

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Aflibercept (Eylea®)*

Bayer Vital GmbH

**Modul 4 C**

*Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen  
Makulaödems (DMÖ) bei Erwachsenen*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 02.09.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>19</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>39</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>43</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	44
4.2 Methodik .....	58
4.2.1 Fragestellung .....	58
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	58
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	60
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	60
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	61
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	63
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	64
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	65
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	67
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	67
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	69
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	80
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	83
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	85
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	88
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	94
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	94
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	97
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	99
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	102
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	119
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	121
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	122
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT.....	123
4.3.1.3.1.2 Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert - RCT .....	127
4.3.1.3.1.3 Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert - RCT .....	133

4.3.1.3.1.4	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen - RCT .....	137
4.3.1.3.1.5	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen - RCT .....	142
4.3.1.3.1.6	Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen - RCT .....	148
4.3.1.3.1.7	Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen - RCT .....	153
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL).....	159
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit - RCT .....	171
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	190
4.3.1.3.2.1	Gesamtmortalität .....	193
4.3.1.3.2.2	Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert - RCT .....	194
4.3.1.3.2.3	Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert - RCT .....	200
4.3.1.3.2.4	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen - RCT .....	206
4.3.1.3.2.5	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen - RCT .....	211
4.3.1.3.2.6	Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen – RCT.....	217
4.3.1.3.2.7	Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen – RCT.....	217
4.3.1.3.2.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT.....	217
4.3.1.3.2.9	Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit - RCT .....	254
4.3.1.3.3	Subgruppen aus der IPD Meta-Analyse - RCT.....	283
4.3.1.3.3.1	Gesamtmortalität .....	284
4.3.1.3.3.2	Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert - RCT .....	284
4.3.1.3.3.3	Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert – RCT.....	294
4.3.1.3.3.4	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen - RCT .....	303
4.3.1.3.3.5	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen - RCT .....	317
4.3.1.3.3.6	Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen – RCT.....	331
4.3.1.3.3.7	Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen – RCT.....	331
4.3.1.3.3.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) - RCT .....	332
4.3.1.3.3.9	Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit – RCT .....	384
4.3.1.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	455
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	465
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	465
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	465

4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	465
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	467
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	469
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	471
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	472
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	472
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	483
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	484
4.3.2.1.3.1	Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT .....	485
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	600
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	618
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	618
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	619
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	619
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	619
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	621
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	621
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	621
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	621
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	622
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	622
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	622
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	622
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	627
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	627
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	630
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	637
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	637
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	642
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	642
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	642
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	644
4.7	Referenzliste.....	652
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>660</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>674</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>681</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>686</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>716</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>790</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Aflibercept.....	45
Tabelle 4-2: Berücksichtigte Endpunkte bei der Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Anwendungsgebiet – Patientenrelevanz und Validität .....	47
Tabelle 4-3: Ergebnisse der Meta-Analyse für Aflibercept und Ranibizumab .....	50
Tabelle 4-4: Ergebnisse des indirekten Vergleichs VIVID, VISTA, RESTORE, REVEAL – Effektschätzer und Konfidenzintervalle nach <i>Bucher</i> -Modell mit zufälligen Effekten .....	53
Tabelle 4-5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	56
Tabelle 4-6: Übersicht der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienselektion .....	59
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	103
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Auswertungspopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische und Baseline-Charakteristika – RCT VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)...	111
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation: Baseline-Charakteristika im Studienauge - RCT VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	115
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“ .....	124
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	124
Tabelle 4-20: Ergebnisübersicht für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus den RCT VISTA und VIVID (SAF).....	124

Tabelle 4-21: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus den RCT VISTA und VIVID (SAF).....	126
Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ .....	128
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID	128
Tabelle 4-24: Ergebnisübersicht für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF) .....	129
Tabelle 4-25: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS; OC, aLOCF, aOC, Modell für wiederholte Messungen, multiple Imputationsanalyse; PPS; OC).....	130
Tabelle 4-26: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF) .....	132
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ .....	133
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID .....	134
Tabelle 4-29: Ergebnisübersicht für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF) .....	135
Tabelle 4-30: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF).....	136
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ .....	138
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID .....	138
Tabelle 4-33: Ergebnisübersicht für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF).....	139
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS; OC, aLOCF, aOC) .....	140
Tabelle 4-35: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF).....	142
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ .....	143

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID .....	144
Tabelle 4-38: Ergebnisübersicht für Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF) .....	144
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS; OC, aLOCF, aOC) .....	145
Tabelle 4-40: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF) .....	147
Tabelle 4-41: Operationalisierung für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ .....	149
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID .....	149
Tabelle 4-43: Ergebnisübersicht für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF) .....	150
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS; OC, aLOCF, aOC) .....	150
Tabelle 4-45: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF) .....	153
Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ .....	154
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID .....	155
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF) .....	156
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS; OC, aLOCF, aOC) .....	156
Tabelle 4-50: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF) .....	159
Tabelle 4-51: Operationalisierung für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ .....	160

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des NEI VFQ-25 (Gesamtscore und Subskalen) aus den RCT VISTA und VIVID .....	161
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-5D aus den RCT VISTA und VIVID.....	162
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-VAS aus den RCT VISTA und VIVID.....	162
Tabelle 4-55: Ergebnisübersicht für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF).....	163
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS; OC, aLOCF, aOC).....	164
Tabelle 4-57: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF).....	168
Tabelle 4-58: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF).....	168
Tabelle 4-59: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF).....	169
Tabelle 4-60: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF) .....	170
Tabelle 4-61: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF).....	170
Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ .....	172
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials der einzelnen Kategorien für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ aus den RCT VISTA und VIVID..	178
Tabelle 4-64: Ergebnisübersicht für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ zwischen Studienbeginn und Woche 52 aus den RCT VISTA und VIVID (SAF).....	179
Tabelle 4-65: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ zwischen Studienbeginn und Woche 52 aus den RCT VISTA und VIVID (SAF).....	189
Tabelle 4-66: Subgruppen für die Wirksamkeitsanalyse in den RCT VISTA und VIVID (FAS).....	191
Tabelle 4-67: Subgruppen für die Sicherheitsanalyse in den RCT VISTA und VIVID (SAF).....	192



Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF).....	194
Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	200
Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	206
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	211
Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	218
Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	225
Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	232
Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	239
Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS-Skala nach 52 Wochen“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	247
Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse für „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	254
Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für „Okulare UE“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	260
Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für „Nicht-okulare UE“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	266
Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse für „Schwerwiegende UE (SUE)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	271
Tabelle 4-81: Subgruppenanalyse für „Schwerwiegende nicht-okulare UE (Nicht-okulare SUE)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	277
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	284
Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	294

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	303
Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	317
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	332
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	343
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	353
Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	364
Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	374
Tabelle 4-91: Subgruppenananalyse „Unerwünschte Ereignisse“ - IPD Meta-Analyse der RCT VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) .....	384
Tabelle 4-92: Subgruppenananalyse „Okulare UE“ - IPD Meta-Analyse der RCT VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) .....	399
Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse „Nicht-okulare UE“ - IPD Meta-Analyse der RCT VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) .....	413
Tabelle 4-94: Subgruppenanalyse „Schwerwiegende UE (SUE)“ - IPD Meta-Analyse der RCT VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) .....	427
Tabelle 4-95: Subgruppenanalyse „Schwerwiegende nicht-okulare UE (Nicht-okulare SUE)“ - IPD Meta-Analyse der RCT VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	441
Tabelle 4-96: Zusammenfassung der Sicherheitsergebnisse von Aflibercept für den Endpunkt zur Mortalität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	455
Tabelle 4-97: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse von Aflibercept für die Endpunkte zur Veränderung der BCVA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF).....	456
Tabelle 4-98: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse von Aflibercept für die Endpunkte mit Responder-Analysen nach vordefinierten Schwellenwerten - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	456
Tabelle 4-99: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse von Aflibercept für die Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF) .....	458

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der Sicherheitsergebnisse von Aflibercept für die Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen / Verträglichkeit - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) .....	459
Tabelle 4-101: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	465
Tabelle 4-102: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	467
Tabelle 4-103: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche .....	469
Tabelle 4-104: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	471
Tabelle 4-105: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den indirekten Vergleich .....	473
Tabelle 4-106: Charakterisierung der Interventionen – RCT für den indirekten Vergleich ..	479
Tabelle 4-107: Charakterisierung der Auswertungspopulation – RCT für indirekte Vergleiche .....	480
Tabelle 4-108: Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische und Baseline-Charakteristika – RCT RESTORE und REVEAL zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (FAS).....	480
Tabelle 4-109: Charakterisierung der Studienpopulation: Baseline-Charakteristika im Studienauge - RCT RESTORE und REVEAL zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (FAS).....	482
Tabelle 4-110: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	483
Tabelle 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	484
Tabelle 4-112: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	487
Tabelle 4-113: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“ .....	488
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ - RCT für indirekte Vergleiche .....	488
Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ - RCT RESTORE für indirekten Vergleich (SAF) .....	489
Tabelle 4-116: Heterogenitätsanalyse für „Gesamtmortalität“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche.....	490
Tabelle 4-117: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) ....	492
Tabelle 4-118: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	493
Tabelle 4-119: Operationalisierung von „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ .....	493

Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ in RCT für indirekte Vergleiche .	494
Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ - RCT RESTORE für indirekte Vergleiche (FAS, LOCF) .	497
Tabelle 4-122: Heterogenitätsanalyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche .....	500
Tabelle 4-123: Heterogenitätsanalyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus den RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche .....	500
Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (aggregierte Daten aus RESTORE und REVEAL) .....	501
Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) .....	502
Tabelle 4-126: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	503
Tabelle 4-127: Operationalisierung von „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ .....	503
Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ - RCT für indirekte Vergleiche.....	504
Tabelle 4-129: Ergebnisse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ - RCT für indirekte Vergleiche (FAS, LOCF).....	507
Tabelle 4-130: Heterogenitätsanalyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche .....	509
Tabelle 4-131: Heterogenitätsanalyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus den RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche .....	510
Tabelle 4-132: Ergebnisse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (aggregierte Daten aus RESTORE und REVEAL).....	511
Tabelle 4-133: Ergebnisse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) .....	512
Tabelle 4-134: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	513

Tabelle 4-135: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ .....	513
Tabelle 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche .....	514
Tabelle 4-137: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL (FAS, LOCF).....	516
Tabelle 4-138: Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen aus den RCT RESTORE and REVEAL (FAS, LOCF).....	517
Tabelle 4-139: Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche .....	519
Tabelle 4-140: Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche.....	520
Tabelle 4-141: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (aggregierte Daten aus RESTORE und REVEAL) .....	523
Tabelle 4-142: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) ....	523
Tabelle 4-143: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	525
Tabelle 4-144: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“.....	525
Tabelle 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche .....	526
Tabelle 4-146: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche (FAS, LOCF).....	528
Tabelle 4-147: Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen – RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche (FAS, LOCF).....	529
Tabelle 4-148: Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche .....	531
Tabelle 4-149: Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche.....	533

Tabelle 4-150: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (aggregierte Daten aus RESTORE und REVEAL) .....	535
Tabelle 4-151: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) ....	536
Tabelle 4-152: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	537
Tabelle 4-153: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ .....	538
Tabelle 4-154: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ .....	539
Tabelle 4-155: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche (FAS, LOCF) .....	540
Tabelle 4-156: Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen – RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche (FAS, LOCF) .....	541
Tabelle 4-157: Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche .....	543
Tabelle 4-158: Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche .....	544
Tabelle 4-159: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (aggregierte Daten aus RESTORE und REVEAL) .....	547
Tabelle 4-160: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) .....	547
Tabelle 4-161: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	549
Tabelle 4-162: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ .....	549
Tabelle 4-163: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ in RCT für indirekte Vergleiche .....	550
Tabelle 4-164: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus der RCT REVEAL (FAS, LOCF) .....	552

Tabelle 4-165: Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen aus RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche (FAS, LOCF) .....	552
Tabelle 4-166: Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche .....	554
Tabelle 4-167: Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche.....	556
Tabelle 4-168: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (aggregierte Daten aus RESTORE und REVEAL).....	558
Tabelle 4-169: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) .....	559
Tabelle 4-170: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	560
Tabelle 4-171: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ .....	561
Tabelle 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des NEI VFQ-25 (Gesamtscore und Subskalen) in RCT für indirekte Vergleiche .....	563
Tabelle 4-173: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-VAS in RCT für indirekte Vergleiche .....	563
Tabelle 4-174: Ergebnisse für „Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HrQoL)“ aus den RCT RESTORE und REVEAL (FAS, LOCF) .....	566
Tabelle 4-175: Heterogenitätsanalyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche .....	570
Tabelle 4-176: Heterogenitätsanalyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche .....	570
Tabelle 4-177: Heterogenitätsanalyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche .....	571
Tabelle 4-178: Heterogenitätsanalyse für die „Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche .....	571
Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) .....	572

Tabelle 4-180: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) .....	573
Tabelle 4-181: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) .....	573
Tabelle 4-182: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (nur REVEAL) .....	573
Tabelle 4-183: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	575
Tabelle 4-184: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ .....	576
Tabelle 4-185: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse, Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche .....	580
Tabelle 4-186: Zusammenfassende Darstellung der „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ zwischen Studienbeginn und Woche 52 aus den RCT RESTORE und REVEAL (SAF) .....	583
Tabelle 4-187: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten unerwünschter Ereignisse – RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche (SAF) .....	583
Tabelle 4-188: Heterogenitätsanalyse für „Okulare UE“ - RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche .....	587
Tabelle 4-189: Ergebnisse für „Okulare UE“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) ....	588
Tabelle 4-190: Heterogenitätsanalyse für „Nicht-okulare UE“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche .....	589
Tabelle 4-191: Ergebnisse für „Nicht-okulare UE“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) .....	590
Tabelle 4-192: Heterogenitätsanalyse für „SUE“ - RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche .....	591
Tabelle 4-193: Heterogenitätsanalyse für „SUE“ - RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche .....	592
Tabelle 4-194: Ergebnisse für „SUE“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (aggregierte Daten aus RESTORE und REVEAL) .....	594
Tabelle 4-195: Ergebnisse für „SUE“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) .....	595



Tabelle 4-196: Heterogenitätsanalyse für „Okulare SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleich .....	595
Tabelle 4-197: Ergebnisse für „Okulare SUE“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) ....	597
Tabelle 4-198: Heterogenitätsanalyse für „Nicht-okulare SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche .....	597
Tabelle 4-199: Ergebnisse für „Nicht-okulare SUE“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) .....	599
Tabelle 4-200: Subgruppenanalyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF) .....	601
Tabelle 4-201: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ der RCT RESTORE (FAS, LOCF) .....	604
Tabelle 4-202: Subgruppenanalyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF) .....	607
Tabelle 4-203: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ der RCT RESTORE (FAS, LOCF).....	610
Tabelle 4-204: Subgruppenanalyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF) .....	612
Tabelle 4-205: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ der RCT RESTORE (FAS, LOCF).....	615
Tabelle 4-206: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ für die Subgruppenanalysen aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) – Meta-Analyse mit zufälligen Effekten .....	616
Tabelle 4-207: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ für die Subgruppenanalysen aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) – Meta-Analyse mit zufälligen Effekten.....	617
Tabelle 4-208: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ für die Subgruppenanalysen aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) – Meta-Analyse mit zufälligen Effekten.....	618
Tabelle 4-209: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	619
Tabelle 4-210: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	620
Tabelle 4-211: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	620

Tabelle 4-212: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen .....	622
Tabelle 4-213: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs – Gesamtmortalität .....	623
Tabelle 4-214: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs – Endpunkte zur Verbesserung der BCVA.....	624
Tabelle 4-215: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs - Responder- Analysen nach vordefinierten Schwellenwerten .....	625
Tabelle 4-216: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs - gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) .....	626
Tabelle 4-217: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs – unerwünschte Ereignisse (UE) .....	626
Tabelle 4-218: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagesicherheit .....	635
Tabelle 4-219: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	637
Tabelle 4-220: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in MEDLINE® .....	661
Tabelle 4-221: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in EMBASE® .....	662
Tabelle 4-222: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in COCHRANE .....	665
Tabelle 4-223: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in MEDLINE® für indirekte Vergleiche .....	666
Tabelle 4-224: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in EMBASE® für indirekte Vergleiche .....	667
Tabelle 4-225: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in COCHRANE für indirekte Vergleiche .....	671
Tabelle 4-226: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach Aflibercept.....	674
Tabelle 4-227: Suche im Studienregister EU-CTR nach Aflibercept .....	675
Tabelle 4-228: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach Aflibercept – Suchtabellen 1-5.....	675
Tabelle 4-229: Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO) nach Aflibercept .....	677
Tabelle 4-230: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche .....	677
Tabelle 4-231: Suche im Studienregister EU-CTR nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche .....	678
Tabelle 4-232: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche – Suchtabellen 1-5 .....	678
Tabelle 4-233: Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO) nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche .....	680
Tabelle 4-234: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgrund bei der Aflibercept-Suchstrategie .....	681

Tabelle 4-235: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgrund bei der Ranibizumab-Suchstrategie für indirekte Vergleiche .....	682
Tabelle 4-236: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund bei der Aflibercept-Suchstrategie .....	686
Tabelle 4-237: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund bei der Ranibizumab-Suchstrategie für indirekte Vergleiche .....	690
Tabelle 4-238 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <VISTA> .....	716
Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <VIVID> .....	739
Tabelle 4-240 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <RESTORE> .....	765
Tabelle 4-241 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <REVEAL> .....	782
Tabelle 4-242 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <VISTA> .....	791
Tabelle 4-243 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <VIVID> .....	828
Tabelle 4-244 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <RESTORE> .....	865
Tabelle 4-245 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <REVEAL> .....	896

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (24.06.2014) - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept .....	98
Abbildung 2: Meta-Analyse der OR auf Basis der aggregierten Daten für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	125
Abbildung 3: Meta-Analyse der RR auf Basis der aggregierten Daten für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	126
Abbildung 4: Meta-Analyse der RD auf Basis der aggregierten Daten für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	126
Abbildung 5: Meta-Analyse auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	132
Abbildung 6: Meta-Analyse auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID .....	136
Abbildung 7: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID .....	141
Abbildung 8: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID .....	141
Abbildung 9: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID .....	141
Abbildung 10: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID .....	146
Abbildung 11: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID .....	147
Abbildung 12: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID .....	147
Abbildung 13: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	152
Abbildung 14: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	152

Abbildung 15: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	153
Abbildung 16: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	158
Abbildung 17: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	158
Abbildung 18: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	159
Abbildung 19: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	167
Abbildung 20: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	167
Abbildung 21: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	167
Abbildung 22: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	169
Abbildung 23: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	169
Abbildung 24: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „UE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	183
Abbildung 25: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „UE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	183
Abbildung 26: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „UE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	183
Abbildung 27: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Okulare UE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	184
Abbildung 28: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Okulare UE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	184
Abbildung 29: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Okulare UE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	184
Abbildung 30: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Nicht-okulare UE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	184

Abbildung 31: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Nicht-okulare UE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	185
Abbildung 32: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Nicht-okulare UE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	185
Abbildung 33: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	185
Abbildung 34: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	185
Abbildung 35: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	186
Abbildung 36: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Okulare SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	186
Abbildung 37: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Okulare SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	186
Abbildung 38: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Okulare SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	186
Abbildung 39: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Nicht-okulare SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	187
Abbildung 40: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Nicht-okulare SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	187
Abbildung 41: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Nicht-okulare SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	187
Abbildung 42: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „UE, die zum Studienabbruch führten“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	187
Abbildung 43: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „UE, die zum Studienabbruch führten“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	188
Abbildung 44: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „UE, die zum Studienabbruch führten“ aus den RCT VISTA und VIVID.....	188
Abbildung 45: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß <i>Anti Platelet Trialists' Collaboration</i> “ aus den RCT VISTA und VIVID.....	188
Abbildung 46: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß <i>Anti Platelet Trialists' Collaboration</i> “ aus den RCT VISTA und VIVID.....	188
Abbildung 47: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß <i>Anti Platelet Trialists' Collaboration</i> “ aus den RCT VISTA und VIVID.....	189
Abbildung 48: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	288

Abbildung 49: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	288
Abbildung 50: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	289
Abbildung 51: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	289
Abbildung 52: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	290
Abbildung 53: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	290
Abbildung 54: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	291
Abbildung 55: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	291
Abbildung 56: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	292
Abbildung 57: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	292
Abbildung 58: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	293
Abbildung 59: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	297
Abbildung 60: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	297

Abbildung 61: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	298
Abbildung 62: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	298
Abbildung 63: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	299
Abbildung 64: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	299
Abbildung 65: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	300
Abbildung 66: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	300
Abbildung 67: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	301
Abbildung 68: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	301
Abbildung 69: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	302
Abbildung 70: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	306
Abbildung 71: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	307



Abbildung 72: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	308
Abbildung 73: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	309
Abbildung 74: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	310
Abbildung 75: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	311
Abbildung 76: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	312
Abbildung 77: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	313
Abbildung 78: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	314
Abbildung 79: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	315
Abbildung 80: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	316
Abbildung 81: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	320
Abbildung 82: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um	

≥10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	321
Abbildung 83: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	322
Abbildung 84: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	323
Abbildung 85: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	324
Abbildung 86: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	325
Abbildung 87: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	326
Abbildung 88: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	327
Abbildung 89: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	328
Abbildung 90: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	329
Abbildung 91: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	330
Abbildung 92: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	337

Abbildung 93: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	337
Abbildung 94: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	338
Abbildung 95: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	338
Abbildung 96: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	339
Abbildung 97: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	339
Abbildung 98: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) ...	340
Abbildung 99: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	340
Abbildung 100: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	341
Abbildung 101: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	341
Abbildung 102: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	342
Abbildung 103: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	347
Abbildung 104: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	347
Abbildung 105: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach	

52 Wochen“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	348
Abbildung 106: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	348
Abbildung 107: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	349
Abbildung 108: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	349
Abbildung 109: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	350
Abbildung 110: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	350
Abbildung 111: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	351
Abbildung 112: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	351
Abbildung 113: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	352
Abbildung 114: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	358
Abbildung 115: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	358
Abbildung 116: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach	

52 Wochen“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	359
Abbildung 117: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	359
Abbildung 118: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	360
Abbildung 119: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	360
Abbildung 120: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	361
Abbildung 121: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	361
Abbildung 122: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	362
Abbildung 123: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	362
Abbildung 124: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	363
Abbildung 125: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	368
Abbildung 126: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	368
Abbildung 127: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	369

Abbildung 128: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	369
Abbildung 129: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	370
Abbildung 130: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	370
Abbildung 131: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) ...	371
Abbildung 132: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	371
Abbildung 133: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	372
Abbildung 134: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	372
Abbildung 135: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	373
Abbildung 136: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	378
Abbildung 137: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ- VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	378
Abbildung 138: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	379
Abbildung 139: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	379
Abbildung 140: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	380

Abbildung 141: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	380
Abbildung 142: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)...	381
Abbildung 143: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	381
Abbildung 144: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	382
Abbildung 145: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	382
Abbildung 146: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	383
Abbildung 147: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	388
Abbildung 148: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	389
Abbildung 149: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	390
Abbildung 150: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	391
Abbildung 151: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	392
Abbildung 152: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	393
Abbildung 153: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	394

Abbildung 154: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach ischämischer Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	395
Abbildung 155: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	396
Abbildung 156: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	397
Abbildung 157: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	398
Abbildung 158: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	402
Abbildung 159: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	403
Abbildung 160: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	404
Abbildung 161: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	405
Abbildung 162: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	406
Abbildung 163: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	407
Abbildung 164: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	408
Abbildung 165: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) ....	409
Abbildung 166: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese- RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	410
Abbildung 167: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	411



Abbildung 168: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	412
Abbildung 169: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	416
Abbildung 170: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	417
Abbildung 171: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	418
Abbildung 172: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	419
Abbildung 173: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	420
Abbildung 174: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	421
Abbildung 175: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	422
Abbildung 176: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) ....	423
Abbildung 177: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	424
Abbildung 178: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	425
Abbildung 179: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	426
Abbildung 180: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	430

Abbildung 181: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	431
Abbildung 182: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	432
Abbildung 183: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	433
Abbildung 184: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	434
Abbildung 185: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	435
Abbildung 186: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) ...	436
Abbildung 187: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) ....	437
Abbildung 188: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	438
Abbildung 189: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	439
Abbildung 190: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	440
Abbildung 191: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	444
Abbildung 192: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	445
Abbildung 193: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	446

Abbildung 194: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	447
Abbildung 195: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach HbA <sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	448
Abbildung 196: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	449
Abbildung 197: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) ...	450
Abbildung 198: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	451
Abbildung 199: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	452
Abbildung 200: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI) .....	453
Abbildung 201: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI).....	454
Abbildung 202: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (24.06.2014) - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab .....	468
Abbildung 203: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Gesamtmortalität“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab .....	488
Abbildung 204: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab.....	493
Abbildung 205: Mittlere Veränderung der BCVA im Verlauf der RESTORE-Studie nach 52 Wochen (modifiziert nach (49)).....	498
Abbildung 206: Übersicht über die „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ - RCT VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL.....	499
Abbildung 207: Meta-Analyse auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert" aus den RCT RESTORE and REVEAL.....	501

Abbildung 208: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab .....	503
Abbildung 209: Übersicht über die „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus den RCT VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL .....	509
Abbildung 210: Meta-Analyse auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus den RCT RESTORE and REVEAL .....	511
Abbildung 211: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab .....	513
Abbildung 212: Übersicht zum „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche .....	518
Abbildung 213: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL .....	521
Abbildung 214: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL .....	522
Abbildung 215: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL .....	522
Abbildung 216: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab .....	525
Abbildung 217: Übersicht zum „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL .....	531
Abbildung 218: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL .....	534
Abbildung 219: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL .....	534
Abbildung 220: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL .....	534
Abbildung 221: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab .....	537

Abbildung 222: Übersicht zum „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL .....	542
Abbildung 223: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL .....	545
Abbildung 224: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL .....	546
Abbildung 225: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL .....	546
Abbildung 226: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab .....	549
Abbildung 227: Übersicht zum „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL .....	554
Abbildung 228: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL .....	557
Abbildung 229: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL .....	557
Abbildung 230: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL .....	557
Abbildung 231: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab .....	561
Abbildung 232: Übersicht zu „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA, VIVID und RESTORE .....	568
Abbildung 233: Übersicht zu „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA, VIVID und RESTORE .....	569
Abbildung 234: Übersicht zu „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA, VIVID und RESTORE .....	569
Abbildung 235: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab.....	576
Abbildung 236: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „SUE“ aus den RCT RESTORE und REVEAL .....	593
Abbildung 237: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „SUE“ aus den RCT RESTORE und REVEAL .....	593

Abbildung 238: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „SUE“ aus den RCT RESTORE und REVEAL .....	593
Abbildung 239: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „BCVA <68“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich.....	603
Abbildung 240: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „BCVA ≥68“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich.....	603
Abbildung 241: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „CRT ≤400µm“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich .....	603
Abbildung 242: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „CRT >400 µm“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich .....	603
Abbildung 243: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „NEI VFQ-25 Ausgangswert <78“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich .....	604
Abbildung 244: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „NEI VFQ-25 Ausgangswert ≥78“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich .....	604
Abbildung 245: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „BCVA <68“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich .....	609
Abbildung 246: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „BCVA ≥68“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich .....	609
Abbildung 247: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „CRT ≤400µm“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich .....	609
Abbildung 248: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „CRT >400µm“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich .....	609
Abbildung 249: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „BCVA <68“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der	

NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich .....	614
Abbildung 250: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „BCVA $\geq 68$ “ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich .....	614
Abbildung 251: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „CRT $\leq 400\mu\text{m}$ “ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich .....	614
Abbildung 252: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „CRT $> 400\mu\text{m}$ “ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich.....	614
Abbildung 253: Flow-Chart zum Patientenfluss der VISTA-Studie .....	738
Abbildung 254: Flow-Chart zum Patientenfluss der VIVID-Studie .....	764
Abbildung 255: Flow-Chart zum Patientenfluss der RESTORE-Studie .....	781
Abbildung 256: Flow-Chart zum Patientenfluss der REVEAL-Studie .....	789

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
2Q4 Aflibercept	2,0mg Aflibercept verabreicht alle 4 Wochen
2Q8 Aflibercept	2,0mg Aflibercept verabreicht alle 8 Wochen nach initial fünf monatlichen Injektionen
ADA	American Diabetes Association
aLOCF	Last Observation Carried Forward, einschließlich beobachtete Werte nach einer Zusatzbehandlung
AM-Nutzen V	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
aOC	Observed Case Analysis, einschließlich beobachtete Werte nach einer Zusatzbehandlung
APTC	Anti-Platelet Trialists' Collaboration
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATE	Arterielle thromboembolische Ereignisse
BCVA	Best Corrected Visual Acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
BMI	Body Mass Index
CK	Kreatinkinase
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CRO	Clinical Research Organization (klinische Forschungsorganisation)
CRST	Central Retinal Subfield Thickness (durchschnittliche Dicke des zentralen OCT-Subfeldes der Netzhaut)
CRT	Central Retinal Thickness (zentrale Netzhautdicke)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DRSS	Diabetic Retinopathy Severity Scale
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Dokumentationsbogen)
EDC	Electronic Data Capture System
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EQ-5D	Euro Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions
EQ-VAS	Euro Quality of Life Questionnaire-Visual Analogue Scale
ET	Early Termination (vorzeitiger Studienabbruch)
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FA	Fluoreszeinangiographie
FAS	Full Analysis Set
FP	Fundusphotographie
G	Giga
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GENMOD	General Linear Model
HbA <sub>1c</sub>	Hämoglobin A <sub>1c</sub> (glykosyliertes Hämoglobin)
HLT	High Level Term
HrQoL	Health-related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgG1	Immunoglobulin G1
IOD	Intraokularer Druck
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention to treat
IU	International Unit (Internationale Einheit)
IVRS	Interactive Voice Response System
IVT	Intravitreal
IWRS	Interactive Web Response System
kDa	Kilodalton
KI	Konfidenzintervall (engl. <i>confidence interval</i> , kurz: CI)
KrCl	Kreatinin-Clearance
LLN	Lower Limit of Normal (Untergrenze für den Normalwert)
LLT	Lowest Level-Term
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Least Square

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LS-MWD	Least Square-Mittelwertdifferenz
m	Männlich
MB	Myoglobin
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Myokardinfarkt
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NA	Not Applicable (nicht verfügbar)
NCT	National Clinical Trial
NE	Not estimated
NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire
OC	Observed Case (beobachteter Fall)
OCT	Optical Coherence Tomography (optische Kohärenztomographie)
OR	Odds Ratio
pDR	Proliferative diabetische Retinopathie
PK	Pharmakokinetik
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Device Agency, Japan (japanische Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte)
PPS	Per Protocol Set
PRN	Pro re nata (nach Bedarf)
PRO	Patient-reported Outcomes (patientenberichtete Ergebnisse)
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
RVV	Retinaler Venenverschluss
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
T	Tera
TMF	Trial Master File
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTO	Time-Trade Off
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze für den Normalwert)
US-SAP	Statistischer Analyseplan für die Vereinigten Staaten
v/v	Volumen zu Volumen
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VerfO	Verfahrensordnung
w	Weiblich
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 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

In dem vorliegenden Nutzendossier soll anhand der Zulassungsstudien der Nachweis geführt werden, dass die intravitreale Behandlung mit Aflibercept (2,0mg alle 8 Wochen nach initial 5 monatlichen Injektionen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Ranibizumab (0,5mg, *pro re nata*) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) einen Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V besitzt. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Aflibercept umfasst die Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA wurde am 17.03.2014 für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ bei Beteiligung der Fovea Ranibizumab und ohne Beteiligung der Fovea die fokale/Grid-Laserfotokoagulation als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (1). Es wird vorausgesetzt, dass ein klinisch signifikantes Makulaödem nach ETDRS-Kriterien vorliegt.

Bayer kann der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien – im Besonderen der Aufteilung des Anwendungsgebietes in zwei Subpopulationen – nicht folgen. Das hier relevante Anwendungsgebiet von Aflibercept lautet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems“ – eine Subgruppe bestehend aus Patienten ohne foveale Beteiligung existiert im Rahmen dieses Anwendungsgebietes nicht. Studien zeigen, dass eine Visusbeeinträchtigung im Rahmen des diabetischen Makulaödems (DMÖ) nur bei Beteiligung der Fovea auftritt.

Demnach wird seitens Bayer für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept (Eylea®) im relevanten Anwendungsgebiet Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) ausschließlich das Arzneimittel Ranibizumab (Lucentis®) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

##### Umsetzung der Fragestellung

Gemäß der formalen Anforderungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept nach aktuellem Anwendungsschema mit der ZVT Ranibizumab nach aktuellem Anwendungsschema zu vergleichen, um einen medizinischen Zusatznutzen aufzeigen zu können. Direkte Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und Ranibizumab sind für die hier relevante Indikation bisher nicht publiziert. Daher stellt ein adjustierter indirekter Vergleich nach *Bucher* zwischen den anwendungsschemagerechten Behandlungsarmen der Aflibercept- und Ranibizumab-Zulassungsstudien die bestverfügbare Evidenz zur Beurteilung eines Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der ZVT Ranibizumab dar.

Datenquellen

Bayer Vital GmbH listet nach den Kriterien der Verfahrensordnung des G-BA alle Studien mit Aflibercept im Anwendungsgebiet auf, die den Zulassungsbehörden übermittelt wurden.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte separat für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept und für die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Library.

Darüber hinaus wurde in Studienregistern für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept sowie getrennt davon eine Recherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab in der Indikation „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ“ durchgeführt. Die Recherche erfolgte am 27.06.2014 in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Aflibercept in der Indikation „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ“ wurden klinisch relevante Studien anhand der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt:

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Aflibercept

<b>Kategorie</b>	<b>Prädefinierte Einschlusskriterien</b>	<b>Prädefinierte Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ infolge einer <i>Diabetes mellitus</i> -Erkrankung	Patienten mit einer anderen Diagnose als ein DMÖ infolge einer <i>Diabetes mellitus</i> -Erkrankung Patienten mit einem Makulaödem anderer Ursache.
Intervention(en)	Aflibercept in der zugelassenen Dosierung unter obligater Berücksichtigung der Zulassungsstudien	Aflibercept in einem anderen als dem zugelassenen Behandlungsregime, ausgenommen der Zulassungsstudien
	Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung unter obligater Berücksichtigung der Zulassungsstudien	Ranibizumab in einem anderen als dem zugelassenen Behandlungsregime, ausgenommen der Zulassungsstudien
Vergleichsintervention	Aflibercept, Ranibizumab, Laserkoagulation	Nicht konforme Verabreichung von Ranibizumab oder Aflibercept gemäß empfohlenem EMA-

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien	Prädefinierte Ausschlusskriterien
		Anwendungsschema. Laserkoagulation in Widerspruch zu den ETDRS- Kriterien
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: Mortalität Morbidität (d. h. Sehschärfe- Endpunkte) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (sehschärfebedingte Lebensqualität) Unerwünschte Ereignisse und Verträglichkeit	Keine spezifischen Ausschlusskriterien
Studientyp	Abgeschlossene randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) der Phase II, III und IV	Alle nicht-RCT
Studiendauer	Keine Einschränkungen	

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

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (§ 5, Abs. 5 Satz 1 5. Kap.) ist ein Zusatznutzen dann festgestellt, wenn die Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte gegenüber der ZVT nachgewiesen werden konnte. Vorrangig sind für den Nachweis randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien nach internationalem Standard der evidenzbasierten Medizin zu berücksichtigen.

#### Darstellung des Designs und der Methodik:

Die im vorliegenden Nutzendossier als relevant identifizierten Studien wurden anhand der im Anhang 4-E vorgegebenen Tabelle nach CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) getrennt extrahiert und deren Methodik beschrieben. Dabei wurden sowohl die Checkliste des Consort Statements als auch die weiteren Ausführungen zu einzelnen Items zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studie herangezogen.

#### Beschreibung der Endpunkte:

Zur Beschreibung der Endpunkte wurden die Charakteristika der Studienpopulation und die Ergebnisse aller berichteten patientenrelevanten Endpunkte mit entsprechenden Angaben zur

Validität dargestellt. Als patientenrelevant im Anwendungsgebiet wurden folgende Endpunkte identifiziert und in der Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs berücksichtigt:

Tabelle 4-2: Berücksichtigte Endpunkte bei der Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Anwendungsgebiet – Patientenrelevanz und Validität

<b>Endpunkt</b>	<b>Patientenrelevanz und Validität</b>
Mortalität: Gesamt mortalität	In der Augenheilkunde spielt die Mortalität als Endpunkt klinischer Studien (ausserhalb der Bewertung der Sicherheit) kaum eine Rolle, da die hier behandelten Erkrankungen im Allgemeinen keinen tödlichen Ausgang nehmen. Die Patientenrelevanz ergibt sich dennoch aus Kapitel 5, § 3 Abs. 1 Verfo des G-BA.
Morbidität: Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert	Die mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA ist ein in Studien zu Erkrankungen der Makula gebräuchlicher Verlaufparameter, der von den großen Zulassungsbehörden (EMA, FDA) bei bestimmten Fragestellungen (z. B. Superiorität) analog zur mittleren Veränderung der BCVA als patientenrelevantes Maß anerkannt ist.
Morbidität: Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert	Die mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA ist ein in Studien zu Erkrankungen der Makula gebräuchlicher Verlaufparameter, der von den großen Zulassungsbehörden (EMA, FDA) bei bestimmten Fragestellungen (z. B. Superiorität) analog zur mittleren Veränderung der BCVA als patientenrelevantes Maß anerkannt ist.
Morbidität: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	Eine Verbesserung der BCVA um 15 Buchstaben spiegelt eine Halbierung des minimal erkennbaren Seh winkels wider. Es handelt sich hier um einen gebräuchlichen Wirksamkeitsparameter, der von den EU-Zulassungsbehörden als primärer und sekundärer Studienendpunkt akzeptiert wird und nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 Verfo des G-BA einen deutlichen patientenrelevanten Behandlungseffekt darstellt.
Morbidität: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	Die Bestimmung des Anteils von Patienten mit einer Verbesserung von 10 Buchstaben stellt die Gruppe dar, die einen minimalen patientenrelevanten therapeutischen Behandlungseffekt im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 Verfo des G-BA erfahren. Es handelt sich hier um einen gebräuchlichen Wirksamkeitsparameter, der von den Zulassungsbehörden allgemein anerkannt ist.
Morbidität: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	Eine Verschlechterung der BCVA um 15 Buchstaben spiegelt eine Verdopplung des minimal erkennbaren Seh winkels wider. Nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 Verfo des G-BA entspricht daher auch eine Reduktion des Anteils von Patienten mit einer Verschlechterung von 15 Buchstaben einer Besserung des Gesundheitszustandes.



<b>Endpunkt</b>	<b>Patientenrelevanz und Validität</b>
Morbidität: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	Es handelt sich hier um einen in klinischen Studien allgemein gebräuchlichen Wirksamkeitsparameter, der von den Zulassungsbehörden anerkannt ist. Die Vermeidung selbst einer leichten Verschlechterung der BCVA ist daher nach nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA als Besserung des Gesundheitszustandes zu werten.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL): Mittlere Veränderung des Gesamtscores und der Subskalen für Aktivitäten in der Nähe und in der Ferne auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen	Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird von der EMA als sekundärer Studienendpunkt empfohlen. Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergibt sich unmittelbar aus Kapitel 5 §3 Abs. 1 VerFO des G-BA. Das NEI-VFQ 25 ist das am weitesten verbreitete Instrument zur Erhebung der visusbezogenen Lebensqualität (EMA (2011) EU Regulatory Workshop Ophthalmology Summary), dessen Ergebnisse gut mit der beidäugigen Sehschärfe korrelieren. Er ist ein psychodiagnostischer Fragebogen, der die Kriterien für Objektivität und Reliabilität erfüllt. Die Patientenrelevanz gilt gleichermaßen für die entsprechenden Subskalen des NEI-VFQ 25.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL): Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen	Der EQ-5D enthält eine visuelle Analogskala (EQ-VAS), die als eine seiner Komponenten ebenfalls validiert ist. Daraus ergibt sich gleichermaßen die für den EQ-5D beschriebene Patientenrelevanz.
Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)	Die Verträglichkeit im Sinne okularer UE ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich aus § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV. Insbesondere bei UE, die das behandelte Organ bzw. das Auge und seine Funktion betreffen, ist unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)	Die Verträglichkeit im Sinne nicht-okularer UE ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich aus § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	Die Verträglichkeit im Sinne von SUE ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten (§ 2 Abs. 3 der AM-NutzenV)
Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge (Okulare SUE)	Die Verträglichkeit im Sinne okularer SUE ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich aus § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV
Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare SUE)	Die Verträglichkeit im Sinne nicht-okularer SUE ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich aus § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV.

Endpunkt	Patientenrelevanz und Validität
SUE)	

### Bewertung der Aussagekraft

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials in die Kategorien „niedrig“ oder „hoch“ erfolgte getrennt für die identifizierten Studien sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene. In diese Einschätzung der Studien ging die Beurteilung der adäquaten Randomisierung und Verblindung sowie der ergebnisunabhängigen Berichterstattung ein. Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studien auf Endpunktebene waren insbesondere Verblindung der Endpunkterheber, adäquate Umsetzung des *Intention to treat* (ITT)-Prinzips und ergebnisunabhängige Berichterstattung der einzelnen Endpunkte.

### Sensitivitätsanalysen

Es wurden Sensitivitätsanalysen mit dem Observed Case (OC) Analysis Set und mit Datensets, bei denen auch die Ergebnisse der Zusatzbehandlungen („*rescue treatments*“) berücksichtigt werden (FAS in Verbindung mit aLOCF, aOC), für alle Endpunkte durchgeführt.

### Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Zur Bewertung der identifizierten Studien wurde geprüft, inwiefern die dargestellten Patientencharakteristika für die Studienpopulation als relevant zu betrachten sind und inwiefern diese mit den in den Studien *a priori* gewählten Subgruppenkategorien übereinstimmen. Für die identifizierten Studien wurde die Gesamtpopulation in diverse Subgruppen stratifiziert. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Falls Hinweise oder Belege für eine Interaktion vorlagen, erfolgte eine Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen. Die analysierten Subgruppen unterschieden sich in den Zulassungsstudien für die zweckmäßige Vergleichstherapie und das zu untersuchende Arzneimittel.

### Meta-Analysen und indirekter Vergleich

Für die Indikation DMÖ lagen keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zu untersuchenden Wirkstoff Aflibercept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab vor. Aus diesem Grunde wurde zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber Ranibizumab ein adjustierter indirekter Vergleich nach *Bucher* durchgeführt.

Grundlage dafür bilden die vier randomisierten, kontrollierten Studien VISTA, VIVID (Aflibercept) und RESTORE, REVEAL (Ranibizumab), die über einen einheitlichen Brückenkomparator (Laserbehandlung in Verbindung mit Scheininjektion) verfügen. Die Studienergebnisse von Aflibercept und Ranibizumab wurden zunächst jeweils meta-

analytisch zusammengefasst; die meta-analytischen Ergebnisse wurden anschließend nach Bucher im indirekten Vergleich ausgewertet.

