0,6005	0,1123	0,0484	0,1834
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	NA	NA	NA	NA	0,9303
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,8980	0,3168	0,4230	0,3046	0,3765
VMT Durchmesser bei Baseline	NA	0,9909	0,4913	NA	0,4924

NE = nicht berechenbar
NA = nicht relevant, da die Subgruppenkategorien in der Studie nicht vorliegt
BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity)
ERM = Epiretinale Membran
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole)
VMT = Vitreomakuläre Traktion
IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment)
ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane)
CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$).

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	p Interaktion
Schwerwiegende UE, Monat 6; Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline									
TG-MV-014	normal	0/33 (0)	3/16 (18.75)	0,06 [0,00; 1,19]	0,07 [0,00; 1,31]	14,00 [0,77; 255,82]	0,19 [-0,00; 0,38]	0,0111	0,0066
	abnormal	32/113 (28.32)	10/58 (17.24)	1,90 [0,86; 4,20]	1,64 [0,87; 3,10]	0,61 [0,32; 1,15]	-0,11 [-0,24; 0,02]	0,1122	
Schwerwiegende UE, Monat 6; BCVA bei Baseline, Gruppierung 1									
TG-MV-006	<35	0/1 (0)	0/0 (NA)	0,33 [0,00; 52,56]	0,50 [0,02; 11,09]	2,00 [0,09; 44,35]	NA [NA; NA]	NA	0,0096
	35-60	22/73 (30.14)	3/35 (8.57)	4,60 [1,27; 16,63]	3,52 [1,13; 10,96]	0,28 [0,09; 0,89]	-0,22 [-0,36; -0,08]	0,0133	
	>60	10/145 (6.9)	10/72 (13.89)	0,46 [0,18; 1,16]	0,50 [0,22; 1,14]	2,01 [0,88; 4,62]	0,07 [-0,02; 0,16]	0,0944	
Schwerwiegende UE, Monat 6; BCVA bei Baseline, Gruppierung 3									
TG-MV-006	≤65	23/104 (22.12)	5/50 (10)	2,56 [0,91; 7,18]	2,21 [0,89; 5,47]	0,45 [0,18; 1,12]	-0,12 [-0,24; -0,01]	0,0689	0,0299
	>65	9/115 (7.83)	8/57 (14.04)	0,52 [0,19; 1,43]	0,56 [0,23; 1,37]	1,79 [0,73; 4,40]	0,06 [-0,04; 0,16]	0,2003	
Schwerwiegende UE, Monat 6; BCVA bei Baseline, Gruppierung 4									
TG-MV-006	<65	23/98 (23.47)	5/45 (11.11)	2,45 [0,87; 6,94]	2,11 [0,86; 5,20]	0,47 [0,19; 1,16]	-0,12 [-0,25; 0,00]	0,0848	0,0464
	65-75	9/90 (10)	6/44 (13.64)	0,70 [0,23; 2,12]	0,73 [0,28; 1,93]	1,36 [0,52; 3,59]	0,04 [-0,08; 0,16]	0,5322	
	>75	0/31 (0)	2/18 (11.11)	0,10 [0,00; 2,31]	0,12 [0,01; 2,34]	8,42 [0,43; 166,26]	0,11 [-0,03; 0,26]	0,0607	
Schwerwiegende UE, Monat 6; BCVA bei Baseline, Gruppierung 5									
TG-MV-006	normal (≥ 58)	15/161 (9.32)	12/79 (15.19)	0,57 [0,25; 1,29]	0,61 [0,30; 1,25]	1,63 [0,80; 3,32]	0,06 [-0,03; 0,15]	0,1769	0,0011
	niedrig (<58)	17/58 (29.31)	1/28 (3.57)	11,20 [1,41; 89,12]	8,21 [1,15; 58,60]	0,12 [0,02; 0,87]	-0,26 [-0,39; -0,12]	0,0063	
Schwerwiegende UE, Monat 6; FTMH bei Baseline									

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	p Interaktion
TG-MV-014	Nein	12/96 (12.5)	9/48 (18.75)	0,62 [0,24; 1,59]	0,67 [0,30; 1,47]	1,50 [0,68; 3,31]	0,06 [-0,07; 0,19]	0,3182	0,0246
	Ja	20/50 (40)	4/26 (15.38)	3,67 [1,10; 12,25]	2,60 [0,99; 6,81]	0,38 [0,15; 1,01]	-0,25 [-0,44; -0,05]	0,0296	
Schwerwiegende UE, Monat 6; FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1									
TG-MV-014	≤250	22/119 (18.49)	13/59 (22.03)	0,80 [0,37; 1,73]	0,84 [0,46; 1,54]	1,19 [0,65; 2,19]	0,04 [-0,09; 0,16]	0,5763	0,0419
	>250-400	6/17 (35.29)	0/11 (0)	13,00 [0,65; 258,60]	8,67 [0,54; 140,00]	0,12 [0,01; 1,86]	-0,35 [-0,58; -0,13]	0,0290	
	>400	4/10 (40)	0/4 (0)	6,23 [0,26; 146,76]	4,09 [0,27; 62,34]	0,24 [0,02; 3,72]	-0,40 [-0,70; -0,10]	0,1492	
Schwerwiegende UE, Monat 6; FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2									
TG-MV-014	≤250	22/119 (18.49)	13/59 (22.03)	0,80 [0,37; 1,73]	0,84 [0,46; 1,54]	1,19 [0,65; 2,19]	0,04 [-0,09; 0,16]	0,5763	0,0058
	>250	10/27 (37.04)	0/15 (0)	18,60 [1,00; 344,26]	12,00 [0,75; 191,45]	0,08 [0,01; 1,33]	-0,37 [-0,55; -0,19]	0,0076	
Schwerwiegende UE, Monat 6; FTMH Weite bei RPE bei Baseline									
TG-MV-006	≤600	7/30 (23.33)	8/19 (42.11)	0,42 [0,12; 1,45]	0,55 [0,24; 1,28]	1,80 [0,78; 4,16]	0,19 [-0,08; 0,46]	0,1692	0,0104
	>600	10/26 (38.46)	1/13 (7.69)	7,50 [0,84; 66,86]	5,00 [0,72; 34,96]	0,20 [0,03; 1,40]	-0,31 [-0,54; -0,07]	0,0469	
Schwerwiegende UE, Monat 6; Linsenstatus bei Baseline									
J-12-075	Phak (natürliche Linse)	20/104 (19.23)	1/46 (2.17)	10,71 [1,39; 82,46]	8,85 [1,22; 63,95]	0,11 [0,02; 0,82]	-0,17 [-0,26; -0,08]	0,0057	0,0484
	Pseudophak (Kunstlinse)	3/11 (27.27)	3/11 (27.27)	1,00 [0,15; 6,53]	1,00 [0,26; 3,91]	1,00 [0,26; 3,91]	0,00 [-0,37; 0,37]	1,0000	
<p>n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran</p>									

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	p Interaktion
FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score									
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.									

Meta-Analyse

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten) – Meta-Analyse

Subgruppe	Meta-Analyse p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,3686
Alter, Gruppierung 2	0,4191
Amsler grid bei Baseline	0,4461
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	NA
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,0700
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,1523
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,8416
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,9394
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,5606
ELM Status bei Baseline	0,6829
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,6140
ERM Status bei VMT bei Baseline	0,7694
Erwartete Notwendigkeit einer Vitrektomie	0,8987
Ethnische Herkunft	0,6218
FTMH bei Baseline	0,2719
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,1053
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,0120
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,0762
Geschlecht	0,1801
IS-OS Status bei Baseline	0,8743
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	NA
Linsenstatus bei Baseline	0,3093
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,9383
Diabetes bei Baseline	0,5218
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,9629
VMT Durchmesser bei Baseline	0,5937
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

In den Meta-Analysen der fünf Studien mit Daten zum Zeitpunkt 6 Monate ergibt sich für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 2: $\leq 250 \mu\text{m}$ vs. $> 250 \mu\text{m}$

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

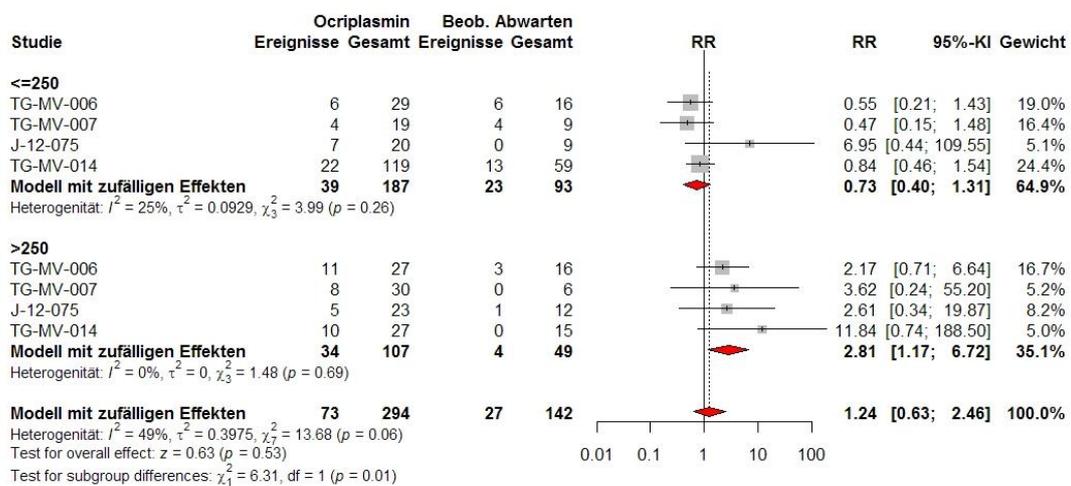


Abbildung 155: Meta-Analyse für „Schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 2, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriclasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Relative Risiken, Modell mit zufälligen Effekten

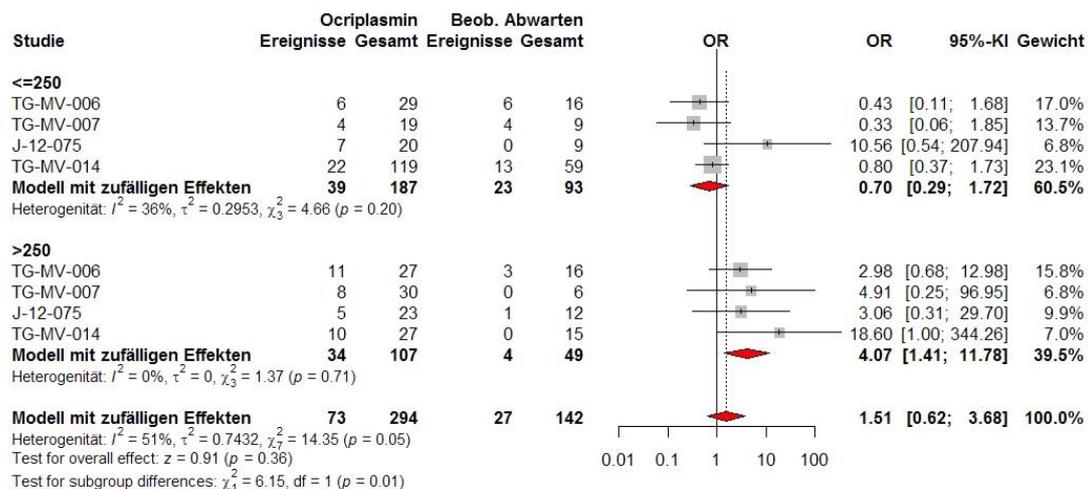


Abbildung 156: Meta-Analyse für „Schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 6 Monate, Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 2, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten): Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten

Gemäß den Meta-Analysen sind die Effektschätzer für die Subgruppen nach FTMH-Weite bei Baseline, Gruppierung 2, nicht gleichgerichtet. Dies gilt sowohl für die Relativen Risiken als auch für die Odds Ratios. Für die Subgruppe der Patienten mit einem durchgreifenden Makulaloch (FTMH) von höchstens 250 µm ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR = 0,73; 95%-KI: [0,40; 1,31]; OR = 0,70; 95%-KI: [0,29; 1,72]), für die Subgruppe der Patienten mit einem durchgreifenden Makulaloch über 250 µm hingegen ein signifikanter Nachteil zuungunsten von Ocriplasmin mit einer RR von 2,81 (95%-KI: [1,17; 6,72]) und einer OR von 4,07 (95%-KI: [1,41; 11,78]). Die Heterogenität ist aber nicht unbedeutend (für die Analyse bezüglich RR: $I^2 = 49\%$, $p = 0,06$; für die Analyse bezüglich OR: $I^2 = 51\%$, $p = 0,05$). Diese Subgruppenanalyse ist damit mit statistischer Unschärfe behaftet, sodass für die Darstellung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation herangezogen wird.

4.3.1.3.2.5.4 Schwerwiegende UE, Zeitpunkt 24 Monate

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 24 Monate aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Alter, Gruppierung 1	0,0306
Alter, Gruppierung 2	0,0011
Amsler Grid Gesamtauswertung bei Baseline	0,1153
BCVA bei Baseline, Gruppierung 1	0,9293
BCVA bei Baseline, Gruppierung 2	0,7199
BCVA bei Baseline, Gruppierung 3	0,8525
BCVA bei Baseline, Gruppierung 4	0,8546
BCVA bei Baseline, Gruppierung 5	0,8289
CRT bei Baseline	0,9681
CSS bei Baseline	0,0172
Diabetes bei Baseline	0,3892
ELM Status bei Baseline	0,2762
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 1	0,4716
ERM Status bei Baseline, Gruppierung 2	0,6815
ERM Status und VMT Umfang bei Baseline	0,4822
Ethnische Herkunft	0,0291
FTMH bei Baseline	0,1777
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 1	0,4605
FTMH Weite bei Baseline, Gruppierung 2	0,2146
FTMH Weite bei RPE bei Baseline	0,8206
Geschlecht	0,9976
IS/OS Band im zentralen 1mm Kubus bei Baseline	0,5831

Subgruppe	TG-MV-014 p-Wert
Linsenstatus bei Baseline	0,0051
Roth 28 Hue-Colour Vision bei Baseline	0,4106
Subretinale Flüssigkeit bei Baseline	0,5506
VMT Durchmesser bei Baseline	0,6438
NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score	

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergibt sich für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ bei den folgenden Subgruppen ein Beleg für Interaktion ($p < 0,05$):

- Nach Alter, Gruppierung 1: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre
- Nach Alter, Gruppierung 2: < 65 Jahre vs. $65-75$ Jahre vs. > 75 Jahre
- Nach ethnischer Herkunft: Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier
- Nach Linsenstatus bei Baseline: phak (natürliche Linse) vs. pseudophak (künstliche Linse)
- Nach CSS (Pelli-Robson-Kontrastsensitivitäts-Score) bei Baseline: $CSS \geq 1,5$ logarithmische Einheiten vs. $CSS < 1,5$ logarithmische Einheiten

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zum Zeitpunkt 24 Monate, aus Studie TG-MV-014 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten)

		Ocriplasmin	Beobachtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	p Interaktion
Schwerwiegende UE, Monat 24; Alter, Gruppierung 1									
TG-MV-014	< 65	20/50 (40)	5/23 (21.74)	2,40 [0,77; 7,51]	1,84 [0,79; 4,29]	0,54 [0,23; 1,27]	-0,18 [-0,40; 0,03]	0,1293	0,0306
	≥ 65	29/96 (30.21)	22/51 (43.14)	0,57 [0,28; 1,15]	0,70 [0,45; 1,09]	1,43 [0,92; 2,21]	0,13 [-0,03; 0,29]	0,1182	
Schwerwiegende UE, Monat 24; Alter, Gruppierung 2									
TG-	< 65	20/50	5/23	2,40	1,84	0,54	-0,18	0,1293	0,0011

		Ocri- plasmin	Beob- achtendes Abwarten	Ocriplasmin vs. Beobachtendes Abwarten					
Studie	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RRR [95% KI]	RD [95% KI]	p	P Interaktion
MV-014		(40)	(21.74)	[0,77; 7,51]	[0,79; 4,29]	[0,23; 1,27]	[-0,40; 0,03]		
	65-75	20/52 (38.46)	9/30 (30)	1,46 [0,56; 3,81]	1,28 [0,67; 2,45]	0,78 [0,41; 1,49]	-0,08 [-0,30; 0,13]	0,4430	
	>75	9/44 (20.45)	13/21 (61.9)	0,16 [0,05; 0,50]	0,33 [0,17; 0,65]	3,03 [1,54; 5,93]	0,41 [0,18; 0,65]	0,0010	
Schwerwiegende UE, Monat 24; Ethnische Herkunft									
TG- MV- 014	Kaukasier	44/132 (33.33)	27/65 (41.54)	0,70 [0,38; 1,30]	0,80 [0,55; 1,17]	1,25 [0,86; 1,81]	0,08 [-0,06; 0,23]	0,2606	0,0291
	Nicht- Kaukasier	5/14 (35.71)	0/9 (0)	11,00 [0,53; 228,02]	7,33 [0,45; 118,48]	0,14 [0,01; 2,20]	-0,36 [-0,61; -0,11]	0,0475	
Schwerwiegende UE, Monat 24; Linsenstatus bei Baseline									
TG- MV- 014	Phak (natürliche Linse)	37/106 (34.91)	13/52 (25)	1,61 [0,76; 3,39]	1,40 [0,82; 2,39]	0,72 [0,42; 1,23]	-0,10 [-0,25; 0,05]	0,2098	0,0051
	Pseudophak (Kunstlinse)	12/40 (30)	14/22 (63.64)	0,24 [0,08; 0,74]	0,47 [0,27; 0,83]	2,12 [1,20; 3,75]	0,34 [0,09; 0,58]	0,0109	
Schwerwiegende UE, Monat 24; CSS bei Baseline									
TG- MV- 014	<1.5	16/54 (29.63)	17/33 (51.52)	0,40 [0,16; 0,97]	0,58 [0,34; 0,97]	1,74 [1,03; 2,95]	0,22 [0,01; 0,43]	0,0424	0,0172
	≥1.5	33/92 (35.87)	10/41 (24.39)	1,73 [0,76; 3,98]	1,47 [0,80; 2,69]	0,68 [0,37; 1,24]	-0,11 [-0,28; 0,05]	0,1929	
n = Anzahl Patienten mit Event N = Anzahl Patienten gesamt KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk) RD = Risiko-Differenz p = p-Wert für den Behandlungseffekt, gemischtes Modell ohne Strata p Interaktion = p-Wert für die Interaktion Behandlung*Subgruppe, gemischtes Modell ohne Strata NA = nicht berechenbar BCVA = Bestkorrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity) ERM = Epiretinale Membran FTMH = Durchgreifendes Makulaloch (full-thickness macular hole) VMT = Vitreomakuläre Traktion IS-OS = Inneres Segment/Äußeres Segment (inner segment/outer segment) ELM = Äußere Grenzmembran (external limiting membrane) CSS = Pelli-Robson Contrast Sensitivity Score									
Fehlende Werte wurden durch die LOCF (Last observation carried forward)-Methode ersetzt.									

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ ergeben sich in der Subgruppenanalyse nach Alter, Gruppierung 1 weder für die jüngeren (< 65 Jahre) noch die älteren (\geq 65 Jahre) Patienten signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Subgruppe der Patienten unter 65 Jahre betrug das Relative Risiko (RR) 1,84 (95%-KI: [0,79; 4,29]; $p = 0,1293$), in der Subgruppe der mindestens 65 Jahre alten Patienten 0,70 (95%-KI: [0,45; 1,09]; $p = 0,1182$).

In den Subgruppen nach Alter, Gruppierung 2, zeigt sich für die Patienten unter 65 Jahre sowie die Patienten zwischen 65 und 75 Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (< 65 Jahre: RR = 1,84; 95%-KI: [0,79; 4,29]; $p = 0,1293$; 65–75 Jahre: RR = 1,28; 95%-KI: [0,67; 2,45]; $p = 0,4430$), für die Subgruppe der über 75-jährigen Patienten zeigt sich hingegen ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin (= geringerer Schaden) mit einem RR von 0,33 (95%-KI: [0,17; 0,65]; $p = 0,0010$).

In den Subgruppen nach ethnischer Herkunft ergibt sich für keine der Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Subgruppe der Kaukasier beträgt das RR 0,80 (95%-KI: [0,55; 1,17]; $p = 0,2606$), für die Subgruppe der Nicht-Kaukasier 7,33 (95%-KI: [0,45; 118,48]; $p = 0,0475$). Die Subgruppe der Nicht-Kaukasier umfasst allerdings nur wenige Patienten und lediglich fünf Ereignisse.