### Ergebnisse der Meta-Analysen für Aflibercept und Ranibizumab

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien VISTA und VIVID sowie der Studien RESTORE und REVEAL auf Basis aggregierter Daten sind in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Ergebnisse der Meta-Analyse für Aflibercept und Ranibizumab

Meta-Analysen (Effektschätzer nach Modell mit zufälligen Effekten)	Effektmaße:			
	VISTA/VIVID: Aflibercept vs. Laser			
	RESTORE/REVEAL: Ranibizumab vs. Laser			
	Mittlerer Unterschied (%) [95% KI]	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
<b>Mortalität</b>				
Aflibercept	-	1,55 [0,14; 16,56]	1,54 [0,15; 15,99]	-0,01 [-0,04; 0,03]
Ranibizumab <sup>a</sup>	-	0,96 [0,13; 6,91]	0,96 [0,14; 6,67]	0,001 [-0,04; 0,05]
<b>Morbidität</b>				
<i>Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert</i>				
Aflibercept <sup>c</sup>	10,0 [8,3; 11,7]	-	-	-
Ranibizumab	5,2 [3,6; 6,8]	-	-	-
<i>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert</i>				
Aflibercept <sup>c</sup>	7,7 [6,4; 9,1]	-	-	-
Ranibizumab	4,8 [3,6; 6,0]	-	-	-
<i>Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</i>				
Aflibercept	-	5,17 [3,18; 8,42]	3,83 [2,52; 5,82]	-0,24 [-0,30; -0,17]
Ranibizumab	-	2,98 [1,70; 5,23]	2,57 [1,57; 4,23]	-0,12 [-0,19; -0,06]
<i>Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</i>				
Aflibercept	-	4,36 [2,52; 7,56]	2,48 [1,73; 3,56]	-0,33 [-0,44; -0,22]
Ranibizumab	-	3,30 [2,11; 5,17]	2,48 [1,74; 3,54]	-0,21 [-0,29; -0,14]
<i>Verschlechterung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</i>				
Aflibercept	-	0,05 [0,01; 0,25]	0,05 [0,01; 0,27]	0,09 [0,06; 0,13]
Ranibizumab	-	0,22 [0,06; 0,82]	0,23 [0,07; 0,84]	0,05 [0,00; 0,09]
<i>Verschlechterung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</i>				

Meta-Analysen (Effektschätzer nach Modell mit zufälligen Effekten)	Effektmaße:			
	VISTA/VIVID: Aflibercept vs. Laser			
	RESTORE/REVEAL: Ranibizumab vs. Laser			
	Mittlerer Unterschied (%) [95% KI]	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
Aflibercept	-	0,09 [0,04; 0,23]	0,11 [0,04; 0,26]	0,15 [0,10; 0,19]
Ranibizumab	-	0,33 [0,14; 0,77]	0,35 [0,16; 0,78]	0,06 [0,00; 0,12]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)</b>				
<i>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen</i>				
Aflibercept <sup>c</sup>	2,6 [0,6; 4,5]	-	-	-
Ranibizumab <sup>a</sup>	4,4 [1,0; 7,8]	-	-	-
<i>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen</i>				
Aflibercept <sup>c</sup>	2,9 [-0,2; 6,0]	-	-	-
Ranibizumab <sup>a</sup>	7,9 [2,2; 13,6]	-	-	-
<i>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen</i>				
Aflibercept <sup>c</sup>	1,9 [-1,2; 4,9]	-	-	-
Ranibizumab <sup>a</sup>	4,9 [-0,0; 9,8]	-	-	-
<i>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen</i>				
Aflibercept <sup>c</sup>	1,8 [-1,0; 4,7]	-	-	-
Ranibizumab <sup>b</sup>	-2,1 [-5,4; 1,2]	-	-	-
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>				
<i>Okulare UE</i>				
Aflibercept	-	0,77 [0,55; 1,08]	0,90 [0,79; 1,03]	0,06 [-0,02; 0,14]
Ranibizumab <sup>a</sup>	-	1,16 [0,68; 1,97]	1,09 [0,80; 1,49]	-0,04 [-0,16; 0,09]
<i>Nicht-okulare UE</i>				
Aflibercept	-	1,02 [0,37; 2,83]	1,04 [0,79; 1,36]	-0,02 [-0,21; 0,17]
Ranibizumab <sup>a</sup>	-	0,86 [0,51; 1,47]	0,94 [0,76; 1,17]	0,04 [-0,09; 0,16]
<i>SUE</i>				
Aflibercept	-	0,93 [0,52; 1,69]	0,95 [0,62; 1,47]	0,01 [-0,10; 0,13]
Ranibizumab	-	1,21 [0,75; 1,96]	1,17 [0,78; 1,76]	-0,03 [-0,09; 0,04]
<i>Okulare SUE</i>				

Meta-Analysen (Effektschätzer nach Modell mit zufälligen Effekten)	Effektmaße:			
	VISTA/VIVID: Aflibercept vs. Laser			
	RESTORE/REVEAL: Ranibizumab vs. Laser			
	Mittlerer Unterschied (%) [95% KI]	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
Aflibercept	-	0,41 [0,14; 1,18]	0,42 [0,15; 1,18]	0,02 [-0,00; 0,05]
Ranibizumab <sup>a</sup>	-	0,19 [0,01; 3,96]	0,19 [0,01; 3,94]	0,02 [-0,01; 0,05]
<b>Nicht-okulare SUE</b>				
Aflibercept	-	1,03 [0,57; 1,87]	1,02 [0,64; 1,64]	0,00 [-0,10; 0,09]
Ranibizumab <sup>a</sup>	-	1,58 [0,78; 3,22]	1,47 [0,81; 2,66]	-0,06 [-0,16; 0,04]
a: Werte stammen lediglich aus der RESTORE-Studie b: Werte stammen lediglich aus der REVEAL Studie c: Mittelwertdifferenzen auf Basis der rohen Änderungen zum Ausgangswert				

Im Einzelnen wurden für die patientenrelevanten Endpunkte folgende Ergebnisse erzielt:

### Mortalität

Sowohl in den Aflibercept Studien wie auch der Ranibizumab Studie (RESTORE-Studie) besteht für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden anti-VEGF Behandlungen und der Lasertherapie.

### Morbidität

Für die beiden Endpunkte „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ und „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ zeigten sich bei beiden Wirkstoffen statistisch und klinisch signifikante Unterschiede zugunsten der anti-VEGF-Behandlungen gegenüber der Lasertherapie.

Bei den Endpunkten „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ sowie „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ lagen jeweils statistisch signifikante Unterschiede für alle drei Effektmasse zugunsten der anti-VEGF Therapien vor.

Ähnliche Ergebnisse leiten sich aus den Responderanalysen für zwei weitere Endpunkte ab: Es wurde jeweils der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  bzw.  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen ausgewertet. Im Vergleich zur Laserbehandlung erlitten unter beiden Wirkstoffen signifikant weniger Patienten eine moderate bzw. schwere Sehverschlechterung.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)

Die Meta-Analysen zeigten für alle Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine numerische Überlegenheit beider Wirkstoffe gegenüber Laser auf (siehe Tabelle 4-3).

#### Unerwünschte Ereignisse und Verträglichkeit

Die Ergebnisse Meta-Analyse zeigten, dass die Inzidenzen über alle aufgeführten UE zwischen der Behandlung mit Aflibercept bzw. Ranibizumab und Laser vergleichbar waren. Es gilt es zu beachten, dass bei drei Endpunkten mindestens ein Hinweis auf Heterogenität – definiert als  $I^2 \geq 50\%$ ,  $p \leq 0,2$  – zwischen den aggregierten Ergebnissen der Einzelstudien vorliegt, so dass von einer großen Unsicherheit hinsichtlich der Effektschätzer auszugehen ist.

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien VISTA/VIVID und RESTORE/REVEAL für alle Endpunkte, die eine Verbesserung des Krankheitszustandes abbilden, den signifikanten Vorteil der beiden Wirkstoffe Aflibercept und Ranabizumab gegenüber der Laserbehandlung in der Therapie des DMÖ.

#### **Ergebnisse indirekter Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab**

Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE und REVEAL) sind in Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Ergebnisse des indirekten Vergleiches VIVID, VISTA, RESTORE, REVEAL – Effektschätzer und Konfidenzintervalle nach *Bucher*-Modell mit zufälligen Effekten

<b>Mortalität</b>	<b>OR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>ARR [95% KI]</b>
Mortalität	1,62 [0,07; 35,47]	1,61 [0,08; 33,70]	-0,01 [-0,05; 0,04]
<b>Morbidität</b> (kontinuierliche Variablen)	<b>Mittlerer Unterschied [95% KI]</b>		
Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (ETDRS Buchstaben)	4,81 [2,52; 7,11]		
Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (ETDRS Buchstaben)	2,95 [1,16; 4,73]		
<b>Morbidität</b> (binäre Variablen, jeweils nach Woche 52)	<b>OR [95% KI]</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>ARR [95% KI]</b>
Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben	1,74 [0,83; 3,65]	1,49 [0,78; 2,84]	-0,11 [-0,20; -0,03]
Anteil an Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben	1,32 [0,65; 2,68]	1,00 [0,60; 1,65]	-0,12 [-0,26; 0,01]
Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben	0,23 [0,03; 1,86]	0,24 [0,03; 1,90]	0,05 [-0,01; 0,11]
Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben	0,28 [0,08; 0,99]	0,31 [0,09; 1,04]	0,09 [0,02; 0,16]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)	Mittlerer Unterschied [95% KI]		
NEI VFQ-25 <sup>1</sup>	-1,83 [-5,72; 2,06]		
Subskala Aktivitäten in der Nähe <sup>1</sup>	-5,00 [-11,48; 1,48]		
Subskala Aktivitäten in der Ferne <sup>1</sup>	-3,05 [-8,84; 2,74]		
EQ-VAS <sup>2</sup>	3,91 [-0,43; 8,25]		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
Okulare UE <sup>1</sup>	0,66 [0,35; 1,25]	0,83 [0,59; 1,16]	0,1 [-0,05; 0,25]
Nicht-okulare UE <sup>1,3</sup>			
- VISTA versus RESTORE	0,70 [0,31; 1,55]	0,97 [0,76; 1,23]	-0,04 [-0,19; 0,12]
- VIVID versus RESTORE	1,97 [0,94; 4,14]	1,27 [0,96; 1,66]	0,15 [-0,02; 0,32]
Schwerwiegende UE	0,77 [0,36; 1,66]	0,81 [0,45; 1,46]	0,04 [-0,09; 0,17]
Okulare SUE <sup>1</sup>	2,17 [0,09; 54,78]	2,19 [0,09; 53,62]	0,01 [-0,03; 0,05]
Nicht-okulare SUE <sup>1</sup>	0,65 [0,26; 1,64]	0,70 [0,33; 1,49]	0,06 [-0,08; 0,2]
<sup>1</sup> Studiengrundlage: VISTA, VIVID und RESTORE <sup>2</sup> Studiengrundlage: VISTA, VIVID und REVEAL <sup>3</sup> Aufgrund eines Belegs für Heterogenität zwischen den Aflibercept Studien erfolgte der indirekte Vergleich zwischen flibercept und Ranibizumab für den Endpunkt „Nicht-okulare UE“ getrennt für die Studien VISTA und VIVID.			

Im indirekten Vergleich zeigen sich in der Kategorie „Morbidität“ die folgenden statistisch signifikanten Unterschiede für die Behandlung mit Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab:

Für die „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ sowie die „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Aflibercept vor. Die Patienten gewannen durchschnittlich 4,81 bzw. 2,95 mehr ETDRS-Buchstaben unter der Therapie mit Aflibercept. Die klinische Relevanz wurde für beide Endpunkte durch das Effektstärkenmaß Hedges' g mit 0,57 [0,4; 0,74] sowie 0,46 [0,29; 0,63] bestätigt. Beide liegen deutlich über der Irrelevanzschwelle von 0,2.

In der Auswertung des „Anteils an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ liegt mit einer OR von 0,28 [0,08; 0,99] und einer ARR von 0,09 [0,02; 0,16] ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Aflibercept vor.

Für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ konnte eine statistisch signifikante ARR von -0,11 [-0,03; -0,20] ermittelt werden.

Die Endpunkte aus den Kategorien „Mortalität“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sowie „Unerwünschte Ereignisse“ zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Arzneimitteln Aflibercept und Ranibizumab.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten zeigt sich insgesamt ein patientenrelevanter Zusatznutzen der Behandlung mit Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab. Dieser Zusatznutzen ergibt sich aus einem höheren Nutzen in der Kategorie „Morbidity“. In den Endpunkten der Kategorien „Mortalität“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sowie „unerwünschte Ereignisse“ zeigen sich keine Unterschiede zwischen den betrachteten Arzneimitteln.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Aus methodischen Gründen kann die Höhe des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden, was in den folgenden Abschnitten erläutert wird.

Der indirekte Vergleich basiert auf insgesamt vier randomisiert kontrollierten Studien (RCT) mit einheitlichem Brückenkomparator (Lasertherapie und Scheininjektion). Die Evidenzstufe der einzelnen zugrundeliegenden Studien ist jeweils mit Ib zu bewerten. Bei allen vier Studien wird das Verzerrungspotenzial auf der jeweiligen Studienebene als niedrig eingestuft.

Da Fragestellung und Studiendesign für die jeweiligen Wirkstoffe annähernd identisch und die Ergebnisse für die betrachteten Endpunkte zwischen den wirkstoffgleichen Studien gleichgerichtet und homogen sind, konnten die Ergebnisse im Rahmen von Meta-Analysen jeweils statistisch zusammengefasst werden. Die qualitative Ergebnissicherheit auf Studienebene wird zusammenfassend als hoch eingestuft und die Aussagesicherheit des indirekten Vergleichs mit „Hinweis“ bewertet.

#### Mortalität

Ein Zusatznutzen oder -schaden kann nicht abgeleitet werden, da kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab vorliegt. Die Validität der Ergebnisse ist darüber hinaus eingeschränkt, da es sich bei der DMÖ nicht um eine tödliche Krankheit handelt. Die Mortalität wurde in allen eingeschlossenen Studien als unerwünschtes Ereignis erfasst.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse

Für diese Endpunkte liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Ein Zusatznutzen oder -schaden kann nicht abgeleitet werden.

#### Morbidity

Die Aussagekraft der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist als hoch einzustufen. Es liegen verschiedene Auswertungen der bestkorrigierten Sehschärfe vor. Die Erhebung der



Sehschärfe erfolgte jeweils durch einen standardisierten Sehtest, der eine objektive und zuverlässige Messung gewährleistet.

Für die Endpunkte „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber Ausgangswert“ sowie „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Aflibercept. Da es sich bei den beiden Endpunkten um kontinuierliche Variablen handelt, kann das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden.

Für die Endpunkte „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ sowie „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben ( $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben) nach 52 Wochen“ zeigen die Effektschätzer deutliche numerische, teilweise statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Aflibercept auf. Aufgrund der hohen Varianz und den vergleichsweise breiten Konfidenzintervallen von indirekten Vergleichen im Gegensatz zu direkten Vergleichsstudien lässt sich für die Morbiditätsendpunkte nicht in allen Effektmaßen ein statistisch signifikanter Vorteil ableiten. Der Zusatznutzen kann daher für diese Endpunkte nicht quantifiziert werden. Auf Basis der OR von 0,28 [0,08; 0,99] für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ ist das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt nicht quantifizierbar, aber mindestens gering.

Zusammenfassend zeigt sich unter Berücksichtigung der Morbiditätsendpunkte zur Sehschärfe ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** bei der Behandlung mit Aflibercept im Vergleich zur Behandlung mit Ranibizumab bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ.

Tabelle 4-5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussagesicherheit
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	
<b>Morbidität (jeweils nach Woche 52)</b>		
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert	Nicht quantifizierbar	Hinweis
Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert	Nicht quantifizierbar	Hinweis
Anteil Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben	Nicht quantifizierbar	Hinweis

<b>Endpunkt</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Aussagesicherheit</b>
Anteil Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	
Anteil Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben	Nicht quantifizierbar	Hinweis
Anteil Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben	Nicht quantifizierbar, mindestens gering	Hinweis
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)</b>		
NEI VFQ-25	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	
EQ-VAS	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	
<b>Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit</b>		
Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Studienverlauf	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	

## 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.*

### Fragestellung

Wie ist die quantitative und qualitative Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für einen Zusatznutzen von Aflibercept im Anwendungsgebiet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)“ bei Erwachsenen gegenüber der ZVT Ranibizumab hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit zu bewerten?

Das Anwendungsgebiet bzw. die Zielpopulation umfasst dabei erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 oder 2, bei denen eine Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ vorliegt.

### 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.*

Folgende Selektionskriterien zum Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung wurden definiert: Ein- und Ausschlusskriterien zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp. Die Studiendauer ist kein relevantes Ein- und Ausschlusskriterium.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl relevanter Studien zur vorliegenden Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-6 zusammengefasst:

Tabelle 4-6: Übersicht der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienselektion

<b>Kategorie</b>	<b>Prädefinierte Einschlusskriterien (Kriterien sofern nicht anders vermerkt)</b>	<b>Prädefinierte Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ infolge einer <i>Diabetes mellitus</i> -Erkrankung	Patienten mit einer anderen Diagnose als ein DMÖ infolge einer <i>Diabetes mellitus</i> -Erkrankung Patienten mit einem Makulaödem anderer Ursache.
Intervention(en)	Aflibercept in der zugelassenen Dosierung unter obligater Berücksichtigung der Zulassungsstudien	Aflibercept in einem anderen als dem zugelassenen Behandlungsregime, ausgenommen der Zulassungsstudien
	Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung unter obligater Berücksichtigung der Zulassungsstudien	Ranibizumab in einem anderen als dem zugelassenen Behandlungsregime, ausgenommen der Zulassungsstudien
Vergleichsintervention	Aflibercept, Ranibizumab, Laserkoagulation	Nicht konforme Verabreichung von Ranibizumab oder Aflibercept gemäß empfohlenem EMA-Anwendungsschema. Laserkoagulation in Widerspruch zu ETDRS-Kriterien

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien (Kriterien sofern nicht anders vermerkt)	Prädefinierte Ausschlusskriterien
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität (d. h. Sehschärfe-Endpunkte)</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (sehschärfebedingte Lebensqualität)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse und Verträglichkeit</li> </ul>	Keine spezifischen Ausschlusskriterien
Studientyp	Aflibercept: RCT (Abgeschlossene randomisierte kontrollierte Studien in Phase II, III, IV)  Ranibizumab: RCT (Abgeschlossene randomisierte kontrollierte Studien in Phase II, III, IV)	Alle nicht-RCT
Studiendauer	Keine Einschränkungen	

### 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 0, 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.*

#### **Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Gemäß den Vorgaben des G-BA wurde am 24.06.2014 eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept in der Indikation Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ durchgeführt.

Die bibliografische Literaturrecherche für die im vorliegenden Dossier formulierte Fragestellung erfolgte systematisch in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Library. Für die Datenbank EMBASE wurde die Suchoberfläche des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) verwendet, die

Recherchen für die Datenbank MEDLINE erfolgten anhand der Suchoberfläche auf der Internetpräsenz der PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) und die Recherchen für die Cochrane-Library auf der Internetpräsenz der Cochrane-Collaboration mittels der Suchoption ‘Advanced Search‘.

Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE nach validierten Suchfiltern (MEDLINE: validierter Filter von Robinson & Dickersin 2002 ((2)); EMBASE: validierter Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network: siehe unter <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random>, aufgerufen am 11.02.2014). In der Literaturrecherche der Cochrane-Datenbank wurden Suchbegriffe, eingeteilt nach Indikation und Intervention, verwendet. Es gab keine Einschränkung bezüglich der Sprache einer Veröffentlichung. Hinsichtlich des Zeitpunkts wurde nur in der Datenbank EMBASE eine Einschränkung im zu durchsuchenden Zeitsegment definiert, da Studien zur DMÖ Therapie, die vor 1974 publiziert wurden, keine Relevanz für die Nutzenbewertung haben.

In Anhang Anhang 4-A1, Tabelle 4-220 bis Tabelle 4-222 sind die Suchstrategien sowie Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept dargestellt.

### **Suche nach RCT mit der ZVT Ranibizumab**

Im vorliegenden Nutzendossier wurde ein indirekter Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab durchgeführt. Daher wurde gemäß den Vorgaben des G-BA hinsichtlich der Anforderung aus den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.5.6 für einen indirekten Vergleich am 24.06.2014 eine bibliografische Literaturrecherche für die ZVT Ranibizumab in der Indikation Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ durchgeführt.

Die bibliografischen Literaturrecherchen für den indirekten Vergleich erfolgten systematisch in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Library für die im vorliegenden Dossier formulierte Fragestellung. Für die Datenbank EMBASE wurde die Suchoberfläche des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) verwendet, die Recherchen für die Datenbank MEDLINE erfolgten anhand der Suchoberfläche auf der Internetpräsenz der PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) und die Recherchen für die Cochrane-Library auf der Internetpräsenz der Cochrane-Collaboration mittels der Suchoption ‘Advanced Search‘.

Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE nach validierten Suchfiltern (MEDLINE: validierter Filter von Robinson & Dickersin 2002 ((2)); EMBASE: validierter Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network: <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random>, aufgerufen am 11.02.2014). In der Literaturrecherche der Cochrane-Datenbank wurden Suchbegriffe, eingeteilt nach Indikation und Intervention, verwendet. Es gab keine Einschränkung bezüglich der Sprache einer Veröffentlichung. Hinsichtlich des Zeitpunktes wurde nur in der Datenbank EMBASE eine Einschränkung im zu durchsuchenden Zeitsegment definiert, da Studien zur

DMÖ Therapie, die vor 1974 publiziert wurden, keine Relevanz für die Nutzenbewertung haben.

In Anhang 4-A2, Tabelle 4-223 bis Tabelle 4-225 sind die Suchstrategien sowie Ergebnisse für die ZVT Ranibizumab dargestellt

#### 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 Unternehmen 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.*

Im vorliegenden Dossier wurde eine Recherche in Studienregistern für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept, sowie getrennt davon, eine Recherche für die zweckmäßige



Vergleichstherapie Ranibizumab in der Indikation Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ durchgeführt. Die Registerrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde mit dem Ziel durchgeführt, Studien mit einem direkten Vergleich zu Aflibercept im zugelassenen Anwendungsschema zu identifizieren und, falls solche Studien nicht vorliegen, Studien gemäß der Anforderung der Abschnitte 4.2.3.2 und 4.2.5.6 für einen indirekten Vergleich zu identifizieren.

### **Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Die Recherche für Aflibercept erfolgte am 27.06.2014 in den Studienregistern ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>).

Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-226 bis Tabelle 4-229 dargestellt. Die Suche in den Studienregistern wurde mittels Screenshots dokumentiert (3-6).

### **Suche in Studienregistern nach RCT mit der ZVT Ranibizumab**

Die Recherchen nach RCT für die ZVT Ranibizumab erfolgten ebenfalls am 27.06.2014 in den Studienregistern ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>).

Die Suchstrategien für Aflibercept sind in Tabelle 4-226 bis Tabelle 4-229 dargestellt, die für Ranibizumab finden sich in Tabelle 4-230 bis Tabelle 4-233 dargestellt. Die Suche in den Studienregistern wurde mittels Screenshots dokumentiert (Aflibercept: (3-6); Ranibizumab: (7-10)).

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherchen wurden getrennt für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und die Suche nach RCT für die ZVT Ranibizumab gemäß Verfahrensordnung in jeweils eine RIS-Datei pro durchsuchter Datenbank importiert (siehe Modul 5). Doppelte Publikationen (Duplikate) wurden jeweils gelöscht. Die verbliebenen Literaturstellen wurden anhand ihrer Titel und der Zusammenfassung (Abstract) von zwei Reviewern nach dem Vier-Augen-Prinzip unabhängig

voneinander auf Übereinstimmung mit den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Falls die Publikation anhand der Zusammenfassung als potenziell relevant galt, wurden die Studien im Volltext von zwei Reviewern getrennt voneinander bewertet. Die Ausschlussgründe wurden je Studie benannt und sind jeweils in einer Tabelle in Anhang 4-C angeführt (siehe Tabelle 4-234 bis Tabelle 4-235).

Die Ergebnisse aus den Recherchen in den Studienregistern wurden ebenfalls getrennt für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und die Suche nach RCT für die ZVT Ranibizumab gemäß Verfahrensordnung in jeweils eine RIS-Datei pro durchsuchtem Register importiert (siehe Modul 5). Die Ergebnisse wurden auf doppelte Treffer (Dubletten) untersucht, doppelte Studien wurden gekennzeichnet und nicht erneut berücksichtigt. Alle Studien wurden mit dem Identifier des Studienregisters ClinicalTrials.gov, der NCT-Nummer, erfasst. Die Studien wurden gemäß ihren Einträgen in den Registern von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den für die Recherche definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Ausschlussgründe wurden pro Studie benannt und jeweils in einer Tabelle in Anhang 4-D angeführt (siehe Tabelle 4-236 bis Tabelle 4-237).

Bezüglich der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus den bibliographischen Literaturrecherchen (siehe Anhang 4-C) sind diese jeweils als Volltext entsprechend in Modul 5 (siehe Modul5\Dateien\_Modul4\AWG\_C\Infobeschaffung\Anhang-4-C) hinterlegt. Im Fall der im Rahmen der Literaturrecherchen aus den Studienregistern ausgeschlossenen Studien (siehe Anhang 4-D) wurde die jeweilige Website eines Registereintrages im PDF-Format abgespeichert und dieser PDF ebenfalls in Modul 5 an entsprechender Stelle hinterlegt (siehe Modul5\Dateien\_Modul4\AWG\_C\Infobeschaffung\Anhang-4-D\Anhang-4-D1 sowie -D2).

#### 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.*

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dazu wurden die folgenden, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte extrahiert und bewertet:

**A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene**

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

- Sonstige Aspekte

Auf die Aspekte „zeitliche Parallelität der Gruppen“ und „Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren“ wurde nicht eingegangen, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen wurden.

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Die Studien sind im Einzelnen mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F evaluiert worden.

Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend (=auf Studienebene) anhand der oben aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. Falls dieses bereits als hoch eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als hoch bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für den Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifikation diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Schlussfolgerungen.

### **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 0, 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)<sup>1</sup>. Die

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

Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die selektierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) werden gemäß dem CONSORT-Statement beurteilt. Beim CONSORT-Statement handelt es sich um ein Instrument zur Analyse von RCT anhand von ITEMS 2b bis 18 (11).

Gemäß der ersten sechs ITEMS wurden das Ziel der Studie (ITEM 2b), die Studienpopulation (ITEM 4), die Interventionen (ITEM 5) und die Zielgrößen (ITEM 6) mittels entsprechender Kriterien klar definiert. Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studie hinsichtlich der unverzerrten Aussagekraft sind die angewandten Methoden zur Bestimmung der Fallzahl, die Randomisierung, insbesondere die Erzeugung der Behandlungsfolge und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden (ITEM 7, 8-12). Da die letztgenannten Punkte zentrale Größen in der Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Aussagekraft von RCT sind, wurden hierzu zusätzlich die vom IQWiG herausgegebenen Methoden herangezogen (12).

Entsprechend der ITEMS 13-16 wurden die Ergebnisse nach Angaben zur Zahl an geplanten und tatsächlich eingeschlossenen Patienten, zu relevanten Basis-Patientencharakteristika, der grafischen Darstellung des Patientenflusses sowie hinsichtlich Studienabbrüchen und evtl. Therapiewechsel anschaulich dargestellt und transparent beschrieben. Zur Beurteilung der Wirksamkeit gemäß den G-BA-Vorgaben wurden im Rahmen der Darstellung von Daten aus den statistischen Analysen neben Angaben der p-Werte ferner zum Beispiel Konfidenzintervalle und Effektschätzer berichtet. Weiterhin erfolgte eine Überprüfung der berichteten Ergebnisse in Bezug auf die geplanten Zielgrößen auf Vollständigkeit. Durchgeführte Subgruppenanalysen wurden dahingehend überprüft, inwieweit die Subgruppen bereits bei der Randomisierung bspw. durch Stratifizierung definiert worden waren. Als weiterer wichtiger Endpunkt wurden alle relevanten Nebenwirkungen (unerwünschten Ereignisse) berichtet (ITEM 18). Abschließend wurde beurteilt, inwiefern die dargestellten Kriterien eingehalten wurden und daraus das Verzerrungspotenzial für die Studie und die berichteten Endpunkte abgeleitet.

Alle relevanten Informationen sind in Anhang 4-E hinterlegt.

---

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.2.3 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.*

Die Darstellung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand vorbestimmter Charakteristika der Studienpopulation sowie anhand der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte.

#### **Patientencharakteristika**

Die Studienpopulation umfasst laut den definierten Einschlusskriterien zur Studienselektion Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Therapeutisch potenziell relevante Charakteristika sind Geschlecht, Alter, Gewicht, Körpergröße, Body Mass Index (BMI), Abstammung, ethnische Herkunft, Rauchen in der Vorgeschichte, HbA<sub>1c</sub>, Vitalparameter, intraokularer Druck (IOD) zu Studienbeginn, Dauer der Diabeteserkrankung, Diabetestyp, Retinopathieschweregrad zu Studienbeginn, vorangegangene Behandlung des DMÖ, ETDRS-Buchstabenscore zu Studienbeginn, Kategorie der Sehschärfe (BCVA) zu Studienbeginn, zentrale Netzhautdicke (CRT) zu Studienbeginn, Score auf dem NEI VFQ-25 zu Studienbeginn, Nieren- und Leberfunktionseinschränkungen. Die Details der potenzielle Effektmodifikatoren finden sich in Abschnitt 4.2.5.5.

#### **Patientenrelevante Endpunkte**

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Abs. 2 und 1 im 5. Kap. VerfO-G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Entsprechend den Forderungen des § 35b des Sozialgesetzbuches (SGB) V sollen bei der Nutzenbewertung die folgenden Aspekte angemessen berücksichtigt werden: Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Überlebenszeit, Verringerung der Nebenwirkungen und die Verbesserung der Lebensqualität (13). Das vorliegende Dossier stellt in erster Linie die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte dar, die diese Voraussetzung erfüllen.

## **Mortalität**

### ***Endpunkt: Gesamtmortalität***

In der überwiegenden Anzahl klinischer Studien ist die Gesamtmortalität der klassische Endpunkt. Die Patientenrelevanz der Gesamtmortalität ergibt sich unmittelbar aus Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA. In der Augenheilkunde spielt die Mortalität jedoch als Endpunkt klinischer Studien, ausserhalb der Bewertung der Sicherheit, keine Rolle, da die hier behandelten Erkrankungen im Allgemeinen keinen tödlichen Ausgang nehmen. Für die vergleichende Nutzenbewertung innovativer Verfahren bleiben daher die Dimensionen Morbidität (Sehschärfe) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität in erster Linie relevant.

Operationalisierung: Die Gesamtmortalität wurde in allen Studien als Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum im Rahmen der Sicherheitsauswertung operationalisiert.

## **Morbidität**

Bezüglich der Wirksamkeitsendpunkte hat das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der EMA keinerlei Leitlinien für die Augenheilkunde veröffentlicht. Es liegen lediglich Zusammenfassungen eines Workshops zur regulatorischen Bewertung von ophthalmologischen Studien vor.

Die Erhebung der bestkorrigierten Sehschärfe ist das am weitesten verbreitete und anerkannte Maß für die Funktion des Auges. Die Sehschärfe ergibt sich aus der räumlichen Auflösungsfähigkeit des Auges, die sich wiederum bei klaren optischen Medien direkt aus der Funktion der Makula bzw. der Fovea ergibt. Eine Verbesserung der Sehschärfe stellt daher bei Erkrankungen der Makula eine Verbesserung des Gesundheitszustandes nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA dar. Im Rahmen klinischer Studien ist die Erhebung der bestkorrigierten Sehschärfe mit ETDRS-Tafeln der von den Zulassungsbehörden allgemein anerkannte Standard.

Im Rahmen der Studien VISTA und VIVID wurden demnach verschiedene patientenrelevante Morbiditätsendpunkte untersucht, welche die unterschiedlichen Erkrankungssymptome der Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ widerspiegeln und damit die Beurteilung der Beeinflussung durch die Therapie mit Aflibercept ermöglichen:

- Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert
- Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert

- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen
- Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen
- Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen

Operationalisierung: Die Operationalisierung sämtlicher Morbiditätsendpunkte war innerhalb der Studien als auch zwischen den Studien identisch, soweit aus den Publikationen ersichtlich. Im Folgenden wird die Operationalisierung deswegen lediglich einmal im Rahmen der Beschreibung des Endpunktes „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aufgeführt wird.

***Endpunkt: Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert***

Die mittlere Veränderung der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert ist ein in Studien zu Erkrankungen der Makula gebräuchlicher Verlaufsparmeter, der direkt den Gesundheitszustand widerspiegelt. Von den großen Zulassungsbehörden (EMA, FDA) ist er zusammen mit sekundären Responderanalysen als patientenrelevantes Maß anerkannt. Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird im Allgemeinen eine durchschnittliche Veränderung von mindestens 10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert anerkannt, da eine Veränderung dieser Größenordnung auch vom Patienten selber wahrgenommen werden kann.

Operationalisierung: Die Sehfähigkeit des Studienauges und des Nicht-Studienauges wurde zu jeder Studienvsitate anhand von ETDRS-Sehtafeln im Abstand von vier Metern bestimmt. Zur Sicherstellung konsistenter Messungen erfolgte die Messung der Sehschärfe nur durch zertifizierte Untersucher. Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung verblindet. Dem Untersucher war nicht bekannt, welches das Studienauge war, noch hatte er Kenntnisse zu den Ergebnissen der vorangegangenen BCVA-Messungen. Ein umfangreiches Protokoll zur Durchführung der Messung der Sehschärfe und Refraktion wurde im Studienhandbuch abgelegt, welches sich im *Trial Master File* (TMF) befindet.

Das in den Zulassungsstudien angewandte Protokoll zur Erhebung der Sehschärfe mit ETDRS-Tafeln ist allgemein als reproduzierbar und zuverlässig für die Erhebung der Sehschärfe anerkannt (14-16). Alle hier beschriebenen Parameter sind derzeit anerkannte Wirksamkeitsvariablen für Phase III-Zulassungsstudien.



***Endpunkt: Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert***

Die mittlere Veränderung der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert ist ein in Studien zu Erkrankungen der Makula gebräuchlicher Verlaufsparameter, der direkt den Gesundheitszustand widerspiegelt. Von den großen Zulassungsbehörden (EMA, FDA) ist er zusammen mit sekundären Responderanalysen als patientenrelevantes Maß anerkannt.

***Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen***

Eine Verbesserung der BCVA um 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert spiegelt eine Halbierung des minimal erkennbaren Seh winkels wider. Es handelt sich hier um einen gebräuchlichen Wirksamkeitsparameter, der von den EU-Zulassungsbehörden als primärer und sekundärer Studienendpunkt akzeptiert wird. Stellt eine Verbesserung von 10 Buchstaben, die minimale durch den Patienten wahrgenommene Sehschärfebesserung dar, so handelt es sich bei einer Verbesserung um mindestens 15 Buchstaben um einen deutlichen patientenrelevanten Behandlungseffekt nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA.

***Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen***

Eine Verbesserung von mindestens 10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert wird im Allgemeinen auch durch den Patienten selber wahrgenommen. Die Bestimmung des Anteils von Patienten mit einer Verbesserung von 10 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert stellt direkt die Gruppe dar, die einen patientenrelevanten therapeutischen Behandlungseffekt im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA erfahren. Es handelt sich hier um einen gebräuchlichen Wirksamkeitsparameter, der von den Zulassungsbehörden allgemein anerkannt ist.

***Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen***

Eine Verschlechterung der BCVA um 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert spiegelt eine Verdopplung des minimal erkennbaren Seh winkels wider. Diese Verschlechterung entspricht einer mehr als moderaten Sehverschlechterung und ist damit patientenrelevant. Es handelt sich hier um einen gebräuchlichen Wirksamkeitsparameter, der historisch in Studien zur Behandlung von Makulaerkrankungen (ETDRS) als primärer Endpunkt diente (17). Nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA entspricht daher auch eine Reduktion des Anteils von Patienten mit einer Verschlechterung von 15 Buchstaben einer Besserung des Gesundheitszustandes.

***Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen***

Eine Verschlechterung der BCVA um 10 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert wird allgemein auch durch den Patienten als minimale Verschlechterung, die über

tagesformabhängige Schwankungen hinausgeht, wahrgenommen und ist damit patientenrelevant. Es handelt sich hier um einen in klinischen Studien allgemein gebräuchlichen Wirksamkeitsparameter, der von den Zulassungsbehörden anerkannt ist. Die Vermeidung einer Verschlechterung der BCVA um 10 Buchstaben ist daher nach nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA als Besserung des Gesundheitszustandes zu werten.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)**

- Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
- Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen
  - Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen
  - Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen
- Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen
- Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS nach 52 Wochen

### ***Endpunkt: Mittlere Veränderung des Gesamtscores und der Scores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen***

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird von der EMA explizit als sekundärer Studienendpunkt empfohlen. Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergibt sich unmittelbar aus Kapitel 5 §3 Abs. 1 VerfO des G-BA. Das NEI-VFQ 25 wurde durch das National Eye Institute entwickelt und validiert (USA; Version 2000). Die Scores korrelieren mit der beidäugigen Sehschärfe (14) NEI-FDA Clinical Trials Endpoint Symposium). Er ist ein psychodiagnostischer Fragebogen, welcher die Kriterien für Objektivität und Reliabilität erfüllt (18, 19) und derzeit das meistbenutzte (29% aller ophthalmologischer Studien bei denen Lebensqualität erhoben wurde [(15)] und am besten validierte psychometrische Instrument zur Begutachtung der visusbezogenen Lebensqualität (20) .

Operationalisierung: Der NEI VFQ-25 wurde in der jeweiligen Landessprache bereitgestellt und zum Zeitpunkt der Screeningvisite (Visite 1 oder Visite 2), sowie nach 24 und nach 52 Wochen, jeweils vor Beginn der Visitenabläufe in einem ruhigen Raum durch zertifiziertes Personal vorgelegt. Patienten, die den Fragenbogen aufgrund stark reduzierter Sehfähigkeit nicht lesen konnten, wurden von einer Begleitperson (Angehöriger/ gesetzlicher Vertreter) oder das Studienpersonal (verblindete Study Nurse/ Prüfarzt) beim Ausfüllen des Fragebogens unterstützt.

Der NEI VFQ-25 besteht aus einem Set von 25 Einzelfragen (Items). Die Bearbeitungsdauer betrug etwa 10 Minuten. Jeweils ein bis vier Items bilden eine der 12 Subskalen. Erhoben wurde der Gesamtscore, die Subskalen für Aktivitäten in der Nähe (Fragen 5-7) und in der Ferne (Fragen 8, 9, und 14) wurden separat ausgewertet:

Bei der Auswertung wird zunächst jede Antwort in einen Punktwert zwischen 0 (schwerste Beeinträchtigung) und 100 (keine Beeinträchtigung) umgewandelt. Der Gesamtscore, bzw. der Score der jeweiligen Subskala, ergibt sich dann aus dem Mittelwert der Punktzahlen aller Items bzw. der Items einer Subskala. Eine durchschnittliche Veränderung um 5 oder mehr Punkte gilt als patientenrelevant (21).

Eine Kopie des Fragebogens NEI VFQ-25 befindet sich im Appendix des Studienprotokolls. (Weitere Einzelheiten sind im Studienhandbuch abgelegt, das sich im Trial Master File [TMF] befindet).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der Studie RESTORE ebenfalls mittels des NEI VFQ-25 erhoben. Der Fragebogen wurde den Patienten zu Studienbeginn, in Woche 12 und nach 52 Wochen vorgelegt.

***Endpunkt: Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen***

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird von der EMA explizit als sekundärer Studienendpunkt empfohlen. Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergibt sich unmittelbar aus Kapitel 5 §3 Abs. 1 VerFO des G-BA. Der EQ-5D-Fragebogen wurde von der EuroQol-Gruppe validiert und wird als international standardisiertes krankheitsübergreifendes Indexinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien verwendet (22). Der EQ-5D deckt fünf relevante Themenkomplexe (Beweglichkeit, Selbständigkeit, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/ Beschwerden, Angst/ Niedergeschlagenheit) der allgemeinen Lebensqualität ab, enthält aber keine visusspezifischen Fragen.

Die Ergebnisse für die fünf Dimensionen können durch eine im EQ-5D-Manual angegebene und validierte Formel in einen einzelnen summarischen Indexwert konvertiert werden, der dann für weitere Analysen herangezogen werden kann (23.).

Ein Schwellenwert, der eine minimale klinisch relevante Veränderung auf dem EQ-5D signalisiert, wurde für unterschiedliche onkologische, kardiovaskuläre oder psychiatrische Erkrankungen beschrieben. Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Augenkrankungen im Wesentlichen visusbestimmt ist, existieren in der Augenheilkunde keinerlei Schwellenwerte für den EQ-5D.

Operationalisierung: Der Fragebogen wurde in der jeweiligen Landessprache bereitgestellt und in einem ruhigen Raum durch für diese Form des Fragebogens zertifiziertes Personal vorzugsweise vor Beginn der Visitenabläufe vorgelegt. Patienten, welche den Fragenbogen aufgrund von Einschränkungen in der Sehfähigkeit nicht lesen konnten, wurden von einem Familienmitglied, einem gesetzlichen Vertreter, von der Study Nurse, oder den Prüfarzt beim Ausfüllen des Fragebogens unterstützt. Der Fragebogen wurde im Rahmen der Studien VISTA/VIVID zum Zeitpunkt der Screeningvisite (Visite 1 oder Visite 2) und anschließend etwa alle sechs Monate ausgefüllt.

In der RESTORE-Studie wurden die Fragebögen durch die Patienten zu Studienbeginn, Woche 12, 24 und nach 52 Wochen ausgefüllt. Die Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der REVEAL-Studie ebenso anhand des standardisierten EQ-5D-Fragebogens.

### ***Endpunkt: Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen***

Der EQ-5D enthält eine visuelle Analogskala (EQ-VAS), auf der der Patient gebeten wird, seinen Gesundheitszustand von 0 (schlechtester möglicher Zustand) bis 100 (bester vorstellbarer Zustand) zu bewerten.

Operationalisierung: Die EQ-VAS wurde in VISTA und VIVID als Teil des EQ-5D vorgelegt. In der RESTORE-Studie wurde die EQ-VAS wie oben beschrieben vorgelegt.

### **Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit**

Gesamtübersicht über die Inzidenz aller unerwünschten Ereignisse im Studienverlauf in Form der folgenden Endpunkt-Kategorien:

- Unerwünschte Ereignisse (UE),
- okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE),
- nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE),
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE),
- schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienaue (Okulare SUE),
- schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse im Studienaue (Nicht-okulare SUE),
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten (UE, die zum Studienabbruch führten),
- Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß der *Anti-Platelet Trialists' Collaboration* (APTC).

Diese Endpunkte werden für die Bewertung eines Zusatznutzens bzw. Zusatzschadens herangezogen. Die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse und der Verträglichkeit gehören obligat zur Einschätzung eines Arzneimittels im Sinne einer individuellen Nutzen-Schaden-Abwägung.

Da die Studienmedikation lokal in den Glaskörperraum des Auges injiziert wurde, ist die separate Darstellung lokaler und systemischer UE von besonderer Bedeutung. Diese Ereignisse mussten nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.

### ***Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)***

Die Verträglichkeit im Sinne Unerwünschter Ereignisse (UE) ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten: § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (24). Dies deckt sich auch mit den Aussagen im Methodenpapier des IQWiG, das die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (12).

Operationalisierung: Ein UE wurde definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation ereignete. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Ein UE schloss daher jegliche nachteiligen und unbeabsichtigten Zustände (inkl. anomaler Laborparameter), Symptome oder Erkrankungen ein, die temporär mit der Verabreichung der Studienmedikation assoziiert sein konnten, unabhängig davon, ob diese in direktem Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Jegliche Verschlechterung (d. h. eine klinisch relevante Veränderung der Häufigkeit und/oder des Schweregrades) einer bestehenden Symptomatik, die temporär mit der Verabreichung der Studienmedikation assoziiert sein konnte, wurde ebenfalls als UE betrachtet.

Bei sämtlichen in der Gesamtübersicht aufgeführten unerwünschten Ereignissen mit Ausnahme von „UE“, handelt es sich um unerwünschte Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und nicht später als 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation [aktiv oder Schein] beobachtet wurden. Dagegen sind bei „UE“ insgesamt alle unerwünschten Ereignisse nach Studienabschluß erfasst, sowohl solche vor der ersten Applikation des Medikaments wie auch solche während der Behandlung. Vor der Behandlung aufgetretene UE wurden definiert als unerwünschte Ereignisse, die nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, jedoch vor Visite 2 (Tag 1, Datum der ersten Dosis der Studienmedikation des Patienten), eintraten. Unerwünschte Ereignisse wurden mittels des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) erfasst und nach *Preferred Terms* (PTs) innerhalb der jeweiligen System-Organklasse (SOC, engl. *System Organ Class*) kodiert. Zusätzlich wurden vaskuläre UE, die mit systemischer Hemmung von VEGF in Verbindung stehen können, identifiziert.

Im Folgenden werden ausschließlich unerwünschte Ereignisse besprochen, die während der Behandlung aufgetreten sind. Während der Behandlung aufgetretene UE wurden definiert als unerwünschte Ereignisse, die nach Visite 2 (Tag 1, Datum der ersten Dosis der Studienmedikation des Patienten) eintraten.

### ***Endpunkt: Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)***

Die Verträglichkeit im Sinne okularer unerwünschter Ereignisse, die unter der Behandlung auftreten, ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich direkt aus § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, da hier eine Verringerung von

Nebenwirkungen beschrieben wird. Insbesondere bei UE, die das behandelte Organ bzw. das Auge und seine Funktion betreffen, ist unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

Operationalisierung: Ein unter der Behandlung aufgetretendes okulares UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis am Auge oder dessen Funktion betreffend, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation ereignete. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.

***Endpunkt: Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)***

Die Verträglichkeit im Sinne nicht-okularer unerwünschter Ereignisse, die unter der Behandlung auftreten, ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich direkt aus § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, da hier eine Verringerung von Nebenwirkungen beschrieben wird.

Operationalisierung: Ein unter der Behandlung aufgetretendes nicht-okulares UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation nicht am Auge oder dessen Funktion betreffend ereignete. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.

***Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)***

Die Verträglichkeit im Sinne schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), die unter der Behandlung auftreten und zum Studienabbruch führen, ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten: § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (24). So ist insbesondere bei SUE (Definition „schwerwiegend“ entsprechend § 4 Abs. 13 AMG (25) unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen. Dies deckt sich auch mit den Aussagen im Methodenpapier des IQWiG, das die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (12).

Operationalisierung: Ein unter der Behandlung aufgetretenes SUE wurde definiert als jegliches, unabhängig von der Dosis oder Behandlungsmodalität, auftretendes unerwünschtes lebensbedrohliches, tödliches Ereignis, das zu einer stationären Krankenhausbehandlung oder einer persistierenden Behinderung/Handlungsunfähigkeit führt.

Eine ausführlichere Beschreibung der Operationalisierung findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.

***Endpunkt: Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge (Okulare SUE)***

Die Verträglichkeit im Sinne schwerwiegender okularer unerwünschter Ereignisse, die unter der Behandlung auftreten, ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich direkt aus § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, da hier eine Verringerung von Nebenwirkungen beschrieben wird. Ferner ist insbesondere bei SUE (Definition „schwerwiegend“ entsprechend § 4 Abs. 13 AMG (25) sowie insbesondere auch bei UE, die das behandelte Organ bzw. das Auge und dessen Funktion betreffen, unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

Operationalisierung: Ein schwerwiegendes okulares UE im Studienauge wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignisse am behandelten Auge oder dessen Funktion betreffend, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation ereignete. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.

***Endpunkt: Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare SUE)***

Die Verträglichkeit im Sinne schwerwiegender nicht-okularer unerwünschter Ereignisse, die unter der Behandlung auftreten, ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich direkt aus § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, da hier eine Verringerung von Nebenwirkungen beschrieben wird. Ferner ist insbesondere bei SUE (Definition „schwerwiegend“ entsprechend § 4 Abs. 13 AMG (25) unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

Operationalisierung: Ein unter der Behandlung aufgetretendes schwerwiegendes nicht-okulares UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation nicht am behandelten Auge ereignete oder dessen Funktion betraf. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.

***Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten (UE, die zum Studienabbruch führten)***

Die Verträglichkeit im Sinne unerwünschter Ereignisse (UE), die unter der Behandlung auftreten und zum Studienabbruch führen, ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten: § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (24). So ist insbesondere bei UE, die zum Therapieabbruch führen, unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen. Dies deckt sich auch mit den Aussagen im Methodenpapier des IQWiG, das die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (12) .

**Operationalisierung:** Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, wurden definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation ereignete und zum Abbruch der Behandlung führte. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.

***Endpunkt: Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß der Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC)***

Die Verträglichkeit im Sinne arterieller thromboembolischer Ereignisse gemäß APTC ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich direkt aus § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, da hier eine Verringerung von Nebenwirkungen beschrieben wird.

**Operationalisierung:** Alle potentiellen arteriellen thrombotischen Ereignisse (ATEs), die gemäß der definierten APTC-Kriterien (26) erhoben worden waren, wurden durch ein verblindetes Adjudizierungskomitees vor Entblindung der Daten bewertet. Gemäß den APTC-Kriterien war ein ATE definiert als ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt, ein nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall, ein nicht-tödlicher hämorrhagischem Schlaganfall oder als Tod vaskulärer oder unbekannter Ursache. Die Entscheidungen zur Bewertung der UE waren zuvor in der Charta des Adjudizierungskomitees seitens der unterzeichnenden Mitglieder festgelegt worden.

## **Nicht berücksichtigte Endpunkte**

### **A. Unzureichende Patientenrelevanz**

Für die nachfolgend aufgeführten Endpunkte zeigte sich, dass diese sich nicht für die Beurteilung eines Nutzens bzw. Zusatznutzens für die Betroffenen eignen, da sie aufgrund ihrer Eigenschaften als Surrogate die Sehschärfe nicht direkt abbilden bzw. über eine unzureichende Patientenrelevanz verfügten.

- Anteil an Patienten mit  $\geq 2$  oder  $\geq 3$  Stufen Verschlechterung oder  $\geq 3$  Stufen Verbesserung auf der *Diabetic Retinopathy Severity Scale* (DRSS) nach 52 Wochen: Bei diesem Endpunkt handelt es sich um keinen patientenrelevanten Parameter. Zudem erlaubt er zwar eine Aussage über den Krankheitsverlauf einer diabetischen Retinopathie, nicht aber eines diabetischen Makulaödems.
- Veränderung der zentralen (subfeld) Netzhautdicke (CRST, engl. *central retinal subfield thickness*) im Vergleich zu Studienbeginn.
- Anteil der Studienteilnehmer mit anatomischen Veränderungen in Form von intraretinalen Zysten zu Studienende im Vergleich zu Studienbeginn.
- Anteil der Studienteilnehmer mit anatomischen Veränderungen der subretinalen Flüssigkeit zu Studienende im Vergleich zu Studienbeginn.



- Anteil der Patienten, bei denen sich laut zentralem Reading Center Leckagen und Zysten in Woche 52 vollständig zurückgebildet haben
- Anteil der Patienten mit einer Veränderung der DRSS um mindestens 3 Stufen in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert (explorativer Endpunkt)
- Anzahl an Ranibizumab bzw. Scheininjektionen sowie der aktiven bzw. Schein-Laserbehandlungen und mittlere Dauer der behandlungsfreien Intervalle im Verlauf des 12-monatigen Bewertungszeitraumes.

## B. Fehlende Darstellung in Studien

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 0$  und  $\geq 5$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen; diese Parameter wurden in den Studien RESTORE und REVEAL nicht berichtet. Veränderungen der Sehschärfe innerhalb dieser Buchstaben-Spanne werden durch den Patienten in der Regel nicht wahrgenommen, so dass keine Patientenrelevanz für diesen Endpunkt besteht.
- Anteil der Studienteilnehmer mit einer Sehschärfe  $> 73$  Buchstaben in Woche 52; dieser Parameter wurden in den Studien VISTA und VIVID nicht berichtet.
- Mittlere Veränderung der zentralen Netzhautdicke im Verlauf der Zeit (definiert als durchschnittliche Dicke des zentralen Feldes im AREDS-Gitter); diese Angabe wurde nur in der RESTORE-Studie ausgewiesen.
- Anteil der Patienten mit einer zentralen Netzhautdicke  $< 275\mu\text{m}$ ; dieser Parameter ist ausschließlich in der REVEAL-Studie berichtet.

### 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 Effekten<sup>4</sup> 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.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär 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 verwendet<sup>5</sup> 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 Heterogenität<sup>6</sup> 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 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.*

Um den Zusatznutzen des zu bewertenden Wirkstoffs Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab nachzuweisen wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt. Es wurden für beide Wirkstoffe jeweils zwei randomisiert kontrollierte Studien im Vergleich zu einem einheitlichen Brückenkomparator identifiziert (siehe Abschnitt 4.2.3 und 4.3.2.1.1). Die einzelnen Studien können jeweils in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden. Im Folgenden wird die eingesetzte Methode zur quantitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse beschrieben.

Die beiden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes Aflibercept sind VISTA und VIVID. Die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab werden mit RESTORE und REVEAL bezeichnet. Für die Studien VISTA und VIVID liegen patientenindividuelle Daten vor, für die ZVT ausschließlich aggregierte Ergebnisse. Um eine Vergleichbarkeit herzustellen, wurden für den indirekten Vergleich ausschließlich Ergebnisse der Meta-Analysen auf Basis der aggregierten Werte verwendet. Zusätzlich wurden für die VISTA und VIVID Meta-Analysen auf Basis patientenindividueller Daten (IPD-Meta-Analyse) durchgeführt.

Im Folgenden wird zuerst die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik auf Basis der aggregierten Daten der Einzelstudien beider Wirkstoffe beschrieben. Im Anschluss wird die Methodik zur IPD Meta-Analyse für die Studien VISTA und VIVID aufgezeigt.

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

## Meta-Analyse auf Basis der aggregierten Daten aus den Einzelstudien

Für die Meta-Analyse auf Basis der aggregierten Daten der Einzelstudien wurden die Ergebnisse des FAS, LOCF Datensets verwendet (27-35).

Es wurden jeweils sowohl Modelle mit festen Effekten (*fixed effects model*) als auch Modelle mit zufälligen Effekten (*random effects model*) angewandt. Im Ergebniskapitel wurden dabei allerdings nur die Ergebnisse der Modelle mit zufälligen Effekten dargestellt, um etwaige Heterogenität zwischen den Studien zu berücksichtigen.

Für kontinuierliche Variablen wurde im Ergebniskapitel die Mittelwertdifferenz auf Basis der Änderung zum Ausgangswert auf Basis der Kleinst-Quadrate Methode (LS-Mean) verwendet, wobei der Ausgangswert als Co-Faktor verwendet wurde. Für den indirekten Vergleich wurde die Meta-Analyse der Analyse der ZVT angepaßt. Dort wurden die Mittelwertdifferenzen auf Basis der rohen Änderungen zum Ausgangswert berechnet, da dort die LS-Means nicht angegeben waren. Für binäre Variablen wurden die Odds Ratio, das relative Risiko sowie die Risikodifferenz (Meta-Analyse im Ergebnisteil Abschnitt 4.3.1 auf Basis des ReviewManagers 5.1; (36) und die absolute Risiko-Reduktion (als Basis für den indirekten Vergleich) berechnet.

Für den indirekten Vergleich wurden im Modell mit festen Effekten die *Mantel-Haenszel*-Methode bzw. die Inverse-Varianz-Methode für binäre bzw. kontinuierliche Endpunkte benutzt, auf der Basis der aggregierten Varianz. Für das Modell mit zufälligen Effekten wurde das Verfahren von *DerSimonian and Laird* (37) angewandt, siehe auch *Senn et al.* (38). Im Falle von binären Endpunkten kann eine beobachtete Häufigkeit innerhalb der Vierfeldertafel 0 sein. In derartigen Fällen wurden den Häufigkeiten der Wert 1/2 hinzuaddiert, um Effektschätzer und Varianzen zu berechnen (siehe z. B. (39)).

Studien mit gleichen Behandlungsgruppen sind im vorliegenden Fall die beiden Studien VISTA und VIVID bzw. die beiden Studien RESTORE und REVEAL. Eine mögliche Heterogenität der jeweiligen Studienergebnisse wurde mit dem Homogenitätstest von Cochran überprüft und mit dem Maß  $I^2$  (40) quantifiziert. Ein Beleg für Heterogenität lag bei einem p-Wert des Homogenitätstests unter 0,05 vor, ein Hinweis auf Heterogenität bei einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,20. Ergebnisse der Meta-Analysen wurden unabhängig von der statistischen Signifikanz aggregiert und für einen indirekten Vergleich herangezogen, wenn höchstens ein Hinweis auf Heterogenität bestand. Bei einem Beleg auf Heterogenität wurden die Studien nicht zusammengefaßt, sondern für jede Studie einzeln ein indirekter Vergleich berechnet und zur Ableitung eines Zusatznutzens oder geringeren/größeren Schadens herangezogen.

Die statistischen Analysen wurden mit SAS (Version 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC) durchgeführt. Für die meta-analytischen Zusammenfassungen für den indirekten Vergleich wurden die bei *Senn et al.* 2011 beschriebenen SAS-Macros genutzt (38). Die im Ergebniskapitel 4.3.1 dargestellten Meta-Analysen und Forest-Plots wurden mittels ReviewManager 5.1 erstellt (36).

### **Meta-Analysen auf Basis der patientenindividuellen Daten (IPD Meta-Analysen)**

Zur weiteren Evaluierung der Studiendaten wurden IPD Meta-Analysen für alle Endpunkte durchgeführt und die Ergebnisse mit den Ergebnissen der Meta-Analysen auf Basis der aggregierten Werte deskriptiv verglichen und auf Konsistenz untersucht (27-35).

#### ***Metrische Endpunkte***

Für die metrischen Endpunkte wurden IPD-Meta-Analysen analog den Analysen auf Studienebene durchgeführt. In der IPD-Meta-Analyse wurde dabei der Faktor Studie berücksichtigt, indem dieser in das Modell der Kovarianzanalyse (ANCOVA) aufgenommen wurde.

Der paarweise Vergleich der Behandlungsarme Verum versus Komparator wurde in diesen Modellen nach entsprechenden CONTRAST-Statements durchgeführt. Zusätzlich wurden 2-seitige 95% Konfidenzintervalle für die Differenz zwischen Verum und Komparator berechnet.

Die Imputation fehlender Daten aus Woche 52 erfolgte nach der LOCF-Methode, d. h. es wurde der letzte vorhandene BCVA-Wert nach Studienbeginn (post-baseline) verwendet. Für jeden Patienten, der eine zusätzliche Therapie erhielt, erfolgte die Imputation der Daten für alle Messungen nach der ersten Zusatzbehandlung.

#### ***Binäre Endpunkte***

Die Analyse der binären Variablen wurde analog den Analysen auf Studienebene durchgeführt, wobei der Faktor Studie in den entsprechenden statistischen Modellen zur Berechnung des OR, RR und ARR als fester Co-Faktor berücksichtigt wurde. Der Behandlungsvergleich erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test.

#### ***IPD Meta-Analyse für Subgruppen***

Für alle Endpunkte wurden analog den Analysen auf Studienebene Subgruppenanalysen für die a priori definierten Subgruppen durchgeführt. Dabei wurde ein Test auf Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe durchgeführt. Der Faktor Studie wurde in allen statistischen Modellen als fester Effekt berücksichtigt.

#### **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.*

Mit Hilfe von Sensitivitätsanalysen kann das mögliche Ausmaß der Verzerrung auf Einzelstudien- und Meta-Ebene eingeschätzt werden. Diese Sensitivitätsanalysen wurden für die Wirksamkeitsparameter sowohl zu den Einzelstudien als auch zur IPD Meta-Analyse anhand der FAS-Population vorgenommen.

### **Sensitivitätsanalyse Wirksamkeitsendpunkte der Studien VISTA und VIVID**

Zur Bewertung des Einflusses fehlender Daten aufgrund von Studienabbruchern oder des Erhalts einer zusätzlichen Behandlung wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt (41):

- **Analyse der beobachteten Fälle** (OCs, engl. *observed cases*): Lediglich beobachtete und nicht zensierte Werte wurden für diese Analyse verwendet; Messungen, die nach der Verabreichung einer zusätzlichen Behandlung erfolgten, wurden zensiert.
- **Einschließlich Daten nach zusätzlicher Behandlung:**
  - aLOCF: Fehlende Werte wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt; die nach dem Beginn einer zusätzlichen Behandlung erfassten Daten wurden eingeschlossen.
  - aOC: Alle beobachteten Werte wurden analysiert, einschließlich der Messungen, die nach der Durchführung einer zusätzlichen Behandlung erfolgten.
- **Modell für wiederholte Messungen:** Um fehlenden Werten Rechnung zu tragen, wurde die primäre Wirksamkeitsvariable mit Hilfe eines Modells für wiederholte Messungen analysiert. Bei diesem Modell wurde von zufällig fehlenden BCVA-Werten ausgegangen. Zusätzlich zu den im Modell für die primäre Analyse eingeschlossenen Faktoren (VISTA: Behandlung und Myokardinfarkt und/oder zerebrovaskuläres Ereignis in der Anamnese; VIVID: Behandlung und geografische Region) wurde die Visite als Faktor berücksichtigt und Interaktionsbegriffe für Visite und Ausgangswert sowie für Visite und Behandlungsgruppe. Für diese Analyse wurden Werte aus Messungen, die nach einer zusätzlichen Behandlung erfasst wurden, als fehlende Werte betrachtet.
- **Multiple Imputationsanalyse:** Die multiple Imputationsmethode umfasste drei Schritte:
  - Imputation – Bei diesem Schritt wurden durch das Ersetzen fehlender Werte mit Hilfe eines stochastischen Modells multiple Kopien des ursprünglichen Datensets generiert. Die fehlenden Werte wurden in zwei Schritten vervollständigt. Zunächst wurden fehlende Werte mit Hilfe des *Markov-Ketten-Monte-Carlo*-Verfahrens vervollständigt, um ein monotonies Muster fehlender Werte zu erhalten. Nachfolgend wurden fehlende Werte mit Hilfe eines Regressionsmodells imputiert.

- Analyse – Hier handelte es sich um die allgemeine Analysestufe unter Verwendung der multiplen Imputationsdatensets als vervollständigte Sets. Diese Analyse wurde für jedes der multiplen Imputationsdatensets durchgeführt.
- Zusammenführung der Ergebnisse – Die Kombination der verschiedenen Parameterschätzer zwischen den auf *Rubin's* Regeln basierenden multiplen Datensets erzeugen einen einzigartigen Punktschätzer und Standardfehler unter Berücksichtigung der Unsicherheit des Imputationsverfahrens.

### **Sensitivitätsanalyse der Studien VISTA und VIVID**

Bei den Sensitivitätsanalysen basieren die Punktschätzer für die Mittelwertdifferenz und das 95% KI auf den Behandlungsunterschieden (Aflibercept minus Laser) der *Least Square*-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese als fixe Faktoren (VISTA-Studie). Bei der VIVID-Studie wurde ein ANCOVA-Modell angewendet, mit der BCVA-Messung zu Studienbeginn als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der geografischen Region (Europa, Japan) als fixe Faktoren. Im Gegensatz zum klassischen ANCOVA-Modell wurden separate Varianzen für jede der drei Behandlungsgruppen geschätzt.

### **Sensitivitätsanalyse Wirksamkeitsendpunkte der Studien RESTORE und REVEAL**

Bei der Analyse des Wirksamkeitsendpunktes „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ erfolgte die Imputation fehlender Daten mittels der LOCF-Methode. Die Sensitivitätsanalysen für den genannten Endpunkt wurden unter Verwendung folgender Ansätze durchgeführt:

1. eines „wie dokumentiert“-Ansatzes mit dem FAS, bei dem die durchschnittliche Veränderung der BCVA im Vergleich zu Studienbeginn ausschließlich anhand der beobachteten Veränderungen berechnet wurde,
2. einem *Per Protocol Set*, bei dem fehlende Werte auf die gleiche Weise behandelt wurden wie im Fall des FAS.

### **Hinweis**

Die zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers verfügbaren Unterlagen und Quellen zur Studie REVEAL liefern keine Hinweise auf durchgeführte Sensitivitätsanalysen, sodass dazu keine Aussagen getroffen werden können (42-45).

#### **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.*

Im Rahmen der Studien VISTA und VIVID wurden *a priori* im SAP definierte Subgruppenanalysen durchgeführt, um den möglichen Einfluss von Patientencharakteristika auf die Behandlung untersuchen zu können. Zudem wurden partiell Subgruppenanalysen *post hoc* durchgeführt. Die Gesamtpopulation wurde dabei in folgende Subgruppen stratifiziert:

**A priori definierte Subgruppen für mindestens einen Endpunkt in VISTA und VIVID:**

- Geschlecht
- Alter (<55 Jahre, ≥55 bis <65 Jahre, ≥65 bis <75 Jahre, ≥75 Jahre)
- Abstammung: weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch
- Ethnizität: Hispanisch oder Latino (Nein/Ja)
- Geografische Region (nur VIVID): Japan, Europa/Australien
- Glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c): ≤8%, >8%

- Sehschärfekategorie zu Studienbeginn (BCVA): <40 Buchstaben (20/160),  $\geq 40$  bis <55 Buchstaben ( $\geq 20/160$  bis 20/80),  $\geq 55$  bis <65 Buchstaben ( $\geq 20/80$  bis 20/50),  $\geq 65$  Buchstaben ( $\geq 20/50$ )
- Bluthochdruck in der Anamnese
- Zerebrovaskuläre Ereignisse/Schlaganfall in der Anamnese
- Myokardinfarkt in der Anamnese
- Einschränkung der Nierenfunktion (normal:  $\text{KrCl} > 80 \text{ ml/min}$ ; leicht:  $\text{KrCl} > 50\text{-}80 \text{ ml/min}$ ; mittel:  $\text{KrCl} > 30\text{-}50 \text{ ml/min}$ , schwer/dialysepflichtig:  $\text{KrCl} \leq 30 \text{ ml/min}$ )
- Einschränkung der Leberfunktion

Die Krankheitsgeschichte der zerebrovaskulären Ereignisse, ischämischen Herzerkrankungen und die Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion wurden gemäß der entsprechenden medizinischen Terms des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) aufgenommen.

Die Analysen der Subgruppen erfolgten pro Endpunkt analog der Analyse der Gesamtpopulation des jeweiligen Endpunktes.

Die geografische Region wurde in den Meta-Analysen der Studien VISTA und VIVID nicht berücksichtigt, da die Studie VISTA ausschließlich in den USA durchgeführt wurde, die Studie VIVID ausschließlich in Europa, Australien und Asien. In der Studie VIVID wurde hingegen eine Subgruppenanalyse nach der Region (Japan vs. nicht Japan) durchgeführt.

Weitere Details zu den Subgruppen finden sich in den Appendices der entsprechenden statistischen Analysepläne (SAPs) der jeweiligen Studie (VISTA: global und United States SAP (41); VIVID: global und United States SAP (46)).

#### **Subgruppen nur im Rahmen des indirekten Vergleichs betrachtet:**

Für den indirekten Vergleich wurde ein Vergleich des Endpunkts „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 und Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ auf Subgruppenebene nicht durchgeführt, da die entsprechenden Streuungsmaße aus der Studie RESTORE nicht vorlagen.

Es wurde ein indirekter Vergleich für den Endpunkt NEI VFQ-25, sowohl für den Gesamtscore als auch die Subskalen für Aktivitäten in der Nähe und in der Ferne, durchgeführt. Dabei wurden die jeweiligen Gesamtpopulationen von VISTA, VIVID und RESTORE in die folgenden Subgruppen stratifiziert

- BCVA-Buchstabenscore (<68,  $\geq 68$ )
- Zentrale Netzhautdicke (CRT:  $\leq 400 \mu\text{m}$ ,  $> 400 \mu\text{m}$ )
- NEI VFQ-25 Ausgangswert (<78,  $\geq 78$ ; ausschließlich für den Gesamtscore NEI VFQ-25)



Für RESTORE wurde zusätzlich nach dem Kriterium „Behandeltes Auge versus Nicht-Studienauge“ stratifiziert.

Die Subgruppenanalysen wurden sowohl für VISTA und VIVID als auch für RESTORE *post hoc* durchgeführt.

Weitere Angaben zu den Subgruppenanalysen von RESTORE sind den zum Zeitpunkt der Dossierserstellung verfügbaren Studienunterlagen nicht zu entnehmen (47-49).

## REVEAL

In den zum Zeitpunkt der Berichterstellung des Dossiers verfügbaren Unterlagen und Quellen zur REVEAL-Studie finden sich keine Angaben zu Subgruppenanalysen (42-45, 50).

### 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 möglich<sup>7</sup>. 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“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, 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 ist<sup>11</sup>.

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

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

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

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

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

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

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 untersuchen<sup>12</sup>.

*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).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach *Bucher* vorgenommen (51); die Ergebnisse der Nachberechnungen sind als PDF im Ordner Volltexte in Modul 5, Dateien für Modul 4 hinterlegt (52).

Brückenkomparator für den indirekten Vergleich ist die Laserbehandlung in Übereinstimmung mit den ETDRS-Kriterien in Verbindung mit der Scheininjektion. Diese Vergleichstherapie ist in den Studien VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL identisch. Weitere Brückenkomparatoren liegen nicht vor.

Durch die Auswahl des einheitlichen Brückenkomparators Laser in den vier Studien können die Wirksamkeitsnachweise für Aflibercept und Ranibizumab gegen eine gemeinsame Vergleichsgruppe adjustiert werden. Dadurch wird die Fehlerwahrscheinlichkeit gegenüber naiven, unadjustierten Vergleichen stark reduziert (vgl. z. B. (51, 53, 54)).

Formal kann der durchgeführte indirekte Vergleich wie folgt dargestellt werden:

---

<sup>12</sup> 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.

$\psi_{AL}$  bzw.  $\psi_{RL}$  bezeichnen den geschätzten Effekt (Mittelwertunterschied oder logarithmiertes Odds Ratio, bzw. relatives Risiko) zwischen Aflibercept und Laser bzw. zwischen Ranibizumab und Laser. Der Effekt für den Vergleich Aflibercept vs. Ranibizumab kann dann durch  $\psi_{AR} = \psi_{AL} - \psi_{RL}$  geschätzt werden. Die zugehörige Varianz beträgt  $\text{Var}(\psi_{AR}) = \text{Var}(\psi_{AL}) + \text{Var}(\psi_{RL})$ , so dass ein  $(1 - \alpha)$ -Konfidenzintervall für  $\psi_{AR}$  dargestellt werden kann als  $\psi_{AR} \mp z_{1-\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\psi_{AR})}$ , wobei  $z_{1-\alpha/2}$  das  $(1-\alpha/2)$ -Quantil der Standard-Normalverteilung bezeichnet. Im Fall eines binären Endpunktes ergibt sich mit dieser Formel ein Konfidenzintervall für das log-Odds Ratio, bzw. für das logarithmierte relative Risiko, so dass die exp-Funktion auf die Konfidenzintervallgrenzen angewandt wird, um ein Konfidenzintervall für die Odds Ratio, bzw. für das relative Risiko zu erhalten.

Die relevanten Studien wurden zunächst jeweils meta-analytisch zusammengefasst, um die Schätzer  $\psi_{AL}$  bzw.  $\psi_{RL}$  zu erhalten. Hierzu wurde sowohl ein Modell mit festen Effekten (*fixed effects model*) als auch ein Modell mit zufälligen Effekten (*random effects model*) angewandt. Im Modell mit festen Effekten wurden auf der Basis der aggregierten Varianz die *Mantel-Haenszel-Methode* für binäre Endpunkte bzw. die *Inverse-Varianz-Methode* für kontinuierliche Endpunkte benutzt. Für das Modell mit zufälligen Effekten wurde das Verfahren von *DerSimonian and Laird* (37) angewandt.

Im Falle von binären Endpunkten kann eine beobachtete Häufigkeit innerhalb der Vierfeldertafel 0 sein. In derartigen Fällen wurden den Häufigkeiten der Wert 1/2 hinzuaddiert, um Odds Ratios und Varianzen zu berechnen (siehe z. B. (12, 39)).

Eine mögliche Heterogenität der jeweiligen Studienergebnisse wurde mit dem Homogenitätstest von *Cochran* überprüft und mit dem Maß  $I^2$  (40) quantifiziert. Da der Homogenitätstest – auch aufgrund der geringen Anzahl der eingeschlossenen Studien – eine geringe statistische Teststärke hat, wurde ein Signifikanzniveau von 0,2 festgelegt. Zur Bewertung des Heterogenitätsmaßes  $I^2$  wurden die vorgeschlagenen Kategorien von *Deeks et al.* verwendet (55). Ab einem Heterogenitätsmaß von  $\geq 70\%$  wird von einer erheblichen Heterogenität ausgegangen. Studienergebnisse wurden unabhängig von der statistischen Signifikanz und dem Ausmaß der Heterogenität aggregiert und für einen indirekten Vergleich herangezogen. Bei Vorliegen einer erheblichen Heterogenität ( $I^2 \geq 70\%$ ) wurden die Studienergebnisse des indirekten Vergleichs jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens oder –schadens herangezogen.

Direkte Vergleichsstudien zwischen den Wirkstoffen Aflibercept und Ranibizumab liegen nicht vor, so dass Ergebnisse direkter und indirekter Vergleiche nicht kombiniert werden konnten. Die Überprüfung einer Konsistenz zwischen Ergebnissen von direkten und indirekten Vergleichen war somit ebenfalls nicht möglich.

Die statistischen Analysen wurden mit der Software SAS (Version 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC) durchgeführt. Für die meta-analytischen Zusammenfassungen wurden die von *Senn et al.* (2011) beschriebenen SAS-Macros genutzt. Für den indirekten Vergleich wurde ein SAS-Programm der folgenden Form genutzt (38):

**a) für binäre Endpunkte:**

```
DATA ind_vgl1;
SET datasetname;
```

```
*indirekter Vergleich nach Bucher (fixed effects model);
OR_fixed=OR_afli_fixed/OR_rani_fixed;
var_fixed=sd_afli_fixed**2 + SD_rani_fixed**2;
KI_links= exp( log(OR_fixed) - PROBIT(0.975)*SQRT(var_fixed) );
KI_rechts=exp( log(OR_fixed) + PROBIT(0.975)*SQRT(var_fixed) );
RUN;
```

```
*indirekter Vergleich mit random effects model;
OR_random=OR_afli_random/OR_rani_random;
var_random=sd_afli_random**2 + SD_rani_random**2;
KIr_links= exp( log(OR_random) - PROBIT(0.975)*SQRT(var_random) );
KIr_rechts=exp( log(OR_random) + PROBIT(0.975)*SQRT(var_random) );
RUN;
```

```
DATA ind_vgl2;
SET datasetname;
```

```
*indirekter Vergleich nach Bucher (fixed effects model);
RR_fixed=RR_afli_fixed/RR_rani_fixed;
var_fixed=sd_afli_fixed**2 + SD_rani_fixed**2;
KI_links= exp( log(RR_fixed) - PROBIT(0.975)*SQRT(var_fixed) );
KI_rechts=exp( log(RR_fixed) + PROBIT(0.975)*SQRT(var_fixed) );
RUN;
```

```
*indirekter Vergleich mit random effects model;
RR_random=RR_afli_random/RR_rani_random;
var_random=sd_afli_random**2 + SD_rani_random**2;
KIr_links= exp( log(RR_random) - PROBIT(0.975)*SQRT(var_random) );
KIr_rechts=exp( log(RR_random) + PROBIT(0.975)*SQRT(var_random) );
RUN;
```

```
DATA ind_vgl3;
SET datasetname;
```

```
*indirekter Vergleich nach Bucher (fixed effects model);
RD_fixed=RD_afli_fixed - RD_rani_fixed;
var_fixed=sd_afli_fixed**2 + SD_rani_fixed**2;
KI_links= RD_fixed - PROBIT(0.975)*SQRT(var_fixed) ;
KI_rechts=RD_fixed + PROBIT(0.975)*SQRT(var_fixed);
RUN;
```

```
* indirekter Vergleich mit random effects model;
RD_random=RD_afli_random - RD_rani_random;
var_random =sd_afli_random **2 + SD_rani_random **2;
KI_links= RD_random - PROBIT(0.975)*SQRT(var_random) ;
KI_rechts=RD_random + PROBIT(0.975)*SQRT(var_random);
RUN;
```

Hier bezeichnen OR\_afli\_fixed bzw. OR\_rani\_fixed die Odds Ratio Aflibercept vs. Laser bzw. Ranibizumab vs. Laser gemäß des *fixed effects models*, analog OR\_afli\_random etc. für das *random effects model*; sd statt OR, wie z. B. bei sd\_afli\_fixed, bezeichnet die Standardabweichung der jeweiligen log-Odds Ratios. Für die Berechnung der relativen Risiken wurde der gleiche Programmcode verwendet (DATA ind\_vgl2). Der Programmcode für die Risikodifferenz (RD) ist unter „DATA ind\_vgl3“ dargestellt.

### b) für kontinuierliche Endpunkte:

```
DATA ind_vgl;
SET datasetname;

*indirekter Vergleich nach Bucher (fixed effects model);
MWD_fixed=mean_afli_fixed - mean_rani_fixed;
var_fixed=sd_afli_fixed**2 + SD_rani_fixed**2;
KI_links=MWD_fixed - PROBIT(0.975)*SQRT(var_fixed);
KI_rechts=MWD_fixed + PROBIT(0.975)*SQRT(var_fixed);
RUN;

*indirekter Vergleich mit random effects model;
MWD_random=mean_afli_random - mean_rani_random;
var_random=sd_afli_random**2 + SD_rani_random**2;
KIr_links=MWD_random - PROBIT(0.975)*SQRT(var_random);
KIr_rechts=MWD_random + PROBIT(0.975)*SQRT(var_random);
RUN;
```

Hier wird analog anstatt *OR* die Bezeichnung *mean* genutzt; *MWD* steht für Mittelwertdifferenz.

Um die klinische Relevanz der nachgewiesenen Therapieeffekte umfassender beurteilen zu können, wurden die statistisch signifikanten Mittelwertdifferenzen zusätzlich standardisiert. Hierzu wurde das statistische Maß Hedges' *g* verwendet. Als Irrelevanzschwelle wurde der Wert 0,2 (=mindestens kleiner Effekt) festgelegt (56). Lag das 95%-Konfidenzintervall der entsprechenden Mittelwertdifferenz vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, konnte mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass sich der nachgewiesene Effekt in einem relevanten Bereich befand. Die Berechnung von Hedges' *g* erfolgte in Anlehnung an Durlak (57). Es wurden jeweils die statistisch zusammengefassten Werte des Modells mit zufälligen Effekten zur Berechnung herangezogen. Der verwendete SAS-Programmcode lautet:

```
data hedges;
set werte;

sd_pooled = sqrt( (1/(n_e+n_c-2)) * ( (n_e-1)*sd_afli*sd_afli + (n_c-1)*sd_rani*sd_rani ) );

g = ((mean_afli - mean_rani)/sd_pooled) * ( (n_e+n_c-3)/(n_e+n_c-2.25) ) * sqrt( (n_e+n_c-2)/(n_e+n_c) );

CI_l = g - PROBIT(0.975)*sqrt( (n_e+n_c)/(n_e*n_c) + (g*g)/(2*(n_e+n_c)) );

CI_r = g + PROBIT(0.975)*sqrt( (n_e+n_c)/(n_e*n_c) + (g*g)/(2*(n_e+n_c)) );

run;
```

Um den Einfluss des zugrundeliegenden Modells auf die Ergebnisse darzustellen, wurden sowohl Modelle mit festen Effekten als auch Modelle mit zufälligen Effekten für alle Endpunkte angewandt. Letztere berücksichtigen die Varianz zwischen den einzelnen Studienergebnissen und sollten bei Vorliegen einer signifikanten Heterogenität bevorzugt verwendet werden. Modelle mit zufälligen Effekten generieren typischerweise breitere Konfidenzintervalle als Modelle mit festen Effekten.

Für die Studie REVEAL liegt keine Vollpublikation vor, sondern lediglich ein Abstract (50) und Daten aus dem Studienregister „clinicaltrials.gov“ (NCT00989989) (42-45); <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00989989&Search=Search>). Die Studienqualität lässt sich nur eingeschränkt bewerten, da viele relevante Informationen (z. B. Generierung von Randomisierungssequenzen, Verdeckung der Zuteilung, Verblindung von Patient und medizinischem Personal, Umgang mit fehlenden Daten, Details zur Studienpopulation, etc.) nicht vorliegen. Dadurch kann die Strukturgleichheit mit den anderen eingeschlossenen Studien nicht detailliert verglichen werden. Die Studie wurde im Basisszenario eingeschlossen, um die gesamte verfügbare Evidenz zur Fragestellung zu berücksichtigen. Da es sich bei den Studien REVEAL und RESTORE um zeitlich fast parallel durchgeführte Zulassungsstudien zur gleichen Fragestellung in lediglich unterschiedliche geografischen Regionen handelt, ist zudem davon auszugehen, dass die REVEAL-Studie qualitativ vergleichbar mit der RESTORE-Studie ist.

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich ein indirekter Vergleich ohne die Ergebnisse der REVEAL-Studie durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen.

### 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.*

In der nachfolgenden Tabelle 4-7 sind alle RCT (Zulassungsstudien) des zu bewertenden Arzneimittels Aflibercept in der Indikation Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) bei Erwachsenen aufgeführt, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden.

Tabelle 4-7: 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
VGFT-OD-1009/14299 (VISTA)	ja	nein	laufend	144 Wochen Behandlungsphase (primärer Endpunkt nach 52 Wochen)	1. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT alle 4 Wochen [2Q4] 2. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT alle 8 Wochen [2Q8] nach initial 5 monatlichen Injektionen 3. Arm: Laserkoagulation
BAY 86-5321/91745 (VIVID)	ja	ja	laufend	144 Wochen Behandlungsphase (primärer Endpunkt nach 52 Wochen)	1. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT alle 4 Wochen [2Q4] 2. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT alle 8 Wochen [2Q8] nach initial 5 monatlichen Injektionen 3. Arm: Laserkoagulation
BAY86-5321 (VIVID-EAST) (58)	ja	ja	laufend	48 Wochen Behandlungsphase (primärer Endpunkt nach 52 Wochen)	1. Arm Aflibercept Behandlungsregime 1 plus Laserkoagulation 2. Arm Aflibercept Behandlungsregime 2 plus Laserkoagulation 3. Arm Laserkoagulation plus Aflibercept
BAY86-5321 (VIVID Japan) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01512	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen Behandlungsphase (Dokumentation unerwünschter Ereignisse nach 52 Wochen, mittlere Veränderung der BCVA nach	1. Arm Aflibercept IVT alle 8 Wochen nach initial monatlichen Injektionen.



Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
966 (59)				52 Wochen	
VGFT-OD-0706 (DA VINCI)	ja	nein	abgeschlossen	52 Wochen Behandlungsphase (primärer Endpunkt nach 24 Wochen)	1. Arm: 0,5mg Aflibercept IVT alle 4 Wochen [0,5Q4] 2. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT alle 4 Wochen [2Q4] 3. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT alle 8 Wochen [2Q8] 4. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT nach Bedarf [2PRN] 5. Arm: Laserkoagulation

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

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-7 hinsichtlich der an die Zulassungsbehörde übermittelten Studien in der Indikation DMÖ beruht auf den Angaben zum Studienstatus vom 06.08.2014.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VIVID-EAST	Studiendaten lagen zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers noch nicht vor.
VIVID-Japan	Unpassendes Studiendesign <i>Open label</i> -Studie, <i>Single-Arm</i> -Studie ohne Kontrollgruppe
DA VINCI	Nicht fachinformationskonforme Verabreichung von Aflibercept

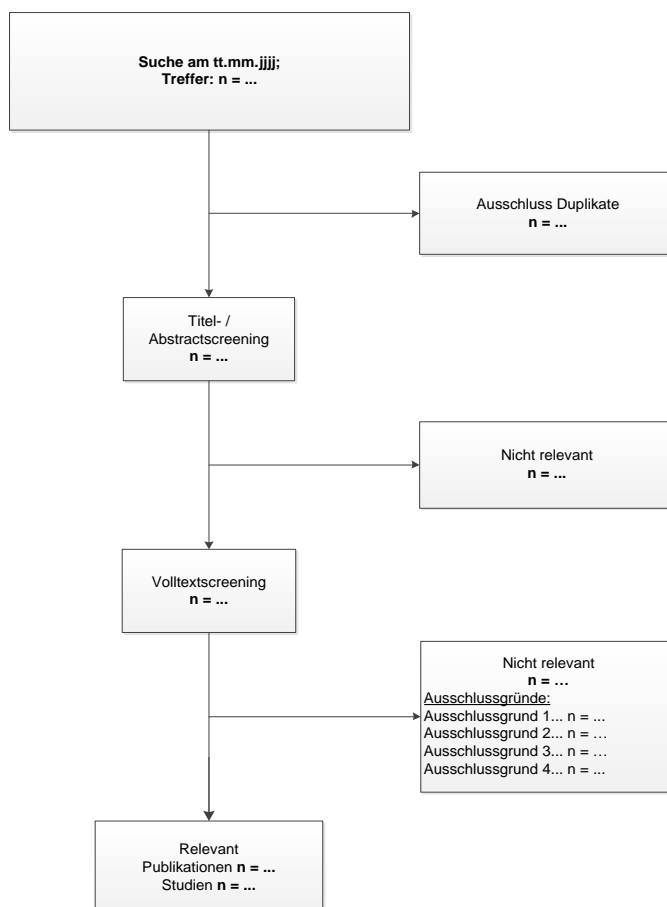
#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.