Für die Subgruppen nach Linsenstatus zeigen sich für die Patienten mit natürlicher Linse (phak) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (RR = 1,40; 95%-KI: [0,82; 2,39]; $p = 0,2098$), für die Subgruppe der Patienten mit Kunstlinse (pseudophak) hingegen signifikante Vorteile zugunsten von Ocriplasmin (= geringerer Schaden, RR = 0,47; 95%-KI: [0,27; 0,83], $p = 0,0109$).

In den Subgruppen nach CSS (Pelli-Robson-Kontrastsensitivitäts-Score) zeigen sich leichte signifikante Vorteile zugunsten von Ocriplasmin (= geringerer Schaden) für die Subgruppe der Patienten mit CSS < 1,5 (RR = 0,58; 95%-KI: [0,34; 0,97]; $p = 0,0424$), aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Subgruppe der Patienten mit CSS \geq 1,5 (RR = 1,73; 95%-KI: [0,76; 3,98]; $p = 0,1929$).

In keiner der betrachteten Subgruppen zeigen sich signifikante Nachteile zuungunsten von Ocriplasmin.

4.3.1.3.2.5.5 UE, die zum Therapieabbruch führten – RCT

Für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ traten über alle Studien hinweg nur sehr wenige Ereignisse auf. Daher sind Subgruppenanalysen hier nicht sinnvoll möglich.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Hauptanalysen für Ocriplasmin im Vergleich zur zVT Beobachtendes Abwarten zusammenfassend dargestellt. In der Hauptanalyse wurden die folgenden Endpunkte betrachtet:

- Mortalität: UE, die zum Tode führten
- Morbidität: Sehschärfe – Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 2 Zeilen (ergänzend: Verbesserung der BCVA um ≥ 3 Zeilen)
- Morbidität: Vitrektomie
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: NEI-VFQ-25, Summenscore und Subskalen
- Verträglichkeit: Jegliche UE; schwerwiegende UE; UE, die zum Therapieabbruch führten; UE, die zum Tode führten (ergänzend: UE von speziellem Interesse, UE nach SOC, UE nach PT)

Für den Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung liegen Daten aus fünf RCTs vor (TG-MV-004, -006, -007, -014, J-12-075). Die Daten aus diesen Studien für den Zeitpunkt 6 Monate konnten daher mittels Meta-Analyse nach der Knapp-Hartung-Methode ausgewertet werden. In der folgenden Zusammenfassung werden die Ergebnisse der Meta-Analysen dargestellt, sowohl bezüglich des Relativen Risikos (RR) als auch der Odds Ratio (OR).

Für den Zeitpunkt 24 Monate nach Behandlung liegen Daten aus einer Studie vor (RCT TG-MV-014), sodass für diesen Zeitpunkt keine Meta-Analyse möglich ist.

4.3.1.3.3.1 Mortalität

In der Endpunktdimension Mortalität wurde indikationsbedingt kein Zusatznutzen belegt. Ziel der Therapie einer chronischen Erkrankung stellt die Behandlung der Symptome dar. Die Gesamtmortalität ist insbesondere im Hinblick auf eine Augenerkrankung nicht Gegenstand der Therapie. Etwaige Unterschiede sind dabei als rein zufällig zu betrachten. Das zeigt sich in der Operationalisierung, die in diesen Fällen üblicherweise herangezogen wird, nämlich die

Anzahl Patienten mit fatalen unerwünschten Ereignissen. Diese sind in der Endpunktdimension Verträglichkeit aufgeführt. (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5, Zusammenfassung siehe 4.3.1.3.3.5).

Subgruppenanalysen: Subgruppenanalysen sind aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen nicht sinnvoll möglich.

4.3.1.3.3.2 Morbidität: Sehschärfe

4.3.1.3.3.2.1 Zeitpunkt 6 Monate

Zum Zeitpunkt 6 Monate wurde für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) in der Meta-Analyse der fünf Studien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin ermittelt mit einem RR von 1,54 (95%-KI: [1,25; 1,90]) sowie einer OR von 1,89 (95%-KI: [1,29; 2,76]) zugunsten von Ocriplasmin.

Eine Sensitivitätsanalyse (unter Ausschluss der in Japan durchgeführten Studie J-12-075) belegt die Konsistenz der Ergebnisse.

Der signifikante Vorteil für Ocriplasmin bestätigte sich in der ergänzenden Meta-Analyse für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 3 Zeilen) mit einem RR von 1,66 (95%-KI: [1,17; 2,36]) sowie einer OR von 1,83 (95%-KI: [1,23; 2,71]).

Subgruppenanalysen: In den Subgruppenanalysen ergab sich zwar in mehreren Subgruppen ein Beleg für Interaktion, aber für keine der Subgruppen eine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens. Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens ausschließlich die Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.3.2.2 Zeitpunkt 24 Monate

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergab sich für den Endpunkt „Sehschärfe“ (Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen) in der Studie TG-MV-014 ein numerischer, aber nicht signifikanter Vorteil für Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten mit einem RRR von 0,80 (95%-KI: [0,59; 1,10], $p = 0,1141$).

Subgruppenanalysen: In den Subgruppenanalysen zeigte sich für die Subgruppen nach Alter gemäß zwei verschiedenen Gruppierungen ein Beleg für Interaktion. Dabei ergab sich für die Patienten unter 65 Jahre kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RRR = 1,15; 95%-KI: [0,84; 0,95]; $p = 0,4055$). Bei den älteren Patienten zeigen sich hingegen signifikante Vorteile zugunsten von Ocriplasmin: für alle Patienten ≥ 65 Jahre (Gruppierung 1, RRR = 0,55 (95%-KI: [0,32; 0,95]; $p = 0,0206$) sowie für die Patienten zwischen 65 und 75 Jahren (Gruppierung 2, RRR = 0,53; 95%-KI: [0,29; 0,95]; $p = 0,0175$). Für die Patienten ≥ 75 Jahre

ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RRR = 0,56; 95%-KI: [0,17; 1,79]; p = 0,3085).

4.3.1.3.3.3 Morbidität: Vitrektomie

4.3.1.3.3.3.1 Zeitpunkt 6 Monate

Zum Zeitpunkt 6 Monate wurde für den Endpunkt „Vitrektomie“ (Patienten mit Notwendigkeit einer Vitrektomie) in der Meta-Analyse der fünf Studien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin ermittelt mit einem RR von 0,75 (95%-KI: [0,64; 0,88]) sowie einer OR von 0,60 (95%-KI: [0,50; 0,73]).

Eine Sensitivitätsanalyse (unter Ausschluss der in Japan durchgeführten Studie J-12-075) belegt die Konsistenz der Ergebnisse.

Subgruppenanalysen: In den Subgruppenanalysen ergab sich zwar in mehreren Subgruppen ein Beleg für Interaktion, aber für keine der Subgruppen eine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens. Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens ausschließlich die Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.3.3.2 Zeitpunkt 24 Monate

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergab sich für den Endpunkt „Vitrektomie“ (Patienten mit Notwendigkeit einer Vitrektomie) in der Studie TG-MV-014 ein numerischer, aber nicht signifikanter Vorteil für Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten mit einem RR von 0,79 (95%-KI: [0,62; 1,00], p = 0,0796).

Subgruppenanalysen: In den Subgruppenanalysen ergab sich zwar in mehreren Subgruppen ein Beleg für Interaktion, aber für keine der Subgruppen eine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens. Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens ausschließlich die Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: NEI-VFQ-25 Summenscore und Subskalen, MCID \geq 5 Punkte

4.3.1.3.3.4.1 Zeitpunkt 6 Monate

Zum Zeitpunkt 6 Monate wurde für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (NEI-VFQ-25, Summenscore, MCID \geq 5 Punkte) in der Meta-Analyse der fünf Studien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin ermittelt mit einem RR von 1,37 (95%-KI: [1,10; 1,72]) sowie einer OR von 1,60 (95%-KI: [1,16; 2,20]).

Die Meta-Analyse der fünf Studien ergab für jede einzelne der zwölf Subskalen des NEI-VFQ-25 zum Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung (MCID \geq 5 Punkte) einen Vorteil zugunsten von Ocriplasmin. Dieser Vorteil für Ocriplasmin war für die Hälfte der Subskalen statistisch signifikant:

- NEI-VFQ-25, Subskala Fernaktivitäten: signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin (RR = 1,30; 95%-KI: [1,14; 1,48]; OR = 1,50; 95%-KI: [1,27; 1,76]).
- NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeine Gesundheit: signifikanter Vorteil für Ocriplasmin (RR = 1,35; 95%-KI: [1,01; 1,80]; OR = 1,45; 95%-KI: [1,06; 1,98])
- NEI-VFQ-25, Subskala Allgemeines Sehvermögen: signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin (RR = 1,29; 95%-KI: [1,11; 1,51]; OR = 1,44; 95%-KI: [1,27; 1,63]).
- NEI-VFQ-25, Subskala Mentale Gesundheit: signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin (RR = 1,17; 95%-KI: [1,01; 1,37]; OR = 1,34; 95%-KI: [1,03; 1,75]).
- NEI-VFQ-25, Subskala Rollenschwierigkeiten: signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin (RR = 1,24; 95%-KI: [1,14; 1,35]; OR = 1,38; 95%-KI: [1,21; 1,58]).
- NEI-VFQ-25, Subskala Soziales Funktionieren: signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin (OR = 1,37; 95%-KI: [1,04; 1,80]); der Vorteil für Ocriplasmin liegt bezüglich des RR unter der Schwelle für statistische Signifikanz (RR = 1,28; 95%-KI: [0,99; 1,65]).

Sensitivitätsanalysen (unter Ausschluss der in Japan durchgeführten Studie J-12-075) belegen insgesamt die Konsistenz der Ergebnisse. Für zwei Subskalen des NEI-VFQ-25 (Allgemeine Gesundheit und Mentale Gesundheit) waren die Punktschätzer vergleichbar mit denen der Hauptanalyse, aber die Konfidenzintervalle so breit, dass der Vorteil zugunsten von Ocriplasmin nur noch numerisch, aber nicht mehr statistisch signifikant war.

Subgruppenanalysen: In den Subgruppenanalysen ergab sich für den Summenscore des NEI-VFQ-25 kein Beleg für Interaktion mit Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens. Für die Subskalen des NEI-VFQ-25 ergab sich in mehreren Subgruppen ein Beleg für Interaktion. Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens besteht für die folgenden Subgruppen bei den jeweils genannten Subskalen des NEI-VFQ-25:

- NEI-VFQ-25, Subskala Farbsehen, Subgruppen nach FTMH bei Baseline (ja vs. nein): signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin nur für die Subgruppe der Patienten mit FTMH (RR = 2,47; 95%-KI: [1,29; 4,74]; OR = 2,65; 95%-KI: [1,36; 5,16]).
- NEI-VFQ-25, Subskala Mentale Gesundheit, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4 (< 65 vs. 65–75 vs. > 75 ETDRS-Buchstaben): signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin nur für die Subgruppe der Patienten mit einer BCVA

zwischen 65 und 75 Buchstaben (RR = 1,40; 95%-KI: [1,12; 1,76]; OR = 1,91; 95%-KI: [1,19; 3,06]).

- NEI-VFQ-25, Subskala Nahaktivitäten, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 1 (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre): signifikanter Vorteil für die Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre (RR = 1,25; 95%-KI: [1,03; 1,53]; OR = 1,48; 95%-KI: [1,08; 2,03]).
- NEI-VFQ-25, Subskala Augenschmerzen, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 4 (< 65 vs. 65–75 vs. > 75 ETDRS-Buchstaben): signifikanter Nachteil zuungunsten von Ocriplasmin für die Subgruppe der Patienten mit einer Baseline-BCVA > 75 Buchstaben (RR = 0,68; 95%-KI: [0,61; 0,75]; OR = 0,61; 95%-KI: [0,55; 0,67]), kein Unterschied zwischen Behandlungsgruppen für die anderen Subgruppen.
- NEI-VFQ-25, Subskala Soziales Funktionieren, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 1 (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre): signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin für die Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre (RR = 1,42 (95%-KI: [1,04; 1,95])).

4.3.1.3.3.4.2 Zeitpunkt 24 Monate

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergab sich für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (NEI-VFQ-25, Summenscore, MCID ≥ 5 Punkte)“ in der Studie TG-MV-014 ein statistisch signifikanter Vorteil für Ocriplasmin gegenüber beobachtendem Abwarten mit einem RRR von 0,58 (95%-KI: [0,40; 0,85], p = 0,0033). Die Vorteile für Ocriplasmin bestehen über alle Subskalen hinweg. Signifikante Vorteile zugunsten von Ocriplasmin zeigten sich in den Subskalen „Autofahren“ (RRR = 0,56; 95%-KI: [0,33; 0,97]; p = 0,0300) und „Rollen-schwierigkeiten“ (RRR = 0,67; 95%-KI: [0,46; 0,99], p = 0,0307). In den anderen 10 Subskalen waren die Vorteile für Ocriplasmin numerisch, aber nicht signifikant.

Subgruppenanalysen: In den Subgruppenanalysen ergab sich für den Summenscore des NEI-VFQ-25 kein Beleg für Interaktion. Für die Subskalen des NEI-VFQ-25 zeigte sich in mehreren Subgruppen ein Beleg für Interaktion. Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens besteht für die folgenden Subgruppen bei den jeweils genannten Subskalen des NEI-VFQ-25:

- NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen, Subgruppen nach CRT (zentraler Dicke der Netzhaut) bei Baseline (normal vs. dünn): signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin nur für die Subgruppe mit normaler CRT (RRR = 0,47; 95%-KI: [0,24; 0,92], p = 0,0145).
- NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit, Subgruppen nach Amsler-Gitter-Untersuchungsergebnis (normal vs. abnormal): signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin nur für die Subgruppe der Patienten mit normalem Amsler-Gitter-Ergebnis (RRR = 0,37; 95%-KI: [0,16; 0,88]; p = 0,0038).

- NEI-VFQ-25 Augenschmerzen, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 1 (< 35 vs. 35–60 vs. > 60 ETDRS-Buchstaben): signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin nur für die Subgruppe der Patienten mit Baseline-BCVA zwischen 35 und 60 Buchstaben (RRR = 0,22; 95%-KI: [0,05; 0,87]; p = 0,0095).
- NEI-VFQ-25 Augenschmerzen, Subgruppen nach BCVA bei Baseline, Gruppierung 3 (≤ 65 Buchstaben vs. > 65 Buchstaben): signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin nur für die Subgruppe der Patienten mit einer Baseline-BCVA von höchstens 65 Buchstaben (RRR = 0,35; 95%-KI: [0,13; 0,95]; p = 0,0219).
- NEI-VFQ-25 Augenschmerzen, Subgruppen nach durchgreifendem Makulaloch (FTMH) bei Baseline (ja vs. nein): signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin nur für die Subgruppe der Patienten, bei denen ein durchgreifendes Makulaloch vorlag (RRR = 0,14; 95%-KI: [0,02; 0,99]; p = 0,0127).
- NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren, Subgruppen nach CRT (zentraler Dicke der Netzhaut) bei Baseline (normal vs. dünn): signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin nur für die Subgruppe der Patienten mit dünner CRT (RRR = 0,26; 95%-KI: [0,08; 0,82]; p = 0,0077).
- NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren, Subgruppen nach CSS (Pelli-Robson-Kontrastsensitivitäts-Score) bei Baseline (< 1,5 vs. ≥ 1.5): signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin nur für die Subgruppe der Patienten mit CSS ≥ 1.5 (RRR = 0,26; 95%-KI: [0,08; 0,82]; p = 0,0077).
- NEI-VFQ-25 Soziales Funktionieren, Subgruppen nach ERM-Status bei Baseline (abwesend vs. vorhanden): signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin nur für die Subgruppe der Patienten ohne ERM (RRR = 0,46; 95%-KI: [0,23; 0,92]; p = 0,0179).

4.3.1.3.3.5 Verträglichkeit

4.3.1.3.3.5.1 Zeitpunkt 6 Monate

Zum Zeitpunkt 6 Monate wurde für den Endpunkt „Verträglichkeit“ in der Meta-Analyse der fünf Studien nur für „Jegliche UE“ (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt.

Jegliche UE:

Die Meta-Analyse für den Endpunkt „Jegliche UE“ (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE) ergab einen signifikanten Nachteil zuungunsten von Ocriplasmin (= größerer Schaden) mit einem RR von 1,14 (95%-KI: [1,12; 1,17]) und einer OR von 1,75 (95%-KI: [1,37; 2,23]). Hierbei sind sämtliche UE berücksichtigt, auch solche, die nicht direkt patientenrelevant sind.

Schwerwiegende UE:

Die Meta-Analyse für den Endpunkt „schwerwiegende UE“ (Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR = 1,28; 95%-KI: [0,82; 2,00]; OR = 1,35; 95%-KI: [0,79; 2,32]).

UE, die zum Therapieabbruch führten:

Die Meta-Analyse für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR = 0,67; 95%-KI: [0,31; 1,45]; OR = 0,67; 95%-KI: [0,31; 1,46]). Allerdings trat über alle Studien hinweg nur ein einziges solches Ereignis auf.

UE, die zum Tode führten:

Die Meta-Analyse für den Endpunkt „UE, die zum Tode führten“ ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR = 0,90; 95%-KI: [0,20; 4,09]; OR = 0,91 (95%-KI: [0,20; 4,20])). Somit besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Hinblick auf die Mortalität innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung. Das vereinzelte Auftreten von Todesfällen im hier betrachteten Anwendungsgebiet kann somit als zufällig erachtet werden. Dies entspricht der Erwartung bei einer auf das Auge beschränkten Erkrankung und Intervention.

Sensitivitätsanalysen (unter Ausschluss der in Japan durchgeführten Studie J-12-075) für die Endpunkte „Jegliche UE“ und „Schwerwiegende UE“ belegen insgesamt die Konsistenz der Ergebnisse.

Subgruppenanalysen: In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Jegliche UE“ und „Schwerwiegende UE“ ergab sich zwar in mehreren Subgruppen ein Beleg für Interaktion, aber für keine der Subgruppen eine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens. Daher wird für die Darstellung des Zusatznutzens ausschließlich die Gesamtpopulation herangezogen.

4.3.1.3.3.5.2 Zeitpunkt 24 Monate

Zum Zeitpunkt 24 Monate ergab sich für den Endpunkt „Verträglichkeit“ in der Studie TG-MV-014 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und damit keinen geringeren oder größeren Schaden von Ocriplasmin gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten.

Jegliche UE:

Innerhalb von 24 Monaten nach Studienbeginn trat bei fast allen Patienten mindestens ein UE auf. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR = 1,03, 95%-KI: [0,95; 1,11]; $p = 0,4515$).

Schwerwiegende UE:

Der Anteil an Patienten, bei denen innerhalb von 24 Monaten nach der Behandlung mindestens ein SUE auftrat, war mit Ocriplasmin geringer als mit beobachtendem Abwarten. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (RR = 0,92; 95%-KI: [0,75; 1,59]; $p = 0,6672$).

UE, die zum Therapieabbruch führten:

In der Studie TG-MV-014 trat innerhalb von 24 Monaten kein UE auf, das zum Therapieabbruch führte.

UE, die zum Tode führten:

Innerhalb von 24 Monaten traten in der Studie TG-MV-014 zwei UE mit Todesfolge auf. Diese ereigneten sich beide in der Gruppe mit beobachtendem Abwarten. Das relative Risiko (RR) zugunsten von Ocriplasmin betrug 0,10 (95%-KI: [0,00; 2,10], $p = 0,0465$).

Subgruppenanalysen: In den Subgruppenanalysen ergab sich für den Endpunkt „Jegliche UE“ kein Beleg für Interaktion. Für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ zeigte sich in mehreren Subgruppen ein Beleg für Interaktion. Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens besteht für die folgenden Subgruppen:

- Schwerwiegende UE, Subgruppen nach Alter, Gruppierung 2 (< 65 Jahre vs. 65–75 Jahre vs. > 75 Jahre): signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin (= geringerer Schaden) nur für die Subgruppe der Patienten über 75 Jahre (RR = 0,33, 95%-KI: [0,17; 0,65]; $p = 0,0010$).
- Schwerwiegende UE, Subgruppen nach Linsenstatus (phak vs. psuedophak): signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin (= geringerer Schaden) nur für die

Subgruppe der Patienten mit Kunstlinse (pseudophak) (RR = 0,47; 95%-KI: [0,27; 0,83], p = 0,0109).