In der folgenden Abbildung 1 ist das Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche zur Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel **Aflibercept** dargestellt.

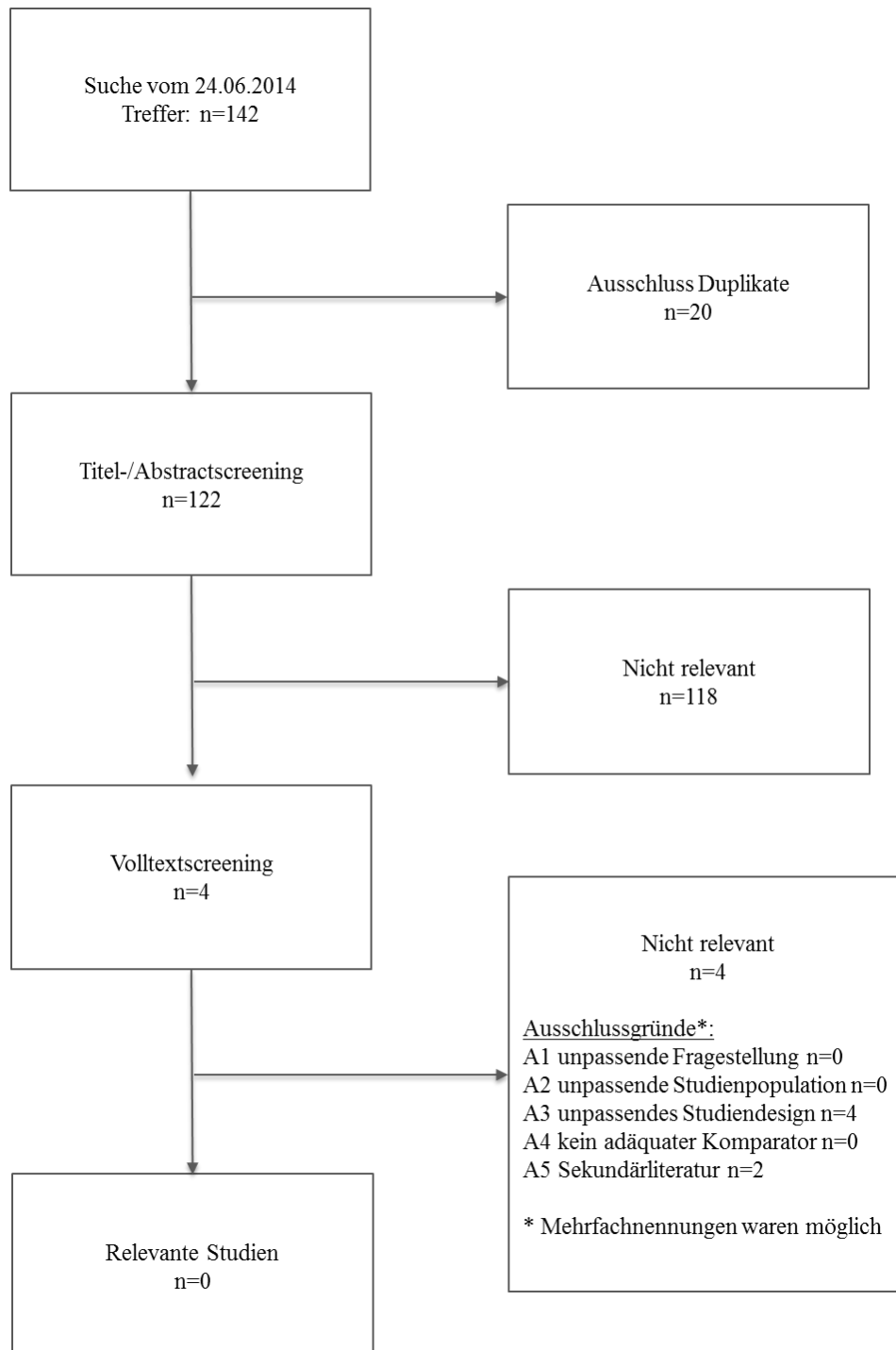


Abbildung 1: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (24.06.2014) - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept

In der bibliografischen Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden insgesamt 142 Studien identifiziert (MEDLINE: 24, EMBASE: 111 und Cochrane Library: 7; siehe Screenshots (60-62)). Die Recherche lieferte 20 Duplikate, so dass 122 Literaturstellen in die weitere Betrachtung einbezogen wurden. Nach dem Titel-/Abstractscreening wurden von diesen 118 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Die vier verbliebenen Veröffentlichungen wurden im Volltext gesichtet, erfüllten jedoch nicht die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Daher wurden diese nicht in die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept eingeschlossen (siehe Abbildung 1). Die Studienergebnisse für VISTA und VIVID wurden zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlicht [Korobelnik et al.; (63)]. Da allerdings derzeit noch keine Verknüpfung mit Suchschlagwörtern (Key Words) vorgenommen wurde, wird diese Publikation derzeit mit Hilfe des vorgeschriebenen Suchalgorithmus nicht aufgefunden.

Die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund aus der bibliografischen Literaturrecherche zu Aflibercept findet sich im Anhang 4-C in Tabelle 4-234.

#### **4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. 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 4-9: 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 <sup>a)</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (VISTA)	clinicaltrials.gov: NCT01363440 (64)	ja	ja	laufend
A randomized, double masked, active controlled, phase III study of the efficacy and safety of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with diabetic macular edema (VIVID)	clinicaltrials.gov: NCT01331681 (65) PharmNet.Bund: EudraCT number 2010-022364-12	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Ergebnisse aus den Recherchen nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept in den jeweiligen Studienregistern sind mittels Screenshots dokumentiert (4, 66-68).

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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.*

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-9 zu den relevanten Studien aus der Suche in Studienregistern in der Indikation DMÖ beruht auf dem Stand der Informationen zum Studienstatus vom 27.06.2014.

Die Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund aus der Suche in Studienregistern zu Aflibercept findet sich in Anhang 4-D in Tabelle 4-236.

**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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser te Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>aktivkontrolliert</b>						
VISTA	ja	nein	ja	ja (69)	ja (64)	ja (63) <sup>d</sup>
VIVID	ja	ja	nein	ja (70)	ja (65)	ja (63) <sup>d</sup>
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<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 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> <p>d: Die Publikation wird derzeit wegen fehlender Verknüpfung von Suchschlagworten mit dem vorgeschriebenen Suchalgorithmus noch nicht aufgefunden.</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.*

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VISTA	RCT, randomisiert, aktivkontrolliert, doppelblind, multizentrisch, klinische Phase III	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	<p>1. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT alle 4 Wochen [2Q4] plus ggf. Schein-Laserbehandlung, n=156 Ab Woche 24 aktive Laserkoagulation (max. alle 12 Wochen) bei Erfüllen der Kriterien für eine Zusatzbehandlung.</p> <p>2. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT alle 8 Wochen [2Q8] nach initial 5 monatlichen Injektionen plus ggf. Schein-Laserbehandlung, n=154 Ab Woche 24 aktive Laserkoagulation (max. alle 12 Wochen) bei Erfüllen der Kriterien für eine</p>	<p><u>Screeningphase:</u> Tag -21 bis Tag -1</p> <p><u>Primäre Behandlungsphase:</u> Tag 1 bis Woche 52/Visite 15</p> <p><u>Behandlungsphase 2. Studienjahr</u> bis Woche 100/Visite 27</p> <p><u>Behandlungsphase 3. Studienjahr</u> bis Woche 144 letzte Visite Woche 148/Visite 39;</p> <p><u>Studienende voraussichtlich:</u> Januar 2015</p>	<p><u>Zeitraum der Durchführung 1. Studienjahr (52 Wochen):</u> 26. Mai 2011 bis 22. Januar 2013</p> <p><u>Orte der Durchführung:</u> 64 Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber Ausgangswert</li> </ul> <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</li> <li>▪ Mittlere Veränderung der Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen</li> <li>▪ Mittlere Veränderung der Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der</li> </ul>



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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Zusatzbehandlung. 3. Arm: Laserkoagulation (in den ersten beiden Studienjahren, ab Tag 1, anschließend nach Bedarf, jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen) n=156 Ab Woche 24 Aflibercept- behandlung (über 5 Visiten) bei Erfüllen der Kriterien für eine Zusatz- behandlung. Anschließend bis Woche 144 Behandlung gemäß 2Q8 Regime und PRN Laserkoagulation.			Ferne nach 52 Wochen <u>Sicherheitsendpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit</li> <li>▪ Gesamtmortalität</li> </ul> <u>Sonstige Endpunkte (post hoc-Analyse):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>▪ Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen</li> </ul>
VIVID	RCT, randomisiert, aktivkontrolliert, doppelblind, multizentrisch, klinische Phase III	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	1. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT alle 4 Wochen [2Q4] plus ggf. Schein-Laserbehandlung, n=136 Ab Woche 24 aktive	<u>Screeningphase:</u> Tag -21 bis Tag -1  <u>Primäre Behandlungsphase:</u> Tag 1 bis Woche 52/Visite 16	<u>Zeitraum der Durchführung 1. Studienjahr (52 Wochen):</u> 09. Mai 2011 bis 03. Juni 2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber Ausgangswert</li> </ul> <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<p>Laserkoagulation (max. alle 12 Wochen) bei Erfüllen der Kriterien für eine Zusatzbehandlung.</p> <p>2. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT alle 8 Wochen [2Q8] nach initial 5 monatlichen Injektionen plus ggf. Schein-Laserbehandlung, n=135</p> <p>Ab Woche 24 aktive Laserkoagulation (max. alle 12 Wochen) bei Erfüllen der Kriterien für eine Zusatzbehandlung.</p> <p>3. Arm: Laserkoagulation (in den ersten beiden Studienjahren, ab Tag 1, anschließend nach Bedarf, jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen) n=135</p>	<p><u>Behandlungsphase</u> <u>2. Studienjahr</u> bis Woche 100/Visite 28</p> <p><u>Behandlungsphase</u> <u>3. Studienjahr</u> bis Woche 144 letzte Visite Woche 148/Visite 40;</p> <p><u>Studienende</u> <u>voraussichtlich:</u> 1. Quartal 2015</p>	<p><u>Orte der Durchführung:</u> 73 Studienzentren in Japan, Australien und der EU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</li> <li>▪ Mittlere Veränderung der Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen</li> <li>▪ Mittlere Veränderung der Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen</li> </ul> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unerwünschte Ereignisse /</li> <li>Verträglichkeit</li> <li>▪ Gesamt mortalität</li> </ul> <p><u>Sonstiger Endpunkt</u></p>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	
			<p>Ab Woche 24 Aflibercept- behandlung (über fünf Visiten) bei Erfüllen der Kriterien für eine Zusatzbehandlung. Anschließend bis Woche 144 Behandlung gemäß 2Q8 Regime und PRN Laserkoagulation.</p>				<p><u>(post hoc-Analyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>▪ Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen</li> </ul>

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

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
VISTA	2,0mg Aflibercept alle 4 Wochen [2Q4] + Schein- Laserbehandlung	2,0mg Aflibercept alle 8 Wochen [2Q8] nach initial 5 monatlichen Injektionen + Schein- Laserbehandlung	Laserkoagulation an Tag 1 und bei Erfüllen der Wiederbehandlungs- kriterien (max. alle 12 Wochen) + Scheininjektionen	Ab Woche 24 Untersuchung der Patienten aller Behandlungs- arme auf Kriterien für eine Zusatzbehandlung. Bei Erfüllen dieser Kriterien erfolgt Behandlung mit aktivem Laser (max. alle 12 Wochen) in den Aflibercept-Behandlungsarmen und mit Aflibercept im Laserbehandlungsarm.
VIVID	2,0mg Aflibercept alle 4 Wochen [2Q4] + Schein- Laserbehandlung	2,0mg Aflibercept alle 8 Wochen [2Q8] nach initial 5 monatlichen Injektionen + Schein- Laserbehandlung	Laserkoagulation an Tag 1 und bei Erfüllen der Wiederbehandlungs- kriterien (max. alle 12 Wochen) + Scheininjektionen	Ab Woche 24 Untersuchung der Patienten aller Behandlungs- arme auf Kriterien für eine Zusatzbehandlung. Bei Erfüllen dieser Kriterien erfolgt Behandlung mit aktivem Laser (max. alle 12 Wochen) in den Aflibercept-Behandlungsarmen und mit Aflibercept im Laserbehandlungsarm.

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

Auswertungspopulation VISTA/VIVID	2Q8 Aflibercept	Laser
Randomisiert (ITT-Population)	289 (100%)	291 (100%)
Full Analysis Set (FAS)	286 (99,0%)	286 (98,3%)
Safety Analysis Set (SAF)	287 (99,3%)	287 (98,6%)
<b>VISTA</b>		
Auswertungspopulation	2Q8 Aflibercept	Laser
Randomisiert (ITT-Population)	154 (100%)	156 (100%)
Full Analysis Set (FAS)	151 (98,1%)	154 (98,7%)
Safety Analysis Set (SAF)	152 (98,7%)	154 (98,7%)
<b>VIVID</b>		
Auswertungspopulation	2Q8 Aflibercept	Laser
Randomisiert (ITT-Population)	135 (100%)	135 (100%)
Full Analysis Set (FAS)	135 (100%)	132 (97,8%)
Safety Analysis Set (SAF)	135 (100%)	133 (98,5%)

*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.*

Die Evidenz für die klinische Wirksamkeit von Aflibercept in der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ basiert auf den Daten der Zulassungsstudien VISTA und VIVID (69, 70). Insgesamt wurden 872 Patienten randomisiert.

Ziel der Studien war, die Wirksamkeit von IVT verabreichtem Aflibercept (2,0mg) im monatlichen bzw. 2 monatlichem Intervall im Vergleich zu einer Laserbehandlung im Hinblick auf die Verbesserung der BCVA bei Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ zu beurteilen. Da zum Zeitpunkt der Studienplanung und des Studienbeginns keine medikamentöse Therapie für diese Indikation zugelassen war, wurden im Kontrollarm Laserbehandlungen basierend auf den Empfehlungen nach ETDRS durchgeführt. Die erste Behandlung erfolgte an Tag 1 der Studie und immer dann, wenn die Kriterien für eine Wiederbehandlung erfüllt wurden (jedoch nicht häufiger als alle 3 Monate).

Die Abläufe und Analysen der beiden Studien waren bis Erreichen des primären Endpunktes im Wesentlichen identisch. Das Studiendesign liefert eine solide Basis für eine klinisch relevante Untersuchung auf Überlegenheit:

- In beiden Studien wurde die Laserbehandlung als Komparator gewählt.
- In beiden Studien wurden vergleichbare Wirksamkeitsparameter gewählt, die bereits vor Marktzulassung von Ranibizumab zum Einsatz kamen.
- Die Beurteilung der Wirksamkeit von Aflibercept gegenüber der Laserkoagulation stellte die Hauptanalyse dar. Diese wurde mithilfe von Sensitivitätsanalysen zur Sicherstellung der Robustheit der Ergebnisse untermauert.

Der Behandlungsarm mit 2Q8 Aflibercept aus den beiden Studien VISTA und VIVID entspricht im ersten Behandlungsjahr den Empfehlungen der Fachinformation (71). Daher wird für den Nachweis des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Dossier der Behandlungsarm 2Q8 herangezogen. Der Studienarm mit monatlicher Verabreichung von Aflibercept (2Q4) entspricht nicht dem Anwendungsschema laut Fachinformation und wird daher im weiteren Verlauf nicht weiter dargestellt.

#### Dosierung von Aflibercept

Im ersten Jahr der hier dargestellten Phase III-Studien erhielten die Patienten Aflibercept im Dosierungsregime 2Q8, d. h. die Behandlung mit 2,0mg Aflibercept wurde mit fünf Injektionen im monatlichen Abstand initiiert (Tag 1, Monat 2-5), gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Zu den Visiten, an denen keine aktive Injektion erfolgte, wurden Scheininjektionen verabreicht. Bei einer Scheininjektion wurde mit einer Spritze ohne aktive Medikation Druck auf die Oberfläche der Bindehaut ausgeübt. Eine Penetration des Augapfels erfolgte nicht.

Zudem erhielten die Patienten in den Afliberceptgruppen Schein-Laserbehandlungen zu Studienbeginn und ab Monat 3 zu den Visiten. Für diese Schein-Laserbehandlung mußten folgende Kriterien erfüllt werden:

- Verdickung der Netzhaut innerhalb von 500µm um das Zentrum der Makula gelegen,
- harte Exsudate innerhalb von 500µm um das Zentrum der Makula gelegen, sofern mit einer Verdickung der angrenzenden Netzhaut assoziiert,
- Zone oder Zonen verdickter Netzhaut mit der Ausdehnung von  $\geq 1$  Papillenflächen bis 1 Papillendurchmesser an das Zentrum der Makula heranreichend.

Ab dem 6. Monat wurde zudem beurteilt, ob die Kriterien für die Durchführung einer Zusatzbehandlung (aktive Laserbehandlung) erfüllt wurden. Diese lauteten wie folgt:

- Durch ein DMÖ bedingter Verlust  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben im Vergleich zu der besten vorher im Laufe der Studie ermittelten Sehschärfe. Darüber hinaus keine Verbesserung der Sehschärfe des Patienten im Vergleich zum Ausgangswert.
- Durch ein DMÖ bedingter Verlust  $\geq 10$  ETRDS-Buchstaben im Vergleich zu der besten vorher ermittelten Sehschärfe, wenn dieser über zwei aufeinanderfolgende Visiten im Abstand von mindestens sieben Tagen (die 2. Visite kann außerplanmäßig stattfinden) besteht. Darüber hinaus keine Verbesserung der Sehschärfe des Patienten im Vergleich zum Ausgangswert.

Patienten der Aflibercept-Behandlungsarme, die mindestens eines der Kriterien für eine zusätzliche Behandlung erfüllten, erhielten eine aktive Laserkoagulation. Die zugeteilte Studienbehandlung wurde fortgesetzt.

#### Durchführung der Laserkoagulation

Bei den Patienten des Laserarms erfolgte an Tag 1 eine Laserkoagulation der Makula. Bei Erfüllen der o. g. Wiederbehandlungskriterien konnte diese Behandlung basierend auf den Empfehlungen der ETDRS maximal alle 12 Wochen wiederholt werden. Um die Maskierung aufrecht zu erhalten, erfolgte zusätzlich zu jeder Visite eine Scheininjektion bzw. eine Scheinlaserbehandlung, wenn keine aktive Behandlung angezeigt war.

Ab Woche 24 war unter Erfüllung bestimmter Kriterien, die eine starke Sehverschlechterung anzeigen, eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept analog des 2Q8 Studienarmes (initial 5 monatliche Injektionen, gefolgt von einer Injektion alle 2 Monate) möglich.

Ab dem 3. Studienjahr konnten Patienten des Laserarmes, bei denen bis dahin keine Zusatzbehandlung angezeigt war, nach Bedarf (PRN, lat. *pro re nata*) mit Aflibercept behandelt werden.

#### Studienpopulation

Für die Teilnahme an den Studien eigneten sich Männer und Frauen im Alter  $\geq 18$  Jahren mit einem DMÖ infolge einer *Diabetes mellitus*-Erkrankung (Typ 1 oder -2) mit Beteiligung des Makulazentrums im Studienauge (VIVID: CRT im Studienauge  $\geq 300\mu\text{m}$ ) und daraus

resultierender Visusbeeinträchtigung von 73 bis 24 Buchstaben (erhoben mittels ETDRS-Tafeln, Snellen Äquivalent: 20/40 bis 20/320). Zum Zeitpunkt des Screenings musste die Verschlechterung der Sehschärfe vorrangig durch das DMÖ bedingt sein. Sämtliche Ein- und Ausschlusskriterien wurden festgelegt, um die Studienpopulationen auf Patienten zu beschränken, die bezüglich des Krankheitsstadiums repräsentative demografische und Baseline-Charakteristika aufwiesen und deren Prognose eine angemessene Möglichkeit der Verbesserung darstellte.

Geeignete Studienteilnehmer wurden nach Myokardinfarkt und/oder zerebrovaskulärem Ereignis in der Anamnese (VISTA-Studie) und geografischer Region in ihrer Anamnese (Japan vs. Europa/Australien, VIVID-Studie) stratifiziert und im Verhältnis 1:1:1 (2Q4 Aflibercept, 2Q8 Aflibercept, Laser) randomisiert. Lediglich ein Auge (das Studienauge) erhielt eine Behandlung gemäß der Randomisierung.

#### Analysesets und Gruppendifinition

Das *Full Analysis Set* (FAS) bestand aus sämtlichen randomisierten Patienten, die (i) jegliche Studienbehandlung erhalten hatten (Aflibercept oder Laserkoagulation), (ii) über eine Erhebung der BCVA zu Studienbeginn und (iii) mindestens eine BCVA Erhebung nach Studienbeginn verfügten. Das FAS wurde gemäß Randomisierung analysiert.

Das *Per Protocol Set* (PPS, Woche 52) umfasste alle Patienten des FAS, mit Ausnahme von Patienten, die innerhalb der ersten 52 Wochen aufgrund schwerer Protokollverletzungen ausgeschlossen wurden. Die Analyse des PPS wurde entsprechend der Behandlung, welche der Patient tatsächlich erhalten hatte, durchgeführt.

In Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 sind die demografischen und Baseline-Charakteristika sowie die Baseline-Charakteristika im Studienauge für die Studien VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische und Baseline-Charakteristika – RCT VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

	VISTA		VIVID	
	2Q8 Aflibercept N=151	Laser N=154	2Q8 Aflibercept N=135	Laser N=132
<b>Geschlecht (n [%])</b>				
weiblich	73 (48,3)	69 (44,8)	47 (34,8)	54 (40,9)
männlich	78 (51,7)	85 (55,2)	88 (65,2)	78 (59,1)
<b>Ethnizität (n [%])</b>				
Nicht hispanisch oder Latino	125 (82,8)	133 (86,4)	130 (96,3)	128 (97,0)
Hispanisch oder Latino	26 (17,2)	21 (13,6)	5 (3,7)	1 (0,8)
Keine Angabe	NA	NA	0	3 (2,3)
<b>Abstammung (n [%])</b>				
Weißer	125 (82,8)	131 (85,1)	106 (78,5)	106 (80,3)
Schwarze oder amerikanische Afrikaner	19 (12,6)	16 (10,4)	1 (0,7)	1 (0,8)
Asiaten	2 (1,3)	3 (1,9)	27 (20,0)	25 (18,9)
Amerikanische Ureinwohner	0	0	NA	NA
Hawaiianische Ureinwohner oder Pazifikinsulaner	2 (1,3)	2 (1,3)	NA	NA
Multiple Abstammungen <sup>c</sup>	NA	NA	1 (0,7)	0
Keine Angabe	3 (2,0)	2 (1,3)	NA	NA
<b>Geografische Region (n [%])</b>				
Japanisch	NA	NA	110 (81,5)	107 (81,1)
Nicht japanisch	NA	NA	25 (18,5)	25 (18,9)
<b>Alter (Jahre)</b>				
n	151	154	135	132



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

	VISTA		VIVID	
	2Q8 Aflibercept N=151	Laser N=154	2Q8 Aflibercept N=135	Laser N=132
Mittelwert (SD)	63,1 (9,4)	61,7 (8,7)	64,2 (7,8)	63,9 (8,6)
Median	64,0	62,0	65,0	64,5
Min : Max	33 : 86	37 : 81	43 : 84	36 : 83
<b>Alter nach Kategorie (Jahre, n [%])</b>				
<55	26 (17,2)	26 (16,9)	13 (9,6)	15 (11,4)
≥55 bis <65	52 (34,4)	71 (46,1)	53 (39,3)	51 (38,6)
≥65 bis <75	60 (39,7)	45 (29,2)	55 (40,7)	53 (40,2)
≥75	13 (8,6)	12 (7,8)	14 (10,4)	13 (9,8)
<b>Gewicht (kg)</b>				
n	150	154	134	132
Mittelwert (SD)	90,8 (21,0)	91,1 (23,8)	80,5 (16,5)	80,6 (16,9)
Median	86,4	87,8	79,0	79,3
Min-Max	47 : 150	42 : 177	51 : 138	44 : 120
<b>Körpergröße (cm)</b>				
n	150	154	133	132
Mittelwert (SD)	168,4 (10,8)	168,6 (10,5)	167,3 (9,6)	167,3 (9,7)
Median	169,6	169,6	167,0	166,0
Min-Max	142 : 198	142 : 191	150 : 191	144 : 190
<b>Body Mass Index (BMI, kg/m<sup>2</sup>)</b>				
n	150	154	133	132
Mittelwert (SD)	32,0 (7,1)	31,9 (7,3)	28,8 (5,1)	28,7 (5,3)
Median	30,4	30,9	27,5	27,8

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

	VISTA		VIVID	
	2Q8 Aflibercept N=151	Laser N=154	2Q8 Aflibercept N=135	Laser N=132
Min-Max	20 : 66	19 : 59	21,2 : 48,5	18,8 : 50,6
Q1	26,7	26,5	NA	NA
Q2	36,1	35,7	NA	NA
<b>Body Mass Index nach Kategorie (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
BMI ≤30	71 (47,0)	69 (44,8)	91 (67,4)	82 (62,1)
30<BMI≤35	34 (22,5)	41 (26,6)	27 (20,0)	37 (28,0)
BMI>35	45 (29,8)	44 (28,6)	15 (11,1)	13 (9,8)
Keine Angabe	1	0	NA	NA
<b>Raucherverhalten (n [%])</b>				
Nie	91 (60,3)	80 (51,9)	77 (57,0)	73 (55,3)
Früher	52 (34,4)	56 (36,4)	49 (36,3)	50 (37,9)
Derzeit	8 (5,3)	18 (11,7)	9 (6,7)	9 (6,8)
<b>Glykosyliertes Hämoglobin (HbA<sub>1c</sub>, %)</b>				
n	151	153	135	131
Mittelwert (SD)	7,9 (1,6)	7,6 (1,7)	7,7 (1,4)	7,7 (1,3)
Median	7,5	7,1	7,3	7,4
Min-Max	5 : 13	5 : 15	4,5 : 11,8	5,5 : 11,8
<b>HbA<sub>1c</sub> nach Kategorie (%)</b>				
>8%	57 (37,7)	45 (29,2)	44 (32,6)	42 (31,8)
≤8%	94 (62,3)	108 (70,1)	91 (67,4)	89 (67,4)
Nicht ermittelt	0	1	0	1 (0,8)
<b>Stratifikationsfaktoren (n [%])<sup>a</sup></b>				

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

	VISTA		VIVID	
	2Q8 Aflibercept N=151	Laser N=154	2Q8 Aflibercept N=135	Laser N=132
Myokardinfarkt	20 (13,2)	20 (13,0)	NA	NA
Zerebrovaskuläres Ereignis	10 (6,6)	11 (7,1)	NA	NA
<b>Vorhergehende Behandlung des DMÖ (n [%])<sup>b</sup></b>	108 (71,5)	101 (65,6)	NA	NA
IVT Anti-VEGF-Therapie				
ja	68 (45,0)	63 (40,9)	15 (11,1)	13 (9,8)
nein	NA	NA	120 (88,9)	119 (90,2)
IVT Steroide	42 (27,8)	31 (20,1)	NA	NA
Laserkoagulation	80 (53,0)	77 (50,0)	NA	NA
Keine vorhergehende Behandlung des DMÖ	43 (28,5)	53 (34,4)	NA	NA
<b>Diabetestyp</b>				
Typ 1	10 (6,6)	14 (9,1)	NA	NA
Typ 2	141 (93,4)	140 (90,9)	NA	NA
insulinabhängig	73 (48,3)	77 (50,0)	NA	NA
nicht insulinabhängig	65 (43,0)	60 (39,0)	NA	NA
Keine Angabe	3 (2,0)	3 (1,9)	NA	NA
<b>Dauer der Diabeteserkrankung (Jahre)</b>				
n	151	153	99	105
Mittelwert (SD)	17,6 (11,5)	17,2 (9,6)	14,1 (8,9)	14,5 (9,8)
Median	17,0	17,0	14,0	14,0
Min-Max	1 : 63	1 : 49	0 : 38 <sup>c</sup>	0 : 46 <sup>d</sup>
<p>a: Die Patienten waren in der VISTA-Studie nach Myokardinfarkt und zerebrovaskulärem Ereignis stratifiziert, in der VIVID-Studie nach geographischer Region.</p> <p>b: Vorhergehende Behandlung des DMÖ bezog sich lediglich auf das Studienauge</p> <p>c: d: Bei drei Patienten wurde die Diagnose der Diabeteserkrankung vor weniger als 0,5 Jahren gestellt, welches auf 0 abgerundet wurde.</p>				

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation: Baseline-Charakteristika im Studienauge - RCT VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

	VISTA		VIVID	
	2Q8 Aflibercept N=151	Laser N=154	2Q8 Aflibercept N=135	Laser N=132
<b>BCVA (Buchstaben, n [%])</b>				
n	151	154	135	132
Mittelwert (SD)	59,4 (10,9)	59,7 (11,0)	58,8 (11,2)	60,8 (10,6)
Median	62,0	63,0	61,0	63,0
Min : Max	24 : 73	25 : 73	25 : 80	26 : 76
Verteilung (n [%])				
≤55	38 (25,2)	44 (28,6)	NA	NA
>55	113 (74,8)	110 (71,4)	NA	NA
<b>BCVA nach Kategorie (Buchstaben, n [%])</b>				
<40	12 (7,9)	13 (8,4)	12 (8,9)	10 (7,5)
≥40 bis <55	23 (15,2)	26 (16,9)	28 (20,7)	20 (15,0)
≥55 bis <65	61 (40,4)	51 (33,1)	41 (30,4)	43 (32,3)
≥65	55 (36,4)	64 (41,6)	54 (40,0)	60 (45,1)
<b>DRSS (n [%])</b>				
10	4 (2,6)	1 (0,6)	NA	NA
20	3 (2,0)	3 (1,9)	0	1 (0,8)
35	9 (6,0)	5 (3,2)	1 (0,7)	2 (1,5)
43	52 (34,4)	60 (39,0)	28 (20,7)	36 (27,3)
47	32 (21,2)	26 (16,9)	27 (20,0)	24 (18,2)
53	40 (26,5)	42 (27,3)	42 (31,1)	35 (26,5)

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

	VISTA		VIVID	
	2Q8 Aflibercept N=151	Laser N=154	2Q8 Aflibercept N=135	Laser N=132
61	2 (1,3)	1 (0,6)	2 (1,5)	1 (0,8)
65	5 (3,3)	10 (6,5)	1 (0,7)	0
71	1 (0,7)	1 (0,6)	NA	NA
75	0	1 (0,6)	NA	NA
90 (ohne Gradierung)	3 (2,0)	4 (2,6)	34 (25,2)	33 (25,0)
Keine Angabe	0	0	NA	NA
<b>Zentrale Netzhautdicke in der OCT (<math>\mu\text{m}</math>)</b>				
n	151	154	135	132
Mittelwert (SD)	479,0 (154,0)	483,4 (152,9)	518,4 (147,4)	540,3 (152,4)
Median	457,0	458,5	505,0	525,0
Min : Max	231 : 1.179	238 : 955	283 : 1.074	284 : 1.183
<b>NEI VFQ-25-Gesamtscore</b>				
n	151	154	135	131
Mittelwert (SD)	70,5 (17,1)	68,7 (18,1)	71,2 (17,8)	77,5 (15,2)
Median	72,9	71,4	74,3	81,2
Min : Max	25 : 98	19 : 99	20,9 : 98,7	25,3 : 98,0
<b>NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe</b>				
n	150	154	135	131
Mittelwert (SD)	58,1 (22,9)	56,6 (23,1)	60,8 (23,5)	67,4 (22,2)
Median	58,3	58,3	58,3	66,7
Min : Max	0 : 100	0 : 100	8,3 : 100,0	8,3 : 100,0
<b>NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne</b>				

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

	VISTA		VIVID	
	2Q8 Aflibercept N=151	Laser N=154	2Q8 Aflibercept N=135	Laser N=132
n	151	154	135	131
Mittelwert (SD)	66,8 (22,5)	63,7 (23,3)	67,8 (22,9)	77,0 (20,9)
Median	66,7	66,7	66,7	83,3
Min-Max	17 : 100	8 : 100	8,3 : 100,0	0,0 : 100,0
<b>NEI VFQ-25-Subskala für Visusabhängigkeit</b>				
n	151	153	135	132
Mittelwert (SD)	74,2 (27,8)	70,8 (29,0)	NA	NA
Median	83,3	83,3	NA	NA
Min-Max	0 : 100	0 : 100	NA	NA
<b>EQ-5D-Gesamtscore</b>				
n	NA	NA	135	131
Mittelwert (SD)	NA	NA	0,82 (0,200)	0,83 (0,209)
Median	NA	NA	0,848	0,848
Min-Max	NA	NA	-0,02 : 1,00	-0,02 : 1,00
<b>Intraokularer Druck (mmHg)</b>				
n	151	154	135	132
Mittelwert (SD)	15,4 (3,5)	14,7 (3,3)	15,8 (2,7)	15,9 (2,4)
Median	15,0	14,0	16,0	16,0
Min-Max	6 : 24	8 : 22	10,0 : 23,0	10,0 : 22,0
<u>Anmerkung:</u> Die Prozentangaben wurden für jede Behandlungsgruppe aus der Anzahl an Patienten im FAS berechnet.				
a: Die Schwellenwerte der <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i> wurde wie folgt definiert: keine (Schwellenwert 10), leichte bis mittlere nicht-proliferative diabetische Retinopathie (Schwellenwerte 14, 15, 20, 35 und 43), mittelschwere/schwere nicht-proliferative diabetische Retinopathie (Schwellenwerte 47 und 53), leichte/mittlere/hoch Risiko/fortgeschrittene proliferative diabetische Retinopathie (Schwellenwerte 61, 65, 71, 75, 81 und 85), Fälle ohne Gradierung erscheinen als Schwellenwert 90 in der Datenbank.				

Alle Charakteristika zu Studienbeginn waren sowohl zwischen den relevanten Studiengruppen 2q8 Aflibercept und Laser (siehe Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16) als auch in allen drei Gruppen (Gesamtpopulation bestehend aus 2q8 Aflibercept, 2q4 Aflibercept und Laser Studiengruppe) wie im nachfolgenden Text beschrieben wird, vergleichbar.

## VISTA

Die anhand der Patienten des FAS ermittelten demografischen Charakteristika und die Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-14; siehe auch CSR S. 75ff. (69)). Das Alter der Gesamtpopulation reichte von 23 bis 87 Jahre und betrug im Mittel 62,2 Jahre. Die meisten Patienten waren weiß (384/459, 83,7%) und nicht hispanisch oder Latinos (383/459, 83,4%). Etwa die Hälfte der Patienten waren weiblich (209/459; 45,5%). Das Gewicht zu Studienbeginn betrug im Mittel 91,4kg, die mittlere Körpergröße betrug 168,4cm bei einem mittleren Gesamt-BMI von 32,2kg/m<sup>2</sup>. Der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Studienbeginn lag bei 7,8% und die mittlere Dauer der Diabeteserkrankung betrug 17,1 Jahre. Die meisten Patienten litten an Typ 2-Diabetes (423/459, 92,2%) und hatten zuvor bereits eine Behandlung des DMÖ im Studienaugh erhalten (317/459, 69,1%).

Tabelle 4-15 fasst die Baseline-Charakteristika im Studienaugh der Patienten des FAS zusammen. Diese waren zwischen den Behandlungsgruppen zu Studienbeginn vergleichbar. Mehr als 80% der Patienten in allen drei Gruppen hatten einen Score zwischen 43 und 53 auf der DRSS. Die mittlere CRT betrug 482,6µm und der mittlere IOD lag bei 15,1mmHg. Der Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 sowie die Scores auf den Subskalen für Aktivitäten in der Nähe und in der Ferne betragen 69,6, 58,3 und 65,3 Punkte.

## VIVID

Die anhand der Patienten des FAS ermittelten demografischen Charakteristika und die Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-14; siehe auch CSR S. 93ff. (70)). Das Alter der Gesamtpopulation reichte von 32 bis 84 Jahren und betrug im Mittel 63,6 Jahre. Die meisten Patienten waren weiß (321, 79,7%) und nicht hispanisch oder Latinos (378, 96,0). Bei mehr als der Hälfte der Patienten handelte es sich um Männer (249, 61,8%). Der Anteil an Frauen betrug 38,2% (n=154). Das Gewicht zu Studienbeginn betrug im Mittel 80,1kg, die mittlere Körpergröße betrug 167,1cm bei einem mittleren Gesamt-BMI von 28,6kg/m<sup>2</sup>. Die Dauer der Diabeteserkrankung betrug im Mittel 14,3 Jahre und war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Studienbeginn lag bei 7,7%, wobei der Anteil an Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub> >8% zu Studienbeginn der 2Q8 Afliberceptgruppe minimal höher war (32,6%) als in der Lasergruppe (31,8%).

Tabelle 4-15 fasst die Baseline-Charakteristika im Studienaugh der Patienten des FAS zusammen. Diese waren zwischen den Behandlungsgruppen zu Studienbeginn vergleichbar. Die mittlere Gesamt-BCVA im Studienaugh lag bei 60,1 Buchstaben und war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die meisten Patienten (30,0%) hatten einen Score von 53 auf der DRSS (mittelschwere/schwere nicht-proliferative diabetische Retinopathie). Die mittlere zentrale Netzhautdicke lag bei 520,0µm, wobei diese in der Lasergruppe dicker war als in der Gruppe 2Q8 (540,3µm versus 518,4µm). Der IOD betrug im Mittel 15,9mmHg und war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

## Unterschiede in den Studienpopulationen

Die demografischen Charakteristika der Studienpopulation (FAS-Population) stimmten überwiegend zwischen den Studien VISTA und VIVID überein (72). Ausnahmen waren Abstammung, Ethnizität und BMI zu Studienbeginn. Im Vergleich zur VISTA-Studie wurden

weniger schwarze (0,5% vs. 11,1%) und hispanische Patienten (3,2% vs. 16,6%) sowie ein größerer Anteil Asiaten (19,6% vs. 2,2%) in die Studie eingeschlossen. Der BMI war in der VISTA-Studie höher: Hier wiesen 29,2% der Patienten einen BMI  $>35\text{kg/m}^2$  auf. In VIVID waren es nur 9,9% der Patienten.

Die Baseline-Charakteristika der Grunderkrankung (FAS-Population) stimmten ebenfalls zwischen den Studien VISTA und VIVID überein. Einzige Ausnahme war die CRT, welche in VISTA  $482,6\mu\text{m}$ , in VIVID dahingegen  $520\mu\text{m}$  betrug.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die eingeschlossenen Studien enthalten einen Verumarm, der exakt dem in Deutschland zugelassenen Therapieregime der Fachinformationen entspricht. Da auch die Zielpopulation im hier relevanten Anwendungsgebiet (vgl. Modul 3) vollständig durch die Studienpopulation abgebildet wird und die ethnische Herkunft der Patienten in den vorgelegten Studien keinen nachweisbaren Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatte, ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als hoch einzustufen.

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

Studie	Verblindung							Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte		
VISTA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

#### VISTA

In der VISTA-Studie wurde eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz erzielt, da die Gruppenzuteilung rein zufällig mit Hilfe der zentralen unabhängigen Einheiten des Interaktiven Sprachdialogsystems IVRS (engl. *Interactive Voice Response System*) bzw. des Interaktiven Webdialogsystems IWRS (engl. *Interactive Web Response System*) erfolgte. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 nach einem vorbestimmten zentralen Schema, welches durch das IVRS bzw. das IWRS bereitgestellt wurde. Für die Teilnahme an der Studie geeignete Patienten wurden nach Myokardinfarkt und/oder zerebrovaskulärem Ereignis in ihrer Anamnese stratifiziert. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren



über den gesamten Studienverlauf der Behandlung gegenüber verblindet. Die Injektionen mit der Studienmedikation, bzw. die Scheininjektionen sowie die Laserkoagulation wurden von einem unverblindeten Arzt durchgeführt. Ein verblindeter Arzt wurde eingesetzt, um unerwünschte Ereignisse zu bewerten, die verblindete Bewertung der Wirksamkeit zu beaufsichtigen, die Wiederbehandlungskriterien zu bewerten und zusätzliche Behandlungskriterien zu beurteilen.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als das der Anteil an Patienten im *Full Analysis Set* (FAS), d. h. dem Anteil an Patienten der ITT-Population, der in die Analyse eingegangen ist, über 95% betrug (siehe Tabelle 4-13). Darüber hinaus wurden im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst. Die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle (Lost to follow-up) bis Woche 52 ist für diese Studie mit insgesamt 13 Patienten (2,8%) gering. Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Beurteilung der BCVA zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen.

Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurden Messungen zensiert, die nach Beginn einer zusätzlichen Behandlung erhoben wurden. Fehlende oder zensierte Werte wurden mittels der *Last Observation Carried Forward* (LOCF)-Methode ersetzt. Ausgangswerte wurden nicht übertragen.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die im Studienprotokoll geplanten und vorgestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sind im klinischen Studienbericht (CSR) dargestellt. Unter Berücksichtigung der Punkte zur Einschätzung einer potentiell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung (siehe Punkt 4 des Bewertungsbogens im Anhang 4-F, Tabelle 4-242) und der Einschätzung des Fehlens sonstiger endpunktbergreifender Verzerrungsaspekte ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach als niedrig einzustufen.

## VIVID

In der VIVID-Studie wurde eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz erzielt, da die Gruppeneinteilung rein zufällig mit Hilfe der zentralen unabhängigen Einheiten des Interaktiven Sprachdialogsystems IVRS (engl. *Interactive Voice Response System*) bzw. des Interaktiven Webdialogsystems IWRS (engl. *Interactive Web Response System*) erfolgte. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 nach einem vorbestimmten zentralen Schema, welches durch das IVRS bzw. das IWRS bereitgestellt wurde. Für die Teilnahme an der Studie geeignete Patienten wurden nach geografischer Region (Japan vs. Europa/Asien) in ihrer Anamnese stratifiziert. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren über den gesamten Studienverlauf der Behandlung gegenüber verblindet. Die Injektionen mit der Studienmedikation, bzw. die Scheininjektionen sowie die Laserkoagulation wurden von einem unverblindeten Arzt durchgeführt. Ein verblindeter Arzt wurde eingesetzt, um unerwünschte Ereignisse zu bewerten, die verblindete Bewertung der Wirksamkeit zu beaufsichtigen, die Wiederbehandlungskriterien zu bewerten und zusätzliche Behandlungskriterien zu beurteilen.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als das der Anteil an Patienten im *Full Analysis Set* (FAS), d. h. dem Anteil an Patienten der ITT-Population, der in die Analyse eingegangen ist, über 95% betrug (siehe Tabelle 4-13). Darüber hinaus wurden im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst. Die Zahl der Patienten ohne

Verlaufskontrolle (Lost to follow-up) bis Woche 52 ist für diese Studie mit insgesamt 5 Patienten (1,2%) gering. Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Beurteilung der BCVA zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen.

Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurden Messungen zensiert, die nach Beginn einer zusätzlichen Behandlung erhoben wurden. Fehlende oder zensierte Werte wurden mittels der *Last Observation Carried Forward* (LOCF)-Methode ersetzt. Ausgangswerte wurden nicht übertragen.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die im Studienprotokoll geplanten und vorgestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sind im klinischen Studienbericht (CSR) dargestellt. Unter Berücksichtigung der Punkte zur Einschätzung einer potentiell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung (siehe Punkt 4 des Bewertungsbogens im Anhang 4-F, Tabelle 4-243) und der Einschätzung des Fehlens sonstiger endpunktbergreifender Verzerrungsaspekte ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach als niedrig einzustufen.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität: Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert	Morbidität: Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert
VISTA	ja	ja	<i>post-hoc</i> Analyse
VIVID	ja	ja	<i>post-hoc</i> Analyse
	Morbidität: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	Morbidität: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	Morbidität: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen
VISTA	ja	ja	ja
VIVID	ja	ja	ja
	Morbidität: Anteil an Patienten mit einer	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) <sup>13</sup>	Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit <sup>14</sup>

<sup>13</sup> Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) setzt sich zusammen aus den Unterkategorien „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“, „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“, „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“, „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ und „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-VAS nach

Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS- Buchstaben nach 52 Wochen			
VISTA	ja	ja	ja
VIVID	ja	ja	ja

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

52 Wochen“. Die beiden letztgenannten Endpunkt-Unterkategorien wurden im Rahmen einer post-hoc Analyse ausgewertet.

<sup>14</sup> Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ setzt sich zusammen aus den Unterkategorien „Unerwünschte Ereignisse“, „Okulare unerwünschte Ereignisse“, „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“ und „Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß der Anti Platelet Trialists‘ Collaboration (APTCC)“.

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.

#### 4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – 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.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
VISTA	Gesamtrate der Todesfälle zwischen Baseline und Woche 52 basierend auf dem SAF. Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen. Der Behandlungseffekt wurde mittels Mantel-Haenszel-Test getestet.
VIVID	Operationalisierung entsprach der unter VISTA dargestellten Operationalisierung.

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus den RCT VISTA und VIVID

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde in beiden Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-19 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-20: Ergebnisübersicht für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus den RCT VISTA und VIVID (SAF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Unterschied [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR <sup>c</sup> [95% KI]
<b>Gesamtmortalität</b>								

VISTA	152	0	154	1 (0,6)	-0,7 [-2,4; 1,1] 0,476	0,34 [0,01; 8,30]	0,34 [0,01; 8,23]	0,01 [-0,02; 0,04]
VIVID	135	4 (3,0)	133	1 (0,8)	2,2 [-1,0; 5,4] 0,178	4,03 [0,44; 36,54]	3,94 [0,45; 34,80]	-0,02 [-0,07; 0,02]
a: Patienten in der Analysepopulation b: Der Unterschied (Aflibercept minus Laserkoagulation) und das assoziierte 95% KI wurde mittels <i>Mantel-Haenszel</i> -Gewichtungsschema berechnet. c: Berechnung auf Basis Wilson Score								

Sowohl in der VISTA- als auch in der VIVID-Studie waren Todesfälle selten. Insgesamt verstarben sechs Patienten; jeweils zwei Patienten je Studienarm verstarben an einer Herzerkrankung, die zwei übrigen Patienten (alle 2Q8) verstarben an malignen Neoplasien. (siehe Tabelle 4-20).

*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.*

Fragestellung, Ein-/Ausschlusskriterien, untersuchte Patientenkollektive und Studiendesign der Studien VISTA und VIVID sind annähernd identisch. Darüber hinaus sind zwischen den Studien keine bedeutenden Unterschiede in den statistischen Auswertungsmethoden erkennbar. Die Gleichartigkeit der Studien ist insgesamt sowohl aus methodischer als auch aus klinischer Sicht als hoch einzustufen.

Alle eingeschlossenen Studien enthalten einen Verumarm, der exakt dem in Deutschland zugelassenen Therapieregime der Fachinformation entspricht. Da auch die Zielpopulation im hier relevanten Anwendungsgebiet (vgl. Modul 3) vollständig durch die Studienpopulation abgebildet wird und die Abstammung, Ethnie und Herkunft der Patienten in den vorgelegten Studien keinen nachweisbaren Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatte, ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als hoch einzustufen.

Es wurden Meta-Analysen der Studien VISTA und VIVID auf Basis aggregierter Ergebnisse und auf Basis patientenindividueller Daten (IPD) durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analyse sind in den folgenden Abbildungen dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I<sup>2</sup> berechnet wurde. Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind in Tabelle 4-21 aufgeführt.

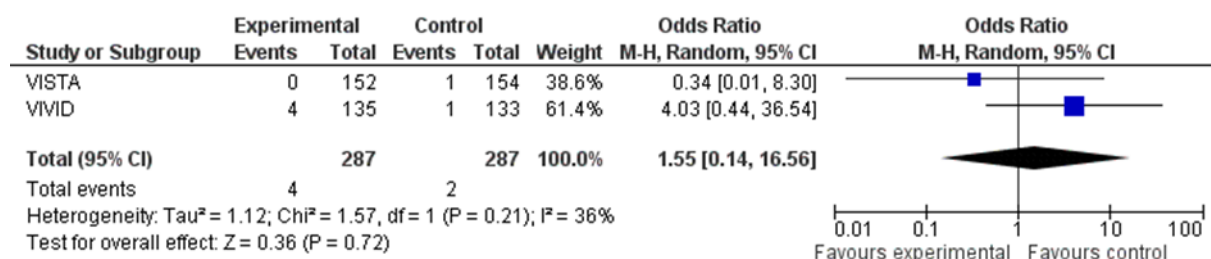


Abbildung 2: Meta-Analyse der OR auf Basis der aggregierten Daten für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus den RCT VISTA und VIVID

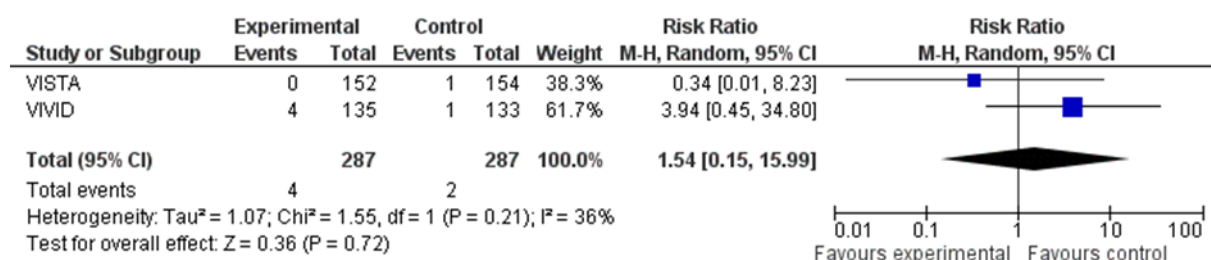


Abbildung 3: Meta-Analyse der RR auf Basis der aggregierten Daten für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ aus den RCT VISTA und VIVID

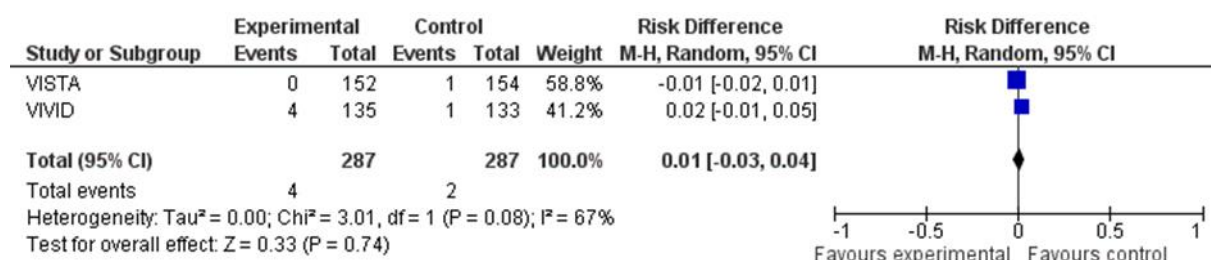


Abbildung 4: Meta-Analyse der RD auf Basis der aggregierten Daten für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ aus den RCT VISTA und VIVID

Tabelle 4-21: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ aus den RCT VISTA und VIVID (SAF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		Effektmaße: 2Q8 Aflibercept vs. Laser			
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Unterschied [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR <sup>c</sup> [95% KI]
<b>Gesamt mortalität</b>								
VISTA	152	0	154	1 (0,6)	-0,7 [-2,4; 1,1] 0,476	0,34 [0,01; 8,30]	0,34 [0,01; 8,23]	0,01 [-0,02; 0,04]
VIVID	135	4 (3,0)	133	1 (0,8)	2,2 [-1,0; 5,4] 0,178	4,03 [0,44; 36,54]	3,94 [0,45; 34,80]	-0,02 [-0,07; 0,02]
IPD Meta-Analyse	287	4 (1,4)	287	2 (0,7)	0,7 [-1,1; 2,5] 0,459	2,01 [0,37; 11,08]	2,0 [0,37; 10,83]	-0,07 [-0,02; 0,009]

a: Patienten in der Analysepopulation  
 b: Der Unterschied (Aflibercept minus Laserkoagulation) und das assoziierte 95% KI wurde mittels *Mantel-Haenszel*-Gewichtungsschema berechnet. c: Berechnung auf Basis Wilson Score

**Zusammenfassung Meta-Analysen:**

Die aggregierte Meta-Analyse zeigte für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ für die Effektmaße OR und RR keinen Hinweis auf bedeutende Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID auf, in der RD fand sich ein Beleg für Heterogenität. Die aggregierte Odds Ratio betrug 1,55 [0,14; 16,56]. Das aggregierte relative Risiko lag bei 1,54 [0,15;

15,99] und die aggregierte RD bei 0,01 [-0,03; 0,04]. Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ bestand somit kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Aflibercept und der Lasertherapie, was durch die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse bestätigt wurde (siehe Tabelle 4-21).

#### **4.3.1.3.1.2 Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert - 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.

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



Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“

Studie	Operationalisierung
VISTA	Die Bestkorrigierte Sehschärfe des Studienauges und des Nicht-Studienaues wurde zu jeder Studienvisite mit Hilfe von ETDRS-Sehtafeln im Abstand von vier Metern bestimmt. Zur Sicherstellung konsistenter Messungen erfolgte die Bestimmung der Sehschärfe nur durch zertifizierte Untersucher. Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung und dem Studieneuge verblindet. Auf Basis einer Co-Varianzanalyse wurde die Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen mit den Kovariaten Ausgangswert und Behandlungsgruppe auf Basis der FAS berechnet. Das 95% KI und der p-Wert basierten auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der Least Square-Mittelwertdifferenzen.
VIVID	Die Operationalisierung entsprach der unter VISTA dargestellten Operationalisierung.

*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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ wurde in den Studien VISTA und VIVID verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-23 und Bewertungsbogen im Anhang Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisübersicht für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert</b>									
VISTA	151	59,4 (10,9)	70,1 (12,6)	10,6 (0,7)	154	59,7 (11,0)	60,0 (16,5)	0,1 (1,0)	10,5 [8,1; 12,8] <0,0001
VIVID	135	58,8 (11,2)	69,5 (11,9)	10,0 (0,9)	132	60,8 (10,6)	62,0 (14,3)	0,9 (1,0)	9,1 [6,7; 11,4] <0,0001
a: Patienten in der Analysepopulation									
b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least Square-Mittelwertdifferenzen</i> auf Basis eines ANCOVA-Modells									

VISTA: Die Afliberceptgruppe zeigte in Woche 52 gegenüber Studienbeginn eine mittlere Verbesserung der BCVA von 10,6 Buchstaben, während die entsprechende BCVA Veränderung der Lasergruppe bei 0,1 Buchstaben lag.

VIVID: Die mittlere Verbesserung der BCVA der Afliberceptgruppe betrug in Woche 52 gegenüber Studienbeginn 10 Buchstaben, die BCVA Veränderung von Laser lag bei lediglich 0,9 Buchstaben.

Insgesamt zeigte Aflibercept sowohl in der VISTA- als auch in der VIVID-Studie nach Woche 52 eine statistisch signifikante Verbesserung der BCVA im Vergleich zur Lasergruppe auf (siehe Tabelle 4-24). Die Behandlungsunterschiede betrugen 10,5 Buchstaben ([8,1; 12,8], p<0,0001) in VISTA und 9,1 Buchstaben ([6,7; 11,4], p<0,0001) in VIVID. Das bedeutet, dass die Behandlung mit Aflibercept im Gegensatz zur Laserbehandlung nach 52 Wochen im Durchschnitt zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Sehschärfe geführt hat.

**Sensitivitätsanalysen**

Tabelle 4-25: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS; OC, aLOCF, aOC, Modell für wiederholte Messungen, multiple Imputationsanalyse; PPS; OC)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen (FAS, OC)</b>									
VISTA	133	59,4 (10,8)	70,7 (12,4)	11,3 (0,8)	95	60,0 (9,6)	66,2 (12,5)	6,3 (0,9)	4,9 [2,7; 7,2] <0,0001
VIVID	110	58,4 (11,6)	70,8 (11,1)	11,1 (0,8)	84	61,2 (10,2)	67,2 (12,5)	5,3 (0,9)	5,8 [3,6; 8,1] <0,0001
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen (PPS, OC)</b>									
VISTA	127	59,6 (10,9)	70,9 (12,4)	11,3 (0,8)	89	60,0 (9,5)	66,4 (12,3)	6,5 (1,0)	4,8 [2,5; 7,1] <0,0001
VIVID	104	57,9 (11,5)	70,4 (11,1)	11,2 (0,9)	74	60,9 (10,5)	66,9 (13,0)	5,2 (1,0)	6,0 [3,5; 8,5] <0,0001
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen (FAS, aLOCF)</b>									
VISTA	151	59,4 (10,9)	70,2 (12,6)	10,6 (0,7)	154	59,7 (11,0)	63,9 (14,7)	4,1 (0,8)	6,5 [4,5; 8,6] <0,0001
VIVID	135	58,8 (11,2)	70,0 (11,2)	10,3 (0,8)	132	60,8 (10,6)	64,4 (13,0)	3,1 (0,9)	7,2 [5,1; 9,3] <0,0001
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen (FAS, aOC)</b>									
VISTA	134	59,4 (10,8)	70,6 (12,4)	11,2 (0,8)	138	60,3 (10,8)	65,1 (14,1)	4,9 (0,8)	6,3 [4,2; 8,4] <0,0001
VIVID	120	58,3 (11,4)	69,8 (11,6)	10,4 (0,8)	115	61,1 (10,1)	65,5 (12,3)	3,8 (0,9)	6,6 [4,5; 8,8] <0,0001
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen (FAS, Modell für wiederholte Messungen)</b>									
VISTA	133	59,4 (10,8)	NA	10,8 (0,7)	95	60,0 (9,6)	NA	0,7 (1,1)	NA <0,0001
VIVID	135	58,7 (11,2)	NA	9,7 (0,8)	132	61,2 (10,2)	NA	2,5 (0,9)	7,2 [NA] <0,0001
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen (FAS, Multiple Imputationsanalyse)</b>									
VISTA	133	59,4 (10,9)	NA	11,0 (0,9)	95	59,7 (11,0)	NA	1,1 (0,9)	NA NA <0,0001
VIVID	135	58,7 (11,2)	NA	10,5 (0,8)	132	61,2 (10,2)	NA	2,2 (1,0)	8,3

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 5 2 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
									[NA] <0,0001
a: Patienten in der Analysepopulation									
b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least Square</i> -Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells									

Die Ergebnisse beider Studien wurden für diesen Endpunkt neben dem FAS auch für das PPS ausgewertet. Um den Einfluss fehlender Daten bzw. einer Zusatzbehandlung zu begutachten, wurden die Ergebnisse beider Studien für diesen Endpunkt auf Basis der ‚Observed Cases (OC)‘, und unter Berücksichtigung von nach einer Zusatzbehandlung erhobenen Daten (aLOCF, aOC) analysiert.

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen waren vergleichbar mit der Hauptanalyse, jedoch wiesen die Lasergruppen erwartungsgemäß eine größere Verbesserung im Vergleich zur LOCF-Methode auf, da die Werte der Patienten, die wegen eines schlechten Verlaufes eine Aflibercept-Zusatzbehandlung erhalten hatten, bei Darstellung der aOC bzw. aLOCF nicht zensiert wurden.

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

*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.*

Fragestellung, Ein-/Ausschlusskriterien, untersuchte Patientenkollektive und Studiendesign der Studien VISTA und VIVID sind annähernd identisch. Darüber hinaus sind zwischen den Studien keine bedeutenden Unterschiede in den statistischen Auswertungsmethoden erkennbar. Die Gleichartigkeit der Studien ist insgesamt sowohl aus methodischer als auch aus klinischer Sicht als hoch einzustufen.

Alle eingeschlossenen Studien enthalten einen Verumarm, der exakt dem in Deutschland zugelassenen Therapieregime der Fachinformation entspricht. Da auch die Zielpopulation im hier relevanten Anwendungsgebiet vollständig durch die Studienpopulation abgebildet wird und die ethnische Herkunft der Patienten in den vorgelegten Studien keinen nachweisbaren Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatte, ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als hoch einzustufen.

Es wurden Meta-Analysen der Studien VISTA und VIVID auf Basis aggregierter Ergebnisse und auf Basis patientenindividueller Daten (IPD) durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analyse sind in der folgenden Abbildung 5 dargestellt, wobei zusätzlich

der Test auf Heterogenität und das I<sup>2</sup> berechnet wurde. Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind in Tabelle 4-26 aufgeführt.

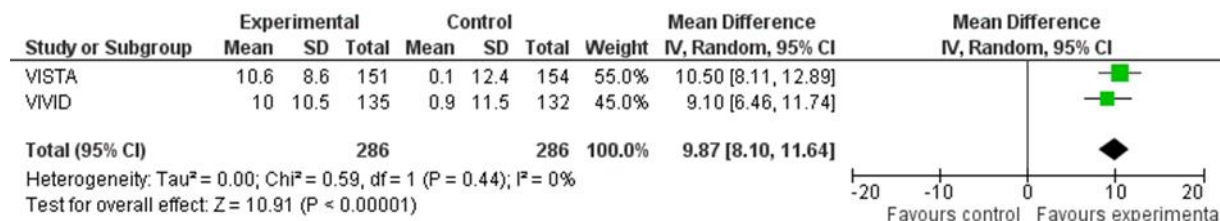


Abbildung 5: Meta-Analyse auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID

Tabelle 4-26: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert</b>									
<b>Analysepopulation: FAS, LOCF</b>									
VISTA	151	59,4 (10,9)	70,1 (12,6)	10,6 (0,7)	154	59,7 (11,0)	60,0 (16,5)	0,1 (1,0)	10,5 [8,1; 12,8] <0,0001
VIVID	135	58,8 (11,2)	69,5 (11,9)	10,0 (0,9)	132	60,8 (10,6)	62,0 (14,3)	0,9 (1,0)	9,1 [6,7; 11,4] <0,0001
IPD Meta-Analyse	286	59,1 (11,0)	69,8 (12,2)	10,6 (0,5)	286	60,2 (10,8)	60,9 (15,5)	0,8 (0,7)	9,9 [8,2; 11,5] <0,0001

a: Patienten in der Analysepopulation  
 b: Das KI und der p-Wert der IPD Meta-Analyse basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der Least Square-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren.

**Zusammenfassung Meta-Analysen:**

Die aggregierte Meta-Analyse zeigte für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ keinen Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID. Die gewichtete Mittelwertdifferenz zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von 9,87 [8,10; 11,64] ETDRS-Buchstaben für Aflibercept im Vergleich zur Lasertherapie.

Die IPD Meta-Analyse bestätigte die Überlegenheit der 2Q8-Gruppe gegenüber der Lasergruppe (siehe Tabelle 4-26). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen betrug 9,9 Buchstaben ([8,2; 11,5], p<0,0001).

#### 4.3.1.3.1.3 Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert - 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.

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“

Studie	Operationalisierung
VISTA	Die Bestkorrigierte Sehschärfe des Studienauges und des Nicht-Studienauges wurde zu jeder Studienvisite mit Hilfe von ETDRS-Sehtafeln im Abstand von vier Metern bestimmt. Zur Sicherstellung konsistenter Messungen erfolgte die Bestimmung der Sehschärfe nur durch

Studie	Operationalisierung
	<p>zertifizierte Untersucher. Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung und dem Studienauge verblindet. Die Werte der Nachbeobachtungszeit von Woche 4 bis 52 wurden gemittelt und gegen den Baseline Wert als Änderung zu Baseline berechnet.</p> <p>Auf Basis einer Co-Varianzanalyse wurde die Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen mit den Kovariaten Ausgangswert und Behandlungsgruppe auf Basis der FAS berechnet. Das 95% KI und der p-Wert basierten auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der Least Square-Mittelwertdifferenzen.</p>
VIVID	Die Operationalisierung entsprach der unter VISTA dargestellten Operationalisierung.

*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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ wurde in den Studien VISTA und VIVID verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-28 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisübersicht für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert</b>									
VISTA	151	59,4 (10,9)	68,9 (11,7)	9,4 (0,52)	154	59,7 (10,9)	61,1 (14,5)	1,3 (0,83)	8,1 [6,3; 10,0] <0,0001
VIVID	135	58,8 (11,2)	67,7 (10,8)	8,2 (0,64)	132	60,8 (10,6)	62,3 (13,2)	1,1 (0,79)	7,1 [5,3; 8,9] <0,0001

a: Anzahl Patienten in der Analysepopulation  
b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der *Least Square*-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren.

VISTA: Die Afliberceptgruppe zeigte in Woche 52 gegenüber Studienbeginn eine mittlere durchschnittliche Verbesserung der BCVA von 9,4 Buchstaben, während die entsprechende Verbesserung der Lasergruppe bei 1,3 Buchstaben lag.

VIVID: Die mittlere durchschnittliche Verbesserung der BCVA der Afliberceptgruppe betrug in Woche 52 gegenüber Studienbeginn 8,2 Buchstaben, bei Laser lediglich 1,1 Buchstaben.

Insgesamt zeigte Aflibercept sowohl in der VISTA- als auch in der VIVID-Studie nach Woche 52 eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der BCVA im Vergleich zur Lasergruppe auf (siehe Tabelle 4-29). In VISTA wurde für die Afliberceptgruppe im Vergleich zur Lasergruppe eine mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von 8,1 Buchstaben ([6,3; 10,0],  $p < 0,0001$ ) ermittelt. In VIVID zeigte sich für die Afliberceptgruppe in Woche 52 eine mittlere Veränderung der BCVA von 7,1 Buchstaben ([5,3; 8,9],  $p < 0,0001$ ) gegenüber der Lasergruppe.

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.

Fragestellung, Ein-/Ausschlusskriterien, untersuchte Patientenkollektive und Studiendesign der Studien VISTA und VIVID sind annähernd identisch. Darüber hinaus sind zwischen den



Studien keine bedeutenden Unterschiede in den statistischen Auswertungsmethoden erkennbar. Die Gleichartigkeit der Studien ist insgesamt sowohl aus methodischer als auch aus klinischer Sicht als hoch einzustufen.

Alle eingeschlossenen Studien enthalten einen Verumarm, der exakt dem in Deutschland zugelassenen Therapieregime der Fachinformation entspricht. Da auch die Zielpopulation im hier relevanten Anwendungsgebiet (vgl. Modul 3) vollständig durch die Studienpopulation abgebildet wird und die Abstammung, Ethnizität und geographische Herkunft der Patienten in den vorgelegten Studien keinen nachweisbaren Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatte, ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als hoch einzustufen.

Es wurden Meta-Analysen der Studien VISTA und VIVID auf Basis aggregierter Ergebnisse und auf Basis patientenindividueller Daten (IPD) durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analyse sind in der folgenden **Abbildung 6** dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I<sup>2</sup> berechnet wurde. Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind in Tabelle 4-30 aufgeführt.

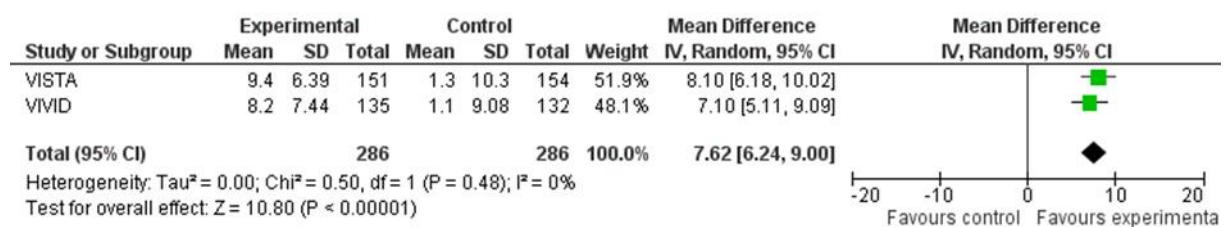


Abbildung 6: Meta-Analyse auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID

Tabelle 4-30: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
VISTA	151	59,4 (10,9)	68,9 (11,7)	9,4 (0,52)	154	59,7 (10,9)	61,1 (14,5)	1,3 (0,83)	8,1 [6,3;10,0] <0,0001
VIVID	135	58,8 (11,2)	67,7 (10,8)	8,2 (0,64)	132	60,8 (10,6)	62,3 (13,2)	1,1 (0,79)	7,1 [5,3; 8,9] <0,0001
IPD Meta-Analyse	286	59,1 (11,0)	68,3 (11,3)	9,1 (0,38)	286	60,2 (10,8)	61,6 (13,9)	1,4 (0,56)	7,7 [6,4; 9,0] <0,0001

a: Patienten in der Analysepopulation  
 b: Das KI und der p-Wert der IPD Meta-Analyse basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der Least Square-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells

**Zusammenfassung Meta-Analysen:**

Die aggregierte Meta-Analyse zeigte für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ mit  $I^2=0\%$  und  $p=0,48$  keinen Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID. Die gewichtete Mittelwertdifferenz stellte einen statistisch signifikanten Vorteil von 7,62 [6,24; 9,00] ETDRS-Buchstaben für Aflibercept im Vergleich zur Lasertherapie dar.

Die IPD Meta-Analyse bestätigte die Überlegenheit der 2Q8-Gruppe gegenüber der Lasergruppe (siehe Tabelle 4-30) Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen betrug 7,7 Buchstaben ([6,4; 9,0],  $p<0,001$ ).

**4.3.1.3.1.4 Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen - RCT**

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

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

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

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VISTA	Die Sehfähigkeit des Studienauges und des Nicht-Studienauges wurde zu jeder Studienvisite anhand von ETDRS-Sehtafeln im Abstand von vier Metern bestimmt. Zur Sicherstellung konsistenter Messungen erfolgte die Messung der Sehschärfe nur durch zertifizierte Untersucher. Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung verblindet. Dem Untersucher war nicht bekannt, welches das Studienauge war, noch hatte er Kenntnisse zu den Ergebnissen der vorangegangenen BCVA-Messungen.  Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko, der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen. Der Behandlungseffekt wurde mittels Mantel-Haenszel-Test getestet.
VIVID	Die Operationalisierung entsprach der unter VISTA dargestellten Operationalisierung.

*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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ wurde in den Studien VISTA und VIVID verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-32 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisübersicht für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR <sup>c</sup> [95% KI]
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</b>								
VISTA	151	47 (31,1)	154	12 (7,8)	23,3 [14,8; 31,9] <0,0001	5,35 [2,70; 10,58]	3,99 [2,21; 7,23]	-0,23 [-0,32; -0,15]
VIVID	135	45 (33,3)	132	12 (9,1)	24,2 [14,8; 33,6] <0,0001	5,00 [2,5; 9,998]	3,67 [2,03; 6,61]	-0,24 [-0,33; -0,15]
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert wurde mittels 2-seitigem <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Test berechnet.								
c: Berechnung auf Basis Wilson Score								

VISTA: In Woche 52 zeigte die Gruppe 2Q8 Aflibercept mit 47 Patienten (31,1%) einen statistisch signifikant höheren Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben als die Lasergruppe mit 12 Patienten (7,8%). Der adjustierte Unterschied betrug 23,3% ([14,8; 31,9],  $p < 0,0001$ ).

VIVID: In Woche 52 war in der 2Q8 Afliberceptgruppe der „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  Buchstaben nach 52 Wochen“ mit 45 Patienten (33,3%) im Vergleich zu 12 Patienten (9,1%) in der Lasergruppe signifikant höher (adjustierter Unterschied von 24,2% [14,8; 33,6],  $p < 0,0001$ ).

Zusammenfassend zeigte sich in beiden Studien für die Gruppe 2Q8 Aflibercept in Woche 52 ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur Lasergruppe. Die Effektmaße OR, RR und ARR bestätigten diesen Vorteil (siehe Tabelle 4-33).

**Sensitivitätsanalysen**Tabelle 4-34: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS; OC, aLOCF, aOC)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> Buchstaben nach 52 Wochen (FAS, OC)</b>					
VISTA	133	47 (35,3)	95	11 (11,6)	23,8 [13,3; 34,2] <0,0001
VIVID	110	41 (37,3)	84	12 (14,3)	23,2 [11,3; 35,0] <0,0001
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> Buchstaben nach 52 Wochen (FAS, aLOCF)</b>					
VISTA	151	47 (31,1)	154	15 (9,7)	21,4 [12,6; 30,2] <0,0001
VIVID	135	46 (34,1)	132	14 (10,6)	23,4 [13,8; 33,0] <0,0001
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> Buchstaben nach 52 Wochen (FAS, aOC)</b>					
VISTA	134	47 (35,1)	138	14 (10,1)	25,0 [15,4; 34,5] <0,0001
VIVID	120	42 (35,0)	115	14 (12,2)	23,0 [12,5; 33,4] <0,0001
a: Patienten in der jeweiligen Analysepopulation					
b: Der p-Wert wurde mittels 2-seitigem <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Test berechnet.					

Die Analyse der Ergebnisse aus den beiden Studien VISTA und VIVID für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ wurde anhand der Analysesätze OC, aLOCF und aOC des FAS wiederholt. Die Ergebnisse aus der Afliberceptgruppe der VISTA- und VIVID-Studie waren vergleichbar mit denen der Hauptanalyse (FAS, LOCF). Damit belegen die durchgeführten Sensitivitätsanalysen die Robustheit der statistischen Analysen (siehe Tabelle 4-34).

*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.*

Fragestellung, Ein-/Ausschlusskriterien, untersuchte Patientenkollektive und Studiendesign der Studien VISTA und VIVID sind annähernd identisch. Darüber hinaus sind zwischen den Studien keine bedeutenden Unterschiede in den statistischen Auswertungsmethoden

erkennbar. Die Gleichartigkeit der Studien ist insgesamt sowohl aus methodischer als auch aus klinischer Sicht als hoch einzustufen.

Alle eingeschlossenen Studien enthalten einen Verumarm, der exakt dem in Deutschland zugelassenen Therapieregime der Fachinformation entspricht. Da auch die Zielpopulation im hier relevanten Anwendungsgebiet (vgl. Modul 3) vollständig durch die Studienpopulation abgebildet wird und die ethnische Herkunft der Patienten in den vorgelegten Studien keinen nachweisbaren Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatte, ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als hoch einzustufen.

Es wurden Meta-Analysen der Studien VISTA und VIVID auf Basis aggregierter Ergebnisse und auf Basis patientenindividueller Daten (IPD) durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analyse sind in den folgenden Abbildungen dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I<sup>2</sup> berechnet wurde. Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind in Tabelle 4-35 aufgeführt.

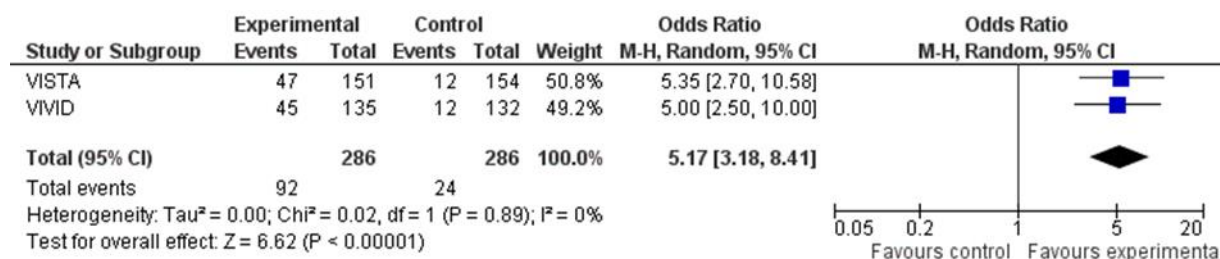


Abbildung 7: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen" aus den RCT VISTA und VIVID



Abbildung 8: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID

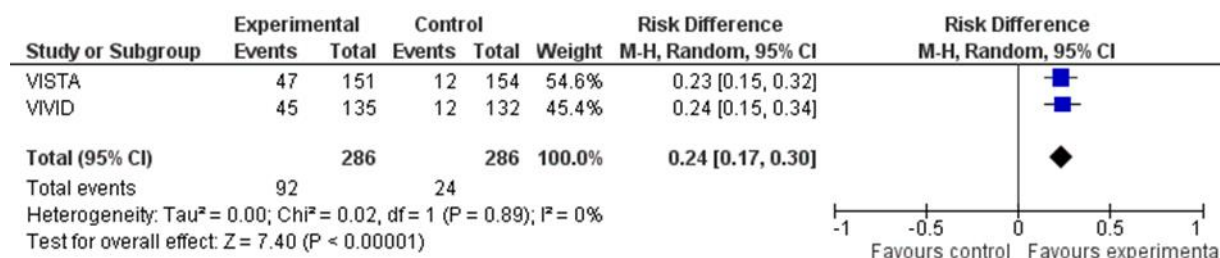


Abbildung 9: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID

Tabelle 4-35: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</b>					
VISTA	151	47 (31,1)	154	12 (7,8)	23,3 [14,8; 31,9]; <0,0001
VIVID	135	45 (33,3)	132	12 (9,1)	24,2 [14,8; 33,6]; <0,0001
IPD Meta-Analyse	286	92 (32,2)	286	24 (8,4)	23,8 [17,4; 30,1]; <0,0001
a: Patienten in der Analysepopulation					
b: Der p-Wert wurde mittels 2-seitigem <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Test berechnet.					

### Zusammenfassung Meta-Analysen:

Die aggregierte Analyse zeigte für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ für alle drei Effektmaße keinen Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID. Der aggregierte Effekt stellte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept im Vergleich zur Lasertherapie dar. Die Odds Ratio betrug 5,17 [3,18; 8,41]. Das relative Risiko lag bei 3,83 [2,52; 5,81], die RD bei 0,24 [0,17; 0,30].

Die IPD Meta-Analyse bestätigte die Überlegenheit der 2Q8-Gruppe gegenüber der Lasergruppe (siehe Tabelle 4-35). Der adjustierte Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen betrug 23,8% ([17,4; 30,1],  $p < 0,0001$ ).

#### 4.3.1.3.1.5 Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen - RCT

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

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

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VISTA	Die Sehfähigkeit des Studienauges und des Nicht-Studienauges wurde zu jeder Studienvisite anhand von ETDRS-Sehtafeln im Abstand von vier Metern bestimmt. Zur Sicherstellung konsistenter Messungen erfolgte die Messung der Sehschärfe nur durch zertifizierte Untersucher. Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung verblindet. Dem Untersucher war nicht bekannt, welches das Studienauge war, noch hatte er Kenntnisse zu den Ergebnissen der vorangegangenen BCVA-Messungen.  Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko, der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen. Der Behandlungseffekt wurde mittels Mantel-Haenszel-Test getestet.
VIVID	Die Operationalisierung entsprach der unter VISTA dargestellten Operationalisierung.

*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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ wurde in den Studien VISTA und VIVID verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-37 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisübersicht für Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR <sup>c</sup> [95% KI]
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</b>								
VISTA	151	88 (58,3)	154	30 (19,5)	38,8 [28,7; 48,8] <0,0001	5,77 [3,45; 9,65]	2,99 [2,11; 4,24]	-0,39 [-0,48; -0,28]
VIVID	135	72 (53,3)	132	34 (25,8)	27,5 [16,2; 38,9] <0,0001	3,29 [1,97; 5,52]	2,07 [1,49; 2,88]	-0,28 [-0,38; -0,16]
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert wurde mittels 2-seitigem <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Test berechnet. c: Berechnung auf Basis Wilson Score								

VISTA: Nach 52 Wochen zeigte die Gruppe 2Q8 Aflibercept einen statistisch signifikant höheren Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur Lasergruppe (siehe Tabelle 4-38). 88 Patienten (58,3%) versus 30 Patienten (19,5%) in der Lasergruppe wiesen eine Verbesserung um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben (adjustierter Unterschied von 38,8% [28,7; 48,8],  $p < 0,0001$ ) auf.

VIVID: In Woche 52 war in der 2Q8 Afliberceptgruppe der „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  Buchstaben nach 52 Wochen“ mit 72 Patienten (53,3%) im Vergleich zu 34 Patienten (25,8%) in der Lasergruppe signifikant höher (adjustierter Unterschied von 27,5% [16,2; 38,9],  $p < 0,0001$ ).

Zusammenfassend zeigte sich in beiden Studien für die Gruppe 2Q8 Aflibercept in Woche 52 ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben als in der jeweiligen Lasergruppe. Die Effektmaße OR, RR und ARR bestätigten den Vorteil des Behandlungsregimes 2Q8 Aflibercept gegenüber der Laserkoagulation (siehe Tabelle 4-38).

### Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS; OC, aLOCF, aOC)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen (FAS, OC)</b>					
VISTA	133	80 (60,2)	95	28 (29,5)	30,7 [18,3; 43,0]; <0,0001
VIVID	110	68 (61,8)	84	33 (39,3)	22,8 [8,9; 36,7]; <0,0001
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETRDS-Buchstaben nach 52 Wochen (FAS, aLOCF)</b>					
VISTA	151	88 (58,3)	154	37 (24,0)	34,2 [23,8; 44,6]; <0,0001
VIVID	135	73 (54,1)	132	38 (28,8)	25,3 [13,8; 36,7]; <0,0001
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen (FAS, aOC)</b>					
VISTA	134	80 (59,7)	138	35 (25,4)	34,3 [23,3; 45,4]; <0,0001
VIVID	120	69 (57,5)	115	37 (32,2)	25,5 [13,1; 37,8]; <0,0001
a: Patienten in der Analysepopulation					
b: Der p-Wert wurde mittels 2-seitigem <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Test berechnet.					

Die Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ wurde mit den Populationen OC, aLOCF und aOC im FAS wiederholt (siehe Tabelle 4-39). In den Analyseansätzen OC, aLOCF und aOC anhand des FAS zum Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der

Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen waren die Ergebnisse aus der Afliberceptgruppe der beiden Studien VISTA und VIVID vergleichbar mit dem LOCF-Ansatz (siehe Tabelle 4-39).

Erwartungsgemäß war in der Lasergruppe der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben im aLOCF und aOC Ansatz im Vergleich zum Ausgangswert höher. Dieses ist darin begründet, dass die Zusatzbehandlung mit Aflibercept in den Ergebnissen mit berücksichtigt ist. 2Q8 Aflibercept war aber auch in den Sensitivitätsanalysen der Laserbehandlung signifikant überlegen. Somit belegen die Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-40 und Tabelle 4-39).

*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.*

Fragestellung, Ein-/Ausschlusskriterien, untersuchte Patientenkollektive und Studiendesign der Studien VISTA und VIVID sind annähernd identisch. Darüber hinaus sind zwischen den Studien keine bedeutenden Unterschiede in den statistischen Auswertungsmethoden erkennbar. Die Gleichartigkeit der Studien ist insgesamt sowohl aus methodischer als auch aus klinischer Sicht als hoch einzustufen.

Alle eingeschlossenen Studien enthalten einen Verumarm, der exakt dem in Deutschland zugelassenen Therapieregime der Fachinformation entspricht. Da auch die Zielpopulation im hier relevanten Anwendungsgebiet (vgl. Modul 3) vollständig durch die Studienpopulation abgebildet wird und die ethnische Herkunft der Patienten in den vorgelegten Studien keinen nachweisbaren Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatte, ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als hoch einzustufen.

Es wurden Meta-Analysen der Studien VISTA und VIVID auf Basis aggregierter Ergebnisse und auf Basis patientenindividueller Daten (IPD) durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analyse sind in den folgenden Abbildungen dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das  $I^2$  berechnet wurde. Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind in Tabelle 4-40 aufgeführt.

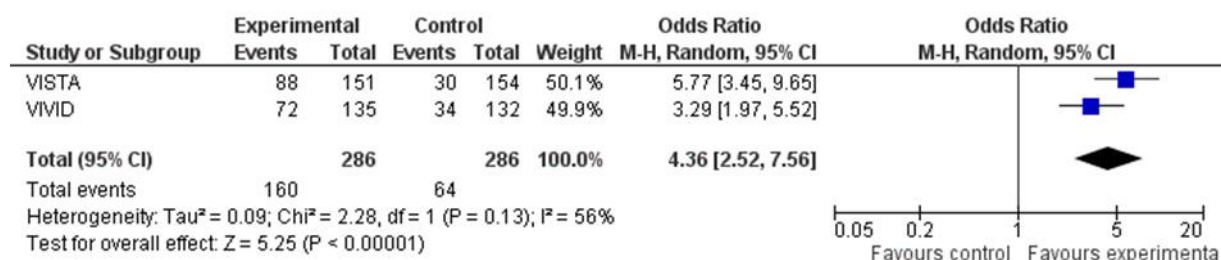


Abbildung 10: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID



Abbildung 11: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID

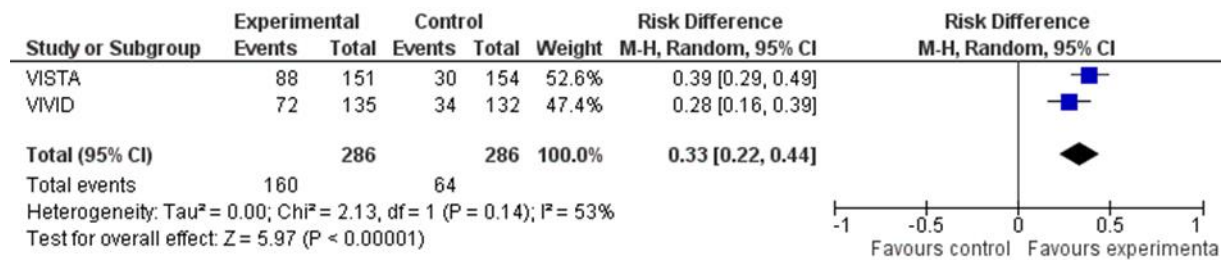


Abbildung 12: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID

Tabelle 4-40: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</b>					
VISTA	151	88 (58,3)	154	30 (19,5)	38,8 [28,7; 48,8]; <0,0001
VIVID	135	72 (53,3)	132	34 (25,8)	27,5 [16,2; 38,9]; <0,0001
IPD Meta-Analyse	286	160 (55,9)	286	64 (22,4)	33,6 [26,0; 41,1]; <0,0001
a: Patienten in der Analysepopulation					
b: Der p-Wert wurde mittels 2-seitigem Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.					