- Schwerwiegende UE, Subgruppen nach CSS (Pelli-Robson-Kontrastsensitivitäts-Score) bei Baseline (< 1,5 vs. ≥ 1.5): signifikanter Vorteil zugunsten von Ocriplasmin (= geringerer Schaden) nur für die Subgruppe der Patienten mit CSS < 1,5 (RR = 0,58; 95%-KI: [0,34; 0,97]; p = 0,0424).

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Trifft nicht zu.

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.

Trifft nicht zu.

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 4-113: 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

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 4.3.1.3.1.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	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.

Trifft nicht zu.

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

Tabelle 4-115: 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-F. 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-F.

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	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.

Trifft nicht zu.

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 4-117: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.1)
<Studie 1>	

Trifft nicht zu.

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 der üblichen 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.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Trifft nicht zu.

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Trifft nicht zu.

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-F. 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-F.

Tabelle 4-118: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Trifft nicht zu.

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 4-119: 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-F. 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-F.

Tabelle 4-120: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Trifft nicht zu.

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Trifft nicht zu.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

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.

Trifft nicht zu.

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 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte 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.

Trifft nicht zu.

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. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.**

Trifft nicht zu.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Trifft nicht zu.

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.

Patienten mit leichter Symptomatik - zVT beobachtendes Abwarten

Der Nachweis des Nutzens und des Zusatznutzens von Ocriplasmin erfolgt im Rahmen eines direkten Vergleichs von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "beobachtendes Abwarten", basierend auf den Ergebnissen der Studien TG-MV-004, TG-MV-006, TG-MV-007, TG-MV-014 und J-12-075. Hierbei wurden die Patienten in der Studie TG-MV-014 zwei Jahre nachverfolgt, in den übrigen Studien 6 Monate.

Die Studien entsprechen nach der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2015).

Alle fünf Studien waren randomisiert, kontrolliert und doppelblind. Die Randomisierungssequenz wurde in allen fünf Studien adäquat erzeugt, jeweils zentralisiert, durch ein IVRS oder computergestützt (Studie J-12-075). Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war somit in allen fünf Studien gewährleistet. Nur im Notfall konnte die Verblindung vom behandelnden Arzt in einem vorab fest definierten und kontrollierten Prozess aufgehoben werden.

In allen fünf Studien wurden sämtliche Maßnahmen ergriffen, um das Verzerrungspotential niedrig zu halten: Das Studiendesign war doppelblind, und die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte durch ein unabhängiges, verblindetes, zentrales Reading Center. Die Patienten und Endpunkterheber waren für die gesamte Studiendauer verblindet.

Zur Gewährleistung der Verblindung und der regulatorischen Ergebnissicherheit musste in der Kontrollgruppe („beobachtendes Abwarten“) eine einmalige Behandlung durchgeführt werden. Diese wurde entweder in Form einer Scheininjektion (TG-MV-004, TG-MV-014, J-12-075) oder als Placeboinjektion (TG-MV-006, -007) vorgenommen. Bei der Durchführung einer Scheininjektion kann der Behandler nicht verblindet sein. Weil der Behandler aber nicht Endpunkterheber war, wurde das doppelblinde Prinzip der Studien insgesamt nicht verletzt. In den Studien TG-MV-006 und -007 wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden eine Injektion mit Placebo (Trägerflüssigkeit, d. h. Kochsalzlösung) durch einen verblindeten Behandler vorgenommen. In diesen Studien war somit durchgängig eine doppelte Verblindung gewährleistet. In der ersten Nutzenbewertung von Ocriplasmin wurde wegen der Placeboinjektion vom G-BA ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt. Ob durch die Placeboinjektion tatsächlich eine Verzerrung wahrscheinlich ist, wurde durch Tests auf Heterogenität auf Endpunktebene geprüft. Hierbei wurde untersucht, ob sich die Studien mit Scheininjektion und Placeboinjektion signifikant unterschieden. In keinem Endpunkt wurde ein Hinweis auf eine relevante Heterogenität zwischen den Studien festgestellt, so dass nicht

von einem Einfluss der Placeboinjektion auf die Ergebnisse auszugehen ist. Damit ist gezeigt, dass das Verzerrungspotenzial auch für die beiden Studien TG-MV-006 und -007 durch die Placeboinjektion nicht erhöht ist.

Es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Punkte, die das Verzerrungspotential beeinflussen würden.

Daher wird für die Studien TG-MV-004, TG-MV-014, J-12-075, TG-MV-006 und TG-MV-007 von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

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“. In den Studien TG-MV-004, TG-MV-014 und J-12-075 waren Patienten mit einem Makulaloch $> 400 \mu\text{m}$ über die Ein-/Ausschlusskriterien der Studie ausgeschlossen. Daher entspricht in diesen Studien die Studienpopulation der Zulassungspopulation. Die Ein-/Ausschlusskriterien der Studien TG-MV-006 und -007 erlaubten hingegen auch Patienten mit Makulaloch $> 400 \mu\text{m}$ die Studienteilnahme. Insgesamt wiesen 10 der 326 Patienten in der Studie TG-MV-006 und 12 der 326 Patienten in der Studie TG-MV-007 ein Makulaloch $> 400 \mu\text{m}$ auf. Diese Patienten wurden jedoch in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da sie einen vernachlässigbaren Teil der jeweiligen Gesamt-Studienpopulation ausmachen. Somit entspricht die für die Nutzenbewertung herangezogene Population hinreichend genau der Zielpopulation gemäß Zulassung.

Um der Vorgabe des G-BA Rechnung zu tragen, dass für Ocriplasmin nur bei VMT-Patienten mit leichter Symptomatik „beobachtendes Abwarten“ die zVT ist, wurde zusätzlich zur Darstellung der Effekte der Krankheitsschwere in den Subgruppenanalysen immer gesondert die Datenbasis für Patienten mit einer Ausgangs-Sehschärfe ≥ 35 ETDRS-Buchstaben dargestellt. Diese Patienten gelten nach den international gültigen Kriterien der WHO zur Sehschärfe als nicht schwer sehbeeinträchtigt. Entsprechend ist hier „beobachtendes Abwarten“ die zVT. Insgesamt lag der Anteil der Patienten mit einer Ausgangs-Sehschärfe < 35 ETDRS-Buchstaben über die fünf Studien hinweg bei 21 von 1064 Patienten (1,97 %, TG-MV-014: 3/218 (1,4 %); J-12-075: 0/172 (0 %); TG-MV-006: 1/326 (0,3 %); TG-MV-007: 15/326 (4,6 %); TG-MV-004: 2/22 (9,1 %)).

Um die Patienten weiter bezüglich des Schweregrads zu untersuchen, wurde zudem der NEI-VFQ-25 herangezogen. So ist ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Metamorphopsien und der Reduktion des NEI-VFQ-25 Summenscores beschrieben [51, 52]. Eine schwere Beeinträchtigung des Patienten wird durch den NEI-VFQ-25 Summenscore zu Baseline ≤ 60 abgebildet. Zwar existiert keine spezifische Schweregrad-Einteilung für den NEI-VFQ-25, auch nicht spezifisch für VMT. Ab einem Summenwert von ≤ 60 sind gemäß der Literatur für verschiedene Augenerkrankungen aber eine schwere Beeinträchtigung anzunehmen: bei Glaukom (Median ca 50 bei einem Auge mit Erblindung; [53]); bei Katarakt

(MW 50 bei Low Vision und MW 65,5 bei nur milder Beeinträchtigung [54]), oder bei bilateraler schwerer Beeinträchtigung (krankheitsübergreifend, MW 50 [55]). Weitere Details siehe auch Modul 3. Um sowohl die Qualität des Seheindrucks als auch die Sehschärfe zu berücksichtigen, wurden auch die Kriterien „NEI-VFQ-25 Summenwert“ und „Ausgangsschärfe“ kombiniert:

- Der Anteil der Patienten mit einem Ausgangssummscore im NEI-VFQ-25 ≤ 60 lag über die fünf Studien hinweg bei 123 von 1064 Patienten (11,6 %, TG-MV-014: 26/218 (11,9 %); J-12-075: 10/172 (5,8 %); TG-MV-006: 35/326 (10,7 %); TG-MV-007: 49/326 (15,0 %); TG-MV-004: 2/22 (9,1 %)).
- In der Abfrage der Kombination der Kriterien in einer "oder"-Verknüpfung lag eine schwere Sehstörung über die fünf Studien hinweg bei 135 von 1064 Patienten (12,7 %, TG-MV-014: 29/218 (13,3 %); J-12-075: 10/172 (5,8 %); TG-MV-006: 36/326 (11,0 %); TG-MV-007: 56/326 (17,2 %); TG-MV-004: 4/22 (18,2 %)).

Damit lag der Anteil der Patienten mit einer schweren Sehstörung zu Baseline in allen Szenarien bei unter 20 % in allen Studien einzeln als auch in der Gesamtheit der fünf Studien, so dass die Gesamtpopulationen der fünf Studien für die Herleitung des Zusatznutzens für die Patientengruppe mit „leichter Symptomatik“ verwendet werden konnten.

Die Anwendbarkeit der RCTs mit Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten für die Patientengruppe mit „leichter Symptomatik“ ergibt sich auch daraus, dass Patienten, die jedenfalls eine Therapie mittels pars-plana Vitrektomie benötigen (zVT in der Gruppe mit „schwerer Symptomatik“) nicht in diese Studien mit Ocriplasmin oder beobachtendem Abwarten hätten eingeschlossen werden können.

Anhand der im Dossier beschriebenen bibliografischen Literaturrecherche, der Recherche in Studienregistern sowie einer Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurde gewährleistet, dass jedwede adäquate Evidenz in die Beurteilung eines Zusatznutzens einfließt und sichergestellt ist, dass keine Daten aus abgebrochenen Studien vorliegen, die einen Einfluss auf die Evidenz haben könnten.

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des beobachtenden Abwartens bei erwachsenen Patienten mit VMT (Patientenpopulation), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, für Patienten mit leichter Symptomatik wird basierend auf den im Dossier vorgelegten Daten aus Studien mit überwiegend hoher Evidenzgüte und den dargestellten Meta-Analysen bezüglich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines Belegs beansprucht.

Patienten mit schwerer Symptomatik - zVT Vitrektomie

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Vitrektomie bei erwachsenen Patienten mit VMT (Patientenpopulation), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, für Patienten mit schwerer Symptomatik konnten keine Daten identifiziert werden, so dass hier ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. 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.

Zusatznutzenableitung für Ocriplasmin

Patienten mit leichter Symptomatik - zVT beobachtendes Abwarten

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte „Mortalität“, „Morbidität“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“.

Bezüglich der Morbidität werden mit Referenz auf den ersten Beschluss des G-BA zu Ocriplasmin in dieser Indikation die Endpunkte „Sehschärfe“ und „Vitrektomie“ herangezogen, die vom G-BA dort als patientenrelevant dokumentiert wurden [2, 4].

Tabelle 4-122: Ausmaß des Zusatznutzens von Ocriplasmin vs. beobachtendes Abwarten auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisraten Ocriplasmin vs. zVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
Gesamtüberleben	Ziel der Therapie einer chronischen Erkrankung stellt die Behandlung der Symptome dar. Die Gesamtmortalität ist insbesondere im Hinblick auf eine Augenerkrankung nicht Gegenstand der Therapie. Etwaige Unterschiede sind rein zufällig.	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Sehschärfe anhand Verbesserung der BCVA	<p>Verbesserung ≥ 2 Zeilen (10 Buchstaben) Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,54 [1,25; 1,90] RRR = 0,65 [0,53; 0,80] Ergebnissicherheit: Beleg</p> <p>Ergänzende Analysen^a:</p> <p>Verbesserung ≥ 3 Zeilen (15 Buchstaben): Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,66 [1,17; 2,36] RRR = 0,60 [0,42; 0,85] Ergebnissicherheit: Beleg</p> <p>Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,24 [0,91; 1,71] RRR = 0,80 [0,59; 1,10] 51 % vs. 40 %</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Vitrektomie anhand Anteil Patienten mit Vitrektomie	<p>Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 0,75 [0,64; 0,88] Ergebnissicherheit: Beleg</p> <p>Ergänzende Analysen^a:</p> <p>Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 0,79 [0,62; 1,00]</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisraten Ocriclasmin vs. zVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
	33 % vs. 44 %	
Lebensqualität		
NEI-VFQ-25 - Summenscore	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte RR = 1,37 [1,10; 1,72] RRR = 0,73 [0,58; 0,91] Ergebnissicherheit: Beleg Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,72 [1,17; 2,51] RRR = 0,58 [0,40; 0,85] 51 % vs. 30 %	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
NEI-VFQ-25 - Fernaktivitäten Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,30 [1,14; 1,48] RRR = 0,77 [0,68; 0,88] Ergebnissicherheit: Beleg Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,15 [0,83; 1,58] 48 % vs. 41 %	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
NEI-VFQ-25 - Allgemeine Gesundheit Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,35 [1,01; 1,80] RRR = 0,74 [0,56; 0,99] Ergebnissicherheit: Beleg Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,26 [0,64; 2,47] 17 % vs. 14 %	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
NEI-VFQ-25 - Allgemeines Sehvermögen Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,29 [1,11; 1,51] RRR = 0,78 [0,66; 0,90] Ergebnissicherheit: Beleg	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisraten Ocriplasmin vs. zVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
	Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,30 [0,91; 1,84] 46 % vs. 36 %	
NEI-VFQ-25 - Mentale Gesundheit Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,17 [1,01; 1,37] RRR = 0,85 [0,73; 0,99] Ergebnissicherheit: Beleg Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,14 [0,88; 1,47] 59 % vs. 52 %	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
NEI-VFQ-25 - Nahaktivitäten Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte Interaktion für Alter in der Meta- Analyse (Gruppierung 1, $p < 0,01$)	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) < 65 Jahre RR = 0,97 [0,80; 1,16] ≥ 65 Jahre RR = 1,25 [1,03; 1,32] RRR = 0,87 [0,76; 0,97] Ergebnissicherheit: Beleg Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) < 65 Jahre RR = 0,92 [0,57; 1,50] 48 % vs. 52 % ≥ 65 Jahre RR = 1,32 [0,82; 2,10] 42 % vs. 32 %	< 65 Jahre Zusatznutzen nicht belegt ≥ 65 Jahre Zusatznutzen mit Ausmaß gering
NEI-VFQ-25 - Augenschmerzen Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte Interaktion für Alter in der Meta- Analyse (Gruppierung 2, $p = 0,03$)	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) < 65 Jahre RR = 1,28 [0,57; 2,87] 65 bis 75 Jahre RR = 1,19 [0,60; 2,37] > 75 Jahre	< 65 Jahre Zusatznutzen nicht belegt 65 bis 75 Jahre Zusatznutzen nicht belegt > 75 Jahre Größerer Schaden mit Ausmaß

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisraten Ocriplasmin vs. zVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
	RR = 0,72 [0,60; 0,87] Ergebnissicherheit: Beleg Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) < 65 Jahre RR = 1,61 [0,75; 3,45] 42 % vs. 26 % 65 bis 75 Jahre RR = 1,71 [0,61; 4,81] 24 % vs. 14 % > 75 Jahre RR = 3,34 [0,83; 13,38] 32 % vs. 10 %	nicht-quantifizierbar
NEI-VFQ-25 - Rollenschwierigkeiten Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,24 [1,14; 1,35] RRR = 0,81 [0,74; 0,88] Ergebnissicherheit: Beleg Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,48 [1,01; 2,17] RRR = 0,68 [0,46; 0,99] 47 % vs. 32 %	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
NEI-VFQ-25 Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte	Farbsehen Abhängigkeit von anderen Autofahren Peripheres Sehen Soziale Funktion	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
Jegliches UE	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,14 [1,12; 1,17] Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 1,03 [0,95; 1,11]	Ergänzend dargestellt

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisraten Ocriplasmin vs. zVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
	95 % vs. 92 %	
SUE	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 1,28 [0,82; 2,00] Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 0,92 [0,63; 1,34] 34 % vs. 36 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE, die zum Therapieabbruch führten	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 0,67 [0,31; 1,45] Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 0,51 [0,01; 25,46] 0 % vs. 0 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE, die zum Tode führten („Mortalität“)	Meta-Analyse (6 Monate, 5 Studien) RR = 0,90 [0,20; 4,09] Ergänzende Analysen ^a : Studie TG-MV-014 (24 Monate) RR = 0,10 [0,00; 2,10] 0 % vs. 0 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
<p>KI: Konfidenzintervall; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); NEI VFQ-25 = National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire; RR = Relatives Risiko; RRR = Reverses Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>(a) Die ergänzenden Analysen wurden durchgeführt, um die Konsistenz der Ergebnisse zu dokumentieren. Da zu Monat 24 nur eine Studie vorlag, wird aufgrund der geringeren Power im Vergleich zur Meta-Analyse die Gleichrichtung und die Effektstärke im Punktschätzer berücksichtigt.</p>		

In der Endpunktdimension „Mortalität“ wurde indikationsbedingt kein Zusatznutzen belegt. Ziel der Therapie einer chronischen Erkrankung stellt die Behandlung der Symptome dar. Die Gesamtmortalität ist insbesondere im Hinblick auf eine Augenerkrankung nicht Gegenstand der Therapie. Etwaige Unterschiede sind dabei als rein zufällig zu betrachten. Das zeigt sich in der Operationalisierung, die in diesen Fällen üblicherweise herangezogen wird, nämlich die Anzahl Patienten mit fatalen unerwünschten Ereignissen. Diese sind in der

Endpunktdimension „Verträglichkeit“ aufgeführt. Daher gilt ein Zusatznutzen in der Endpunktdimension „Mortalität“ als nicht belegt.

In der Endpunktdimension „Morbidität“ wurden zwei Endpunkte untersucht, die beide in der ersten Nutzenbewertung [4] vom G-BA als patientenrelevant klassifiziert wurden. In der Sehschärfe, gemessen als Verbesserung der BCVA um ≥ 2 Zeilen, zeigte sich ein RRR von 0,65 (95 % KI [0,53; 0,80]) in der Meta-Analyse der fünf eingeschlossenen Studien zu Monat 6 und damit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen wird bestätigt durch die ergänzenden Meta-Analyse der Verbesserung der BCVA um ≥ 3 Zeilen und der Analyse der Verbesserung um mindestens 2 Zeilen in der Studie TG-MV-014 mit Langzeitdaten bis Monat 24.

Die Vitrektomie wurde als Anteil der Patienten mit erfolgter Vitrektomie in der Studie untersucht. Hier zeigt sich in der Meta-Analyse zu Monat 6 ebenfalls ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen mit einem RR von 0,75 (95 % KI [0,64; 0,88]). Dieses Ergebnis wird ebenso untermauert durch das Ergebnis zu Monat 24 in der Studie TG-MV-014.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des NEI-VFQ-25 operationalisiert. Im Summenscore zeigt sich in der Meta-Analyse zu Monat 6 ein Beleg für einen Zusatznutzen durch Ocriplasmin im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. In der Responderanalyse der Verbesserung um mindestens 5 Punkte zeigt sich ein RRR von 0,73 (95 % KI [0,58; 0,91]). In den Domänen Allgemeine Gesundheit (RRR = 0,74; 95 % KI [0,56; 0,99]) und mentale Gesundheit (RRR = 0,85; 95% KI [0,73; 0,99]) zeigen sich ebenfalls Belege für einen geringen Zusatznutzen. In den Domänen „Fernaktivitäten“ mit einem RRR von 0,77 (95 % KI [0,68; 0,88]), „Allgemeines Sehvermögen“ (RRR = 0,78; 95 % KI [0,66; 0,90]) und „Rollenschwierigkeiten“ (RRR = 0,81; 95 % KI [0,74; 0,88]) ergeben sich Belege für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber dem beobachtenden Abwarten. In den übrigen Dimensionen zeigen sich numerische, aber keine signifikanten Vorteile für Ocriplasmin. Die Ergebnisse werden unterstützt durch die Langzeitbeobachtungen zu Monat 24 in der Studie TG-MV-014. In den Subgruppen finden sich für die Altersgruppen signifikante Interaktionen für die Domänen „Nahaktivitäten“ und „Augenschmerzen“. In der Domäne „Nahaktivitäten“ zeigt sich ein geringer Zusatznutzen bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (RRR = 0,87 (95 % KI [0,76; 0,97])). Dieser Effekt bestätigt sich in den Langzeitdaten der OASIS mit gleichgerichteten Effekten. Bei Patienten im Alter unter 65 Jahren wurde kein Zusatznutzen belegt. In der Domäne „Augenschmerzen“ zeigt sich ein signifikanter Nachteil für Patienten im Alter von > 75 Jahren in der Meta-Analyse (RR = 0,72 (95 % KI [0,60; 0,87])). In der Langzeitbeobachtung der OASIS Studie zu Monat 24 kehrt sich der Effekt um (RR = 3,34 (95 % KI [0,83; 13,38])). Damit ist der größere Schaden in dieser Domäne für die Patienten im Alter von > 75 Jahren nicht quantifizierbar.

In der Endpunktdimension „Verträglichkeit“ wurde die Kategorie „Jegliches UE“ deskriptiv dargestellt aber nicht für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet, da hier auch Ereignisse enthalten sind, die nicht als patientenrelevant gelten. In den Kategorien „Schwerwiegende UE“ und „UE, die zum Therapieabbruch führten“, zeigten sich keine geringeren oder größeren Schäden von Ocriplasmin gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“.

In den – ergänzend untersuchten – einzelnen unerwünschten Ereignissen nach Preferred Term (PT) und System Organ Class (SOC) zeigten sich signifikante Vor- und Nachteile. Die für die Patienten relevanten unerwünschten Ereignisse bezüglich des Sehens sind durch die Domänen im NEI-VFQ-25 bereits abgedeckt. Insbesondere für die Augen relevante UE wie Photopsie und Photophobie zeigten sich in den Studien als transiente Ereignisse. Vorteile zeigten sich zum Beispiel in den SOCs Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths als auch Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und sind als Zufallsbefunde zu sehen. Das UE von speziellem Interesse für das Studienauge "erhöhte VMT" und das UE „Katarakt“ stehen in direktem Zusammenhang mit dem primären Endpunkt der Studie, so dass der signifikante Vorteil zu Gunsten von Ocriplasmin als Folge der Wirksamkeit zu sehen ist. Da in der Lebensqualität insgesamt nur Vorteile und keine Nachteile für Ocriplasmin für die Gesamtpopulation gefunden wurden, wird insgesamt der Zusatznutzen über die Endpunkte „Morbität“ (Sehschärfe und Vitrektomie), „Lebensqualität“ (NEI-VFQ-25) und die Hauptkategorien der Verträglichkeit („SUE“, „UE, die zum Studienabbruch führten“, und „fatale UE“) hergeleitet.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen der Meta-Analysen zu Monat 6 und der Studie TG-MV-014 zu Monat 24 zeigten insgesamt konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen. Es zeigten sich diverse signifikante Interaktionen, die aber zum größten Teil kein eindeutiges Bild ergaben und als Zufallsbefund klassifiziert wurden. Einzige Ausnahme bildet die Abfrage der Nahaktivitäten und Augenschmerzen im NEI-VFQ-25. Hier wurden für die Altersgruppen Belege für Interaktionen identifiziert und als relevant eingeschätzt. Deshalb beruht die Ableitung des Zusatznutzens von Ocriplasmin im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten für diese beiden Endpunkte auf den Subgruppen, für alle anderen berücksichtigten Endpunkte auf den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Patienten mit schwerer Symptomatik - zVT Vitrektomie

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Vitrektomie bei erwachsenen Patienten mit VMT (Patientenpopulation), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, für Patienten mit schwerer Symptomatik konnten keine Daten identifiziert werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patienten mit leichter Symptomatik - zVT beobachtendes Abwarten

Tabelle 4-123: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Ocriplasmin vs. beobachtendem Abwarten

Zusatznutzen	Größerer Schaden
erheblich	erheblich
beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> • Sehschärfe (Beleg) • Vitrektomie (Beleg) • NEI-VFQ-25 Fernaktivitäten (Beleg) • NEI-VFQ-25 Allgemeines Sehvermögen (Beleg) • NEI-VFQ-25 Rollenschwierigkeiten (Beleg) 	beträchtlich
gering <ul style="list-style-type: none"> • NEI-VFQ-25 Summenscore (Beleg) • NEI-VFQ-25 Allgemeine Gesundheit (Beleg) • NEI-VFQ-25 Mentale Gesundheit (Beleg) • Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren: NEI-VFQ-25 Nahaktivitäten (Beleg) 	gering
nicht-quantifizierbar	nicht-quantifizierbar <ul style="list-style-type: none"> • Patienten im Alter > 75 Jahren: NEI-VFQ-25 Augenschmerzen (Beleg)
NEI-VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire	

In der Zusammenschau zeigen sich für Ocriplasmin gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ Vorteile in der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem nicht-quantifizierbaren Schaden in einer Domäne der Lebensqualität für Patienten im Alter von > 75 Jahren. Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, basierend auf den Vorteilen in beiden Morbiditätspunkten und den Vorteilen in den Domänen der Lebensqualität, die in den Meta-Analysen zu Monat 6 gezeigt wurden.

Patienten mit schwerer Symptomatik - zVT Vitrektomie

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Ocriplasmin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Vitrektomie bei erwachsenen Patienten mit VMT (Patientenpopulation), auch im Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400 Mikrometer Durchmesser, für Patienten mit schwerer Symptomatik konnten keine Daten identifiziert werden, so dass hier ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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 4-124: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit leichter Symptomatik - zVT beobachtendes Abwarten	Beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg)
Patienten mit schwerer Symptomatik - zVT Vitrektomie	Zusatznutzen nicht belegt

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.

Im vorliegenden Dossier wurden fünf RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Ocriplasmin gegenüber der zVT "beobachtendes Abwarten" ermöglichen. Daher wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte 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.

Trifft nicht zu.

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.

Trifft nicht zu.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, 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.

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

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.

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.

Im vorliegenden Dossier wurden ausschließlich patientenrelevante Endpunkte für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen.

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 Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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	[33, 34]
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	[7, 13, 15, 35-40]
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	[7, 13, 15, 36-42]
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	[43-47]
J-12-075	A randomized, sham controlled, double-masked multicenter study evaluating ocriplasmin treatment for Symptomatic Vitreomacular Adhesion Clinicaltrial.gov ID: NCT01889251	[48]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2018. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ocriplasmin [online]. 2013. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-69/2013-10-17_Geltende-Fassung_Ocriplasmin_D-066.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ocriplasmin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2013. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-320/2013-07-30_A13-20_Ocriplasmin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ocriplasmin [online]. 2013. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2536/2013-10-17_AM-RL-XII_Ocriplasmin_TrG.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-052 Ocriplasmin zur Behandlung der vitreomakulären Traktion (VMT). 2014.
6. American Academy of Ophthalmologists (AAO) Retina/Vitreous PPP Panel HCfQEC. Idiopathic Macular Hole PPP - Updated 2017 [online]. 2017. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/idiopathic-macular-hole-ppp-updated-2017>.
7. Jackson TL, Regillo CD, Girach A, Dugel PU, Group M-TS. Baseline Predictors of Vitreomacular Adhesion/Traction Resolution Following an Intravitreal Injection of Ocriplasmin. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016 Aug 1;47(8):716-23.
8. Berufsverband der Augenärzte (BVA). Leitlinie Nr. 23 Glaskörpertrübungen / Mouches volantes [online]. 2017. [Aufgerufen am 19.07.2018].
9. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD, et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Archives of ophthalmology*. 2001 Jul;119(7):1050-8.
10. Hirneiss C, Schmid-Tannwald C, Kernt M, Kampik A, Neubauer AS. The NEI VFQ-25 vision-related quality of life and prevalence of eye disease in a working population. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2010 Jan;248(1):85-92.
11. Submacular Surgery Trials Research G. Evaluation of minimum clinically meaningful changes in scores on the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) SST Report Number 19. *Ophthalmic epidemiology*. 2007 Jul-Aug;14(4):205-15.

12. Suner IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. 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*. 2009 Aug;50(8):3629-35.
13. Jackson TL, Verstraeten T, Duchateau L, Lescrauwaet B. Visual function response to ocriplasmin for the treatment of vitreomacular traction and macular hole. *Acta Ophthalmol*. 2017 Dec;95(8):e740-e5.
14. Thrombogenics. Statistical Analysis Plan TG-MV-014 2014.
15. Varma R, Haller JA, Kaiser PK. Improvement in patient-reported visual function after ocriplasmin for vitreomacular adhesion results of the microplasmin for intravitreal injection-traction release without surgical treatment (MIVI-TRUST) trials. *JAMA Ophthalmology*. 2015 01 Sep;133(9):997-1004.
16. ThromboGenics. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) Jetrea [online]. 06.2018. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002381/WC500142158.pdf.
17. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) RGRuBdAB. Aktuelle Stellungnahme zur therapeutischen intravitrealen Anwendung von Ocriplasmin (JETREA®) in der Augenheilkunde [online]. 2013. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme_Ocriplasmin..pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. 2017. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
19. Clinical trials. A Study to Compare Multiple Doses Intravitreal Microplasmin for Treatment of Patients With Vitreomacular Traction (MIVI-II) [online]. 2007. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00435539>.
20. EU Clinical Trials Register. 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 [online]. 2007. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006085-42/BE>.
21. WHO ICTRP. A Randomized, Sham-Injection Controlled, Double-Masked, Ascending-Dose, Dose-Range-Finding Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-Surgical Posterior Vitreous Detachment (PVD) Induction for Treatment of Vitreomacular Traction (VMT). [online]. 2007. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00435539>.
22. WHO ICTRP. 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 [online]. 2007. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006085-42-BE>.
23. Clinical trials. Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion. The MIVI-TRUST (TG-MV-006) Trial. [online]. 2008. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00781859>.
24. WHO ICTRP. A Randomized, Placebo Controlled, Double-masked, Multicenter Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion [online]. 2008. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00781859>.

25. Clinical trials. Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-Surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion. The MIVI-TRUST (TG-MV-007) Trial. [online]. 2008. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00798317>.
26. EU Clinical Trials Register. A randomized, placebo controlled, double-masked, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for non-surgical treatment of focal vitreomacular adhesion. [online]. 2008. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004393-40/BE>.
27. WHO ICTRP. A Randomized, Placebo Controlled, Double-masked, Multicenter Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion. [online]. 2008. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00798317>.
28. WHO ICTRP. A randomized, placebo controlled, double-masked, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for non-surgical treatment of focal vitreomacular adhesion. [online]. 2008. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004393-40-BE>.
29. Clinical trials. Ocriplasmin for Treatment for Symptomatic Vitreomacular Adhesion Including Macular Hole [online]. 2011. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01429441>.
30. WHO ICTRP. A Randomized, Sham-controlled, Double-masked, Multicenter Study Evaluating Ocriplasmin Treatment for Symptomatic Vitreomacular Adhesion Including Macular Hole [online]. 2011. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01429441>.
31. Clinical trials. A Phase III Study of A01016 in Subjects With Symptomatic Vitreomacular Adhesion [online]. 2013. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01889251>.
32. WHO ICTRP. A Phase III Study of A01016 125µg Intravitreal Injection in Subjects With Symptomatic Vitreomacular Adhesion - Comparison Study to Sham Injection [online]. 2013. [Aufgerufen am 19.07.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889251>.
33. Thrombogenics. TG-MV-004 CSR. 2011.
34. Stalmans P, Delaey C, de Smet MD, van Dijkman E, Pakola S. Intravitreal injection of microplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: results of a prospective, randomized, sham-controlled phase II trial (the MIVI-IIT trial). *Retina*. 2010 Jul-Aug;30(7):1122-7.
35. Thrombogenics. TG-MV-006 CSR. 2011.
36. Folgar FA, Toth CA, DeCroos FC, Girach A, Pakola S, Jaffe GJ. Assessment of retinal morphology with spectral and time domain OCT in the phase III trials of enzymatic vitreolysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Oct 25;53(11):7395-401.
37. Gandorfer A, Benz MS, Haller JA, Stalmans P, Pakola SJ, Girach A, et al. Association between anatomical resolution and functional outcomes in the mivi-trust studies using ocriplasmin to treat symptomatic vitreomacular adhesion/vitreomacular traction, including when associated with macular hole. *Retina*. 2015 Jun;35(6):1151-7.
38. Haller JA, Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Pakola SJ, Girach A, et al. Efficacy of intravitreal ocriplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: subgroup analyses from two randomized trials. *Ophthalmology*. 2015 Jan;122(1):117-22.
39. Kaiser PK, Kampik A, Kuppermann BD, Girach A, Rizzo S, Sergott RC. Safety profile of ocriplasmin for the pharmacologic treatment of symptomatic vitreomacular adhesion/traction. *Retina*. 2015 Jun;35(6):1111-27.

40. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S, et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med.* 2012 Aug 16;367(7):606-15.
41. Thrombogenics. TG-MV-007 CSR. 2011.
42. DeCroos FC, Toth CA, Folgar FA, Pakola S, Stinnett SS, Heydary CS, et al. Characterization of vitreoretinal interface disorders using OCT in the interventional phase 3 trials of ocriplasmin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Sep 21;53(10):6504-11.
43. Thrombogenics. TG-MV-014 CSR. 2015.
44. Birch DG, Benz MS, Miller DM, Antoszyk AN, Markoff J, Kozma P, et al. EVALUATION OF FULL-FIELD ELECTRORETINOGRAM REDUCTIONS AFTER OCRIPLASMIN TREATMENT: Results of the OASIS Trial ERG Substudy. *Retina.* 2018 Feb;38(2):364-78.
45. Dugel PU, Regillo C, Elliott D. Characterization of Anatomic and Visual Function Outcomes in Patients With Full-Thickness Macular Hole in Ocriplasmin Phase 3 Trials. *Am J Ophthalmol.* 2015 Jul;160(1):94-9 e1.
46. Dugel PU, Tolentino M, Feiner L, Kozma P, Leroy A. Results of the 2-Year Ocriplasmin for Treatment for Symptomatic Vitreomacular Adhesion Including Macular Hole (OASIS) Randomized Trial. *Ophthalmology.* 2016 Oct;123(10):2232-47.
47. Lescrauwaet B, Duchateau L, Verstraeten T, Jackson TL. Visual Function Response to Ocriplasmin for the Treatment of Vitreomacular Traction and Macular Hole: The OASIS Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Nov 1;58(13):5842-8.
48. Alcon Japan. J-12-075 CSR. 2015.
49. Ichiyama Y, Kawamura H, Fujikawa M, Sawada O, Saishin Y, Ohji M. Photoreceptor Outer Segment Length and Outer Foveal Thickness as Factors Associated with Visual Outcome after Vitrectomy for Vitreomacular Traction Syndrome. *Retina.* 2016 Sep;36(9):1707-12.
50. Shinoda K, Hirakata A, Hida T, Yamaguchi Y, Fukuda M, Maekawa S, et al. Ultrastructural and immunohistochemical findings in five patients with vitreomacular traction syndrome. *Retina.* 2000;20(3):289-93.
51. Fukuda S, Okamoto F, Yuasa M, Kunikata T, Okamoto Y, Hiraoka T, et al. Vision-related quality of life and visual function in patients undergoing vitrectomy, gas tamponade and cataract surgery for macular hole. *Br J Ophthalmol.* 2009 Dec;93(12):1595-9.
52. Okamoto F, Okamoto Y, Fukuda S, Hiraoka T, Oshika T. Vision-related quality of life and visual function after vitrectomy for various vitreoretinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Feb;51(2):744-51.
53. Peters D, Heijl A, Brenner L, Bengtsson B. Visual impairment and vision-related quality of life in the Early Manifest Glaucoma Trial after 20 years of follow-up. *Acta Ophthalmol.* 2015 Dec;93(8):745-52.
54. Zhu M, Yu J, Zhang J, Yan Q, Liu Y. Evaluating vision-related quality of life in preoperative age-related cataract patients and analyzing its influencing factors in China: a cross-sectional study. *BMC Ophthalmol.* 2015 Nov 7;15:160.
55. Chia EM, Mitchell P, Ojaimi E, Rochtchina E, Wang JJ. Assessment of vision-related quality of life in an older population subsample: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic epidemiology.* 2006 Dec;13(6):371-7.
56. o.A. Ergänzende Analysen zum Endpunkt Verträglichkeit. 2018.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. 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. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle 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. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase 1974-2018	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.07.2018	
Zeitsegment	1974 – 2018 week 29	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#1	(Retina* and disease*).af.	105748
#2	((vitreal* or vitreoretinal* or vitreomacula* or retinal* or vitreo-macula* or vitreo-retina* or retinal* or vitreomakula* or vitreo-makula* or vitreous*) and traction*).af.	3957
#3	((vitreal* or vitreoretinal* or vitreomacula* or retinal* or vitreo-macula* or vitreo-retina* or retinal* or vitreomakula* or vitreo-makula* or vitreous*) and adhesio*).af.	4296
#4	((vitreal* or vitreoretinal* or vitreomacula* or retinal* or vitreo-macula* or vitreo-retina* or retinal* or vitreomakula* or vitreo-makula* or vitreous*) and attachment*).af.	1261
#5	((vitreal* or vitreoretinal* or vitreomacula* or retinal* or vitreo-macula* or vitreo-retina* or retinal* or vitreomakula* or vitreo-makula* or vitreous*) and detachment*).af.	30613
#6	((vitreal* or vitreoretinal* or vitreomacula* or retinal* or vitreo-macula* or vitreo-retina* or retinal* or vitreomakula* or vitreo-makula* or vitreous*) and hole*).af.	5405
#7	((vitreal* or vitreoretinal* or vitreomacula* or retinal* or vitreo-macula* or vitreo-retina* or retinal* or vitreomakula* or vitreo-makula* or vitreous*) and foramen*).af.	131
#8	((vitreal* or vitreoretinal* or vitreomacula* or retinal* or vitreo-macula* or vitreo-retina* or retinal* or vitreomakula* or vitreo-makula* or vitreous*) and perforatio*).af.	800
#9	((vitreal* or vitreoretinal* or vitreomacula* or retinal* or vitreo-macula* or vitreo-retina* or retinal* or vitreomakula* or vitreo-makula* or vitreous*) and break*).af.	4145
#10	(VMT or VMA or VMMS or ERM or FTMH).af.	7726

#11	((epi-retinal* or epiretinal*) and membrane*).af.	5058
#12	(((((epi-retinal* or epiretinal*) and membrane*) or ERM) and (traction* or attachment* or detachment* or VMT or (vitreomacula* and traction*))).af.	2684
#13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	138022
#14	(Ocriplasmin* or microplasmin* or Jetrea*).af.	575
#15	#13 AND #14	398
#16	(random\$ or double-blind\$ or placebo\$).af.	1.743.094
#17	#15 AND #16	106

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.07.2018	
Zeitsegment	1946 to July 18, 2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#1	(Retina* and disease*).af.	72824
#2	((vitreal* or vitreoretinal* or vitreomacula* or retinal* or vitreomacula* or vitreo-retina* or retinal* or vitreomakula* or vitreomakula* or vitreous*) and traction*).af.	3125
#3	((vitreal* or vitreoretinal* or vitreomacula* or retinal* or vitreomacula* or vitreo-retina* or retinal* or vitreomakula* or vitreomakula* or vitreous*) and adhesio*).af.	3469
#4	((vitreal* or vitreoretinal* or vitreomacula* or retinal* or vitreomacula* or vitreo-retina* or retinal* or vitreomakula* or vitreomakula* or vitreous*) and attachment*).af.	1099
#5	((vitreal* or vitreoretinal* or vitreomacula* or retinal* or vitreomacula* or vitreo-retina* or retinal* or vitreomakula* or vitreomakula* or vitreous*) and detachment*).af.	27353
#6	((vitreal* or vitreoretinal* or vitreomacula* or retinal* or vitreomacula* or vitreo-retina* or retinal* or vitreomakula* or vitreomakula* or vitreous*) and hole*).af.	4560
#7	((vitreal* or vitreoretinal* or vitreomacula* or retinal* or vitreomacula* or vitreo-retina* or retinal* or vitreomakula* or vitreomakula* or vitreous*) and foramen*).af.	88
#8	((vitreal* or vitreoretinal* or vitreomacula* or retinal* or vitreomacula* or vitreo-retina* or retinal* or vitreomakula* or vitreomakula* or vitreous*) and perforatio*).af.	4949
#9	((vitreal* or vitreoretinal* or vitreomacula* or retinal* or vitreomacula* or vitreo-retina* or retinal* or vitreomakula* or vitreomakula* or vitreous*) and traction*).af.	3390

	makula* or vitreous*) and break*).af.	
#10	(VMT or VMA or VMTS or ERM or FTMH).af.	5620
#11	((epi-retinal* or epiretinal*) and membrane*).af.	3629
#12	(((((epi-retinal* or epiretinal*) and membrane*) or ERM) and (traction* or attachment* or detachment* or VMT or (vitreomacula* and traction*))).af.	1527
#13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	102770
#14	(Ocriplasmin* or microplasmin* or Jetrea*).af.	328
#15	#13 AND #14	228
#16	(random\$ or double-blind\$ or placebo\$).af.	1.283.241
#17	#15 AND #16	32