**Zusammenfassung Meta-Analysen:**

Die aggregierte Meta-Analyse zeigte für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ für alle drei Effektmaße Hinweise auf eine Heterogenität auf. Der Effektschätzer war jedoch in beiden Studien gleichgerichtet und der aggregierte Effekt stellte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept im Vergleich zur Lasertherapie dar. Die Odds Ratio betrug 4,36 [2,52; 7,56]. Das relative Risiko lag bei 2,48 [1,73; 3,56], die RD bei 0,33 [0,22; 0,44]. Die IPD Meta-Analyse bestätigte die Überlegenheit der 2Q8-Gruppe gegenüber der

Lasergruppe (siehe Tabelle 4-40). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen betrug 33,6% ([26,0; 41,1],  $p < 0,0001$ ).

#### **4.3.1.3.1.6 Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen - RCT**

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

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

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

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VISTA	Die Sehfähigkeit des Studienauges und des Nicht-Studienauges wurde zu jeder Studienvisite anhand von ETDRS-Sehtafeln im Abstand von vier Metern bestimmt. Zur Sicherstellung konsistenter Messungen erfolgte die Messung der Sehschärfe nur durch zertifizierte Untersucher. Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung verblindet. Dem Untersucher war nicht bekannt, welches das Studienauge war, noch hatte er Kenntnisse zu den Ergebnissen der vorangegangenen BCVA-Messungen.  Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko, der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen. Der Behandlungseffekt wurde mittels Mantel-Haenszel-Test getestet.
VIVID	Die Operationalisierung entsprach der unter VISTA dargestellten Operationalisierung.

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ wurde in den Studien VISTA und VIVID verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-42 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisübersicht für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR <sup>c</sup> [95% KI]
<b>Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</b>								
VISTA	151	1 (0,7)	154	14 (9,1)	-8,4 [-13,2; -3,7] <0,01	0,07 [0,01; 0,51]	0,07 [0,01; 0,55]	0,08 [0,04; 0,14]
VIVID	135	0 (0,0)	132	14 (10,6)	-10,6 [-15,9; -5,4] <0,01	0,03 [0,002; 0,51]	0,03 [0,002; 0,56]	0,11 [0,06; 0,17]
a: Patienten in der Analysepopulation b: Der p-Wert wurde mittels 2-seitigem <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Test berechnet. c: Berechnung auf Basis Wilson Score								

VISTA: In der VISTA-Studie verschlechterte sich bei einem Patienten (0,7%) nach 52 Wochen der Behandlung mit 2Q8 Aflibercept die Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben. In der Lasergruppe lag der Anteil mit 14 Patienten bei 9,1%. Der adjustierte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war mit -8,4% [-13,2; -3,7] statistisch signifikant zugunsten von Aflibercept ( $p < 0,01$ ) (siehe Tabelle 4-43).

VIVID: Eine Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen wurde in der 2Q8 Afliberceptgruppe bei keinem Patienten (0%) beschrieben. Der adjustierte Unterschied betrug -10,6% [-15,9; -5,4] zugunsten von Aflibercept und war statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ) (siehe Tabelle 4-43).

Zusammenfassend zeigte sich in beiden Studien für die Gruppe 2Q8 Aflibercept in Woche 52 ein statistisch signifikant geringerer Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur Lasergruppe. Die Effektmaße OR, RR, und ARR bestätigten den Vorteil des Behandlungsregimes 2Q8 Aflibercept gegenüber der Laserkoagulation (siehe Tabelle 4-43).

### Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS; OC, aLOCF, aOC)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen (FAS, OC)</b>					
VISTA	133	1 (0,8)	95	1 (1,1)	-0,3 [-2,8; 2,3]; 0,826

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
VIVID	110	0 (0,0)	84	1 (1,2)	-1,2 [-3,5; 1,1]; 0,258
<b>Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen (FAS, aLOCF)</b>					
VISTA	151	1 (0,7)	154	5 (3,2)	-2,6 [-5,7; 0,5]; 0,104
VIVID	135	0 (0,0)	132	4 (3,0)	-3,0 [-6,0; -0,1]; 0,043
<b>Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen (FAS, aOC)</b>					
VISTA	134	1 (0,7)	138	3 (2,2)	-1,4 [-4,3; 1,4]; 0,329
VIVID	120	0 (0,0)	115	1 (0,9)	-0,9 [-2,5; 0,8]; 0,312
a: Patienten in der jeweiligen Analysepopulation					
b: Der p-Wert wurde mittels 2-seitigem <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Test berechnet.					

Nach Woche 24 erhielten Patienten, die einmalig eine Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben oder bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur besten vorher erhobenen BCVA aufwiesen, eine Zusatzbehandlung. Der Effekt der Zusatzbehandlung wird im Rahmen der Sensitivitätsanalysen anhand der OC bzw. aOC oder aLOCF abgebildet (siehe Tabelle 4-44).

Von vormals je Studie 14 Patienten aus der Lasergruppe mit Verlust von  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen verblieb im Rahmen der OC Analyse nur ein Patient je Studie, im Rahmen der aLOCF Analyse 5 bzw. 4 Patienten und bei der aOC Analyse 3 Patienten bzw. 1 Patient. Die Patienten, die sich im Studienverlauf für eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept qualifiziert hatten, überschritten nach 52 Wochen die Schwelle der Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nicht mehr. Da sich die BCVA unter der Zusatzbehandlung mit Aflibercept verbesserte, wurden diese Patienten in der aOC bzw. aLOCF Analyse nicht mehr zu den Patienten mit einer Sehverschlechterung von  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben gezählt. Diese Besserung des Zustandes erfolgte nicht durch die Laserbehandlung, die Schwelle von 15 ETDRS Buchstaben wurde erst nach Beginn der Zusatzbehandlung mit Aflibercept unterschritten. In der Behandlungsgruppe mit 2Q8 Aflibercept gab es zwischen Haupt- und Sensitivitätsanalyse keine Unterschiede.

Zusammenfassend gab bei diesem Endpunkt nur die Hauptanalyse die tatsächlichen Verhältnisse wieder, da im OC-Ansatz die Patienten mit einem ausgeprägten Visusverlust nahezu vollständig ignoriert wurden, und im aOC-, bzw. aLOCF-Ansatz die Behandlung mit 2Q8 Aflibercept die BCVA effektiv verbesserte (siehe Tabelle 4-44).

*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.

Fragestellung, Ein-/Ausschlusskriterien, untersuchte Patientenkollektive und Studiendesign der Studien VISTA und VIVID sind annähernd identisch. Darüber hinaus sind zwischen den Studien keine bedeutenden Unterschiede in den statistischen Auswertungsmethoden erkennbar. Die Gleichartigkeit der Studien ist insgesamt sowohl aus methodischer als auch aus klinischer Sicht als hoch einzustufen.

Alle eingeschlossenen Studien enthalten einen Verumarm, der exakt dem in Deutschland zugelassenen Therapieregime der Fachinformation entspricht. Da auch die Zielpopulation im hier relevanten Anwendungsgebiet (vgl. Modul 3) vollständig durch die Studienpopulation abgebildet wird und die ethnische Herkunft der Patienten in den vorgelegten Studien keinen nachweisbaren Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatte, ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als hoch einzustufen.

Es wurden Meta-Analysen der Studien VISTA und VIVID auf Basis aggregierter Ergebnisse und auf Basis patientenindividueller Daten (IPD) durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analyse sind in den folgenden Abbildungen dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das  $I^2$  berechnet wurde. Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind in Tabelle 4-45 aufgeführt.

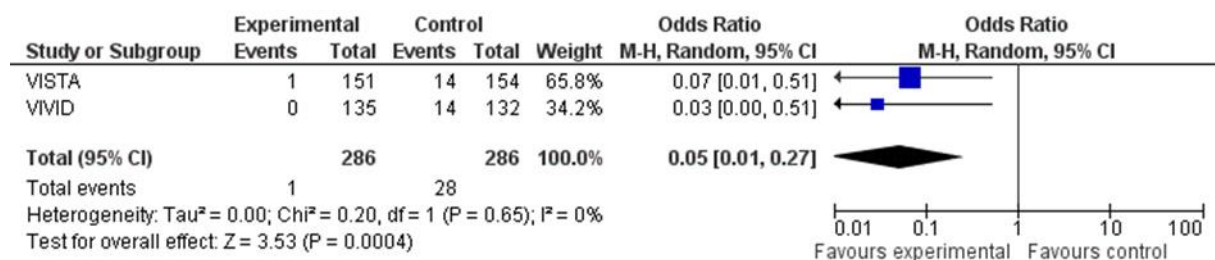


Abbildung 13: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen" aus den RCT VISTA und VIVID

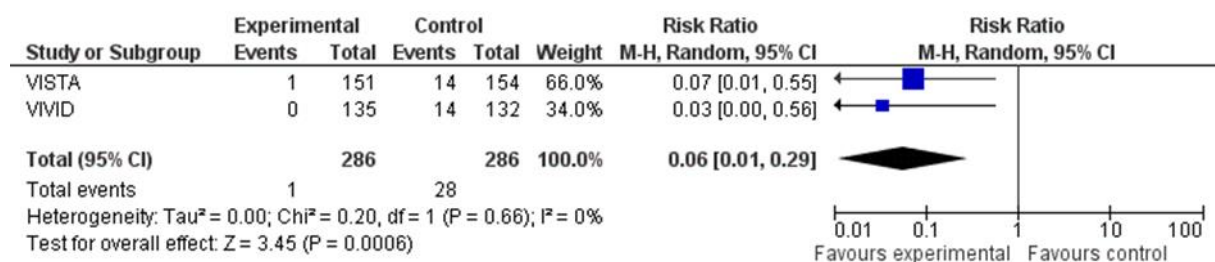


Abbildung 14: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen" aus den RCT VISTA und VIVID

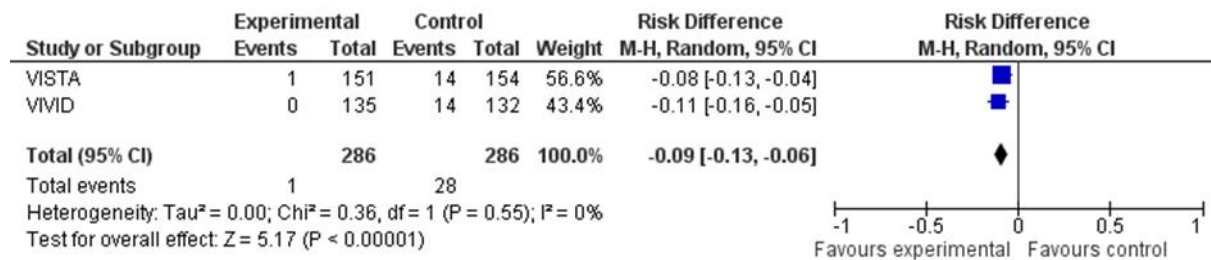


Abbildung 15: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID

Tabelle 4-45: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</b>					
VISTA	151	1 (0,7)	154	14 (9,1)	-8,4 [-13,2; -3,7]; 0,01
VIVID	135	0 (0,0)	132	14 (10,6)	-10,6 [-15,9; -5,4]; <0,01
IPD Meta-Analyse	286	1 (0,3)	286	28 (9,8)	-9,4 [-13,0; -5,9]; <0,01

a: Patienten in der Analysepopulation  
 b: Der p-Wert wurde mittels 2-seitigem Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

**Zusammenfassung Meta-Analysen:**

Die aggregierte Meta-Analyse zeigte für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ keinen Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID. Der aggregierte Effekt stellte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept im Vergleich zur Lasertherapie dar. Die Odds Ratio betrug 0,05 [0,01; 0,27]. Das relative Risiko lag bei 0,06 [0,01; 0,29], die RD bei -0,09 [-0,13; -0,06].

Die IPD Meta-Analyse bestätigte die Überlegenheit der 2Q8-Gruppe gegenüber der Lasergruppe (siehe Tabelle 4-45). Der adjustierte Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen betrug -9,4% ([-13,0; -5,9], p<0,01).

**4.3.1.3.1.7 Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen - RCT**

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

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

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

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VISTA	Die Sehfähigkeit des Studienauges und des Nicht-Studienauges wurde zu jeder Studienvisite anhand von ETDRS-Sehtafeln im Abstand von vier Metern bestimmt. Zur Sicherstellung konsistenter Messungen erfolgte die Messung der Sehschärfe nur durch zertifizierte Untersucher. Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung verblindet. Dem Untersucher war nicht bekannt, welches das Studienauge war, noch hatte er Kenntnisse zu den Ergebnissen der vorangegangenen BCVA-Messungen.  Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko, der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen. Der Behandlungseffekt wurde mittels Mantel-Haenszel-Test getestet.
VIVID	Die Operationalisierung entsprach der unter VISTA dargestellten Operationalisierung.

*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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ wurde in den Studien VISTA und VIVID verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-47 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR <sup>c</sup> [95% KI]
<b>Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</b>								
VISTA	151	2 (1,3)	154	26 (16,9)	-15,6 [-21,8; -9,3] <0,01	0,07 [0,02; 0,28]	0,08 [0,02; 0,32]	0,16 [0,09; 0,22]
VIVID	135	3 (2,2)	132	21 (15,9)	-13,7 [-20,5; -6,9] <0,01	0,12 [0,03; 0,41]	0,14 [0,04; 0,46]	0,14 [0,07; 0,21]
a: Patienten in der Analysepopulation b: Der p-Wert wurde mittels 2-seitigem Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. c: Berechnung auf Basis Wilson Score								

VISTA: In der VISTA-Studie hatte sich bei zwei Patienten (1,3%) in der 2Q8 Afliberceptgruppe nach 52 Wochen die Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben verschlechtert, in der Lasergruppe dahingegen bei 26 Patienten (16,9%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (-15,6% [-21,8; -9,3],  $p < 0,01$ ) war statistisch signifikant zugunsten von Aflibercept (siehe Tabelle 4-48).

VIVID: Eine Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen wurde in der VIVID-Studie bei drei Patienten (2,2%) in der 2Q8 Afliberceptgruppe ermittelt. Im Laser-Behandlungsarm hatte sich die Sehschärfe dahingegen bei 21 Patienten (15,9%) um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben verschlechtert. Der Unterschied -13,7% ([-20,5; -6,9],  $p < 0,01$ ) war statistisch signifikant zugunsten von Aflibercept (siehe Tabelle 4-48).

Zusammenfassend zeigte sich in beiden Studien in der Gruppe 2Q8 Aflibercept zu Woche 52 ein statistisch signifikant geringerer Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben als in der jeweiligen Lasergruppe. Die Effektmaße OR, RR, und ARR bestätigten den Vorteil des Behandlungsregimes 2Q8 Aflibercept gegenüber der Laserkoagulation (siehe Tabelle 4-48).

### Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS; OC, aLOCF, aOC)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen (FAS, OC)</b>					
VISTA	133	2 (1,5)	95	1 (1,1)	0,4 [-2,5; 3,3]; 0,775

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>
VIVID	110	1 (0,9)	84	1 (1,2)	-0,3 [-3,2; 2,5]; 0,829
<b>Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen (FAS, aLOCF)</b>					
VISTA	151	2 (1,3)	154	9 (5,8)	-4,5 [-8,7; -0,4]; 0,035
VIVID	135	2 (1,5)	132	7 (5,3)	-3,8 [-8,2; 0,5]; 0,085
<b>Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> STDRS-Buchstaben nach 52 Wochen (FAS, aOC)</b>					
VISTA	134	2 (1,5)	138	7 (5,1)	-3,6 [-7,8; 0,7]; 0,102
VIVID	120	2 (1,7)	115	4 (3,5)	-1,8 [-5,8; 2,2]; 0,382
a: Patienten in der jeweiligen Analysepopulation					
b: Der p-Wert wurde mittels 2-seitigem <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Test berechnet.					

Nach Woche 24 erhielten Patienten, die einmalig eine Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben oder bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur besten vorher erhobenen BCVA aufwiesen, eine Zusatzbehandlung. Die Sensitivitätsanalysen anhand der OC bzw. aOC oder aLOCF sollten den Einfluss einer Zusatzbehandlung bzw. fehlender Daten kontrollieren, zeigten aber erwartungsgemäß in der Beurteilung des Anteils an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen keinen Vorteil der Afliberceptgruppen gegenüber den Lasergruppen (siehe Tabelle 4-49).

Da für die Analyse der OC alle Daten nach Erhalt einer Zusatzbehandlung zensiert, und keine Daten ersetzt wurden, und da die Lasertherapie eher mit einer Stabilisierung der BCVA als mit einer Verbesserung einhergeht, war es nicht überraschend, dass nach Zensur der Zusatzbehandlung und ohne Imputation vorheriger Ergebnisse von vormals 26 (VISTA) bzw. 21 (VIVID) Patienten aus der Lasergruppe mit Verlust von  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen nur je ein Patient in VISTA und VIVID verblieb. Die übrigen Patienten hatten sich aller Wahrscheinlichkeit nach für eine Zusatzbehandlung qualifiziert und wurden daher hier nicht berücksichtigt.

Werden die nach einer Zusatzbehandlung erhobenen Werte berücksichtigt (aOC, aLOCF), so zeigte sich mit 9 bzw. 7 Patienten (aLOCF) und 7 bzw. 4 Patienten (aOC) immer noch ein im Vergleich zum FAS (LOCF) deutlich niedrigerer Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen. Dies spiegelt die Wirksamkeit der Zusatzbehandlung mit 2Q8 Aflibercept wider.

Zusammenfassend gab bei diesem Endpunkt nur die Hauptanalyse die tatsächlichen Verhältnisse wieder, da im OC-Ansatz die Patienten mit einem ausgeprägten Visusverlust nahezu vollständig ignoriert wurden, und im aOC-, bzw. aLOCF-Ansatz die Behandlung mit 2Q8 Aflibercept die BCVA effektiv verbesserte (siehe Tabelle 4-49).

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.

Fragestellung, Ein-/Ausschlusskriterien, untersuchte Patientenkollektive und Studiendesign der Studien VISTA und VIVID sind annähernd identisch. Darüber hinaus sind zwischen den Studien keine bedeutenden Unterschiede in den statistischen Auswertungsmethoden erkennbar. Die Gleichartigkeit der Studien ist insgesamt sowohl aus methodischer als auch aus klinischer Sicht als hoch einzustufen.

Alle eingeschlossenen Studien enthalten einen Verumarm, der exakt dem in Deutschland zugelassenen Therapieregime der Fachinformation entspricht. Da auch die Zielpopulation im hier relevanten Anwendungsgebiet (vgl. Modul 3) vollständig durch die Studienpopulation abgebildet wird und die ethnische Herkunft der Patienten in den vorgelegten Studien keinen nachweisbaren Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatte, ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als hoch einzustufen.

Es wurden Meta-Analysen der Studien VISTA und VIVID auf Basis aggregierter Ergebnisse und auf Basis patientenindividueller Daten (IPD) durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analyse sind in den folgenden Abbildungen dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das  $I^2$  berechnet wurde. Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind in Tabelle 4-50 aufgeführt.

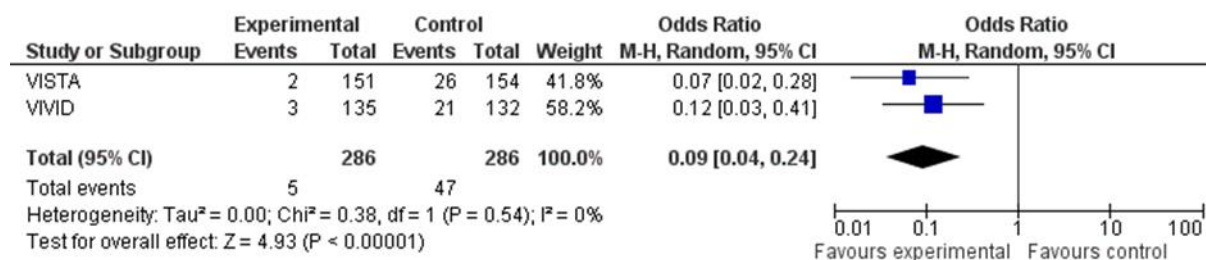


Abbildung 16: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID

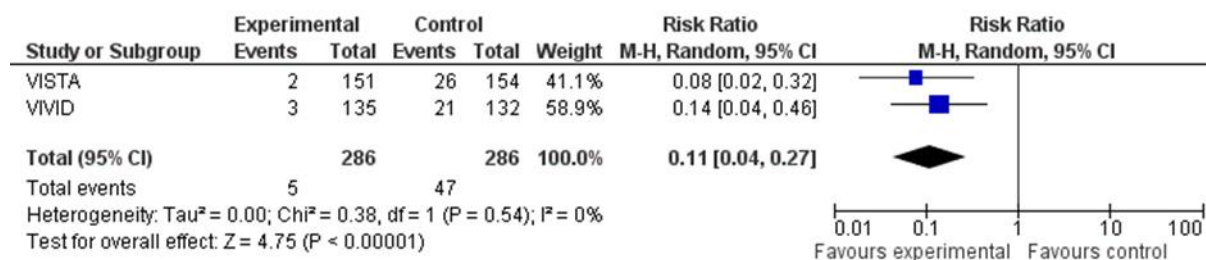


Abbildung 17: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID

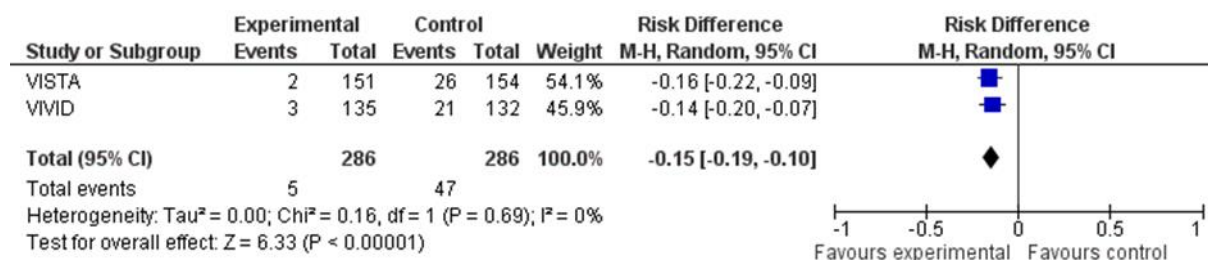


Abbildung 18: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID

Tabelle 4-50: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</b>					
VISTA	151	2 (1,3)	154	26 (16,9)	-15,6 [-21,8; -9,3]; <0,01
VIVID	135	3 (2,2)	132	21 (15,9)	-13,7 [-20,5; -6,9]; <0,01
IPD Meta-Analyse	286	5 (1,7)	286	47 (16,4)	-14,7 [-19,3; -10,1]; <0,01

a: Patienten in der Analysepopulation  
 b: Der p-Wert wurde mittels 2-seitigem Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

**Zusammenfassung Meta-Analysen:**

Die aggregierte Meta-Analyse zeigte für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ keinen Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID. Der aggregierte Effekt stellte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept dar. Die Odds Ratio betrug 0,09 [0,04; 0,24]. Das relative Risiko lag bei 0,11 [0,04; 0,27], die RD bei -0,15 [-0,19; -0,10].

Die IPD Meta-Analyse bestätigte die Überlegenheit der Behandlung mit Aflibercept (siehe Tabelle 4-50). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen betrug -14,7% [-19,3; -10,1], p<0,01).

**4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)**

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.

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VISTA	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der zwei folgenden Instrumente erhoben.  <b>NEI VFQ-25</b>  Die Bewertung der visusbezogenen Lebensqualität erfolgte interviewgestützt anhand der Gesamtsumme des Fragebogens <i>National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25</i> (NEI VFQ-25) und verschiedener Subskalen (Aktivitäten in der Nähe und Aktivitäten in der Ferne). Der Fragebogen wurde den Patienten zum Zeitpunkt der Screeningvisite (Visite 1 oder Visite 2) und anschließend etwa alle sechs Monate durch verblindetes zertifiziertes Personal vorgelegt. Die Bearbeitungsdauer beträgt etwa 10 Minuten.  Der NEI VFQ-25 besteht aus einem Set von 25 Einzelfragen (Items). Jeweils ein bis vier Items bilden eine der 12 Subskalen. Bei der Auswertung wird zunächst jedes Item in eine Skala von 0-100 umgewandelt. Jeder Antwort ist dabei ein Punktwert zugeschrieben, der mit der Beeinträchtigung des Patienten korreliert. Die niedrigste Punktzahl ist 0, die höchste 100. Ein hoher Wert bedeutet eine bessere Funktion beziehungsweise geringere Beeinträchtigung. Im zweiten Schritt wird der Mittelwert aus den Punktzahlen der verschiedenen Items einer Subskala

Studie	Operationalisierung
	<p>gebildet, um den Zahlenwert der jeweiligen Subskala zu erhalten. Für jede Subskala können im besten Fall 100 Punkte erreicht werden.</p> <p>„Aktivitäten in der Nähe“ waren definiert als die Fähigkeit normale Schrift in Zeitungen lesen zu können, Arbeiten oder Hobbys, bei denen Nahsicht notwendig ist ausführen zu können oder einen Gegenstand in einem vollen Regal finden zu können.</p> <p>„Aktivitäten in der Ferne“ waren definiert als das Lesen von Straßenschildern oder von Geschäftsbezeichnungen, das Herabsteigen von Treppen, Stufen oder Bordsteinkanten.</p> <p>Eine Kopie des Fragebogens NEI VFQ-25 befindet sich im Appendix des Studienprotokolls.</p> <p><b>EQ-5D</b> (<i>Euro Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions</i>)</p> <p>Die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgte anhand des Fragebogens EUROQoL EQ-5D. Der Fragebogen wurde zum Zeitpunkt der Screeningvisite (Visite 1 oder Visite 2) und anschließend in Woche 24 (Visite 8) und Woche 52 (Visite 15) erhoben.</p> <p>Der EQ-5D umfaßt zwei Teile. Der erste Teil besteht aus fünf Fragen mit je drei Kategorien in den Teilbereichen Mobilität, Selbstständigkeit, übliche Aktivitäten, Schmerz/Unwohlsein und Angst/Depression. Jede Antwort wird in einen Score umgerechnet. Aus diesen Scores wird dann ein Gesamtscore berechnet.</p> <p>Im zweiten Teil des EQ-5D schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (EQ-VAS=<i>Euro Quality of Life Questionnaire-Visual Analogue Scale</i>). Die VAS des EQ-5D enthält eine Einteilung der Skala mit 100 Punkten. Die Punkt-Angabe des Patienten auf dieser Skala soll dessen momentanen Gesundheitsstatus reflektieren (0 Punkte bedeutet: schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand; 100 Punkte bedeuten: bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des eigenen momentanen Gesundheitszustandes unabhängig von den Antworten auf den fünf Dimensionen des Fragebogens.</p> <p>Eine Kopie des Fragebogens EQ-5D befindet sich im Appendix des Studienprotokolls.</p> <p>Beide Fragebögen waren validiert in der jeweiligen Landessprache verfügbar und wurden so verwendet.</p> <p>Auf Basis einer Co-Varianzanalyse wurde die Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen mit den Kovariaten Ausgangswert und Behandlungsgruppe auf Basis der FAS berechnet. Das 95% KI und der p-Wert basierten auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der Least Square-Mittelwertdifferenzen. Fehlende Werte wurden mit dem Verfahren "Last observation carried forward" (LOCF) imputiert.</p>
VIVID	Die Operationalisierung entsprach der unter VISTA dargestellten Operationalisierung.

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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des NEI VFQ-25 (Gesamtscore und Subskalen) aus den RCT VISTA und VIVID

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-5D aus den RCT VISTA und VIVID

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-VAS aus den RCT VISTA und VIVID

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des NEI VFQ-25, des EQ-5D und EQ-VAS wurde in beiden Studien verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für sämtliche Messinstrumente zur Erhebung der Lebensqualität als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-52 bis Tabelle 4-54 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-55: Ergebnisübersicht für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen</b>									
VISTA	147	70,4 (17,2)	77,1 (16,8)	6,5 (1,0)	151	68,7 (18,2)	73,5 (18,7)	4,1 (1,1)	2,4 [-0,3; 5,2] 0,084
VIVID	134	71,0 (17,8)	76,3 (16,0)	3,0 (0,9)	120 <sup>c</sup>	78,0 (14,8)	80,3 (13,9)	2,2 (0,9)	0,8 [-1,6; 3,2] 0,503
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen</b>									
VISTA	146	58,0 (23,0)	67,3 (22,4)	8,1 (1,4)	151	56,7 (23,0)	62,1 (23,5)	3,7 (1,6)	4,4 [-0,4; 8,4] 0,032
VIVID	134	60,5 (23,3)	65,8 (23,2)	1,6 (1,6)	120 <sup>c</sup>	67,4 (22,2)	71,4 (20,4)	2,8 (1,5)	-1,2 [-5,2; 2,8] 0,554
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen</b>									
VISTA	147	66,6 (22,6)	73,9 (22,8)	6,5 (1,5)	151	63,7 (23,6)	70,4 (22,5)	4,9 (1,4)	1,7 [-2,3; 5,6] 0,407
VIVID	134	67,6 (22,8)	72,9 (22,1)	0,3 (1,6)	120 <sup>c</sup>	76,8 (20,8)	79,1 (20,8)	0,7 (1,5)	-0,4 [-4,2; 3,6] 0,850
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen</b>									
VISTA	147	0,80 (0,21)	0,80 (0,21)	0,01 (0,02)	151	0,76 (0,26)	0,75 (0,27)	-0,02 (0,02)	0,03 [-0,02; 0,08] 0,179
VIVID	134	0,82 (0,20)	0,83 (0,19)	0,01 (0,01)	120 <sup>c</sup>	0,83 (0,21)	0,83 (0,21)	0,01 (0,02)	0,00 [-0,04; 0,04] 0,924
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen</b>									
VISTA	146	74,3 (17,1)	74,0 (17,3)	-0,1 (1,4)	150	73,5 (18,2)	71,1 (21,5)	-2,5 (1,3)	2,4 [-1,3; 6,1] 0,208
VIVID	133	68,0 (19,4)	72,4 (16,6)	3,5 (1,2)	120 <sup>c</sup>	71,3 (19,4)	74,0 (16,0)	3,7 (1,2)	-0,1 [-3,5; 3,2] 0,937
<p><b>Anmerkung:</b> Die mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen wurde in der VISTA-Studie nicht berechnet. Es erfolgte eine Nachberechnung der erforderlichen Daten.</p> <p>Die mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen wurde in den Studien VISTA und VIVID nicht berechnet. Für den indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.8) erfolgte eine Nachberechnung der erforderlichen Daten.</p> <p>a: Patienten in der Analysepopulation; b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least-Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells; c: In VIVID war zu Woche 52 das NEI-VFQ nur bei 120 Patienten (90,9%) der Lasergruppe (N=132) auswertbar.</p>									

## NEI VFQ-25

Der mittlere Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 sowie der mittlere Score der Subskalen für Aktivitäten in der Nähe und in der Ferne war zu Studienbeginn in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Zu Woche 52 war in VISTA die Gruppe 2Q8 Aflibercept der Lasergruppe numerisch überlegen.

- NEI VFQ-25-Gesamtscore: 2Q8 Aflibercept mit einer mittleren Verbesserung um 6,5 bzw 3,0 Punkte versus 4,1 bzw. 2,2 Punkte in der Lasergruppe (siehe Tabelle 4-55).
- NEI VFQ-25-Subskala Aktivität in der Nähe: 2Q8 Aflibercept mit einer mittleren Verbesserung um 8,1 bzw. 1,6 Punkte versus 3,7 bzw. 2,8 Punkte in der Lasergruppe (siehe Tabelle 4-55).
- NEI VFQ-25-Subskala Aktivität in der Ferne: 2Q8 Aflibercept mit einer mittleren Verbesserung um 6,5 bzw. 0,3 Punkte versus 4,9 bzw. 0,7 Punkte in der Lasergruppe (siehe Tabelle 4-55).

## EQ-5D

Beim EQ-5D zeigte sich zu Woche 52 keine Veränderung im Vergleich zum Studienbeginn. Dies mag daran liegen, dass der EQ-5D den allgemeinen Gesundheitszustand, jedoch keine visusbasierten Kategorien erfasst (siehe Tabelle 4-55).

## Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS; OC, aLOCF, aOC)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen (FAS, OC)</b>									
VISTA	133	70,5 (17,3)	77,5 (16,4)	6,8 (1,0)	94	70,6 (17,7)	77,7 (17,1)	7,0 (1,3)	-0,1 [-3,2; 3,0] 0,936
VIVID	110	72,0 (16,7)	77,7 (14,9)	3,5 (1,0)	84	78,9 (14,5)	81,9 (13,3)	3,2 (1,0)	0,4 [-2,3; 3,0] 0,787
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen (FAS, aLOCF)</b>									
VISTA	147	70,4 (17,2)	77,2 (16,8)	6,5 (1,0)	151	68,7 (18,2)	74,3 (18,5)	5,0 (1,0)	1,6 [-1,1; 4,2] 0,241
VIVID	134	71,0 (17,8)	76,5 (15,8)	2,8 (0,9)	121	77,9 (14,8)	81,2 (14,8)	2,9 (1,0)	-0,12 [-2,6; 2,3] 0,922
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen (FAS, aOC)</b>									
VISTA	134	70,4 (17,2)	77,3 (16,5)	6,7 (1,0)	137	68,9 (18,3)	75,2 (18,6)	5,7 (1,1)	1,0 [-2,2; 4,2] 0,480
VIVID	120	71,7 (16,5)	77,3 (14,8)	2,9 (1,0)	115	77,9 (14,8)	81,2 (14,0)	2,8 (1,1)	0,1 [-2,5; 2,7] 0,943

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen (FAS, OC)</b>									
VISTA	133	58,0 (23,0)	67,6 (22,5)	8,4 (1,6)	94	59,0 (22,1)	67,1 (21,4)	7,3 (1,9)	1,1 [-3,4; 5,6] 0,635
VIVID	110	61,0 (22,6)	67,5 (22,9)	2,6 (1,8)	84	68,2 (22,9)	72,4 (20,2)	3,2 (1,9)	-0,6 [-5,4; 4,1] 0,801
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen (FAS, aLOCF)</b>									
VISTA	146	58,0 (23,0)	67,3 (22,5)	8,0 (1,5)	151	56,7 (23,0)	63,2 (23,7)	4,8 (1,5)	3,2 [-0,8; 7,2] 0,116
VIVID	134	60,5 (23,3)	65,7 (23,0)	0,8 (1,6)	121	67,8 (22,3)	71,7 (20,4)	2,6 (1,6)	-1,9 [-6,0; 2,3] 0,381
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen (FAS, aOC)</b>									
VISTA	134	58,0 (23,0)	67,3 (22,6)	8,0 (1,5)	137	56,4 (23,0)	63,8 (23,8)	5,6 (1,6)	2,5 [-1,7; 6,6] 0,245
VIVID	120	60,4 (22,2)	66,5 (22,7)	1,6 (1,8)	115	67,6 (22,4)	71,8 (20,6)	2,7 (1,7)	-1,1 [-5,6; 3,3] 0,613
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen (FAS, OC)</b>									
VISTA	133	66,7 (22,8)	74,2 (22,5)	7,2 (1,6)	94	66,0 (22,5)	75,2 (19,7)	8,5 (1,7)	-1,4 [-5,7; 3,0] 0,542
VIVID	110	69,1 (22,4)	74,6 (21,8)	0,7 (1,7)	84	79,1 (18,6)	80,0 (20,2)	-0,3 (1,7)	1,0 [-3,5; 5,5] 0,664
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen (FAS, aLOCF)</b>									
VISTA	147	66,6 (22,6)	73,9 (22,8)	6,8 (1,5)	151	63,7 (23,6)	73,0 (20,5)	7,6 (1,4)	-0,8 [-4,7; 3,1] 0,685
VIVID	134	67,6 (22,8)	73,6 (21,8)	0,2 (1,6)	121	77,0 (20,8)	79,5 (20,9)	0,5 (1,6)	-0,4 [-4,5; 3,7] 0,852
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen (FAS, aOC)</b>									
VISTA	134	66,6 (22,7)	74,0 (22,6)	7,2 (1,6)	137	63,7 (23,3)	73,7 (20,3)	8,6 (1,5)	-1,4 [-5,4; 2,6] 0,484
VIVID	120	68,3 (21,9)	74,5 (21,5)	0,3 (1,7)	115	77,1 (21,0)	79,3 (21,2)	-0,2 (1,7)	0,5 [-3,8; 4,8] 0,824
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen (FAS, aLOCF)</b>									
VISTA	146	0,80 (0,21)	0,80 (0,21)	0,01 (0,02)	108	0,76 (0,27)	0,75 (0,28)	-0,02 (0,02)	0,03 [-0,02; 0,08] 0,2926

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
VIVID	134	0,82 (0,20)	0,83 (0,18)	0,01 (0,01)	121	0,83 (0,21)	0,83 (0,21)	0,01 (0,01)	0,01 [-0,03; 0,04] 0,7855
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen (FAS, aLOCF)</b>									
VISTA	145	74,2 (17,1)	74,1 (17,3)	-0,2 (1,3)	108	74,7 (18,3)	72,6 (21,0)	-2,0 (1,5)	1,7 [-2,3; 5,7] 0,3941
VIVID	133	68,0 (19,4)	72,2 (16,2)	3,4 (1,2)	121	71,3 (19,4)	73,6 (16,4)	3,3 (1,3)	0,1 [-3,4; 3,5] 0,9661
a: Patienten in der Analysepopulation									
b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least-Square-Mittelwertdifferenzen</i> auf Basis eines ANCOVA-Modells.									

Um den Einfluss fehlender Daten, bzw. einer Zusatzbehandlung zu begutachten, wurden die Ergebnisse beider Studien für diesen Endpunkt auf Basis der „Observed Cases (OC)“, sowie ohne Zensur von nach einer Zusatzbehandlung erhobenen Daten (aLOCF, aOC) analysiert (siehe Tabelle 4-56).

### NEI VFQ-25

Die in der Hauptanalyse für VISTA dargestellten numerischen Vorteile der 2Q8 Afliberceptgruppe auf dem NEI-VFQ 25 (Hauptanalyse und Subskalen) blieben unter Imputation fehlender Daten (aOC, aLOCF) bestehen. Lediglich für die OC zeigte sich ein anderes Bild: der Verlust des Vorteils zugunsten von 2Q8 Aflibercept war sehr wahrscheinlich auf den Wegfall aller Patienten der Lasergruppe zurückzuführen, die durch den Erhalt einer Zusatzbehandlung bedingt ausgeschlossen wurden. Diese Patienten hatten allgemein vor Erhalt der Zusatzbehandlung schlechtere Verläufe - konsequenterweise glichen sich die Ergebnisse beider Gruppen aneinander an (siehe Tabelle 4-56).

*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.*

Fragestellung, Ein-/Ausschlusskriterien, untersuchte Patientenkollektive und Studiendesign der Studien VISTA und VIVID sind annähernd identisch. Darüber hinaus sind zwischen den Studien keine bedeutenden Unterschiede in den statistischen Auswertungsmethoden erkennbar. Die Gleichartigkeit der Studien ist insgesamt sowohl aus methodischer als auch aus klinischer Sicht als hoch einzustufen.

Alle eingeschlossenen Studien enthalten einen Verumarm, der exakt dem in Deutschland zugelassenen Therapieregime der Fachinformation entspricht. Da auch die Zielpopulation im hier relevanten Anwendungsgebiet (vgl. Modul 3) vollständig durch die Studienpopulation

abgebildet wird und die ethnische Herkunft der Patienten in den vorgelegten Studien keinen nachweisbaren Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatte, ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als hoch einzustufen.

Es wurden Meta-Analysen der Studien VISTA und VIVID auf Basis aggregierter Ergebnisse und auf Basis patientenindividueller Daten (IPD) durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Analyse sind für den NEI VFQ-25 in Abbildung 19 bis Abbildung 21 dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I<sup>2</sup> berechnet wurde. Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für den NEI VFQ-25 sind in Tabelle 4-57 bis Tabelle 4-59 aufgeführt. Für den EQ-5D und den EQ-VAS sind die Ergebnisse der aggregierten Analyse sowie die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse in Tabelle 4-60 und Tabelle 4-61.