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	19.07.2018	
Zeitsegment	Kein Zeitfilter	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#1	MeSH descriptor: [Epiretinal Membrane] explode all trees	88
#2	MeSH descriptor: [Vitreous Detachment] explode all trees	28
#3	MeSH descriptor: [Retinal Perforations] explode all trees	179
#4	vitreomacular traction:ti,ab,kw	68

#5	vitreoretinal traction:ti,ab,kw	29
#6	vitreoretinal hole:ti,ab,kw	40
#7	vitreomacular detachment:ti,ab,kw	32
#8	vitreomacular attachment:ti,ab,kw	5
#9	retinal perforation:ti,ab,kw	13
#10	FTMH	29
#11	VMS	170
#12	VMA	86
#13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	592
#14	ocriplasmin or microplasmin or jetrea	86
#15	#13 AND #14	61

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.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. 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

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	19.07.2018
Suchstrategie	(Ocriplasmin OR Microplasmin OR Jetrea) AND (Vitreous Detachment, Posterior [DISEASE] OR vitreomacular adhesion [DISEASE] OR vitreomacular traction [DISEASE])
Treffer	20

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	19.07.2018
Suchstrategie	S01XA OR A01016 OR Jetrea OR ocriplasmin OR microplasmin AND vitreomacular traction OR vitreomacular hole

Treffer	37
----------------	----

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.07.2018
Suchstrategie	vitreomacular traction OR vitreomacular hole OR Ocriplasmin OR Jetrea OR microplasmin
Treffer	9

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	19.07.2018
Suchstrategie	Ocriplasmin? [in “Aktive Substanz”]
Treffer	3

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ausschlußgrund
1	Benz, Ms; Packo, Kh; Gonzalez, V; Pakola, S et al. A placebo-controlled trial of microplasmin intravitreal injection to facilitate posterior vitreous detachment before vitrectomy. <i>Ophthalmology</i> . 2010 Apr;117(4):791-7.	A2
2	Lescrauwaet, B; Duchateau, L; Verstraeten, T; Jackson, T. Long-term visual functioning improvement is associated with resolution of vitreomacular adhesion in subjects with vitreomacular traction, including macular hole treated with intravitreal ocriplasmin: results from the oasis study. <i>Value in health</i> . Conference: ISPOR 2016 19th annual european congress. Austria	A6
3	Paul, C; Heun, C; Muller, Hh; Fauser, S. Impact of vitreoretinal interface architecture on successful vitreomacular traction resolution in eyes scheduled for intravitreal ocriplasmin therapy. <i>Retina</i> . 2017 Jul;37(7):1252-1260	A2

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT02322229	Ocriplasmin for Vitreomacular Traction/Symptomatic Vitreomacular Adhesion ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02322229	A7
2	NCT02035748	Assessment of Patients Treated With JETREA® for Vitreomacular Traction ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02035748	A7
3	NCT01055535	Safety and Efficacy Study of Microplasmin in for Non-Surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01055535	A7
4	NCT00913744	Safety and Efficacy Study of Intravitreal Ocriplasmin in Subjects With AMD With Focal Vitreomacular Adhesion. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00913744	A1
5	NCT00123279	Intravitreal Microplasmin in Patients Undergoing Surgical Vitrectomy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00123279	A1
6	NCT02079883	Ocriplasmin Research to Better Inform Treatment (ORBIT). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02079883	A7
7	NCT00996684	Study of Intravitreal Microplasmin in Relieving Vitreo-Macular Adhesion in Neovascular Age-related Macular Degeneration. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00996684	A1
8	NCT01287988	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 ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter:	A7

		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01287988	
9	NCT02193945	A Retrospective Chart Review of Patients Treated With Ocriplasmin for Symptomatic VMA. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193945	A7
10	NCT02290795	Vitreopapillary Interface and Optic Disc Morphology ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02290795	A1
11	NCT02681809	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ocriplasmin in Inducing Total PVD in Subjects With NPDR. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02681809	A1
12	NCT02001701	Intravitreal Gas for Vitreomacular Adhesion. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02001701	A4
13	NCT01141881	Evaluation of the Role of Intravitreal Tissue Plasminogen Activator in Treatment of Refractory Diabetic Macular Edema. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01141881	A7
14	NCT00412958	A Study of the Safety and Efficacy of Microplasmin to Induce a Posterior Vitreous Detachment (MIVI III) ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00412958	A3
15	NCT00412451	A Multicenter Study to Compare Multiple Doses of Intravitreal Microplasmin Versus Sham Injection for Treatment of Patients With Diabetic Macular Edema (DME) (MIVI-II). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00412451	A1
WHO ICTRP			
16	NCT02747030	Phase I Study on the Feasibility and Safety of Surgical Stabilizer Assisted Retinal Vein Cannulation With Ocriplasmin Infusion for Central Retinal Vein Occlusion. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02747030	A1
17	EUCTR2015-005473-20-BE	Pilot study on robot assisted retinal vein cannulation with ocriplasmin infusion for central retinal vein occlusion. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005473-20-BE	A1
18	EUCTR2015-002415-15-DE	A PHASE 2, RANDOMISED, DOUBLE-MASKED, SHAM-CONTROLLED, MULTI-CENTRE STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF OCRIPLASMIN IN INDUCING TOTAL POSTERIOR VITREOUS DETACHMENT (PVD) IN SUBJECTS WITH NON-PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY (NPDR) (CIRCLE) – CIRCLE. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002415-15-DE	A1

19	NCT02322229	Assessment of Anatomical and Functional Outcomes in Subjects Treated With Ocriplasmin for Vitreomacular Traction/Symptomatic Vitreomacular Adhesion (VMT/sVMA). [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02322229	A7
20	NCT02193945	OZONE: Ocriplasmin Ellipsoid Zone Retrospective Data Collection Study. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02193945	A7
21	NCT02079883	Ocriplasmin Research to Better Inform Treatment (ORBIT). [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079883	A7
22	NCT02035748	Assessment of Anatomical and Functional Outcomes in Patients Treated With Ocriplasmin for Vitreomacular Traction/Symptomatic Vitreomacular Adhesion (VMT/sVMA). [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02035748	A7
23	NCT01287988	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. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01287988	A7
24	NCT01194674	Microplasmin Intravitreal Administration in Participants With Uveitic Macular Edema. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01194674	A1
25	NCT01159665	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. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01159665	A7
26	EUCTR2009-015516-18-AT	Microstructural morphological changes of the macula after intravitreal microplasmin for non-surgical treatment of vitreomacular traction syndrome. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015516-18-AT	A7
27	EUCTR2010-018919-16-BE	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 - MIVI 10. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter:	A7

		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018919-16-BE	
28	NCT01055535	An Open Label, Single Centre Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-Surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion. . [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055535	A7
29	NCT00996684	Resolution of Vitreomacular Adhesion (VMA) Associated With Neovascular Age Related Macular Degeneration (AMD) With Intravitreal Microplasmin. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00996684	A1
30	NCT00986362	The MIC (Microplasmin In Children) Trial: A Randomized, Placebo-controlled, Double-masked, Clinical Trial of Intravitreal Microplasmin in Infants and Children Scheduled for Vitrectomy. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00986362	A1
31	NCT00913744	A Randomized, Sham-Injection Controlled, Double-Masked, Multicenter Trial of Ocriplasmin Intravitreal Injection for Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion in Subjects With Exudative Age-Related Macular Degeneration (AMD). [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00913744	A1
32	EUCTR2008-004844-35-FR	A randomized, sham-injection controlled, double-masked, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD). - TG-MV-005. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004844-35-FR	A1
33	EUCTR2008-005228-10-BE	An Open Label, Single Center Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-Surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion - MIVI 8. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005228-10-BE	A7
34	NCT00428129	An Open Label Clinical Trial of Microplasmin Administered Via the Trellis-8 Infusion System for the Treatment of Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00428129	A1, A7
35	EUCTR2006-004626-93-BE	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 Diabetic Macular Edema. - MIVI II. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter:	A1

		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004626-93-BE	
36	EUCTR2006-005731-16-IE	An Open Label Clinical Trial of Microplasmin Administered via the Trellis-8 Infusion System for the Treatment of Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. . [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005731-16-IE	A1, A7
37	EUCTR2005-001075-35-DE	AN OPEN-LABEL CLINICAL TRIAL OF INTRA-ARTERIAL MICROPLASMIN ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH ACUTE INTRACRANIAL VERTEBROBASILAR ARTERY OCCLUSION - MITI-IA. . [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001075-35-DE	A1, A7
38	EUCTR2005-001074-27-BE	A Multi-Centre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending-Dose, Clinical Trial of Intra-venous Microplasmin Administration in Patients with Acute Ischemic Stroke - MITI-IV. . [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001074-27-BE	A1
39	NCT00123266	An Open-label, Clinical Trial of Intra-arterial Microplasmin Administration in Patients With Acute Intracranial Vertebrobasilar Artery Occlusion. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00123266	A1
40	NCT00123292	An Open-label, Ascending-dose, Clinical Trial of Intra-arterial Microplasmin Administration in Patients With Acute Peripheral Arterial Occlusion. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00123292	A1
41	NCT00123305	A Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending-dose, Clinical Trial of Intravenous Microplasmin Administration in Patients With Acute Ischemic Stroke. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00123305	A1
42	NCT00123279	A Dose-escalation Clinical Trial of Intravitreal Microplasmin in Patients Undergoing Surgical Vitrectomy for Vitreomacular Traction Maculopathy. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00123279	A7
43	EUCTR2005-001171-36-BE	A Dose-Escalation Clinical Trial of Intravitreal Microplasmin in Patients Undergoing Surgical Vitrectomy for Vitreomacular Traction Maculopathy – MIVI. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-	A7

		<u>001171-36-BE</u>	
44	NCT00412958	A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Masked, Parallel Group, Dose-Ranging Clinical Trial of Intravitreal Microplasmin in Patients Undergoing Surgical Vitrectomy: The MIVI III (Microplasmin For Vitreous Injection III) Trial [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00412958	A3
45	NCT00412451	A Randomized, Sham-Injection Controlled, Double-Masked, Ascending-Dose, Dose-Range-Finding Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-Surgical Posterior Vitreous Detachment (PVD) Induction for Treatment of DME [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00412451	A1
EU Clinical Trials Register			
46	2013-005464-25	Assessment of Anatomical and Functional Outcomes in Patients Treated with Ocriplasmin for Vitreomacular Traction/Symptomatic Vitreomacular Adhesion (VMT/sVMA). [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-005464-25/DE	A7
47	2014-004778-41	Assessment of Anatomical and Functional Outcomes in Subjects Treated with Ocriplasmin for Vitreomacular Traction/Symptomatic Vitreomacular Adhesion (VMT/sVMA). [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004778-41	A7
48	2005-001171-36	A Dose-Escalation Clinical Trial of Intravitreal Microplasmin in Patients Undergoing Surgical Vitrectomy for Vitreomacular Traction Maculopathy. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001171-36/BE	A7
49	2008-004844-35	A randomized, sham-injection controlled, double-masked, multicenter trial of microplasmin intravitreal injection for treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD). [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004844-35/FR	A1
50	2008-005228-10	An Open Label, Single Center Trial of Microplasmin Intravitreal Injection for Non-Surgical Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005228-10/BE	A7

51	2009-015516-18	Microstructural morphological changes of the macula after intravitreal microplasmin for non-surgical treatment of vitreomacular traction syndrome. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015516-18/AT	A7
52	2006-004626-93	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 Diabetic Macular Edema. [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-004626-93/BE	A1
PharmNet.Bund			
53	2015-002415-15	A PHASE 2, RANDOMISED, DOUBLE-MASKED, SHAM-CONTROLLED, MULTI-CENTRE STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF OCRIPLASMIN IN INDUCING TOTAL POSTERIOR VITREOUS DETACHMENT (PVD) IN SUBJECTS WITH NON-PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY (NPDR) (CIRCLE). [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html KEIN DIREKTER LINK MÖGLICH	A1
54	2013-005464-25	Assessment of Anatomical and Functional Outcomes in Patients Treated with Ocriplasmin for Vitreomacular Traction/Symptomatic Vitreomacular Adhesion (VMT/sVMA). [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html KEIN DIREKTER LINK MÖGLICH	A7
55	2008-004844-35	A Randomized, Sham-Injection Controlled, Double-Masked, Multicenter trial of Ocriplasmin Intravitreal Injection for Treatment of Focal Vitreomacular Adhesion in Subjects with Exudative Age-Related Macular Degeneration (AMD). [Zugriffsdatum: 19.07.2018]. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html KEIN DIREKTER LINK MÖGLICH	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-E: 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 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 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-125 (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 175 µg, 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 Belgien) 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 hinzugefügt. Diese Gruppe konnte bei fehlender VMT-Auflösung zu 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, sodass 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	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Folgende Kriterien mussten von den Studienteilnehmern für die Teilnahme erfüllt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männlich oder weiblich; älter als 18 Jahre 2. Vorhandenseiner 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 Studienaue 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 Studienaue 5. BCVA von 20/400 oder besser im Nicht-Studienaue 6. Schriftliche Einwilligung des Patienten vor Aufnahme in die Studie erhalten <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 Studienaue 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 Studienaue 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 Studienaue 6. Patienten mit einer Vorgeschichte von rhegmatogener Netzhautablösung im Partneraue 7. Patienten, die bereits eine Augenoperation am Studienaue in den letzten 3 Monaten hatten 8. Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt bereits eine Vitrektomie

		<p>am Studienauge hatten</p> <p>9. Patienten, deren Glaukom nicht mit topischer Medikation kontrolliert ist oder das mit schweren Gesichtsfelddefekten in der Perimetrie am Studienauge verbunden ist</p> <p>10. Patienten, die in den letzten 3 Monaten eine Laserphotokoagulation am Studienauge hatten</p> <p>11. Intravitreale Injektion eines Medikaments im Studienauge in den vorangegangenen 3 Monaten</p> <p>12. Patienten, die schwanger waren, oder sich im gebärfähigen Alter befanden und keine zulässige Form der Empfängnisverhütung nutzten</p> <p>13. Patienten, die aus Sicht des Untersuchenden, nicht fähig sind, alle Besuche und Untersuchungen abzuschließen, inklusive des letzten 6 Monats-Besuchs</p> <p>14. Patienten, die an einer Medikamentenstudie innerhalb der letzten 30 Tagen teilgenommen hatten</p> <p>15. Patienten mit systemischen Hypertonus (systolisch > 170 oder diastolisch > 100 mmHg)</p> <p>16. Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten</p> <p>17. Patienten, die bereits vorher an dieser Studie teilgenommen hatten.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: ThromboGenics;</p> <p>CRO: Trial Coordination Center (TCC); University Medical Center Groningen, Niederlande</p> <p>Zentrales Reading Center (CRC): Reading Center der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland</p> <p>Durchführung multizentrisch (3 Zentren in Belgien, Europa)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nach Studieneinschluss und Randomisierung erfolgte eine intravitreale Injektion. Es wurde einmalig (in Gruppe 1, 2 und 3) bzw. mehrfach (Gruppe 4) Ocriplasmin injiziert oder eine Scheininjektion durchgeführt. Es folgte eine Beobachtungsphase über 180 Tage.</p> <p>Ocriplasmin-Gruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Anteil von Patienten mit nicht-chirurgischer kompletter hinterer Glaskörperabhebung am Tag 14 nach Injektion (bestimmt anhand Ultraschall durch das zentrale Reading Center)</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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

	Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>beurteilt</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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 ≥ 5, ≥ 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 auf okuläre Ereignisse <p>Sicherheits-Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> · Nach der Injektion auftretende Komplikationen · Augen- und weitere unerwünschte Ereignisse · Okuläre Interventionen · Verschlechterung der BCVA um 15 und 30 Buchstaben · Ophthalmologische Variablen einschließlich LOCS III-Bewertung, Fundusphotographie, Fluoreszangiographie und OCT.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen an den vordefinierten Zielkriterien vorgenommen.</p> <p>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.</p>
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-Regimes 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	<p>Nach Tag 28 aller Patienten der Kohorte 4 war eine Zwischenanalysen geplant.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse und schweren unerwünschten Ereignisse wurden vom Daten Monitoring Komitee beurteilt. Alle Beurteilungen erfolgten verblindet.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierung wurde mittels einem zentralisierten IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt.</p> <p>Computergenerierter Randomisierungscode</p> <p>Randomisierung im Verhältnis 4:1</p>

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 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 (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 (aufgrund der Prozedur – Ocriplasmin-Injektion oder Scheininjektion – war die behandelnde Person nicht verblindet. Diese Person war aber nicht Endpunkterheber) c) verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Spritzen für Ocriplasmin- und Scheininjektion hatten identisches Aussehen. Für die Scheininjektion wurde die Düse der Spritze gegen die Leder-/Bindehaut gedrückt, um eine Injektion nachzuahmen, ohne dass aber eine Injektion erfolgte.
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 Anteil 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-Test 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	<p>Es wurden verschiedene Auswertungen durchgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>Anmerkung: Für die frühe Nutzenbewertung erfolgte eine Berücksichtigung der Gruppe 2, die geplant einmalig 125 µg Ocriplasmin erhielt, sowie des Arms mit beobachtendem Abwarten (Gesamtes Analyseset). Aufgrund der möglichen multiplen Injektionen wurde Kohorte 4 auch im Scheininjektions-Arm nicht eingeschlossen.</p>
-	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	<p>Jeweils Behandlungsgruppe – Scheininjektionsgruppe für die Kohorte 1-2-3-4</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 (Gesamtes Analyseset) <p>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.</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • 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 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: 03.2007 Studienende: 01.2009 Bericht: 03.2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Entfällt
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>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 = randomized controlled trial, VMA = Vitreomakuläre Adhäsion</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

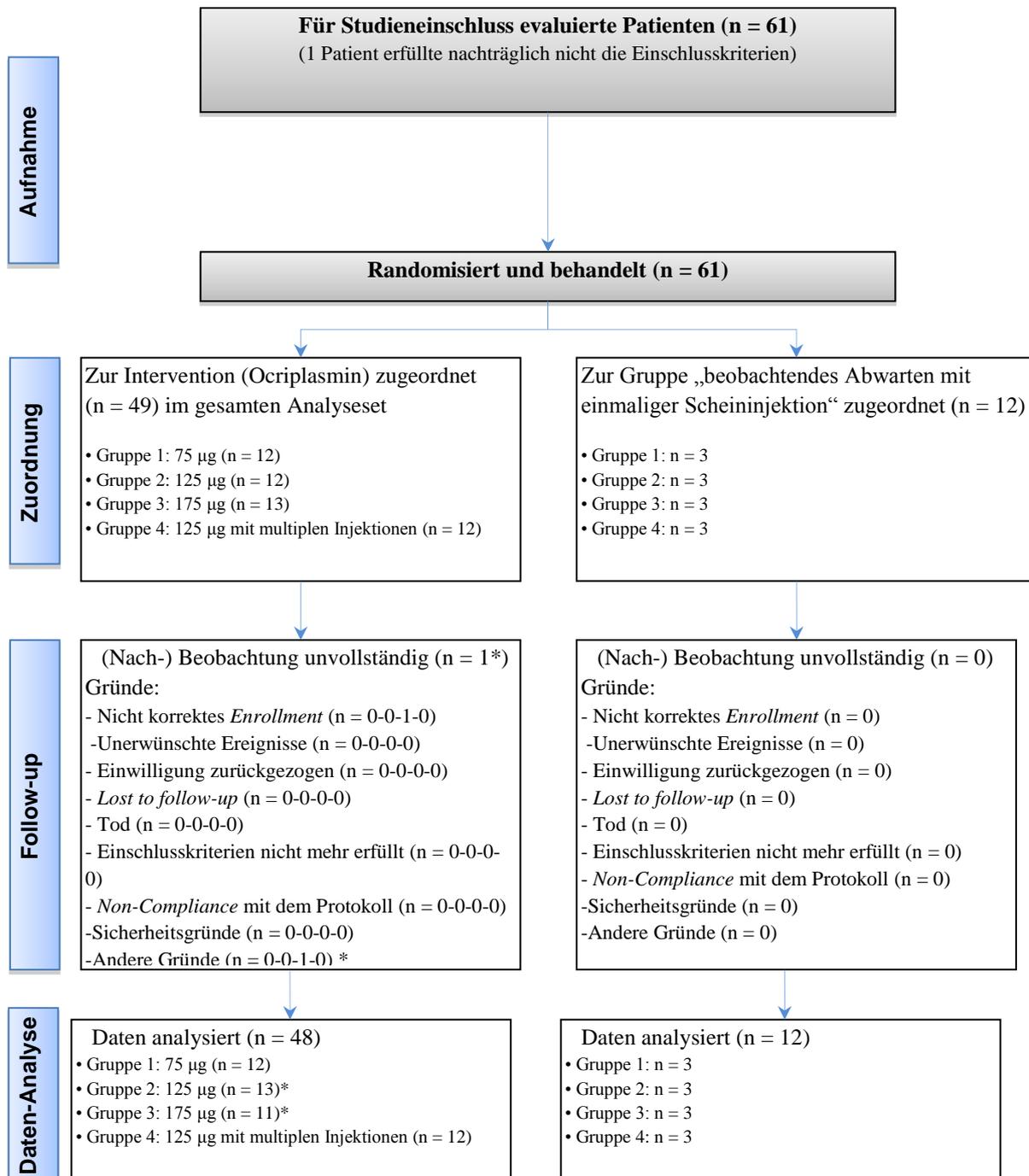


Abbildung 157: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-004

* 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.

Tabelle 4-126 (Anhang): (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 125 µg 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 in den USA) 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. Januar 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 Einschätzung 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

		<p>OCT und/oder durch ein Fluorescein-Angiogramm im Studienauge</p> <p>3. Patienten mit Makulaloch Durchmesser > 400 µm im Studienauge</p> <p>4. Aphakie im Studienauge</p> <p>5. Hohe Myopie (mehr als 8 D) 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 28 mm ein Ausschluss-Grund)</p> <p>6. Patienten mit einer Vorgeschichte von rhegmatogener Netzhautablösung an einem beliebigen Auge</p> <p>7. Patienten, die bereits eine Augenoperation, eine Laserkoagulation-Behandlung oder eine oder mehrere intravitreale Injektion(en) im Studienauge in den letzten 3 Monaten hatten</p> <p>8. Patienten, die bereits zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Laserphotokoagulation der Makula am Studienauge hatten</p> <p>9. Patienten mit Pseudo-Exfoliation, Marfan-Syndrom, Phacodonesis oder einem anderen, Befund, der nach Meinung des Untersuchers auf eine Linsen/Zonula-Instabilität hindeutet</p> <p>10. Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt bereits eine Vitrektomie am Studienauge hatten</p> <p>11. Patienten mit unkontrolliertem Glaukom am Studienauge (definiert als IOP \geq 26 mmHg trotz Behandlung mit Anti-Glaukom-Medikamenten)</p> <p>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</p> <p>13. Patienten, die aus Sicht des Untersuchenden, nicht fähig sind, alle Besuche und Untersuchungen abzuschließen</p> <p>14. Patienten, die an einer Medikamentenstudie innerhalb der letzten 30 Tagen teilgenommen hatten</p> <p>15. Patienten, die bereits vorher an dieser Studie teilgenommen hatten.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>ThromboGenics (Stephen Pakola, MD, Chief Medical Officer)</p> <p>CRO: Chiltern International Ltd.</p> <p>Zentrales Reading Center (CRC): Duke Reading Center, Durham, NC, USA</p> <p>Durchführung multizentrisch in den U.S.A (42 Zentren). In 2 von 42 Zentren wurden keine Patienten rekrutiert.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nach Studieneinschluss und Randomisierung erfolgte eine intravitreale Injektion ins Studienauge. Diese erfolgte mit entweder einer 30 G- oder 27 G-Nadel.</p> <p>Es wurde entweder einmalig Ocriplasmin 125 µg; oder Kochsalzlösung injiziert. Es folgte eine Beobachtungsphase über 180 Tage (Beobachtendes Abwarten mit einmalig Placebo)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Anteil von Patienten mit nicht-chirurgischer Lösung einer fokalen VMA am Tag 28 nach Injektion (bestimmt anhand OCT durch das zentrale Reading Center)</p>

	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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 <p>Anmerkung: Eine Vitrektomie war frühestens nach 28 Tagen zulässig, wenn sich keine Besserung zeigte (d. h. die Traktion sich nicht gelöst hatte). Im Fall einer Visusverschlechterung von 3 Zeilen oder mehr zu jedem Zeitpunkt Vitrektomie zulässig.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Anteil der Makulalöchern, die sich ohne Vitrektomie schlossen (bestimmt vom zentralen Reading Center) · Verbesserung der bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) und Gewinn an BCVA um ≥ 1, ≥ 2 und ≥ 3 Zeilen 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) <p>Sicherheits-Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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 angenommenen Ereignisrate von 27,5 % für den primären Endpunkt in der 125 µg 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 unerwünschten Ereignisse und schweren unerwünschten Ereignisse 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 der 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 wurden. Die Anzahl und Anteil 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 Anteil 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.

		<p>Für den Fragebogen zur visuellen Lebensqualität (NEI VFQ-25) werden der Composite-Score, Subskalen und Einzelfragen angegeb. Unterschiede werden mittels Wilcoxon Rangsummentest verglichen. Als Scoring-Algorithmus wird der validierte NEI VFQ-25-Algorithmus in der Version von August 2000 verwendet.</p> <p>Es erfolgen keine Anpassungen für multiple Vergleiche oder multiple Endpunkte für die sekundären Endpunkte.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Folgende Subgruppen waren im statistischen Analyseplan präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Darüber hinaus findet sich die Festlegung von zusätzlichen, fakultativen Subgruppen („may be also evaluated“):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ der vitreomakulären Adhäsion (> 1500 µm versus ≤ 1500 µm 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 µm versus ≤ 250 µm, gemessen als Maximum-Minimum Lochdurchmesser) • Größe des Makulalochs zu Studienbeginn (> 500 µm versus ≤ 500 µm, gemessen als Maximum Lochdurchmesser auf RPE Höhe) <p>Die Ergebnisse der prädefinierten Subgruppenanalysen sind für die patientenrelevanten Endpunkte in Modul 4 dargestellt.</p>
-	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	<p>a) Randomisiert: 219 Ocriplasmin - 107 Vergleichstherapie</p> <p>b) Behandlung erhalten: 220 Ocriplasmin – 106 Vergleichstherapie</p> <p>c) In der Analyse berücksichtigt (Full analysis set): 219 Ocriplasmin - 107 Vergleichstherapie</p>

	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	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
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>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</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

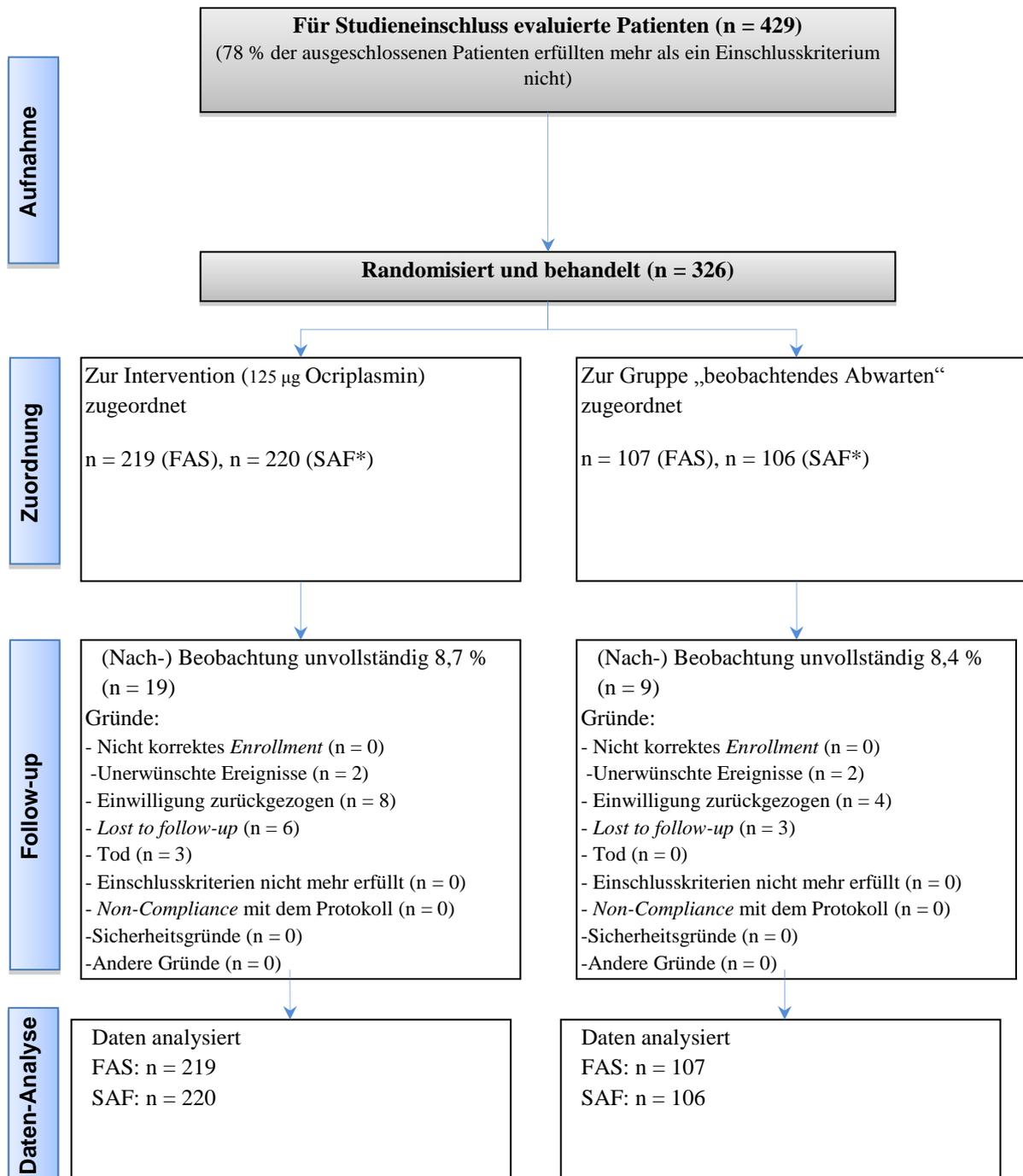


Abbildung 158: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-006

* Ein Patient erhielt fälschlicherweise Ocriclasmin, obwohl er der Placebo-Gruppe zugeteilt war.

Tabelle 4 24 (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 125 µg 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-Injektionskontrolliert - im Arm mit beobachtendem Abwarten, multizentrisch (48 Zentren in Europa [Belgien, Tschechien, Deutschland, Polen, Spanien, Vereinigtes Königreich] und den USA) 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 > 400 µm im Studienauge 4. Aphakie im Studienauge

		<p>5. Hohe Myopie (mehr als 8 D) 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 28 mm ein Ausschluss-Grund)</p> <p>6. Patienten mit einer Vorgeschichte von rhegmatogener Netzhautablösung in einem beliebigen Auge</p> <p>7. Patienten, die bereits eine Augenoperation, eine Laserkoagulation-Behandlung oder eine oder mehrere intravitreale Injektion(en) im Studienauge in den letzten 3 Monaten hatten</p> <p>8. Patienten, die bereits zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Laserphotokoagulation der Makula am Studienauge hatten</p> <p>9. Patienten mit Pseudo-Exfoliation, Marfan-Syndrom, Phacodonesis oder einem anderen, Befund, der nach Meinung des Untersuchers auf eine Linsen/Zonula-Instabilität hindeutet</p> <p>10. Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt bereits eine Vitrektomie am Studienauge hatten</p> <p>11. Patienten mit unkontrolliertem Glaukom am Studienauge (definiert als IOP \geq 26 mmHg trotz Behandlung mit Anti-Glaukom-Medikamenten)</p> <p>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</p> <p>13. Patienten, die aus Sicht des Untersuchenden, nicht fähig sind, alle Besuche und Untersuchungen abzuschließen</p> <p>14. Patienten, die an einer Medikamentenstudie innerhalb der letzten 30 Tagen teilgenommen hatten</p> <p>15. Patienten, die bereits vorher an dieser Studie teilgenommen hatten.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>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)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nach Studieneinschluss und Randomisierung erfolgte eine intravitreale Injektion ins Studienauge. Diese erfolgte mit entweder einer 30 G- oder 27 G-Nadel.</p> <p>Es wurde entweder einmalig Ocriplasmin 125 µg; oder Kochsalzlösung injiziert. Es folgte eine Beobachtungsphase über 180 Tage (Beobachtendes Abwarten)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	<p>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)</p> <p>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,</p>

	Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Anteil der Makulalöchern, die sich ohne Vitrektomie schlossen (bestimmt vom zentralen Reading Center) · Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) und Gewinn an BCVA um ≥ 1, ≥ 2 und ≥ 3 Zeilen, 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) <p>Sicherheits-Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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	<p>Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen an den vordefinierten Zielkriterien vorgenommen.</p> <p>Es wurde eine zusätzliche Tabelle post-hoc definiert, um Katarakt zu untersuchen.</p>
7	Fallzahl	Geplante Fallzahl von 320 Patienten, 326 Patienten eingeschlossen
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei einer angenommenen Ereignisrate von 27,5 % für den primären Endpunkt in der 125 µg Ocriplasingruppe 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	<p>Es wurde keine geplanten oder ungeplanten Zwischenanalyse durchgeführt.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse und schweren unerwünschten Ereignisse 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.</p>
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)	Zentrale telefonische Randomisierung (durch Almac Clinical Technologies); Geheimhaltung bis zur Zuteilung war gewährleistet.

	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; 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 (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	<p>Sofern nicht anders ausgewiesen wurden alle Tests mit 5 %-Signifikanzniveau durchgeführt und 95 %-KI berechnet.</p> <p>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 Anteil von Patienten, die den Endpunkt erreichen werden tabellarisch dargestellt und mittels Fisher's exaktem Test verglichen.</p> <p>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 Anteil 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.</p> <p>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 Version von August 2000 verwendet.</p>

		Es erfolgen keine Anpassungen für multiple Vergleiche oder multiple Endpunkte für die sekundären Endpunkte.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Folgende Subgruppen waren im statistischen Analyseplan präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Darüber hinaus findet sich die Festlegung von zusätzlichen, fakultativen Subgruppen („may be also evaluated“):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ der vitreomakulären Adhäsion (> 1500 µm versus ≤ 1500 µm 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 µm versus ≤ 250 µm, gemessen als Maximum-Minimum-Lochdurchmesser) • Größe des Makulalochs zu Studienbeginn (> 500 µm versus ≤ 500 µm, gemessen als Maximum Lochdurchmesser auf Höhe des RPE) <p>Die Ergebnisse der prädefinierten Subgruppenanalysen sind für die patientenrelevanten Endpunkte in Modul 4 dargestellt..</p>
-	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	<p>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</p>

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
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>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</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

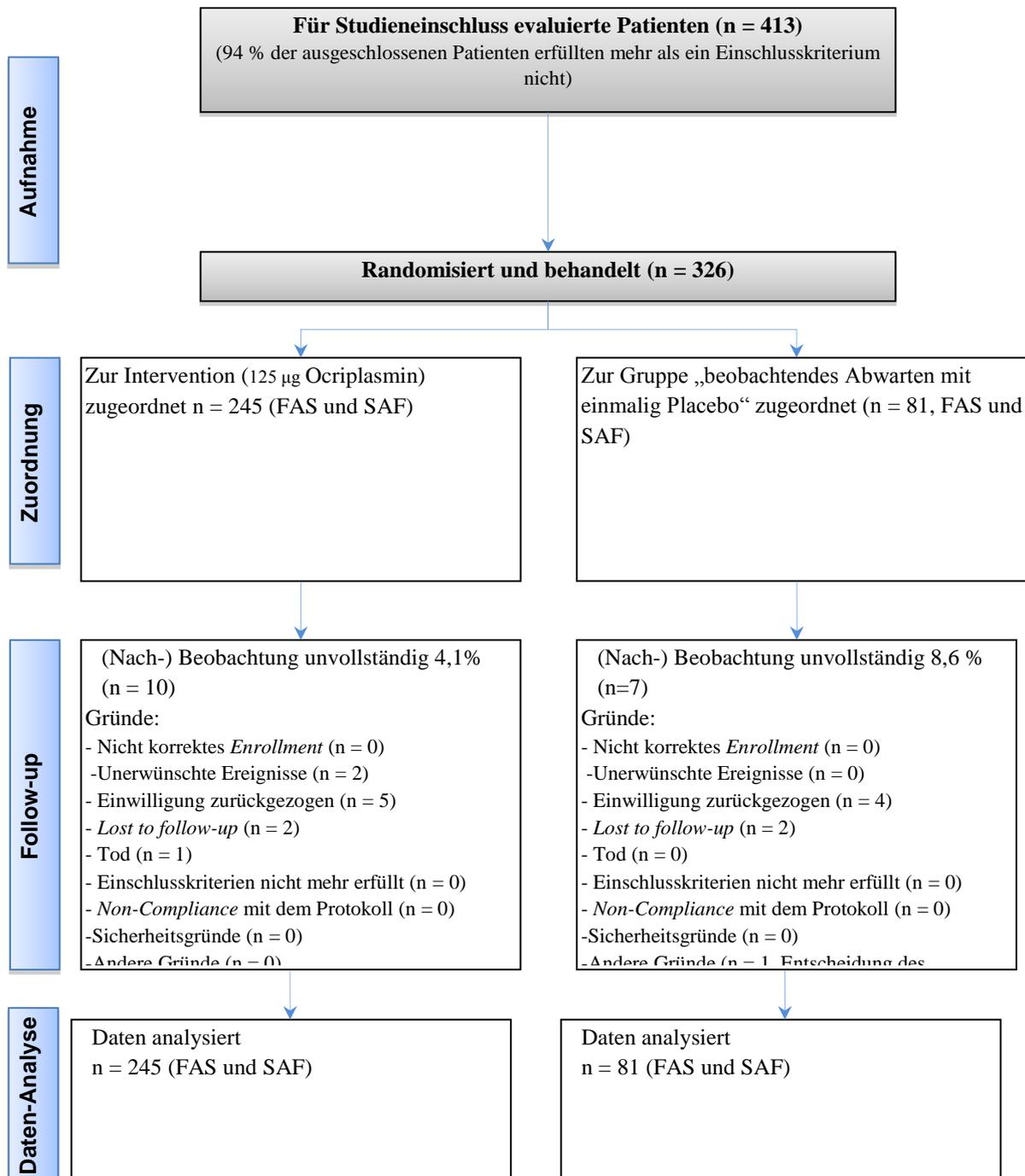


Abbildung 159: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-007

Tabelle 4 27 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-014

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie war es, die Sicherheit und Effektivität einer einzelnen intravitrealen Injektion von Ocriplasmin 125 µg bei Patienten mit symptomatischer vitreomakulärer Adhäsion (VMA) über einen Zeitraum von 24 Monaten zu untersuchen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, kontrolliert (Ocriplasmin vs. Scheininjektion im Arm mit beobachtendem Abwarten), multizentrisch (25 Zentren in den USA). Die Zuteilung erfolgte 2:1 auf die beiden Gruppen Ocriplasmin und beobachtendes Abwarten mit einmaliger Scheininjektion
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es erfolgten vier Protokolländerungen. In Protokolländerung 1 (9. März 2012) wurde unter anderem die Nachbeobachtungsdauer von 12 auf 24 Monate verlängert. In Protokolländerung 2 (19. Juni 2012) wurde die Anzahl eingeschlossener Patienten erhöht (von 150 auf 210). In Protokolländerung 3 (14. Dezember 2012) wurde das optionale Cross-over nach 12 Monaten ermöglicht. In Protokolländerung 4 (12. Dezember 2013) vereinfachte manche der vorzunehmenden ophthalmologischen Untersuchungen.
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 des OCT-Feldes, umgeben von einem Zug des hinteren Glaskörpers), was nach Einschätzung des Untersuchers mit einer Verminderung der visuellen Funktion verbunden ist (wie mit Metamorphopsien, reduzierte Sehschärfe oder andere visuelle Beschwerden) 3. BCVA von 20/32 oder schlechter im Studienauge 4. BCVA von 20/800 oder besser im Nicht-Studienauge 5. Schriftliche Einwilligung des Patienten vor Aufnahme in die Studie 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 durch Spektraldomänen-OCT im