**NEI VFQ-25**

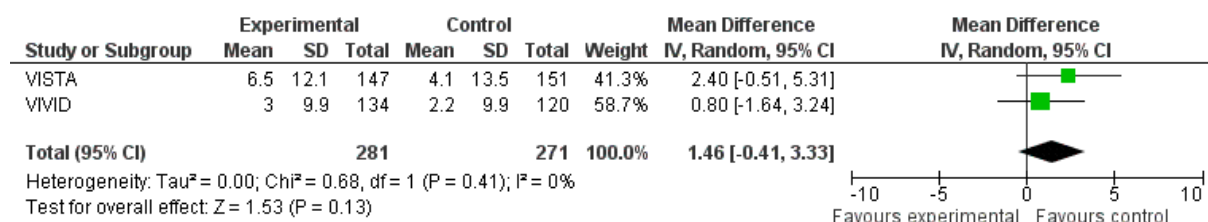


Abbildung 19: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID

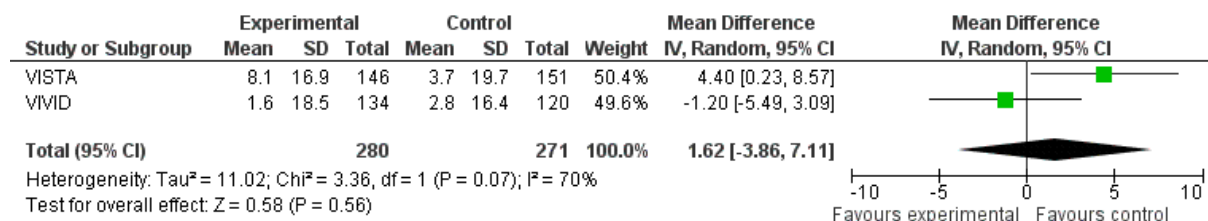


Abbildung 20: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID

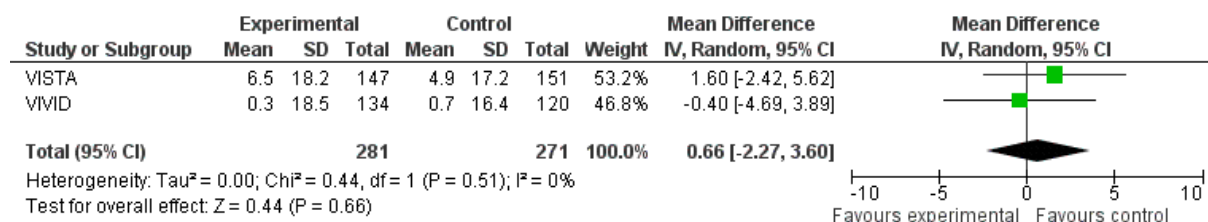


Abbildung 21: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID



Tabelle 4-57: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen</b>									
VISTA	147	70,4 (17,2)	77,1 (16,8)	6,5 (1,0)	151	68,7 (18,2)	73,5 (18,7)	4,1 (1,1)	2,4 [-0,3; 5,2] 0,084
VIVID	134	71,0 (17,8)	76,3 (16,0)	3,0 (0,9)	120	78,0 (14,8)	80,3 (13,9)	2,2 (0,9)	0,8 [-1,6; 3,2] 0,503
IPD Meta-Analyse	281	70,7 (17,5)	76,8 (16,4)	5,6 (0,6)	271	72,8 (17,4)	76,5 (17,1)	3,8 (0,7)	1,8 [0,0; 3,7] 0,054
a: Patienten in der Analysepopulation									
b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least-Square</i> -Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells									

Tabelle 4-58: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen</b>									
VISTA	146	58,0 (23,0)	67,3 (22,4)	8,1 (1,4)	151	56,7 (23,0)	62,1 (23,5)	3,7 (1,6)	4,4 [0,4; 8,4] 0,032
VIVID	134	60,5 (23,3)	65,8 (23,2)	1,6 (1,6)	120	67,9 (22,4)	71,4 (20,4)	2,8 (1,5)	-1,2 [-5,2; 2,8] 0,554
IPD Meta-Analyse	280	59,2 (23,2)	66,6 (22,8)	6,5 (1,0)	271	61,7 (23,4)	66,2 (22,6)	4,6 (1,0)	2,0 [-0,9; 4,8] 0,171
a: Patienten in der Analysepopulation									
b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least-Square</i> -Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells									

Tabelle 4-59: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen</b>									
VISTA	147	66,6 (22,6)	73,9 (22,8)	6,5 (1,5)	151	63,7 (23,6)	70,4 (22,5)	4,9 (1,4)	1,7 [-2,3; 5,6] 0,407
VIVID	134	67,6 (22,8)	72,9 (22,1)	0,3 (1,6)	120	76,8 (20,8)	79,1 (20,8)	0,7 (1,5)	-0,4 [-4,2; 3,5] 0,850
IPD Meta-Analyse	281	67,1 (22,6)	73,4 (22,4)	5,5 (1,0)	271	69,5 (23,3)	74,2 (22,1)	4,8 (1,0)	0,8 [-2,1; 3,5] 0,601

a: Patienten in der Analysepopulation  
 b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der *Least-Square-Mittelwertdifferenzen* auf Basis eines ANCOVA-Modells

**EQ-5D und EQ-VAS**

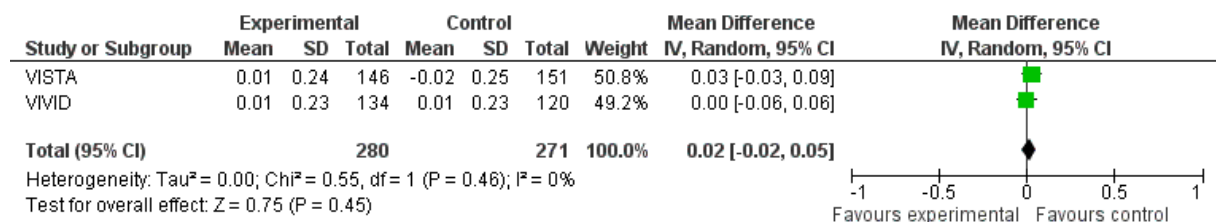


Abbildung 22: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID

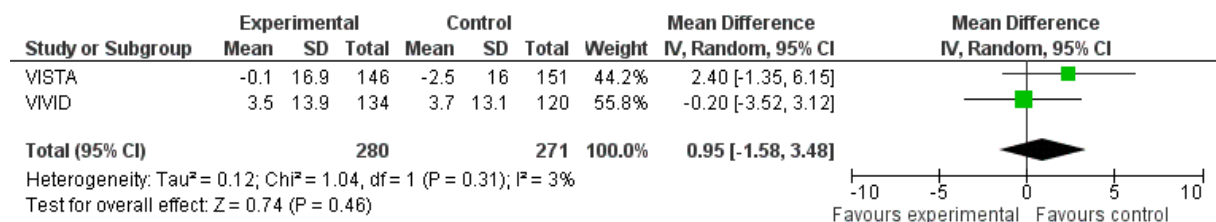


Abbildung 23: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID

Tabelle 4-60: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf EQ-5D nach 52 Wochen</b>									
VISTA	147	0,80 (0,21)	0,80 (0,21)	0,01 (0,02)	151	0,76 (0,26)	0,75 (0,27)	-0,02 (0,02)	0,03 [-0,02;0,08] 0,179
VIVID	134	0,82 (0,20)	0,83 (0,19)	0,01 (0,01)	120	0,83 (0,21)	0,83 (0,21)	0,01 (0,02)	0,00 [-0,04;0,04] 0,924
IPD Meta-Analyse	281	0,81 (0,20)	0,82 (0,20)	0,01 (0,01)	271	0,79 (0,24)	0,79 (0,25)	-0,01 (0,01)	0,02 [-0,01; 0,05] 0,279
a: Patienten in der Analysepopulation									
b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least-Square</i> -Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren.									

Tabelle 4-61: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf EQ-VAS nach 52 Wochen</b>									
VISTA	146	74,3 (17,1)	74,0 (17,3)	-0,1 (1,4)	150	73,5 (18,2)	71,1 (21,5)	-2,5 (1,3)	2,4 [-1,3; 6,1] 0,2084
VIVID	133	68,0 (19,4)	72,4 (16,6)	3,5 (1,2)	120	71,3 (19,4)	74,0 (16,0)	3,7 (1,2)	-0,1 [-3,5; 3,2] 0,9367
IPD Meta-Analyse	279	71,3 (18,5)	73,2 (17,0)	1,6 (0,9)	270	72,5 (18,8)	72,4 (19,3)	0,4 (0,9)	1,3 [-1,3; 3,8] 0,3314
a: Patienten in der Analysepopulation									
b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least-Square</i> -Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren.									

**Zusammenfassung Meta-Analysen:**

Die Meta-Analyse der aggregierten Werte wies für alle Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine signifikanten Unterschiede zwischen 2Q8 Aflibercept und Laser auf.

Die Ergebnisse der aggregierten Analyse wurden durch die Daten der IPD Meta-Analyse bestätigt.

Die aggregierte Analyse zeigte für sämtliche Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität - außer im Endpunkt „NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ - keinen Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID auf.

**4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit - 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.

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
VISTA	<p>Der Prüfarzt (oder ein Beauftragter) dokumentierte sämtliche UE, einschließlich ophthalmologischer Beobachtungen, die als klinisch signifikant erachtet wurden. Die Dokumentation unerwünschter Ereignisse, die im Studienverlauf bei jeglicher Studienvisite (oder telefonisch 3 Tage <math>\pm</math> 1 Tag nach der Studienvisite) einschließlich der Screeningvisite festgestellt wurden, erfolgte auf den Seiten für UE im elektronischen Patientenerhebungsbogen (eCRF, engl. <i>electronic Case Report Form</i>).</p> <p><b>Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)</b></p> <p>Sämtliche unerwünschte Ereignisse (okulare sowie nicht-okulare UE) sind unmittelbar patientenrelevant, da sie zu Symptomen beim Patienten führen wie aus der Liste der Preferred Terms zu ersehen (z. B. Sehverschlechterung bei Glaskörperblutung oder Schmerzen bei Entzündungen). Ein UE wurde definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis (nachteilige und unbeabsichtigte Signale, Symptome oder Erkrankungen), das nach Abgabe des Einverständnisses zur Studienteilnahme auftrat. Ein UE konnte in rein zeitlichem oder ursächlichem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation bzw. Durchführung einer Behandlung auftreten, unabhängig davon, ob ein direkter Zusammenhang mit der Studienmedikation oder –behandlung bestand.</p> <p>Jegliche Verschlechterung (d. h. eine klinisch relevante Veränderung der Häufigkeit und/oder des Schweregrades) einer bestehenden Symptomatik, die zeitlich mit der Verabreichung der Studienmedikation assoziiert war, wurde ebenfalls als UE betrachtet.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden wie folgt unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vor der Behandlung aufgetretene UE: Unerwünschte Ereignisse, die nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, jedoch vor Visite 2 (Tag 1, Datum der ersten Dosis der Studienmedikation des Patienten), eintraten.</li> <li>▪ Unter Behandlung aufgetretene Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation - bis Woche 52 - beobachtet oder berichtet wurden (oder bei Patienten, welche die Studie vor Woche 52 beendeten nicht später als 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation [aktive- oder Scheininjektion], oder nach einer aktiven Injektion im Nicht-Studienauge).</li> </ul> <p><b>Endpunkt: Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)</b></p> <p>Ein okulares UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation am Studienauge oder dessen Funktion betreffend, ereignete. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein UE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse [UE]).</p> <p><b>Endpunkt: Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)</b></p> <p>Ein nicht-okulares UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation nicht am Studien- oder Partnerauge oder dessen Funktion betreffend ereignete. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein UE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse [UE]).</p> <p><b>Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b></p> <p>Sämtliche schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (okulare sowie nicht-okulare SUE) sind unmittelbar patientenrelevant, da sie zu Symptomen beim Patienten führen.</p> <p>Als SUE wurde jedes Ereignis bewertet, das unabhängig von der verabreichten Dosis/ Behandlung wenigstens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ereignis mit tödlichem Ausgang – inklusive sämtlicher Todesfälle, auch wenn sie vollständig unabhängig von der Studienmedikation auftraten (z. B. Autounfall mit dem Patient als Fahrgast).</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lebensbedrohliches Ereignis – nach Meinung des Prüfarztes befand sich der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in unmittelbarer Lebensgefahr. Dies betraf keine UE, die bei stärkerem Schweregrad zum Tode hätten führen können.</li> <li>▪ Zur stationären Krankenhausbehandlung oder zur Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes führende Ereignisse. Eine stationäre Krankenhauseinweisung wurde definiert als stationärer Krankenhausaufenthalt oder Aufenthalt in einer Notaufnahme für mehr als 24 Stunden. Die Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes wurde definiert als ein Krankenhausaufenthalt, der länger als ursprünglich für das Ereignis erwartet war oder der aufgrund des Auftretens eines nach Meinung des Prüfarztes oder des behandelnden Arztes neuen UE verlängert wurde.</li> <li>▪ Zu einer dauerhaften oder signifikanten Behinderung bzw. Handlungsunfähigkeit führendes Ereignis (substanzielle Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen)</li> <li>▪ Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler</li> <li>▪ Signifikantes medizinisches Ereignis – signifikante medizinische Ereignisse mussten nicht unmittelbar lebensbedrohlich sein, zum Tode oder zur Hospitalisierung führen, brachten den Patienten jedoch in Gefahr oder bedurften einer Intervention zur Vermeidung einer der anderen zuvor aufgeführten schwerwiegenden Vorgänge (z. B. intensiv-medizinische Behandlung in einer Notaufnahme oder Zuhause aufgrund von allergischen Bronchospasmen, zur Hospitalisierung führende Blutdyskrasien oder Krampfanfälle oder Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch).</li> </ul> <p><b>Endpunkt: Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge (Okulare SUE)</b></p> <p>Kriterien für ein unter der Behandlung aufgetretendes schwerwiegendes okulares UE umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschlechterung der BCVA um &gt;30 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur vorherigen Messung verursachten</li> <li>• Verschlechterung der Sehschärfe bis auf Lichtscheinwahrnehmung oder schlechter</li> <li>• Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention (z. B. Vitrektomie oder Glaskörperbiopsie mit Eingabe von Antiinfektiva oder intraokulare Laserbehandlung oder Kryopexie der Netzhaut mit Gastamponade) zur Vermeidung einer dauerhaften Sehverschlechterung</li> <li>• Schwere intraokulare Entzündungsreaktion (4+ Zellen oder Tyndall in der Vorderkammer, bzw. 4+ Vitritis)</li> <li>• Medizinische Intervention zur Vermeidung einer permanenten Sehverschlechterung ist in der Einschätzung des Prüfarztes notwendig</li> </ul> <p><b>Endpunkt: Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare SUE)</b></p> <p>Ein schwerwiegendes nicht-okulares UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation nicht am behandelten oder dem Partnerauge ereignete oder dessen Funktion betraf. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein SUE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE]).</p> <p><b>Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten (UE, die zum Studienabbruch führten)</b></p> <p>Dieser Endpunkt ist zwangsläufig patientenrelevant. Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, wurden definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation ereignete und zum Abbruch der Behandlung führte. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein UE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse [UE]).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="355 275 1410 338"><b>Endpunkt: Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß der Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC)</b></p> <p data-bbox="355 346 1410 657">Der überwiegende Anteil der APTC Ereignisse ging mit Symptomen für den Patienten einher und ist daher unmittelbar patientenrelevant. Alle potentiellen arteriellen thrombotischen Ereignisse (ATE), die gemäß der definierten APTC-Kriterien (26) erhoben worden waren, wurden durch ein verblindetes Adjudizierungskomitees vor Entblindung der Daten bewertet. Gemäß den APTC-Kriterien war ein ATE definiert als ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt, ein nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall, ein nicht-tödlicher hämorrhagischem Schlaganfall oder als Tod vaskulärer oder unbekannter Ursache. Die Entscheidungen zur Bewertung der UE waren zuvor in der Charta des Adjudizierungskomitees seitens der unterzeichnenden Mitglieder festgelegt worden.</p> <p data-bbox="355 695 1410 728"><b>Beurteilung der Intensität/des Schweregrades und der Beziehung zur Studienmedikation</b></p> <p data-bbox="355 741 1410 774"><u>Beurteilung der Intensität/des Schweregrades:</u></p> <p data-bbox="355 782 1410 845">Die Intensität bzw. der Schweregrad eines UE wurde durch den Prüfarzt (verblindeter Arzt) unter Verwendung einer 3-Punkte Skala (leicht, mittel, schwerwiegend) bewertet:</p> <ul data-bbox="403 853 1410 1274" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="403 853 1410 1026">▪ <b>Leicht:</b> Das Ereignis führte nicht zu einer signifikanten Störung des normalen Funktionsniveaus des Patienten. Es konnte sich dabei lediglich um eine lästige Erscheinung, ohne Bedarf an verschreibungspflichtigen Medikamenten zur Behandlung der Symptome handeln. Diese konnten jedoch in Abhängigkeit von der Persönlichkeitsstruktur des Patienten verabreicht werden.</li> <li data-bbox="403 1034 1410 1131">▪ <b>Mittel:</b> Das Ereignis führte zu einer mittleren Einschränkung der Funktionsfähigkeit ohne Gesundheitsgefährdung. Es konnte sich dabei um eine für den Patienten unangenehme oder beschämende, behandlungsbedürftige Erscheinung handeln.</li> <li data-bbox="403 1138 1410 1274">▪ <b>Schwerwiegend:</b> Das Ereignis führte zu einer schwerwiegenden Einschränkung der Funktionsfähigkeit oder zur Handlungsunfähigkeit und stellte eine klare Gesundheitsgefährdung dar. Die mit dem Ereignis assoziierten Symptome mussten behandelt werden oder zogen eine Krankenhauseinweisung nach sich.</li> </ul> <p data-bbox="355 1294 1410 1327"><u>Beurteilung der Beziehung zur Studienmedikation:</u></p> <p data-bbox="355 1335 1410 1602">Bei der Bewertung des kausalen Zusammenhangs zwischen Studienmedikation und einem aufgetretenen UE handelte es sich um eine klinische Entscheidung, die auf sämtlichen, zum Zeitpunkt der Fertigstellung des eCRF, verfügbaren Informationen beruhte. Die Beziehung zur Studienmedikation wurde vom verblindeten Prüfarzt bewertet und wurde, falls zutreffend, auf der Seite für UE und dem Formblatt für SUE im eCRF dokumentiert. Ein UE konnte als nicht in Beziehung zur Behandlung stehend, zu einer Behandlung oder zu mehr als einer Behandlung in Beziehung stehend betrachtet werden (z. B. Studienmedikation, Injektionsprozedur und/oder Laserbehandlung).</p> <p data-bbox="355 1610 1410 1643">Die Bewertung als „nicht in Beziehung stehend“ umfasst folgende Punkte:</p> <ul data-bbox="403 1651 1410 1862" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="403 1651 1410 1714">▪ Das Vorliegen einer eindeutigen alternativen Erklärung, z. B. eine Blutung an einer Venenpunktionsstelle oder</li> <li data-bbox="403 1722 1410 1862">▪ Nichtplausibilität, z. B. der Patient wurde zu einem Zeitpunkt von einem Auto angefahren, ohne Hinweise darauf, dass die Studienmedikation zu einer Desorientierung geführt haben könnte, welche das Ereignis begünstigt hätte; oder eine Krebserkrankung, die wenige Tage nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation auftrat.</li> </ul> <p data-bbox="355 1870 1410 1936">Die Bewertung als „in Beziehung stehend“ zeigte an, dass es hinreichend Informationen für eine begründete Möglichkeit gab, dass das UE in Beziehung zur Studienbehandlung stand.</p> <p data-bbox="355 1944 1410 2012">Folgende Faktoren wurden für die Bewertung der Beziehung des UE zur Studienbehandlung herangezogen:</p> <ul data-bbox="403 2020 1410 2305" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="403 2020 1410 2168">▪ Der zeitliche Zusammenhang zu einer Medikamentenverabreichung: Das Ereignis sollte nach der Verabreichung des Medikamentes eingetreten sein. Die Zeitspanne von der Verabreichung des Medikamentes bis zum Eintreten des Ereignisses wurde im klinischen Kontext beurteilt.</li> <li data-bbox="403 2175 1410 2305">▪ Genesung nach Behandlungsabbruch, erneutes Auftreten nach Wiederbeginn der Behandlung: Das Ansprechen der Patienten nach dem Behandlungsabbruch oder der Wiederaufnahme der Behandlung sollte im Hinblick auf den üblichen klinischen Verlauf des betreffenden Ereignisses betrachtet werden.</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zugrundeliegende, begleitende, zwischenzeitlich auftretende Erkrankungen: Jedes Ereignis musste in Zusammenhang mit dem natürlichen Verlauf der behandelten Erkrankung und jeglichen anderen Krankheiten des Patienten beurteilt werden.</li> <li>▪ Begleitmedikation oder –behandlung: Jegliche(s) andere Medikament(e) oder Behandlung(en), welche der Patient erhielt, mussten dahingehend untersucht werden, ob diese in Zusammenhang mit dem Auftreten des betreffenden Ereignisses standen.</li> <li>▪ Pharmakologie und Pharmakokinetik (PK) der Studienbehandlung: Die PK (Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion) der Studienmedikation, gepaart mit der individuellen Pharmakodynamik des Patienten mussten berücksichtigt werden.</li> </ul> <p><u>Beurteilung der Beziehung zu anderen Studienprozeduren:</u> Die Beurteilung einer möglichen Beziehung zwischen dem UE und (einer) anderen Studienprozedur(en) basierte auf der Frage, ob es eine begründete Beziehung zu (einer) anderen Studienprozedur(en) gab. Mögliche Antworten waren „in Beziehung stehend“ oder „nicht in Beziehung stehend“.</p> <p>Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko, der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen. Der Behandlungseffekt wurde mittels Mantel-Haenszel-Test getestet.</p>
VIVID	<p>Unerwünschte Ereignisse, die sich im Studienverlauf nach Abgabe der unterschriebenen Einverständniserklärung und bis zum Abschluss der Studie ereigneten, wurden dokumentiert. Falls ein Patient während des Screenings von der Studie ausgeschlossen wurde, so wurden UE bis zu dem Zeitpunkt erfasst, an dem der Patient von der Studie ausgeschlossen wurde. Im Falle eines Studienausschlusses nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation wurden UE bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation oder der letzten Visite dokumentiert, je nachdem, welches Ereignis später eintrat.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden wie folgt unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vor der Behandlung aufgetretene UE: Unerwünschte Ereignisse, die nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, jedoch vor Visite 2 (Tag 1, Datum der ersten Dosis der Studienmedikation des Patienten), eintraten.</li> <li>▪ Unter der Behandlung aufgetretene Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und nicht später als 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation [aktiv oder Schein] beobachtet wurden. Lediglich die Verschlechterung eines bereits bestehenden UE, und im Verlauf der Behandlungsphase (Phase nach der ersten Behandlung) neu aufgetretene UE wurden in der Studie erfasst.</li> </ul> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden über den gesamten Verlauf der Studie erfasst, unabhängig davon, ob das Ereignis einen Bezug zur Studienmedikation oder zu Studienprozeduren aufwies. Sämtliche UE wurden, gemäß der nachfolgend aufgeführten Kategorien, vom Prüfarzt bewertet und dokumentiert.</p> <p><b>Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)</b></p> <p>Ein UE wurde definiert als jeglicher unerwünschte medizinische Vorgang bei einem Patienten oder Studienteilnehmer, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde. Dieser Vorgang musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Ein vor Beginn der Studie geplanter chirurgischer Eingriff sollte nicht als UE erfasst werden, allerdings kann es sich bei der Grunderkrankung unter bestimmten Umständen um ein UE handeln. Leiden, die vor Abgabe des Einverständnisses bestanden und deren Behandlung oder Symptomatik nach Abgabe des Einverständnisses unverändert bestehen bzw. die symptomfrei sind und keiner Behandlung bedürfen, werden als Vorgeschichte dokumentiert. Leiden, die nach Abgabe des Einverständnisses begannen, bzw. sich verschlechterten, wurden als UE dokumentiert.</p> <p><b>Endpunkt: Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)</b></p> <p>Ein okulares UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches das Studienauge oder dessen Funktion betraf und sich unter der Behandlung mit einer Studienmedikation ereignete. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein UE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse [UE]).</p>



Studie	Operationalisierung
	<p><b>Endpunkt: Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)</b></p> <p>Ein nicht-okulares UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation nicht am Studienauge (oder dem Partnerauge) oder dessen Funktion betreffend ereignete. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein UE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse [UE]).</p> <p><b>Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b></p> <p>Als SUE wurde jedes Ereignis bewertet, das unabhängig von der verabreichten Dosis/ Behandlung wenigstens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ereignis mit tödlichem Ausgang</li> <li>▪ Lebensbedrohliches Ereignis – nach Meinung des Prüfarztes befand sich der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in unmittelbarer Lebensgefahr. Dies betraf keine UE, die bei stärkerem Schweregrad zum Tode hätten führen können.</li> <li>▪ Zur stationären Krankenhauseinweisung oder zur Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes führende Ereignisse. Ausnahmen sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Krankenhausaufenthalt dauerte weniger als 12 Stunden</li> <li>• Die Aufnahme war vorab geplant (z. B. elektiver Eingriff).</li> <li>• Die Aufnahme war nicht mit einem UE verbunden (z. B. Kuren)</li> </ul> </li> <li>▪ Zu einer persistierenden oder signifikanten Behinderung oder Handlungsunfähigkeit führendes Ereignis (substanzielle Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen)</li> <li>▪ Kongenitale Anomalie/ Geburtsfehler</li> <li>▪ Signifikantes medizinisches Ereignis nach Einschätzung des Prüfarztes</li> </ul> <p><b>Endpunkt: Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge (Okulare SUE)</b></p> <p>Ein schwerwiegendes okulares SUE im Studienauge wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignisse am behandelten Auge oder dessen Funktion betreffend, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation ereignete. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein SUE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE]).</p> <p><b>Endpunkt: Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare SUE)</b></p> <p>Ein schwerwiegendes nicht-okulares SUE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation nicht am behandelten, bzw- dessen Partnerauge ereignete oder dessen Funktion betraf. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein SUE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE]).</p> <p><b>Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten (UE, die zum Studienabbruch führten)</b></p> <p>Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, wurden definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation ereignete und zum Abbruch der Behandlung führte. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein UE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse [UE]).</p> <p><b>Endpunkt: Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß der Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC)</b></p> <p>Alle potentiellen arteriellen thrombotischen Ereignisse (ATEs), die gemäß der definierten APTC-</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Kriterien (26) erhoben worden waren, wurden durch ein verblindetes Adjudizierungs Komitees vor Entblindung der Daten bewertet. Gemäß den APTC-Kriterien war ein ATE definiert als ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt, ein nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall, ein nicht-tödlicher hämorrhagischem Schlaganfall oder als Tod vaskulärer oder unbekannter Ursache. Die Entscheidungen zur Bewertung der UE waren zuvor in der Charta des Adjudizierungs Komitees seitens der unterzeichnenden Mitglieder festgelegt worden.</p> <p><b><i>Beurteilung der Intensität und der Beziehung zur Studienmedikation</i></b></p> <p><u>Beurteilung der Intensität:</u></p> <p>Die Intensität eines UE wurde anhand der folgenden Kategorien, unter Berücksichtigung der möglichen Spannweite der Intensität des Ereignisses, eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b><i>Leicht</i></b></li> <li>▪ <b><i>Mittel</i></b></li> <li>▪ <b><i>Schwerwiegend</i></b></li> </ul> <p><u>Beurteilung der Beziehung zur Studienmedikation:</u></p> <p>Bei der Bewertung des kausalen Zusammenhangs zwischen Studienmedikation und einem aufgetretenen UE handelte es sich um eine klinische Entscheidung, die auf sämtlichen, zum Zeitpunkt der Fertigstellung des eCRF, verfügbaren Informationen beruhte. Die Beziehung zur Studienmedikation wurde vom verblindeten Prüfarzt bewertet und wurde, falls zutreffend, auf der Seite für UE und dem Formblatt für SUE im eCRF dokumentiert.</p> <p>Die Beurteilung basierte auf der Fragestellung, ob es einen begründeten kausalen Zusammenhang zur betreffenden Studienbehandlung gab.</p> <p>Mögliche Antworten waren „ja“ oder „nein“.</p> <p>Die Bewertung als „nicht in Beziehung stehend“ umfasst folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Das Vorliegen einer eindeutigen alternativen Erklärung, z. B. mechanische Blutung an der Eingriffsstelle, oder</li> <li>▪ Nichtplausibilität, z. B. der Patient wurde zu einem Zeitpunkt von einem Auto angefahren, zu dem es keine Indikation dafür gab, dass die Studienmedikation zu einer Desorientierung geführt haben könnte, welche das Ereignis begünstigt hätte; oder eine Krebserkrankung, die wenige Tage nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation auftrat.</li> </ul> <p>Die Bewertung als „in Beziehung stehend“ zeigte an, dass ein begründeter Verdacht dafür bestand, dass das UE in Beziehung zur Studienbehandlung stand.</p> <p>Folgende Faktoren wurden für die Bewertung der Beziehung des UE zur Studienbehandlung herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die zeitliche Abfolge der Medikamentenverabreichung: Das Ereignis sollte nach der Verabreichung des Medikaments eingetreten sein. Die Dauer der Zeit von der Verabreichung des Medikaments bis zum Eintreten des Ereignisses wurde im klinischen Kontext des Ereignisses beurteilt.</li> <li>▪ Genesung nach Behandlungsabbruch, erneutes Auftreten nach Wiederbeginn der Behandlung: Das Ansprechen der Patienten nach dem Behandlungsabbruch oder der Wiederaufnahme der Behandlung sollte im Hinblick auf den üblichen klinischen Verlauf des betreffenden Ereignisses betrachtet werden.</li> <li>▪ Zugrundeliegende, begleitende, zwischenzeitlich auftretende Erkrankungen: Jedes Ereignis musste in Zusammenhang mit dem natürlichen Verlauf der behandelten Erkrankung und jeglichen anderen Krankheiten des Patienten beurteilt werden.</li> <li>▪ Begleitmedikation oder –behandlung: Jegliche(s) andere Medikament(e) oder jede Behandlung(en), welche der Patient erhielt, mussten dahingehend untersucht werden, ob diese in Zusammenhang mit dem Auftreten des betreffenden Ereignisses standen.</li> <li>▪ Pharmakologie und Pharmakokinetik (PK) der Studienbehandlung: Die PK (Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion) der Studienmedikation, gepaart mit der individuellen Pharmakodynamik des Patienten mussten berücksichtigt werden.</li> </ul> <p><u>Beurteilung der Beziehung zu anderen Studienprozeduren:</u></p> <p>Die Beurteilung einer möglichen Beziehung zwischen dem UE und (einer) anderen, laut Studienprotokoll erforderlichen, Prozedur(en) basierte auf der Frage, ob es eine begründete</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Beziehung zu (einer) anderen Studienprozedur(en) gab. Mögliche Antworten waren „ja“ oder „nein“.</p> <p><u>Berichten von SUE in Japan</u></p> <p>In Japan wurden im Verlauf der Studie aufgetretene SUE unverzüglich vom Prüfarzt dem Leiter der medizinischen Institution gemeldet. Dieses Vorgehen entsprach den Vorgaben der Institution.</p> <p>Darüber hinaus wurden sämtliche relevanten Ereignisse (z. B. SUE, vermutete, nicht vermutete, schwerwiegende unerwünschte Reaktionen [SUSARs, engl. <i>suspected unexpected serious adverse reactions</i>]) in regelmäßigen Abständen vom Sponsor, durch den Leiter der medizinischen Institution, der Ethikkommission „<i>Institutional Review Board</i>“ (IRB) berichtet.</p> <p>Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen. Der Behandlungseffekt wurde mittels Mantel-Haenszel-Test getestet.</p>

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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials der einzelnen Kategorien für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ aus den RCT VISTA und VIVID

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b><i>Unerwünschte Ereignisse</i></b>						
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b><i>Okulare unerwünschte Ereignisse</i></b>						
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b><i>Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse</i></b>						
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i></b>						
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b><i>Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge</i></b>						
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b><i>Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse</i></b>						

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten</b>						
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß APTC</b>						
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen und Verträglichkeit wurden in den Studien VISTA und VIVID verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten für die Sicherheitspopulation, in der die Patienten analysiert wurden wie behandelt. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. (siehe Tabelle 4-63 und Bewertungsbögen im Anhang 4-F). Alle Endpunkte zeigten keine weiteren Aspekte auf und wurden daher in ein niedriges Verzerrungspotenzial eingestuft.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisübersicht für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ zwischen Studienbeginn und Woche 52 aus den RCT VISTA und VIVID (SAF)

					Aflibercept vs. Laser			
	N	2Q8 Aflibercept n (%)	N	Laser n (%)	Adjustierter Unterschied % [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95% KI]	RR [95% KI]	RD [95% KI] <sup>c</sup>
<b>Patientenzahl mit Ereignis, n (%)</b>								
<b>UE</b>								
VISTA	152	142 (93,4)	154	148 (96,1)	-2,7 [-7,7; 2,3] 0,292	0,58 [0,20; 1,63]	0,97 [0,92; 1,02]	-0,03 [-0,08; 0,03]
VIVID	135	121 (89,6)	133	114 (85,7)	3,9 [-4,0; 11,8] 0,329	1,44 [0,69; 3,01]	1,05 [0,96; 1,14]	0,04 [-0,04; 0,12]
<b>Okulare UE<sup>a</sup></b>								

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

VISTA	152	87 (57,2)	154	103 (66,9)	-9,7 [-20,5; 1,2] 0,081	0,66 [0,42; 1,05]	0,86 [0,72; 1,02]	-0,10 [-0,20; 0,01]
VIVID	135	80 (59,3)	133	82 (61,7)	-2,4 [-14,1; 9,3] 0,688	0,90 [0,55; 1,48]	0,96 [0,79; 1,17]	-0,02 [-0,14; 0,09]
<b>Nicht-okulare UE</b>								
VISTA	152	119 (78,3)	154	132 (85,7)	-7,4 [-16,0; 1,2] 0,090	0,60 [0,33; 1,09]	0,91 [0,82; 1,02]	-0,07 [-0,16; 0,01]
VIVID	135	98 (72,6)	133	81 (60,9)	11,7 [0,5; 22,9] 0,041	1,70 [1,02; 2,84]	1,19 [1,00; 1,41]	0,12 [0,00; 0,23]
<b>SUE</b>								
VISTA	152	42 (27,6)	154	54 (35,1)	-7,4 [-17,8; 2,9] 0,160	0,71 [0,44; 1,15]	0,79 [0,56; 1,10]	-0,07 [-0,18; 0,03]
VIVID	135	30 (22,2)	133	24 (18,0)	4,0 [-5,4; 13,8] 0,393	1,30 [0,71; 2,36]	1,23 [0,76; 1,99]	0,04 [-0,05; 0,14]
<b>Okulare SUE<sup>a</sup></b>								
VISTA	152	2 (1,3)	154	6 (3,9)	-2,6 [-6,1; 1,0] 0,155	0,33 [0,07; 1,66]	0,34 [0,07; 1,65]	-0,03 [-0,06; 0,01]
VIVID	135	3 (2,2)	133	6 (4,5)	-2,3 [-6,6; 2,0] 0,299	0,48 [0,12; 1,96]	0,49 [0,13; 1,93]	-0,02 [-0,07; 0,02]
<b>Nicht-okulare SUE</b>								
VISTA	152	39 (25,7)	154	47 (30,5)	-4,9 [-14,9; 5,2] 0,343	0,79 [0,48; 1,30]	0,84 [0,59; 1,21]	-0,05 [-0,15; 0,05]
VIVID	135	25 (18,5)	133	18 (13,5)	5,0 [-3,8; 13,7] 0,265	1,45 [0,75; 2,81]	1,37 [0,78; 2,39]	0,05 [-0,04; 0,14]
<b>UE, die zum Studienabbruch führten</b>								
VISTA	152	3 (2,0)	154	4 (2,6)	-0,6 [-4,0; 2,7] 0,715	0,76 [0,17; 3,43]	0,76 [0,17; 3,34]	-0,01 [-0,04; 0,03]
VIVID	135	3 (2,2)	133	8 (6,0)	-3,8 [-8,5; 1,0] 0,117	0,36 [0,09; 1,37]	0,37 [0,10; 1,36]	-0,04 [-0,09; 0,01]
<b>APTC-Ereignisse</b>								
VISTA	152	6 (3,9)	154	6 (3,9)	0,1 [-4,3; 4,4] 0,982	1,01 [0,32; 3,22]	1,01 [0,33; 3,07]	0,00 [-0,04; 0,04]
VIVID	135	4 (3,0)	133	2 (1,5)	1,5 [-2,1; 5,0] 0,418	2,00 [0,36; 11,11]	1,97 [0,37; 10,58]	0,01 [-0,02; 0,05]
a: Ereignis betraf das Studienauge b: Der Unterschied (Aflibercept minus Laserkoagulation) und das assoziierte 95% KI wurde mittels <i>Mantel-Haenszel</i> -Gewichtungsschema berechnet c: Risikodifferenz								

## **Unerwünschte Ereignisse und Verträglichkeit aus den RCT VISTA und VIVID**

Tabelle 4-64 zeigt eine Übersicht über das Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 52. Bei sämtlichen unerwünschten Ereignissen, die in diesem Abschnitt berichtet werden, mit Ausnahme von „UE“, handelt es sich um unerwünschte Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und nicht später als 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation (aktiv oder Schein) beobachtet wurden. Dagegen beinhalten „UE“ zusätzlich alle unerwünschten Ereignisse vor der ersten Applikation des Medikaments.

### UE

Die Mehrzahl der Patienten erlitt im Verlauf beider Studien bis Woche 52 mindestens ein UE. Insgesamt waren die Inzidenzen der UE, der okularen UE im Studienauge sowie der nicht-okularen UE zwischen den Behandlungsgruppen Aflibercept und Laser vergleichbar.

### Okulare UE

Die Inzidenz okulärer UE im Studienauge lag in den Studien VISTA und VIVID insgesamt in der Lasergruppe (66,9% bzw. 61,7%) etwas höher als unter 2Q8 Aflibercept (57,2% bzw. 59,3%). Die Inzidenz medikamentenbedingter UE im Studienauge war in beiden Studien gering (0% bis 5,2%). Im Verlauf der Behandlung aufgetretene okuläre UE im Studienauge, die nach Einschätzung des Prüfarztes auf die Injektionsprozedur zurückzuführen waren, traten in beiden Studien bei mehr als 37% der Patienten auf, wobei der Anteil an Patienten in der 2Q8 Afliberceptgruppe (40,8% bzw. 37%) höher war als in der Lasergruppe (38,3% bzw. 12,3%) (69).

Trotz der vergleichbaren Häufigkeit okulärer UE im Studienauge unterschieden sich die individuellen Ereignisse in der VIVID-Studie zwischen der Aflibercept- und der Lasergruppe. Die häufigsten berichteten okulären UE in der Lasergruppe waren anormale Sehschärfetests (14,3%) und eine reduzierte Sehschärfe (12,8%); dies könnte auf die Progression der diabetischen Augenerkrankung, zurückzuführen sein, worauf auch andere, in dieser Gruppe aufgetretene okuläre UE hinweisen. Im Gegensatz dazu waren die häufigsten okulären UE in der Afliberceptgruppe Bindehautblutungen (22,9%) und ein erhöhter IOD (6,6%); diese sind am ehesten auf die Injektionsprozedur zurückzuführen (70).

### Nicht-okulare UE

Die Inzidenz nicht-okulärer UE war bei beiden Studien in der Lasergruppe etwas höher (85,7% bzw. 72,6%) als unter 2Q8 Aflibercept (78,3% bzw. 60,9%).

Die am häufigsten in beiden Studien berichteten nicht-okulären UE der Lasergruppe waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (42,8% bzw. 26,3%), vaskuläre Erkrankungen (27,9% bzw. 15,8%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (22,1%), des Nervensystems (23,4%), der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes (23,4%).

Als häufigste nicht-okulare UE der Afliberceptgruppe aus beiden Studienarmen konnten Infektionen und parasitäre Erkrankungen (42,8% bzw. 29,6%), vaskuläre Erkrankungen (21,7% bzw. 18,5%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (18,4% bzw. 14,4%) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (17,8) identifiziert werden.

### SUE

Die Inzidenz der im Studienverlauf bis Woche 52 eingetretenen schwerwiegenden UE lag in beiden Studien unter 2Q8 Aflibercept bei 27,6% bzw. 22,2% und 35,1% bzw. 18,0% im

Behandlungsarm mit Laser. Der Anteil von Patienten mit medikamenten- oder injektionsbedingten SUE war in beiden Studien mit 0,7% bis 1,5% in der 2Q8 Afliberceptgruppe gering.

#### Okulare SUE

In den Studien VISTA und VIVID wurden okulare SUE im Studienauge bei 1,3% bzw. 2,2 % der Patienten in der 2Q8 Afliberceptgruppe und 3,9% bzw. 4,5% in der Lasergruppe berichtet. Das am häufigsten in der VIVID-Studie berichtete okulare SUE im Studienauge war die Glaskörperblutung, die bei einem Patienten in der Gruppe 2Q8 Aflibercept (0,7%) und bei drei Patienten (1,9%) in der Lasergruppe auftrat. Für zwei Patienten (1,3%) in der Lasergruppe wurde eine diabetische Retinopathie berichtet. Sämtliche weiteren okularen SUE traten in allen Behandlungsgruppen bei maximal einem Patienten auf.

#### Nicht-okulare SUE

Diese wurden in beiden Studien bei 25,7% bzw. 18,5% der Patienten in der Gruppe 2Q8 und 30,5% bzw. 13,5% der Patienten in der Lasergruppe dokumentiert.

#### UE, die zum Studienabbruch führten

Jeweils drei (2,0% bzw. 2,2%) Patienten der 2Q8 Afliberceptgruppe und vier (2,6%) bzw. acht Patienten (6%) der Lasergruppe brachen die Studie VISTA bzw. VIVID aufgrund eines UE ab. Insgesamt brachen sechs Patienten die Behandlung aufgrund eines nicht-okularen UE ab, davon fünf Patienten der Lasergruppe aus VISTA und VIVID und ein Patient der 2Q8 Afliberceptgruppe aus der VISTA-Studie. Ursachen für den Abbruch waren Myokardinfarkt (zwei Patienten), Enterocolitis, erniedrigter Hämoglobinwert, Nierenversagen sowie ein B-Zell Lymphom.

#### APTC-Ereignisse

Die Anzahl während der Behandlung im ersten Studienjahr aufgetretener Ereignisse gemäß *Anti-Platelet Trialists' Collaboration* (APTC) waren in beiden Studien zwischen den Afliberceptgruppen und der Lasergruppe vergleichbar und traten selten auf.

*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.*

Fragestellung, Ein-/Ausschlusskriterien, untersuchte Patientenkollektive und Studiendesign der Studien VISTA und VIVID sind annähernd identisch. Darüber hinaus sind zwischen den Studien keine bedeutenden Unterschiede in den statistischen Auswertungsmethoden erkennbar. Die Gleichartigkeit der Studien ist insgesamt sowohl aus methodischer als auch aus klinischer Sicht als hoch einzustufen.

Alle eingeschlossenen Studien enthalten einen Verumarm, der exakt dem in Deutschland zugelassenen Therapieregime der Fachinformation entspricht. Da auch die Zielpopulation im hier relevanten Anwendungsgebiet (vgl. Modul 3) vollständig durch die Studienpopulation abgebildet wird und die ethnische Herkunft der Patienten in den vorgelegten Studien keinen nachweisbaren Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatte, ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als hoch einzustufen.

Es wurden Meta-Analysen der Studien VISTA und VIVID auf Basis aggregierter Ergebnisse und auf Basis patientenindividueller Daten (IPD) durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analyse sind in den folgenden Abbildungen dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das  $I^2$  berechnet wurde. Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind in Tabelle 4-65 aufgeführt.