		<p>Studienauge</p> <p>3. Patienten mit einem Makulaloch mit Durchmesser > 400 µm im Studienauge</p> <p>4. Epiretinale Membran (ERM)</p> <p>5. Aphakie im Studienauge</p> <p>6. Hohe Myopie (mehr als 8 D) im Studienauge (es sei denn, die Messung der Refraktion war aufgrund von Kataraktextraktion oder refraktiver Chirurgie zur Beurteilung der Myopie unzuverlässig – in diesem Fall war eine Achsenlänge von mehr als 28 mm ein Ausschluss-Grund)</p> <p>7. Vorgeschichte von rhegmatogener Netzhautablösung in einem Auge</p> <p>8. Augenoperation, Laserkoagulation-Behandlung oder eine oder mehrere intravitreale Injektion(en) im Studienauge in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn</p> <p>9. Laserphotokoagulation der Makula am Studienauge zu einem beliebigen Zeitpunkt</p> <p>10. Pseudo-Exfoliation, Marfan-Syndrom, Phakodonese oder einem anderen Befund, der nach Einschätzung des Untersuchers auf eine Linsen-/Zonula-Instabilität hindeutet</p> <p>11. Vitrektomie am Studienauge zu einem beliebigen Zeitpunkt</p> <p>12. Patienten mit unkontrolliertem Glaukom am Studienauge (definiert als Augeninnendruck \geq 26 mmHg trotz Behandlung mit Anti-Glaukom-Medikamenten)</p> <p>13. Patienten, die schwanger waren 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. Sexuell aktive Männer müssen auch adäquate Verhütungsmethoden (mindestens Barriere-Methoden) verwenden.</p> <p>14. Patienten, die aus Sicht des Untersuchenden nicht fähig sind, alle Besuche und Untersuchungen abzuschließen</p> <p>15. Teilnahme an einer Medikamentenstudie innerhalb der letzten 30 Tage</p> <p>16. Vorherige Teilnahme an dieser Studie oder frühere Verabreichung von Ocriplasmin im Studienauge.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Verantwortlicher seitens des Sponsors: Petra Kozma-Wiebe, MD, PhD Director, Global Clinical Development ThromboGenics</p> <p>CRO: Chiltern International Limited, 171 Bath Road, Slough, Berkshire, SL1 4AA, United Kingdom (UK)</p> <p>Zentrales Reading Center (CRC): Duke Reading Center, 2200 West Main Street, Suite 220, Durham, North Carolina 27705, USA.</p> <p>Durchführung multizentrisch (25 Zentren in den USA)</p>

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 Ocriplasmin injiziert oder eine Scheininjektion durchgeführt. Es folgte eine Beobachtungsphase über 24 Monate. Es bestand die Gelegenheit zum Cross-over nach frühestens 12 Monaten, wenn sich die VMT im Studienauge nicht gelöst hatte und mindestens eines der folgenden Kriterien vorlag: Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 10 Buchstaben, neue oder verschlechterte Metamorphopsie, neues idiopathisches Makulaloch oder Verschlechterung eines existierenden Makulalochs < 400 µm.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt war der Anteil von Patienten mit pharmakologischer Auflösung der VMA (VMT) am Tag 28, beurteilt durch das CRC anhand eines OCT.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten nach 24 Monaten Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 2 Zeilen gegenüber dem Ausgangswert (unabhängig von Vitrektomie) • Anteil der Patienten mit nicht-chirurgischer Schließung des Makulalochs innerhalb von 24 Monaten (wobei eine Vitrektomie nach Verschluss des Makulalochs nicht als Versagen gewertet wurde) • Anteil der Patienten mit Vitrektomie innerhalb von 24 Monaten. • Anteil der Patienten nach 24 Monaten Verbesserung der BCVA um ≥ 3 Zeilen gegenüber dem Ausgangswert (unabhängig von Vitrektomie) • Durchschnittliche Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert im Monat 24 (unabhängig von Vitrektomie) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte im National Eye Institute 25-item visual function questionnaire (NEI-VFQ-25)-Gesamtscore im Monat 24 (unabhängig von Vitrektomie) <p>Weitere Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der primären und sekundären Endpunkte zu den anderen Studienvisiten (zusätzlich zu Tag 28 und Monat 24) • Anteil der Patienten mit der optionalen Crossover-Behandlung im Rahmen der Studie • Interventionen am Auge <p>Sicherheits-Endpunkte Der wichtigste Sicherheits-Endpunkt war die Inzidenz von okulären unerwünschten Ereignissen (UEs), die während der Studiendauer auftraten.</p> <p>Als explorative Unterstudie wurde die untersucht, wie die Lösung der VMA und die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) im Zusammenhang mit den Untersuchungsmethoden Vollfeld-Elektroretinogramm (ffERG) und Mikroperimetrie (MP-1) stehen. Diese Unterstudie wurde mit 89</p>

		der rekrutierten Patienten in ausgewählten Zentren durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen an den vordefinierten Zielkriterien vorgenommen.</p> <p>Es erfolgten vier Protokolländerungen.</p> <p>In Protokolländerung 1 (9. März 2012) wurde unter anderem die Nachbeobachtungsdauer von 12 auf 24 Monate verlängert.</p> <p>In Protokolländerung 2 (19. Juni 2012) wurde die Anzahl eingeschlossener Patienten erhöht (von 150 auf 210).</p> <p>In Protokolländerung 3 (14. Dezember 2012) wurde das optionale Cross-over nach 12 Monaten ermöglicht.</p> <p>In Protokolländerung 4 (12. Dezember 2013) vereinfachte manche der vorzunehmenden ophthalmologischen Untersuchungen (zum Beispiel Amsler-Gitter).</p>
7	Fallzahl	Geplante Fallzahl von 220 Patienten, 210 Patienten eingeschlossen
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für diese explorative Studie wurden insgesamt 210 Patienten (74 Patienten für Scheininjektion und 146 Patienten für Ocriplasmin-Injektion) als ausreichend beurteilt, um relevante Schlussfolgerungen zu ziehen. Es wurden insgesamt 210 Patienten (140 Patienten in der Ocriplasmingruppe und 70 Patienten für Scheininjektion) benötigt, um mit Signifikanzniveau 5 % eine Power von mindestens 90 % für den primären Endpunkt zu erreichen, unter der Annahme einer Ansprechrate von 37 % in der Ocriplasmin- und 14 % in der Kontrollgruppe mit Berücksichtigung einer Ausfallquote von 10 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen waren nicht geplant und wurden nicht durchgeführt.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse und schweren unerwünschten Ereignisse wurden vom Daten Monitoring Komitee beurteilt. Alle Beurteilungen erfolgten verblindet.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Randomisierung wurden zentral durch ein Interactive Voice Response Technology (IVRT) System erzeugt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mittels einem zentralisierten IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt. Computergenerierter Randomisierungscode.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 auf die Ocriplasmin- bzw. die Kontrollgruppe, stratifiziert nach Vorhandensein/Abwesenheit eines durchgreifenden Makulalochs (FTMH).
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	Zentrale telefonische Randomisierung (IVRS, durch Almac Clinical Technologies); Geheimhaltung bis zur Zuteilung war 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). Die Aufnahme der Patienten erfolgte durch den Prüfarzt. Die Zuteilung erfolgte zentral gemäß IVRS. Die behandelnde Person griff mit einem persönlichen Zugangscode auf das IVRS zu und füllte das Formular zur Behandlungszuteilung entsprechend der telefonischen Ansage aus. Nach erfolgter Behandlung wurde das Formular in einem versiegelten Umschlag bis zum Studienende aufbewahrt. Die behandelnde Person war somit bezüglich der Behandlung nicht verblindet, war aber nicht Endpunkterheber.
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 (aufgrund der Prozedur – Ocriplasmin-Injektion oder Scheininjektion – war die behandelnde Person nicht verblindet. Diese Person war aber nicht Endpunkterheber.) c) verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Spritzen für Ocriplasmin- und Scheininjektion hatten identisches Aussehen. Für die Scheininjektion wurde die Düse der Spritze gegen die Leder-/Bindehaut gedrückt, um eine Injektion nachzuahmen, ohne dass aber eine Injektion erfolgte.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wenn nicht anders ausgewiesen, wurden alle Tests mit Signifikanzniveau 5 % durchgeführt und jeweils 95%-Konfidenzintervalle (KI) bestimmt. Die Wirksamkeits-Endpunkte wurden jeweils innerhalb eines Stratum und zwischen den Strata verglichen, stratifiziert nach Makulaloch (FTMH)-Status zu Studienbeginn (vorhanden bzw. nicht vorhanden, auf Grundlage einer OCT-Analyse und beurteilt vom CRC). Fehlende Daten wurden jeweils unter Verwendung des letzten vorliegenden Werts ergänzt („last observation carried forward“/LOCF). <ul style="list-style-type: none"> Für dichotome Endpunkte wurden Anteile je nach Behandlungsgruppe (mit 95%-KI nach Wald) dargestellt. Die Schätzung von Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen wurde auf Grundlage der inversen Varianzgewichte bestimmt. Vergleiche von Anteilen zwischen Behandlungsgruppen wurden mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test vorgenommen, stratifiziert nach Makulaloch-Status zum Ausgangszeitpunkt. Die exakte Odds-Ratio und das dazugehörige 95%-KI wurden mit einem logistischen Regressionsmodell bestimmt, mit den Faktoren Behandlungsgruppe und FTMH-Status zum Ausgangszeitpunkt. Die Homogenität der Odds-Ratios über die Strata wurde mit dem Breslow-Day-Chi-Quadrat-Test ermittelt (wobei ein p-Wert unter 0,10 als statistisch signifikant gewertet wurde). Für die Analysen innerhalb eines Stratum wurden die Anteile je Behandlungsgruppe mit dazugehörigem 95%-KI berechnet als Anzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtzahl der Patienten in der Gruppe. Das 95%-KI wurde nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Verhältnisse

		<p>zwischen zwei Behandlungsgruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson verglichen, mit Berechnung des zweiseitigen 95%-KI über Normalapproximation und Berechnung der exakten Odds-Ratio und des dazugehörigen 95%-KI mittels eines logistischen Regressionsmodells mit Faktor Behandlungsgruppe.</p> <ul style="list-style-type: none"> Für stetige Endpunkte wurden die stratifizierten Mittelwerte je nach Behandlungsgruppe inkl. 95%-KI bestimmt mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den Faktoren Maculaloch-Status zum Ausgangszeitpunkt, Ursprungswert für den Endpunkt sowie Behandlungsgruppe. Die statistischen Tests wurden mit den so ermittelten p-Werten in hierarchischer Weise durchgeführt, beginnend mit der Auswertung des primären Endpunkts. <p>Sicherheitsendpunkte wurden mittels deskriptiver Statistik dargestellt, ohne Stratifizierung nach FTMH-Status zu Ausgangszeitpunkt. Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 17.1 dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Im statistischen Analyseplan waren folgende Behandlungsgruppen präspezifiziert (je nach Behandlung und Crossover):</p> <ol style="list-style-type: none"> (Bezeichnung im CSR: „Sham, No CO/Up to CO“): Die Patienten, die über die Randomisierung in die Kontrollgruppe eingeteilt waren, bei Crossover nur mit Daten bis zum Crossover. (Bezeichnung im CSR: „Ocriplasmin, No CO/Up to CO“): Die Patienten, die über die Randomisierung in die Ocriplasmin-Gruppe eingeteilt waren, bei Crossover nur mit Daten bis zum Crossover. (Bezeichnung im CSR: „Ocriplasmin, All“): Die Patienten, die über die Randomisierung in die Ocriplasmin-Gruppe eingeteilt waren, ohne Berücksichtigung eines etwaigen Crossover. (Bezeichnung im CSR: „Ocriplasmin after Sham, Post CO“): Die Patienten, die über die Randomisierung in die Kontrollgruppe eingeteilt waren und beim Crossover Ocriplasmin erhielten. Berücksichtigung nur der Daten nach Crossover. (Bezeichnung im CSR: „Sham after Ocriplasmin, Post CO“): Die Patienten, die über die Randomisierung in die Ocriplasmingruppe eingeteilt waren und beim Crossover eine Scheininjektion erhielten. Berücksichtigung nur der Daten nach Crossover. <p>Für die primäre Analyse zur Wirksamkeit wurden die Gruppen 1 und 2 herangezogen, für die primäre Analyse zur Sicherheit die Gruppen 1 und 3. Im Sicherheits-Set wurden die Patienten nicht wie randomisiert, sondern wie behandelt betrachtet.</p> <p>Folgende Subgruppenanalysen wurden für bestimmte Wirksamkeitsendpunkte vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nach Geschlecht Nach Altersgruppe (< 65 Jahre, 65–75 Jahre, über 75 Jahre) Nach Ethnie (weiß vs. nicht-weiß) Nach dem Typ der vitreomakulären Adhäsionen zu Studienbeginn ($\leq 1500 \mu\text{m}$ vs. $> 1500 \mu\text{m}$) Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) zu Studienbeginn (< 65 Buchstaben, 65–75 Buchstaben, > 75 Buchstaben sowie die Kategorien „normale Sehschärfe“ (≥ 58 Buchstaben) vs. „geringe Sehschärfe“ (< 58 Buchstaben)

		<ul style="list-style-type: none"> • Nach dem Vorhandensein und Ausmaß der epiretinalen Membran (ERM) zu Studienbeginn (erheblich, minimal, nicht vorhanden sowie die Kategorien „vorhanden“ und „nicht vorhanden“) • Nach der Größe des durchgreifenden Makulalochs zu Studienbeginn ($\leq 250 \mu\text{m}$, $250\text{--}400 \mu\text{m}$, $> 400 \mu\text{m}$; gemessen als Maximum-Minimum-Lochdurchmesser auf Grundlage eines SD-OCT) • Nach der Größe des durchgreifenden Makulalochs zu Studienbeginn ($> 600 \mu\text{m}$ vs. $\geq 600 \mu\text{m}$ auf Höhe des retinalen Pigmentepithels) • Nach Diabetes-Status zu Studienbeginn (kein Diabetes, insulinpflichtiger Diabetes, nicht insulinpflichtiger Diabetes) • Nach Linsenstatus zu Studienbeginn (phak/natürliche Linse vs. pseudophak/künstliche Linse) • Nach Pelli-Robson-Kontrastsensitivitäts-Score zu Studienbeginn ($\text{CSS} \geq 1,5$ logarithmische Einheiten vs. $\text{CSS} < 1,5$ logarithmische Einheiten) • Nach zentraler Netzhautdicke zu Studienbeginn (dünn vs. normal, auf Grundlage eines SD-OCT) • Nach dem Untersuchungsergebnis mit dem Amsler-Gitter zu Studienbeginn (normal vs. nicht normal) • Nach Farbsehen (Defekt gemäß Roth-28-Farbtou-Test ja vs. nein) • Nach dem Vorliegen von subretinaler Flüssigkeit (ja vs. nein) • Nach dem Status der Grenze zwischen innerem und äußerem Segment im zentralen 1-mm-Kubus im OCT zu Studienbeginn (definitiv völlig intakt vs. definitiv oder wahrscheinlich nicht intakt) • Nach dem Status der extern limitierenden Membran (ELM) im zentralen 1-mm-Kubus im OCT zu Studienbeginn (definitiv völlig intakt vs. definitiv oder wahrscheinlich nicht intakt)
-	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- und Scheininjektionsgruppe a) Ocriplasmin 146 – Scheininjektion 74 b) Ocriplasmin 145 – Scheininjektion 73 c) Ocriplasmin 108 – Scheininjektion 51 (Gesamtes Analyseset)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen	Siehe nachfolgendes Flow-Chart.

	Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 09.2011 Studienende: 10.2014 Bericht: 03.2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>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 Vitreoretinopathie, RCT = randomized controlled trial, VMA = Vitreomakuläre Adhäsion</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

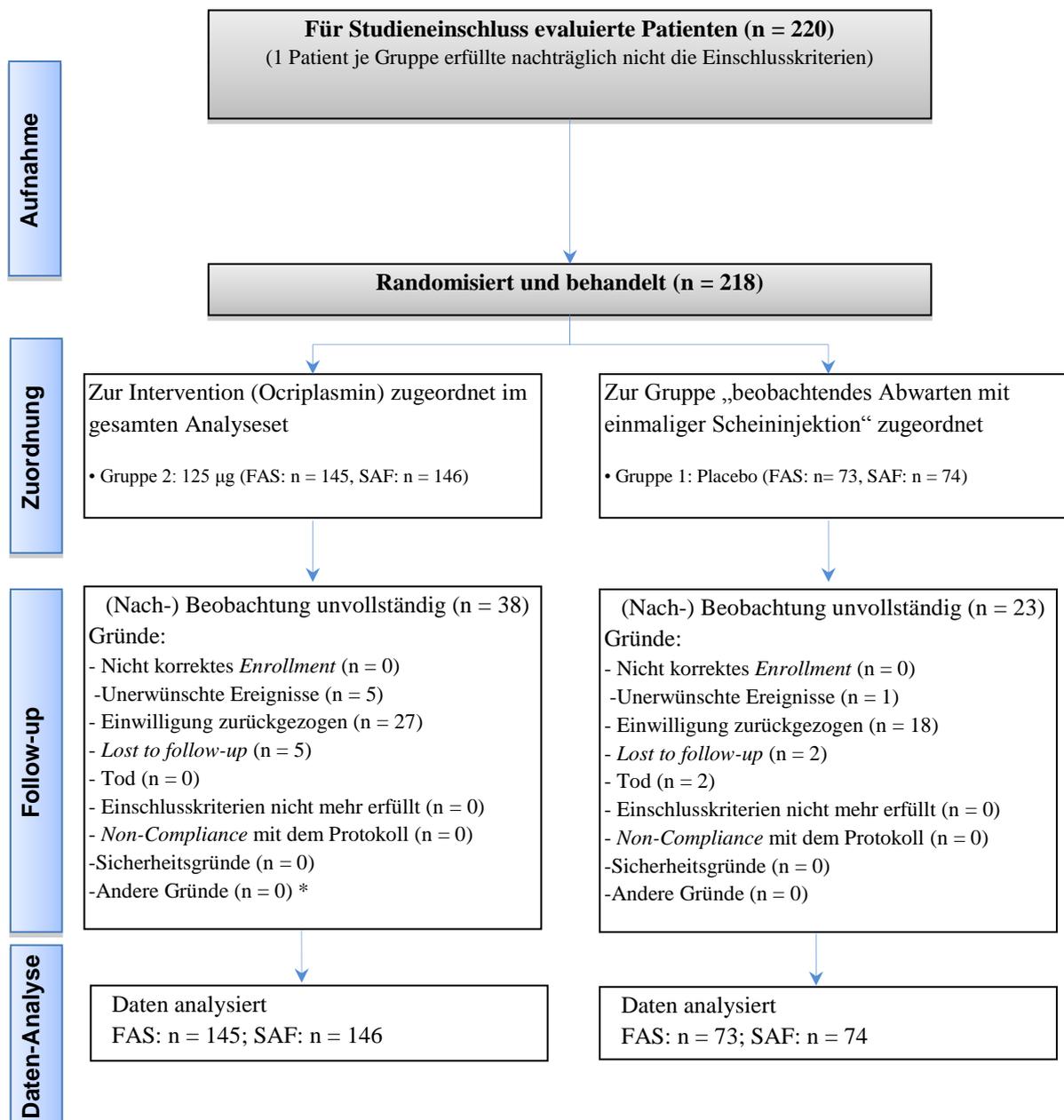


Abbildung 160: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie TG-MV-014

Tabelle 4 28 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie J-12-075

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist, die Überlegenheit einer einzelnen intravitrealen Injektion von Ocriplasmin 125 µg gegenüber Scheininjektion bei Patienten mit symptomatischer vitreomakulärer Adhäsion (VMA), d. h. symptomatischer fokaler VMA, festzustellen. Nachbeobachtungszeitraum 180 Tage
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, Sham-kontrolliert - im Arm mit beobachtendem Abwarten, multizentrisch (40 Zentren in Japan). Die Zuteilung erfolgte 2:1 auf die beiden Gruppen Ocriplasmin und beobachtendes Abwarten mit einmaliger Scheininjektion
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Folgende Kriterien mussten von den Studienteilnehmern für die Teilnahme erfüllt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männlich oder weiblich; 20 Jahre oder älter 2. Vorhanden einer symptomatischen fokalen VMA (d. h. zentrale vitreale Adhäsion innerhalb von 6 mm OCT-Feld, umgeben von einem Zug des hinteren Glaskörpers), was nach Einschätzung des Untersuchers mit einer Verminderung der visuellen Funktion verbunden ist (wie mit Metamorphopsien, reduzierter Sehschärfe oder anderen visuellen Beschwerden) 3. BCVA von 20/25 (80 ETDRS-Buchstaben) oder schlechter im Studienauge 4. BCVA von 20/800 (5 ETDRS-Buchstaben) oder besser im Nicht-Studienauge 5. Schriftliche Einwilligung des Patienten vor Aufnahme in die Studie 6. Fähigkeit des Patienten, den spezifischen Anweisungen über die Studiendauer Folge leisten zu können <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 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

		<p>adäquate Beurteilung der Makula durch OCT im Studienaue</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Patienten mit Makulaloch-Durchmesser > 400 µm im Studienaue 4. Patienten mit klinisch auffälliger epiretinaler Membran 5. Aphakie im Studienaue 6. Hohe Myopie (mehr als 8 D) im Studienaue (es sei denn, Kataraktextraktion oder refraktive Chirurgie haben die Messung der Refraktion unzuverlässig zur Beurteilung der Myopie gemacht. In diesem Fall war eine Achsenlänge von mehr als 28 mm ein Ausschluss-Grund) 7. Augenoperation, eine Laserkoagulation-Behandlung oder eine oder mehrere intravitreale Injektion(en) im Studienaue in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn 8. Laserphotokoagulation der Makula am Studienaue zu einem beliebigen Zeitpunkt 9. Vitrektomie am Studienaue zu einem beliebigen Zeitpunkt 10. Unkontrolliertes Glaukom am Studienaue (definiert als Augeninnendruck \geq 26 mmHg trotz Behandlung mit Anti-Glaukom-Medikamenten) 11. Vorgeschichte von rhegmatogener Netzhautablösung in einem beliebigen Auge 12. Pseudo-Exfoliation, Marfan-Syndrom, Phakodonese oder anderer Befund, der nach Einschätzung des Untersuchers auf eine Linsen-/Zonula-Instabilität in einem der Augen hindeutet 13. Aktive Infektion in oder an einem der Augen 14. Patientinnen, die schwanger waren, stillten oder im gebärfähigen Alter waren und ohne Nutzung einer zulässigen Form der Empfängnisverhütung, keine zulässige Form der Empfängnisverhütung nutzten. Zulässige Methoden der Empfängnisverhütung sind die Spirale, oral, implantierte oder injizierte Kontrazeptiva und Barriere-Methoden mit Spermiziden 15. Teilnahme an einer Medikamentenstudie innerhalb der letzten 30 Tagen 16. Patienten, für die die Teilnahme an der Studie aus Sicht des Prüfarztes aus medizinischen Gründen ein Problem darstellt 17. Patienten, die bereits vorher mit einem Auge an dieser Studie teilgenommen hatten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: Clinical Development, Development & Medical Affairs, Japan, Alcon Japan, Ltd., 2-17-7, Akasaka, Minato-ku, Tokyo, Japan</p> <p>Zentrales Reading Center (CRC): Duke Reading Center.</p> <p>Durchführung multizentrisch (40 Zentren in Japan)</p>

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 Ocriplasmin injiziert oder eine Scheininjektion durchgeführt. Es folgte eine Beobachtungsphase über 180 Tage.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt war der Anteil von Patienten mit pharmakologischer Auflösung der VMA (VMT) am Tag 28, beurteilt anhand OCT durch das zentrale Reading Center.</p> <p>Unterstützende Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate der VMT-Lösung zu den Tagen 7, 14, 90 und 180 • Anteil der Patienten mit durchgreifendem Makulaloch (FTMH) zu Studienbeginn, die einen nicht-chirurgischen Verschluss des Makulalochs erreichten, beurteilt durch das zentrale Reading Center. • Anteil der Patienten, die bis Tag 180 keine Vitrektomie benötigten • Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) im Vergleich zum Studienbeginn sowie Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15, ≥ 10 und ≥ 5 Buchstaben • Veränderung im NEI-VFQ-25-Score im Vergleich zum Studienbeginn <p>Sicherheits-Endpunkte Unerwünschte Ereignisse (UE), insbesondere okuläre; Laborwerte</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine Änderungen an den vordefinierten Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	Geplante Fallzahl von 168 Patienten, 172 Patienten eingeschlossen
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mit 168 Patienten 2:1 randomisiert in zwei Gruppen (112 in der Ocriplasmingruppe und 56 in der Scheininjektionsgruppe), erhält man 92 % Power, um die Überlegenheit von Ocriplasmin mit einem Chi-Quadrat-Test mit einem einseitigen Alpha von 0,05 zu zeigen, unter Annahme eines Anteils an VMA-Lösung von 39,3 % bzw. 15 % in der Ocriplasmin- bzw. der Scheininjektionsgruppe.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen waren nicht geplant und wurden nicht durchgeführt.
8	Randomisierung,	Die Randomisierung wurden zentral und computergeneriert erzeugt.

	Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung (im Verhältnis 2:1) wurde zentral und computergeneriert erzeugt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 auf die Ocriplasmin- bzw. die Kontrollgruppe, stratifiziert nach Vorhandensein/Abwesenheit eines durchgreifenden Makulalochs (FTMH) mittels Minimierungsmethode.
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 computergestützte Randomisierung (durch ACRONET Corp.); Geheimhaltung bis zur Zuteilung war gewährleistet. Die Zuteilung erfolgte doppelblind.
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 computergestützte Randomisierung (ACRONET Corp.); Aufnahme und Zuteilung der Patienten durch Prüfarzt im Aufnahmezentrum. Die Zuteilung erfolgte doppelblind.
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 (aufgrund der Prozedur – Ocriplasmin-Injektion oder Scheininjektion – war die behandelnde Person nicht verblindet. Diese Person war aber nicht Endpunkterheber.) c) verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Spritzen für Ocriplasmin- und Scheininjektion hatten identisches Aussehen. Für die Scheininjektion wurde die Düse der Spritze gegen die Leder-/Bindehaut gedrückt, um eine Injektion nachzuahmen, ohne dass aber eine Injektion erfolgte.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt Für den Endpunkt (VMA-Lösung zu Tag 28) wurden auf Basis der ITT-Population Häufigkeiten und Prozentwerte bestimmt. Vergleiche von Anteilen zwischen Behandlungsgruppen wurden mit dem Mantel-Haenszel-Test vorgenommen, stratifiziert nach Makulaloch-Status zum Ausgangszeitpunkt. Das einseitige Signifikanzniveau zur Beurteilung der Überlegenheit von Ocriplasmin gegenüber der Scheininjektion betrug $\alpha = 0,025$.

		Die unterstützenden Wirksamkeitsendpunkte sowie die Sicherheitsendpunkte wurden mittels deskriptiver Statistik dargestellt. Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen wurden über Varianzanalyse oder Chi-Quadrat-Test analysiert. Fehlende Daten wurden jeweils unter Verwendung des letzten vorliegenden Werts ergänzt („last observation carried forward“/LOCF).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen wurden für bestimmte Wirksamkeitsendpunkte vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> • Nach Geschlecht • Nach Altersgruppe (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Nach FTMH-Status zu Studienbeginn (Vorliegen/Abwesenheit eines durchgreifenden Makulalochs) • Nach Linsenstatus zu Studienbeginn (phak/natürliche Linse vs. pseudophak/künstliche Linse) • Nach dem Typ der vitreomakulären Adhäsionen zu Studienbeginn (≤ 1500 µm vs. > 1500 µm) • Nach dem erwarteten Bedarf einer Vitrektomie (ja, nein) • Nach bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA) zu Studienbeginn (≤ 60, 60–65, 65–70, 70–75, > 75 ETDRS-Buchstaben)
-	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 Behandlungsgruppe – Scheininjektionsgruppe a) Ocriplasmin 115 – Scheininjektion 57 b) Ocriplasmin 114 – Scheininjektion 57 c) Ocriplasmin 115 – Scheininjektion 57 (Gesamtes Analyseset)
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: 07.2013 Studienende: 09.2014 Bericht: 01.2015

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 = randomized controlled trial, VMA = Vitreomakuläre Adhäsion		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

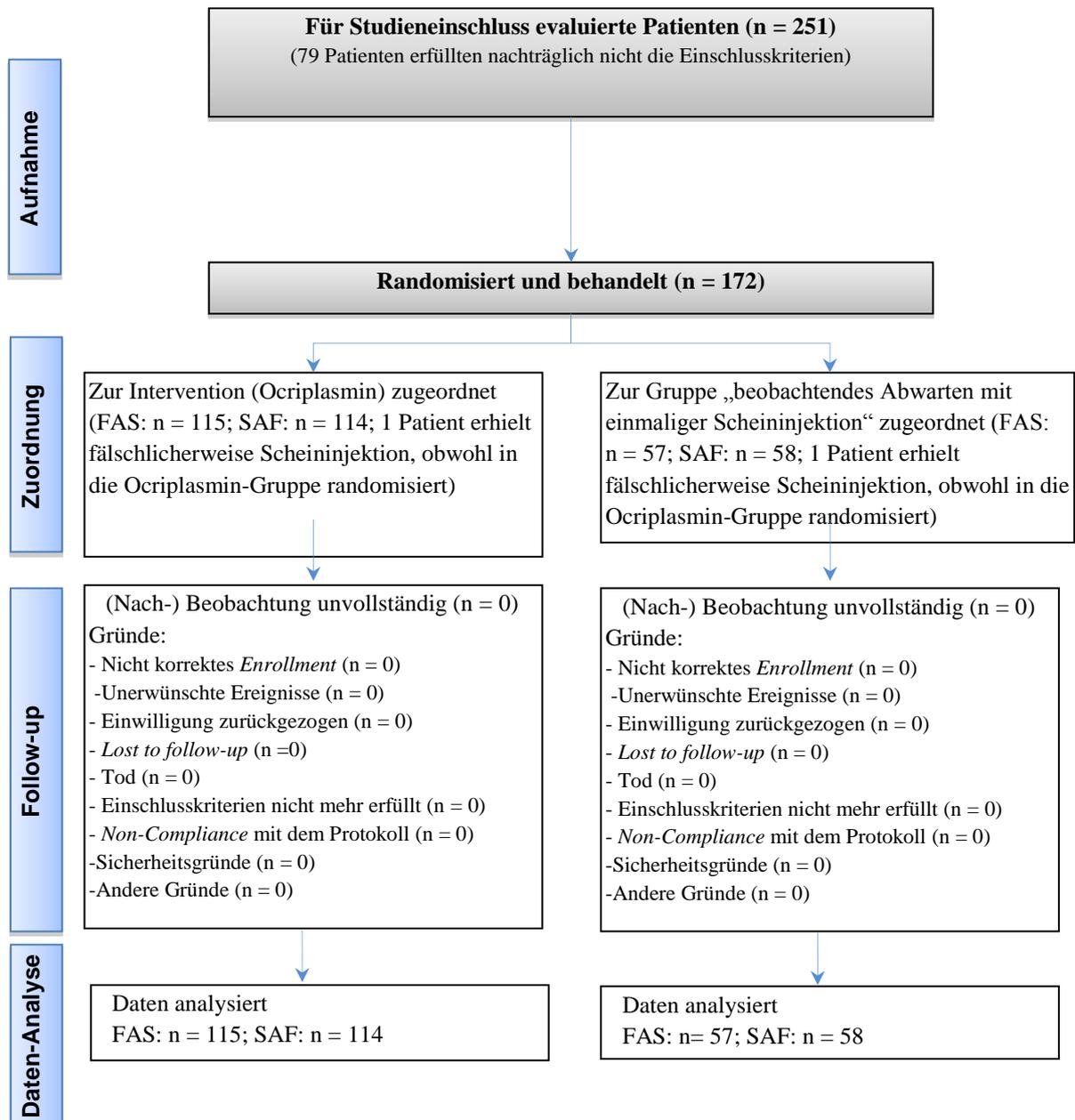


Abbildung 161: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für Studie J-12-045

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte 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:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. 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 sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. 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.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

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 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TG-MV-004

Studie: TG-MV-004

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Trombogenics: Clinical Study Report TG-MV-004	TG-MV-004

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung
Die Randomisierung erfolgte über ein zentralisiertes IVRS (Interactive Voice Response System)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte über ein zentralisiertes IVRS (Interactive Voice Response System)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine Schein-Injektion. Die verwendeten Spritzen hatten für beide Gruppen identisches Aussehen; für den Patienten war nicht festzustellen, ob sie mit Ocriplasmin oder der Scheininjektion behandelt wurden. Durch dieses Vorgehen war eine Verblindung des Patienten sicher gewährleistet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

Behandler: ja unklar nein

Prüfarzt: ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bedingt durch die Prozedur – Ocriplasmin-Injektion oder Scheininjektion – war die behandelnde Person nicht verblindet. Diese Person war aber nicht Endpunkterheber. Der Prüfarzt war für die ganze Studiendauer verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Verwendung der Odds Ratio war im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde adäquat randomisiert und doppelblind durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf hohes Verzerrungspotential vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Endpunkt: Sehschärfe**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Endpunkt: Vitrektomie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Arzt, der die Ocriplasmin- bzw. Scheininjektion vornahm, war nicht verblindet. Eine Beteiligung dieses Arztes (Operateur) an der Entscheidungsfindung zur Vitrektomie kann nicht komplett ausgeschlossen werden. Allerdings erfolgt die Bewertung der Notwendigkeit einer Vitrektomie anhand objektiver Kriterien, sodass nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen wird. Der Prüfarzt war jedoch in diesen Studien über die gesamte Studiendauer verblindet. Der Prüfarzt war über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität - NEI-VFQ-25**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Endpunkt: Verträglichkeit**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TG-MV-006

Studie: TG-MV-006

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Thrombogenics: Clinical Study Report TG-MV-006	TG-MV-006

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung
Die Randomisierung erfolgte über ein zentralisiertes IVRS (Interactive Voice Response System)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte über ein zentralisiertes IVRS (Interactive Voice Response System)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt in verblindeter Weise eine Injektion (entweder mit Ocriplasmin oder Placebo).
Somit war die Verblindung des Patienten gewährleistet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei jedem Patienten erfolgte eine Injektion nach identischer Zubereitung der Injektionslösung. Somit war die Verblindung auch des Behandlers gewährleistet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.
Die Verwendung der Odds Ratio war im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie wurde in der Kontrollgruppe eine Placebo-Injektion verabreicht. Im Beschluss zu Ocriplasmin vom 2014 wurde darin ein Aspekt gesehen, der in der Lebensqualität zu einem hohen Verzerrungspotenzial führt. Ob durch die Placeboinjektion tatsächlich eine Verzerrung wahrscheinlich ist, wurde durch Tests auf Heterogenität auf Endpunktebene geprüft. Hierbei wurde untersucht, ob sich die Studien mit Scheininjektion und Placeboinjektion signifikant unterscheiden. In keinem Endpunkt wurde ein Hinweis auf eine relevante Heterogenität zwischen den Studien festgestellt, so dass nicht von einem Einfluss der Placeboinjektion auf die Ergebnisse auszugehen ist. Damit ist gezeigt, dass das Verzerrungspotenzial auch für die beiden Studien TG-MV-006 und -007 durch die Placeboinjektion nicht erhöht ist.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde adäquat randomisiert und doppelblind durchgeführt. Der Test auf Heterogenität zeigte in den Metaanalysen keine Hinweise auf eine relevante Heterogenität. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Endpunkt: Sehschärfe _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Endpunkt: Vitrektomie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität - NEI-VFQ-25**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TG-MV-007

Studie: TG-MV-007

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Trombogenics: Clinical Study Report TG-MV-007	TG-MV-007

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung
Die Randomisierung erfolgte über ein zentralisiertes IVRS (Interactive Voice Response System)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte über ein zentralisiertes IVRS (Interactive Voice Response System)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jeder Patient erhielt in verblindeter Weise eine Injektion (entweder mit Ocriplasmin oder Placebo).
Somit war die Verblindung des Patienten gewährleistet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei jedem Patienten erfolgte eine Injektion nach identischer Zubereitung der Injektionslösung. Somit war die Verblindung auch des Behandlers gewährleistet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.
Die Verwendung der Odds Ratio war im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie wurde in der Kontrollgruppe eine Placebo-Injektion verabreicht. Im Beschluss zu Ocriplasmin vom 2014 wurde darin ein Aspekt gesehen, der in der Lebensqualität zu einem hohen Verzerrungspotenzial führt. Ob durch die Placeboinjektion tatsächlich eine Verzerrung wahrscheinlich ist, wurde durch Tests auf Heterogenität auf Endpunktebene geprüft. Hierbei wurde untersucht, ob sich die Studien mit Scheininjektion und Placeboinjektion signifikant unterschieden. In keinem Endpunkt wurde ein Hinweis auf eine relevante Heterogenität zwischen den Studien festgestellt, so dass nicht von einem Einfluss der Placeboinjektion auf die Ergebnisse auszugehen ist. Damit ist gezeigt, dass das Verzerrungspotenzial auch für die beiden Studien TG-MV-006 und -007 durch die Placeboinjektion nicht erhöht ist.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde adäquat randomisiert und doppelblind durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Endpunkt: Sehschärfe _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Endpunkt: Vitrektomie**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität - NEI-VFQ-25**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Endpunkt: Verträglichkeit**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TG-MV-014

Studie: TG-MV-014

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Trombogenics: Clinical Study Report TG-MV-014	TG-MV-014

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung
Die Randomisierung erfolgte über ein zentralisiertes IVRS (Interactive Voice Response System)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte über ein zentralisiertes IVRS (Interactive Voice Response System)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine Schein-Injektion. Die verwendeten Spritzen hatten für beide Gruppen identisches Aussehen; für den Patienten war nicht festzustellen, ob sie mit Ocriplasmin oder der Scheininjektion behandelt wurden. Durch dieses Vorgehen war eine Verblindung des Patienten sicher gewährleistet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

Behandler: ja unklar nein

Prüfarzt: ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bedingt durch die Prozedur – Ocriplasmin-Injektion oder Scheininjektion – war die behandelnde Person nicht verblindet. Diese Person war aber nicht Endpunkterheber. Der Prüfarzt war für die ganze Studiendauer verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Verwendung der Odds Ratio war im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde adäquat randomisiert und doppelblind durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf hohes Verzerrungspotential vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Endpunkt: Sehschärfe**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Endpunkt: Vitrektomie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Arzt, der die Ocriplasmin- bzw. Scheininjektion vornahm, war nicht verblindet. Eine Beteiligung dieses Arztes (Operateur) an der Entscheidungsfindung zur Vitrektomie kann nicht komplett ausgeschlossen werden. Allerdings erfolgt die Bewertung der Notwendigkeit einer Vitrektomie anhand objektiver Kriterien, sodass nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen wird. Der Prüfarzt war jedoch in diesen Studien über die gesamte Studiendauer verblindet. Der Prüfarzt war über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität - NEI-VFQ-25**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Tabelle 4-131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie J-12-075

Studie: J-12-075

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Alcon Japan Ltd: Clinical Study Report J-12-075	J-12-075

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung

Die Randomisierung erfolgte zentralisiert und computergestützt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentralisiert und computergestützt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine Schein-Injektion. Die verwendeten Spritzen hatten für beide Gruppen identisches Aussehen; für den Patienten war nicht festzustellen, ob sie mit Ocriplasmin oder der Scheininjektion behandelt wurden. Durch dieses Vorgehen war eine Verblindung des Patienten sicher gewährleistet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

Behandler: ja unklar nein

Prüfarzt: ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bedingt durch die Prozedur – Ocriplasmin-Injektion oder Scheininjektion – war die behandelnde Person nicht verblindet. Diese Person war aber nicht Endpunkterheber. Der Prüfarzt war für die ganze Studiendauer verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Verwendung der Odds Ratio war im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde adäquat randomisiert und doppelblind durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf hohes Verzerrungspotential vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Endpunkt: Sehschärfe

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Endpunkt: Vitrektomie

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Arzt, der die Ocriplasmin- bzw. Scheininjektion vornahm, war nicht verblindet. Eine Beteiligung dieses Arztes (Operateur) an der Entscheidungsfindung zur Vitrektomie kann nicht komplett ausgeschlossen werden. Allerdings erfolgt die Bewertung der Notwendigkeit einer Vitrektomie anhand objektiver Kriterien, sodass nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen wird. Der Prüfarzt war jedoch in diesen Studien über die gesamte Studiendauer verblindet. Der Prüfarzt war über die gesamte Studiendauer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität - NEI-VFQ-25

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die randomisierte Studie wurde doppelblind durchgeführt – weder Prüfarzt noch Patient kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es besteht ein geringer Anteil an nicht protokollkonformen Patienten, diese wurden adäquat beschrieben und berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotential vor.