UE

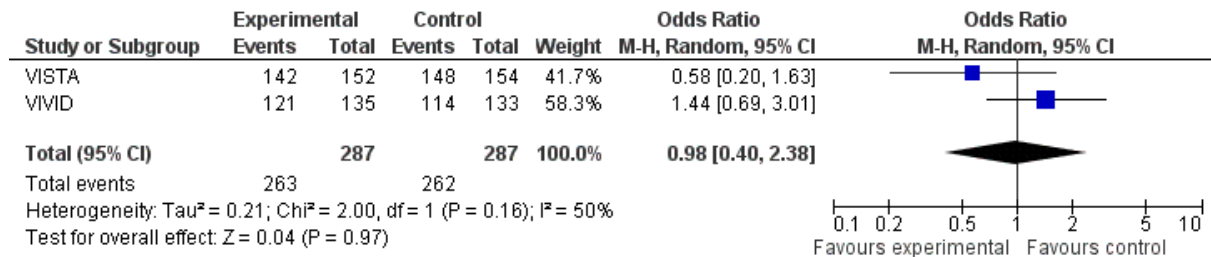


Abbildung 24: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „UE“ aus den RCT VISTA und VIVID

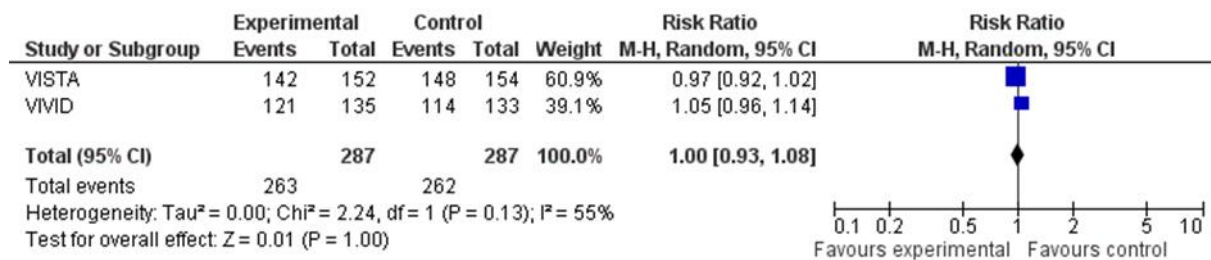


Abbildung 25: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „UE“ aus den RCT VISTA und VIVID

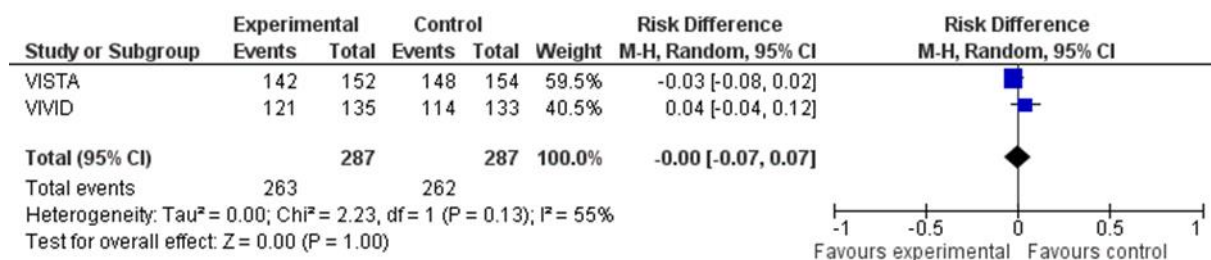


Abbildung 26: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „UE“ aus den RCT VISTA und VIVID

In der aggregierten Meta-Analyse fanden sich für alle drei Effektmaße Hinweise auf Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID. Allerdings fand sich in keinem Vergleich der beiden Behandlungen ein signifikanter Unterschied.



Okulare UE

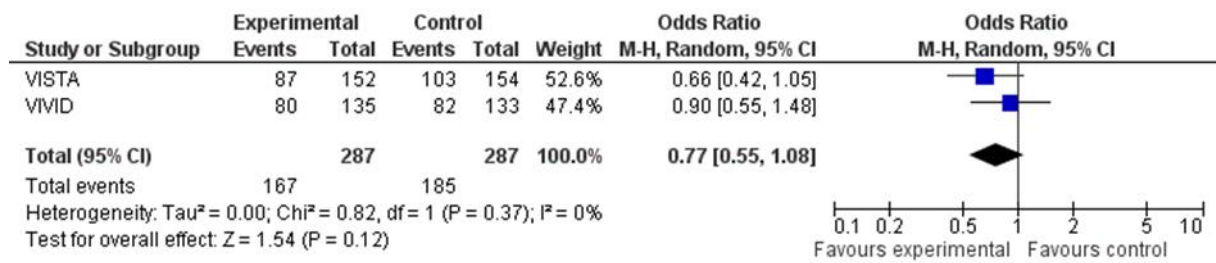


Abbildung 27: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Okulare UE“ aus den RCT VISTA und VIVID

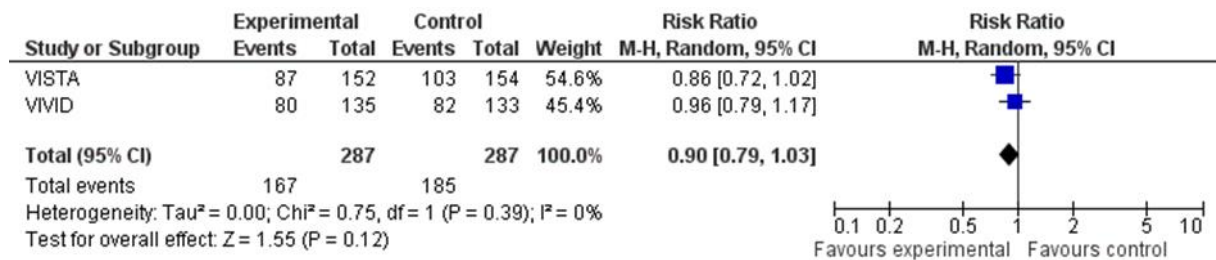


Abbildung 28: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Okulare UE“ aus den RCT VISTA und VIVID

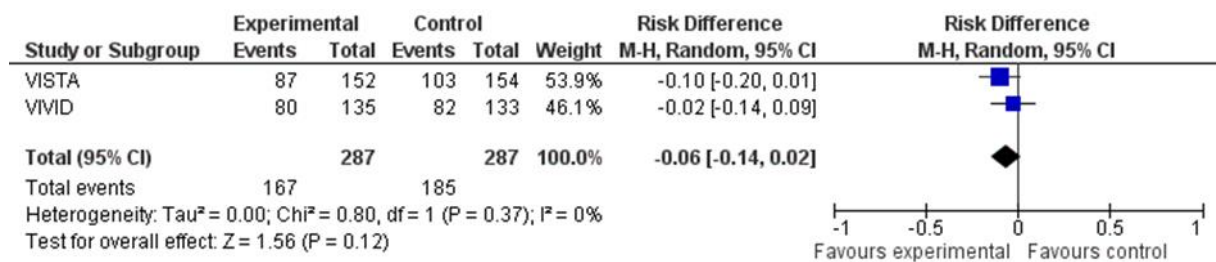


Abbildung 29: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Okulare UE“ aus den RCT VISTA und VIVID

In der aggregierten Meta-Analyse fanden sich für alle drei Effektmaße keine Hinweise auf Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID. In keinem Vergleich fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Nicht-okulare UE

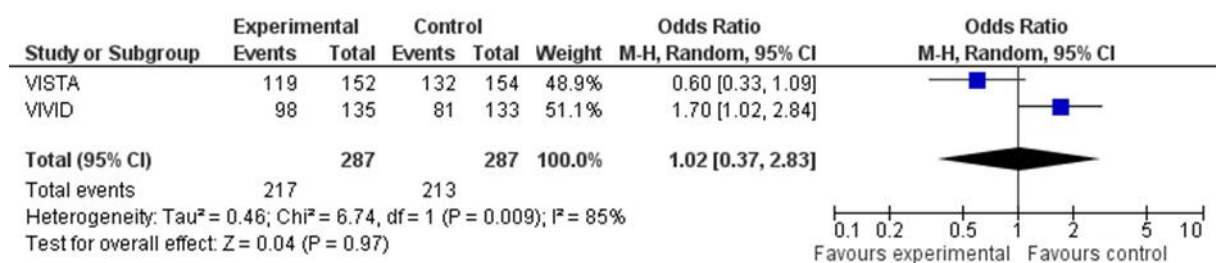


Abbildung 30: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Nicht-okulare UE“ aus den RCT VISTA und VIVID

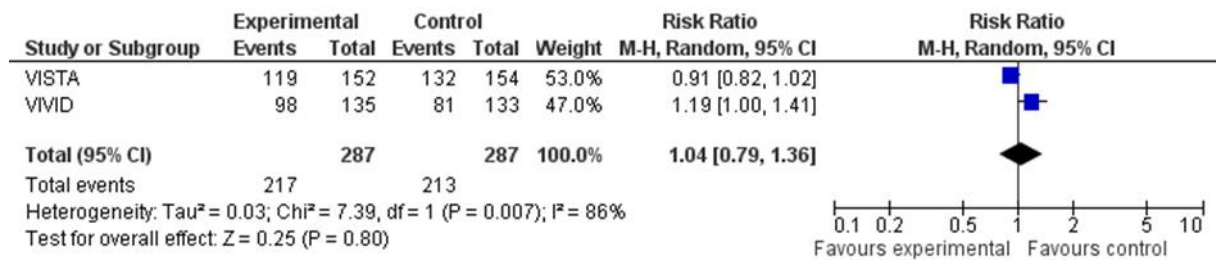


Abbildung 31: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Nicht-okulare UE“ aus den RCT VISTA und VIVID

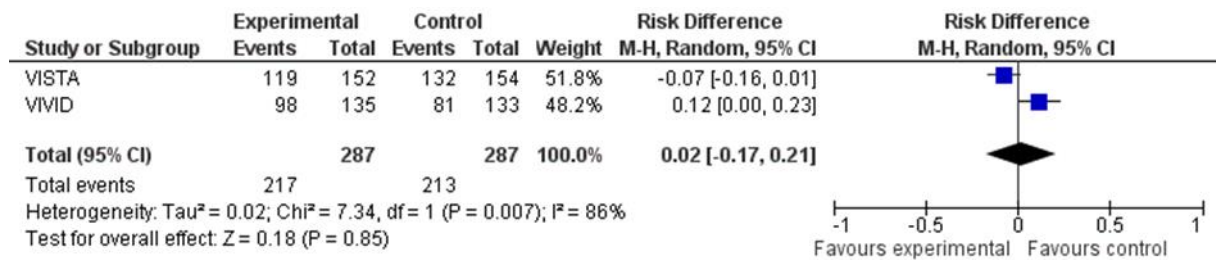


Abbildung 32: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Nicht-okulare UE“ aus den RCT VISTA und VIVID

In der aggregierten Meta-Analyse fanden sich für alle drei Effektmaße Belege für Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID, so dass diese nicht zusammengefaßt werden sollten.

SUE

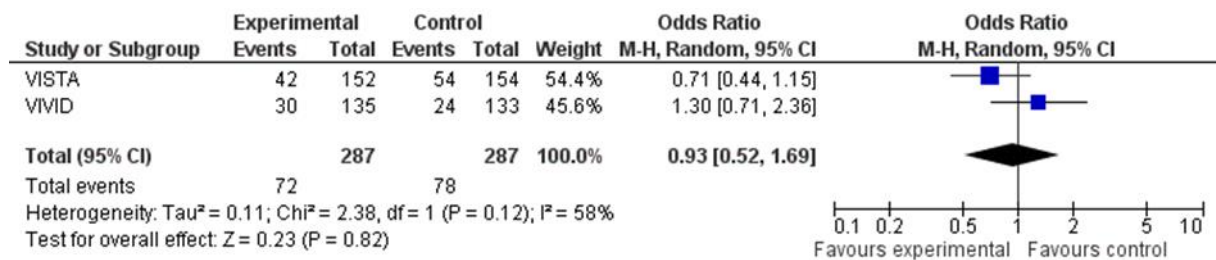


Abbildung 33: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID

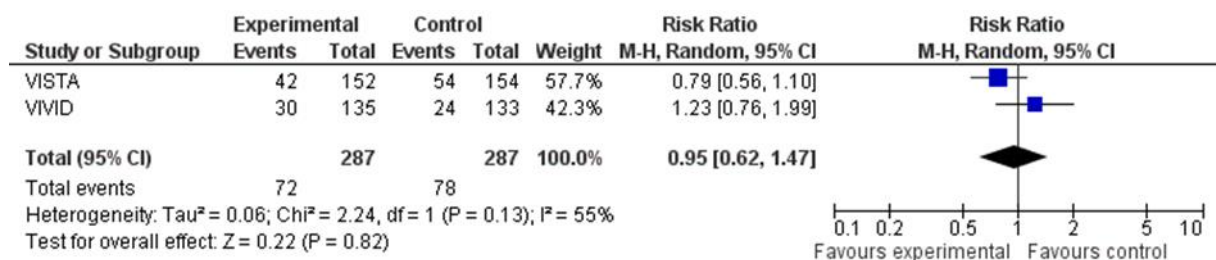


Abbildung 34: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID

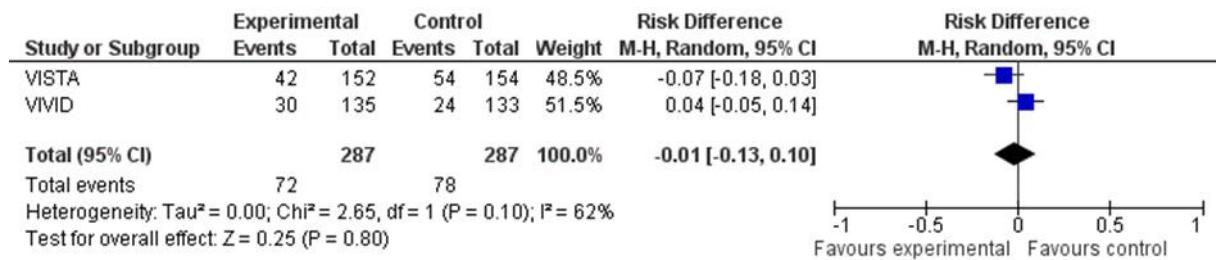


Abbildung 35: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID

In der aggregierten Meta-Analyse fanden sich für alle drei Effektmaße Hinweise auf Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID. Allerdings lag in keinem Vergleich der beiden Behandlungen ein signifikanter Unterschied.

Okulare SUE

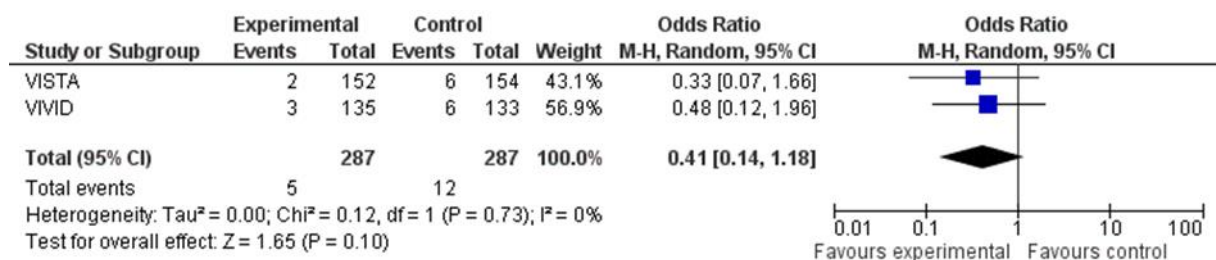


Abbildung 36: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Okulare SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID

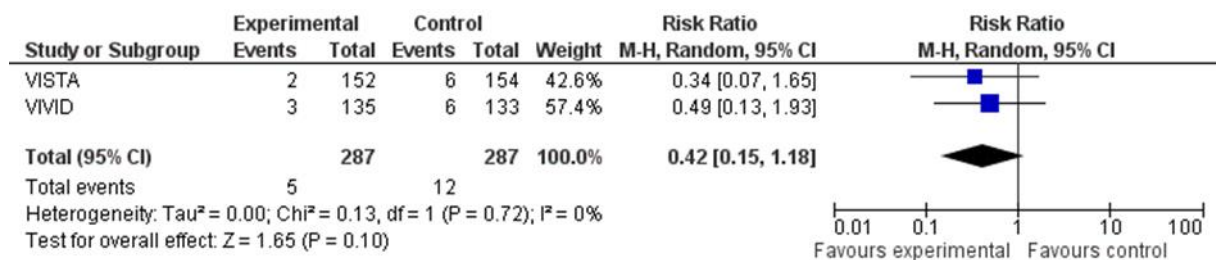


Abbildung 37: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Okulare SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID

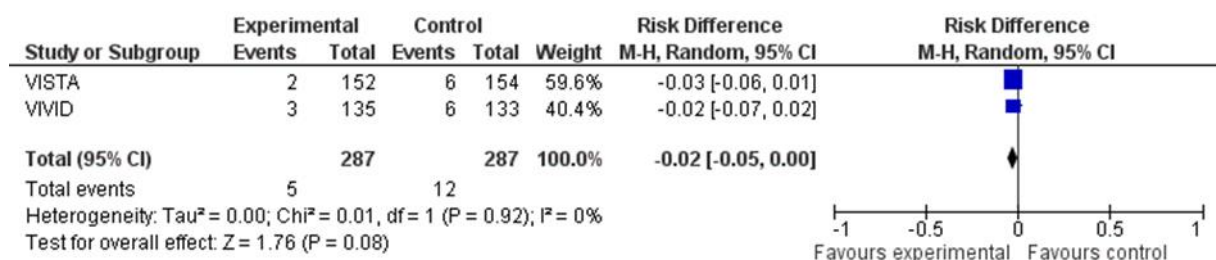


Abbildung 38: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Okulare SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID

In der aggregierten Meta-Analyse fanden sich für alle drei Effektmaße keine Hinweise auf Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID. In keinem Vergleich fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Nicht-okulare SUE

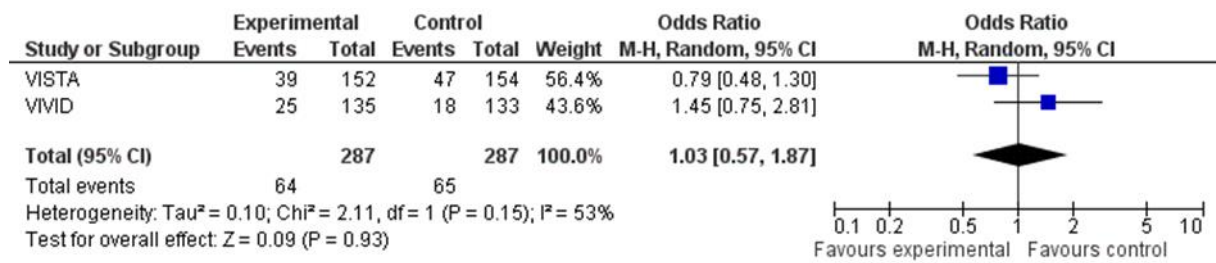


Abbildung 39: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Nicht-okulare SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID

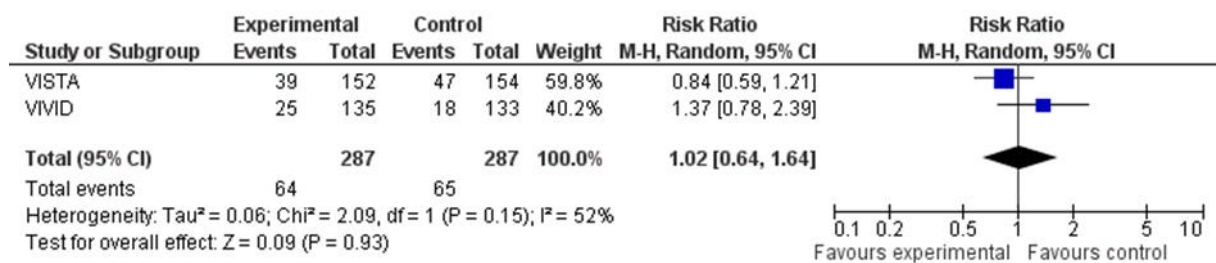


Abbildung 40: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Nicht-okulare SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID

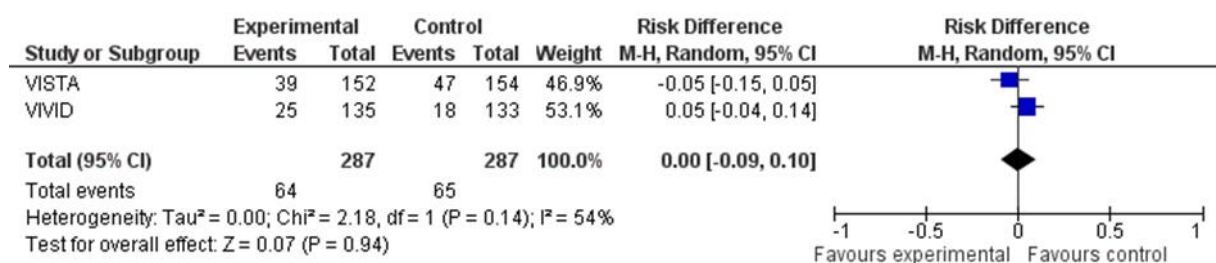


Abbildung 41: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Nicht-okulare SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID

In der aggregierten Meta-Analyse fanden sich für alle drei Effektmaße Hinweise auf Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID. Allerdings lag in keinem Vergleich der beiden Behandlungen ein signifikanter Unterschied.

UE, die zum Studienabbruch führten

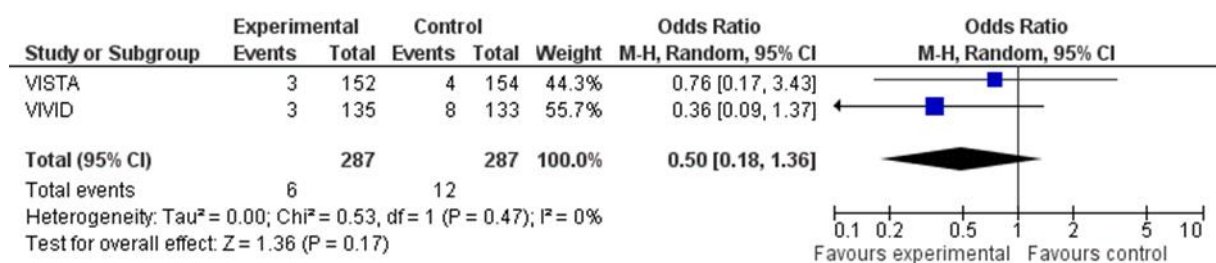


Abbildung 42: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „UE, die zum Studienabbruch führten“ aus den RCT VISTA und VIVID

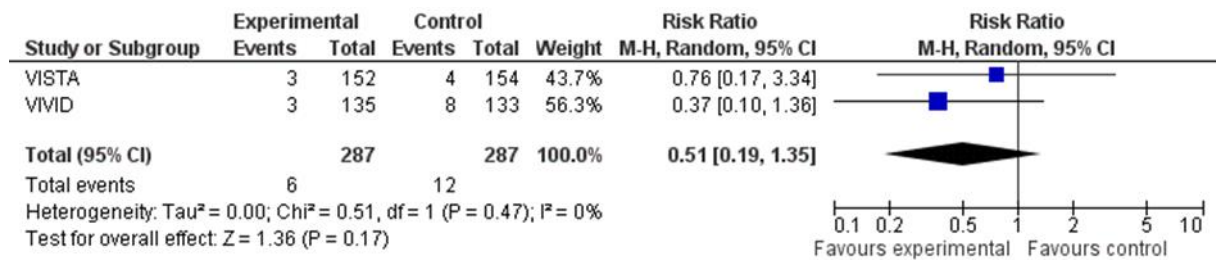


Abbildung 43: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „UE, die zum Studienabbruch führten“ aus den RCT VISTA und VIVID

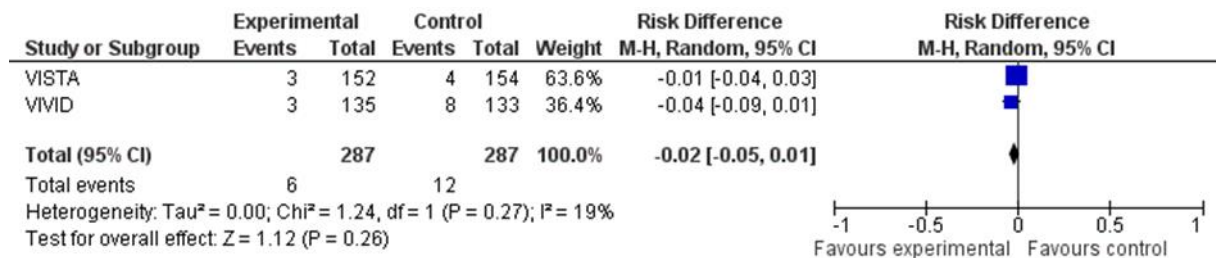


Abbildung 44: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „UE, die zum Studienabbruch führten“ aus den RCT VISTA und VIVID

In der aggregierten Meta-Analyse fanden sich für alle drei Effektmaße keine Hinweise auf Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID. In keinem Vergleich fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß Anti Platelet Trialists‘ Collaboration

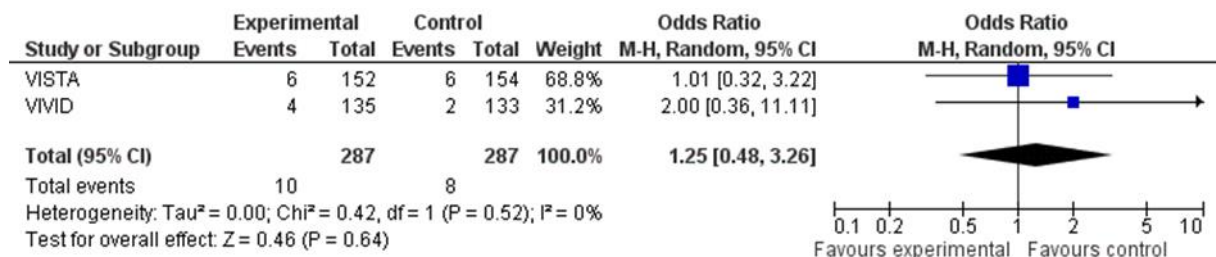


Abbildung 45: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß *Anti Platelet Trialists‘ Collaboration*“ aus den RCT VISTA und VIVID

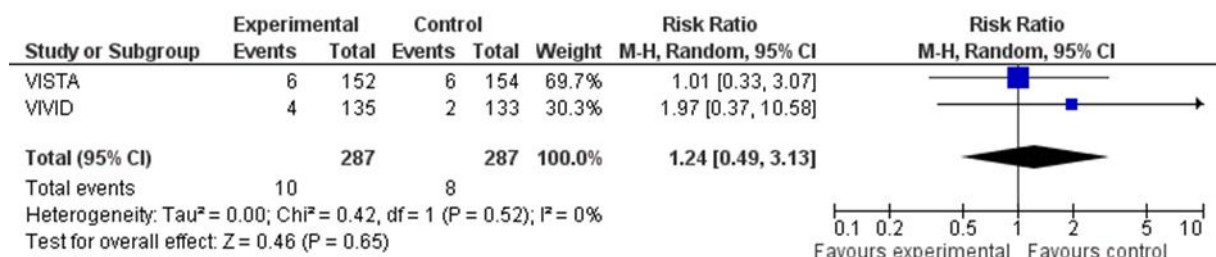


Abbildung 46: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß *Anti Platelet Trialists‘ Collaboration*“ aus den RCT VISTA und VIVID

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

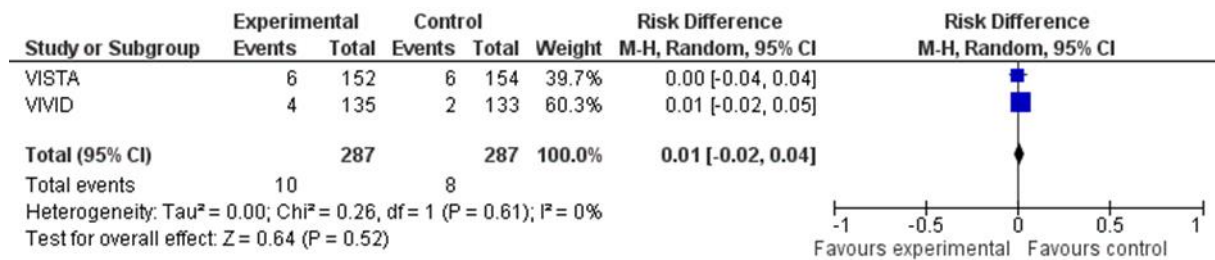


Abbildung 47: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß *Anti Platelet Trialists' Collaboration*“ aus den RCT VISTA und VIVID

In der aggregierten Meta-Analyse fanden sich für alle drei Effektmaße keine Hinweise auf Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID. In keinem Vergleich fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-65: IPD Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ zwischen Studienbeginn und Woche 52 aus den RCT VISTA und VIVID (SAF)

IPD Meta-Analyse VISTA/VIVID (SAF)	2Q8 Aflibercept N=287	Laser N=287	Effektmaße: Aflibercept vs. Laser			
			Adjustierter Unterschied % [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
<b>Patientenzahl mit Ereignis</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>				
UE	263 (91,6)	262 (91,3)	0,4 [-4,1; 4,9] 0,863	1,05 [0,58; 1,88]	1,0 [0,95; 1,06]	-0,004 [-0,05; 0,04]
Okulare UE <sup>a</sup>	167 (58,2)	185 (64,5)	-6,3 [-14,2; 1,7] 0,123	0,77 [0,55; 1,07]	0,90 [0,79; 1,03]	0,06 [-0,02; 0,14]
Nicht-okulare UE	228 (79,4)	221 (77,0)	1,5 [-5,4; 8,4] 0,672	1,08 [0,74; 1,57]	1,02 [0,93; 1,12]	-0,01 [-0,08; 0,06]
SUE	72 (25,1)	78 (27,2)	-2,0 [-9,1; 5,1] 0,579	0,90 [0,62; 1,30]	0,92 [0,70; 1,22]	0,02 [-0,05; 0,09]
Okulare SUE <sup>a</sup>	5 (1,7)	12 (4,2)	-2,4 [-5,2; 0,3] 0,083	0,41 [0,14; 1,17]	0,42 [0,15; 1,17]	0,02 [-0,003; 0,05]
Nicht-okulare SUE	64 (22,3)	65 (22,6)	-0,3 [-7,0; 6,5] 0,939	0,98 [0,66; 1,45]	0,98 [0,73; 1,33]	0,003 [-0,06; 0,07]
UE, die zum Studienabbruch führten	6 (2,1)	12 (4,2)	-2,1 [-5,0; 0,7] 0,147	0,49 [0,18; 1,32]	0,50 [0,19; 1,31]	0,02 [-0,01; 0,05]
APTC-Ereignis	10 (3,5)	8 (2,8)	0,7 [-2,1; 3,6] 0,625	1,26 [0,49; 3,24]	1,25 [0,50; 3,12]	-0,07 [-0,04; 0,02]

a: Ereignis betraf das Studienauge  
b: Der Unterschied (Aflibercept minus Laserkoagulation) und das assoziierte 95% KI wurde mittels *Mantel-Haenszel*-Gewichtungsschema berechnet.

### Zusammenfassung Meta-Analysen:

Die aggregierte Meta-Analyse zeigte für das Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse zu den jeweiligen Endpunkten auf Basis der relevanten Effektschätzer Unterschiede bezüglich der Heterogenität der verschiedenen Endpunkte und den Studien VISTA und VIVID auf. Im Einzelnen konnte ermittelt werden, dass für die Endpunkte „Okulare UE“, „Okulare SUE“, „UE, die zum Studienabbruch führten“ und „Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß Anti Platelet Trialists Collaboration“ keine Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID vorliegt. Demgegenüber wurde für die Endpunkte „UE“, „Nicht-okulare SUE“ und „SUE“ ein Hinweis auf Heterogenität und für den Endpunkt „Nicht-okulare UE“ ein Beleg für Heterogenität berechnet. Bei Belegen auf Heterogenität sollten die Studien nicht zusammengefaßt werden. In den aggregierten Meta-Analysen der übrigen Endpunkte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind in Tabelle 4-91 dargestellt und bestätigten das Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse aus der aggregierten Analyse der Studien VISTA und VIVID zwischen Studienbeginn und Woche 52. Es zeigte sich, dass die Mehrzahl der Patienten (91,6% in der 2Q8 Afliberceptgruppe gegenüber 91,3% in der Lasergruppe) im Studienverlauf bis Woche 52 mindestens ein UE erfuhr. Insgesamt waren die Inzidenzen über alle UE zwischen den Behandlungsgruppen 2Q8 Aflibercept und Laser vergleichbar und entsprachen den Beobachtungen aus dem Vergleich der Einzelstudien.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

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

Bei der Wahl der Trennpunkte zur Kategorisierung der quantitativen Merkmale wurden die für klinische Studien in dieser Indikation sinnvollen und gebräuchlichen Einteilungen vorgenommen.

Die Subgruppen wurden in den Studienprotokollen der RCT VISTA und VIVID *a priori* festgelegt (73), für einzeBayer HealthCare AG, 2013d), für einzelne Endpunkte wurden Subgruppenanalysen *post hoc* durchgeführt.

**Wirksamkeitsanalyse VISTA und VIVID**

Tabelle 4-66: Subgruppen für die Wirksamkeitsanalyse in den RCT VISTA und VIVID (FAS)

	VISTA		VIVID	
	2Q8 Aflibercept N=151	Laser N=154	2Q8 Aflibercept N=135	Laser N=132
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	78 (51,7)	85 (55,2)	88 (65,2)	78 (59,1)
Weiblich	73 (48,3)	69 (44,8)	47 (34,8)	54 (40,9)
<b>Alter nach Kategorie (Jahre)</b>				
<55	26 (17,2)	26 (19,6)	13 (9,6)	15 (11,4)
≥55 bis <65	52 (34,4)	71 (46,1)	53 (39,3)	51 (38,6)
≥65 bis <75	60 (39,7)	45 (29,2)	55 (40,7)	53 (40,2)
≥75	13 (8,6)	12 (7,8)	14 (10,4)	13 (9,8)
<b>Abstammung<sup>a</sup></b>				
Weiß	125 (82,8)	131 (85,1)	106 (78,5)	106 (80,3)
Schwarz/Afroamerikanisch	19 (12,6)	16 (10,4)	1 (0,7)	1 (0,8)
Asiatisch	2 (1,3)	3 (1,9)	27 (20,0)	25 (18,9)
<b>Ethnizität<sup>b</sup></b>				
Nicht Hispanisch oder Latino	125 (82,8)	133 (86,4)	130 (96,3)	128 (97,0)
Hispanisch oder Latino	26 (17,2)	21 (13,6)	5 (3,7)	1 (0,8)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) nach Kategorie</b>				
≤8%	94 (62,3)	108 (70,1)	91 (67,4)	89 (67,4)
>8%	57 (37,7)	45 (29,2)	44 (32,6)	42 (31,8)
Nicht bestimmt	-	-	0	1 (0,8)
<b>BCVA (Buchstaben)</b>				
<40 (20/160)	12 (7,9)	13 (8,4)	12 (8,9)	9 (6,8)
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	23 (15,2)	26 (16,9)	28 (20,7)	20 (15,2)
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	61 (40,4)	51 (33,1)	41 (30,4)	43 (32,6)
≥65 (≥20/50)	55 (36,4)	64 (41,6)	54 (40,0)	60 (45,5)
<b>Geografische Region</b>				
Japan	-	-	25 (18,5)	25 (18,9)
Nicht japanisch	-	-	110 (81,5)	107 (81,1)
<p>a: In der VISTA-Studie wurde neben den drei hier aufgeführten Kategorien zur Abstammung noch weitere Kategorien (z. B. „Amerikanischer Indianer“, oder „Ureinwohner Alaskas“) erhoben, die als „Andere“ berichtet wurden. Diese werden jedoch im vorliegenden Dossier nicht weiter berücksichtigt, da es sich insgesamt um sehr kleine Gruppen handelt, und sie in der VIVID-Studie nicht erhoben wurden und ein Vergleich nicht möglich ist.</p> <p>b: In der VIVID-Studie wurde neben den zwei hier aufgeführten Kategorien zur Ethnizität auch die Kategorie „Nicht berichtet“ beschrieben. Diese Kategorie wird jedoch im vorliegenden Dossier nicht weiter berücksichtigt, da diese in der VISTA-Studie nicht beschrieben wurde und somit ein Vergleich nicht möglich ist.</p>				

Die Anteile an Patienten für jede Subgruppe der VISTA- und VIVID-Studie sind in Tabelle 4-66 aufgeführt. Insgesamt waren die Subgruppen relativ gleichmäßig auf die einzelnen Behandlungsarme verteilt. Jedoch zeigten die folgenden Subgruppen eine Ungleichheit



bezüglich der Anteile an Patienten: Die Lasergruppe hatte einen geringeren Anteil an Patienten der Subgruppe Alter  $\geq 65$  bis  $< 75$  verglichen mit 2Q8 Aflibercept (29,2% versus 39,7%) und einen geringeren Anteil an Patienten mit  $HbA_{1c} > 8\%$  im Vergleich zu 2Q8 Aflibercept (29,2% versus 37,7%); die Lasergruppe hatte einen geringeren Anteil an Patienten mit einer BCVA von  $\geq 55$  bis  $< 65$  Buchstaben im Vergleich zu 2Q8 Aflibercept (33,1% vs. 40,4%).

Eine Reihe von Subgruppenanalysen wurden für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte anhand des FAS durchgeführt (27-35, 74). Größtenteils waren die Anteile an Patienten der verschiedenen Subgruppen gleichmäßig auf die Behandlungsgruppen verteilt. Es sollte berücksichtigt werden, dass einige Subgruppen geringe Patientenzahlen aufwiesen. Folgende Wirksamkeitssubgruppen enthielten weniger als 20% der Patienten: Alter  $< 55$  Jahre sowie Alter  $\geq 75$  Jahre, Region (Japan), Abstammung (asiatisch sowie schwarz/ afroamerikanisch), BCVA  $\geq 40$  bis  $< 55$  Buchstaben sowie BCVA  $< 40$  Buchstaben und Ethnizität (Hispanisch oder Latino). Die Interpretationen der Subgruppen sollte besonders bei den kleinen Subgruppen mit Vorsicht betrachtet werden.

### Sicherheitsanalyse VISTA und VIVID

Tabelle 4-67: Subgruppen für die Sicherheitsanalyse in den RCT VISTA und VIVID (SAF)

	VISTA		VIVID	
	2Q8 Aflibercept N=152	Laser N=154	2Q8 Aflibercept N=135	Laser N=133
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	79 (52,0)	85 (55,2)	47 (34,8)	54 (40,6)
Weiblich	73 (48,0)	69 (44,8)	88 (65,2)	79 (59,4)
<b>Alter nach Kategorie (Jahre)</b>				
$< 55$	26 (17,1)	26 (16,9)	13 (9,6)	15 (11,3)
$\geq 55$ bis $< 65$	53 (34,9)	71 (46,1)	53 (39,3)	52 (39,1)
$\geq 65$ bis $< 75$	60 (39,5)	45 (29,2)	55 (40,7)	53 (39,8)
$\geq 75$	13 (8,6)	12 (7,8)	14 (10,4)	13 (9,8)
<b>Abstammung<sup>a</sup></b>				
Weiß	126 (82,9)	131 (85,1)	106 (78,5)	107 (80,5)
Schwarz/Afroamerikanisch	19 (12,5)	16 (10,4)	1 (0,7)	1 (0,8)
Asiatisch	2 (1,3)	3 (1,9)	27 (20,0)	25 (18,8)
<b>Ethnizität<sup>b</sup></b>				
Nicht Hispanisch oder Latino	126 (82,9)	133 (86,4)	130 (96,3)	129 (97,0)
Hispanisch oder Latino	26 (17,1)	21 (13,6)	5 (3,7)	1 (0,8)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) nach Kategorie</b>				
$\leq 8\%$	95 (62,5)	108 (70,1)	91 (67,4)	89 (66,9)
$> 8\%$	57 (37,5)	45 (29,2)	44 (32,6)	43 (32,3)
Nicht bestimmt	0	1	0	1 (0,8)
<b>Geografische Region</b>				
Japan	NA	NA	25 (18,5)	25 (18,8)
Nicht japanisch	NA	NA	110 (81,5)	108 (81,2)
<b>Bluthochdruck in der Anamnese</b>				

	VISTA		VIVID	
	2Q8 Aflibercept N=152	Laser N=154	2Q8 Aflibercept N=135	Laser N=133
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ja	130 (85,5)	131 (85,1)	105 (77,8)	96 (72,2)
Nein	22 (14,5)	23 (14,9)	30 (22,2)	37 (27,8)
<b>Ischämische Herzkrankheit in der Anamnese (z. B. Myokardinfarkt)</b>				
Ja	40 (26,3)	42 (27,3)	23 (17,0)	24 (18,0)
Nein	112 (73,7)	112 (72,7)	112 (83,0)	109 (82,0)
<b>Zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese (z. B. zerebrovaskuläres Ereignis/Schlaganfall)</b>				
Ja	17 (11,2)	16 (10,4)	15 (11,1)	14 (10,5)
Nein	135 (88,8)	138 (89,6)	120 (88,9)	119 (89,5)
<b>Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>				
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	94 (61,8)	93 (60,4)	68 (50,4)	73 (54,9)
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	34 (22,4)	45 (29,2)	48 (35,6)	47 (35,3)
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	16 (10,5)	11 (7,1)	14 (10,4)	13 (9,8)
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	5 (3,3)	4 (2,6)	2 (1,5)	0
Fehlend	3 (2,0)	1 (0,6)	3 (2,2)	0
<b>Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>				
Ja	7 (4,6)	4 (2,6)	7 (5,2)	7 (5,3)
Nein	145 (95,4)	150 (97,4)	128 (94,8)	126 (94,7)
<p>a: In der VISTA-Studie wurde neben den drei hier aufgeführten Kategorien zur Abstammung noch weitere Kategorien (z. B. „Amerikanischer Indianer“, oder „Ureinwohner Alaskas“) erhoben, die als „Andere“ berichtet wurden. Diese werden jedoch im vorliegenden Dossier nicht weiter berücksichtigt, da es sich insgesamt um sehr kleine Gruppen handelt, und sie in der VIVID-Studie nicht erhoben wurden und ein Vergleich nicht möglich ist.</p> <p>b: In der VIVID-Studie wurde neben den zwei hier aufgeführten Kategorien zur Ethnizität auch die Kategorie „Nicht berichtet“ beschrieben. Diese Kategorie wird jedoch im vorliegenden Dossier nicht weiter berücksichtigt, da diese in der VISTA-Studie nicht beschrieben wurde und somit ein Vergleich nicht möglich ist.</p>				

#### 4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität

Die Inzidenz von Todesfällen war insgesamt niedrig (N<20). Auf Subgruppenanalysen wurde daher verzichtet.

**4.3.1.3.2.2 Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert - RCT**

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach Geschlecht</b>										
VISTA										
Männlich	78	59,9 (10,8)	70,8 (13,7)	10,8 (1,2)	85	60,3 (11,4)	61,8 (16,3)	1,5 (1,1)	9,4 [6,2; 12,5]; <0,0001	0,2866
Weiblich	73	58,8 (11,0)	69,5 (11,3)	10,6 (1,3)	69	59,0 (10,5)	57,7 (16,5)	-1,3 (1,3)	11,9 [8,3; 15,5]; <0,0001	
VIVID										
Männlich	88	58,4 (10,9)	69,4 (11,9)	11,0 (1,0)	78	62,0 (10,5)	64,5 (13,8)	2,9 (1,1)	7,8 [4,8; 10,7]; <0,0001	0,1845
Weiblich	47	59,7 (11,9)	69,8 (11,9)	10,1 (1,5)	54	59,2 (10,6)	58,4 (14,3)	-0,9 (1,4)	11,0 [7,0; 15,0]; <0,0001	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach Alter</b>										
VISTA										
<55	26	59,3 (10,1)	71,0 (14,6)	11,7 (2,1)	26	59,4 (12,0)	61,9 (19,8)	2,5 (2,1)	9,2 [3,2; 15,2]; 0,0035	0,7416
≥55 bis <65	52	60,7 (10,2)	71,9 (12,2)	11,2 (1,7)	71	60,9 (10,8)	60,0 (16,5)	-0,9 (1,4)	12,04 [7,6; 16,4]; <0,0001	
≥65 bis <75	60	59,2 (11,8)	70,0 (12,1)	10,8 (1,1)	45	59,1 (10,4)	60,5 (14,2)	1,4 (1,3)	9,4 [6,0; 12,7]; <0,0001	
≥75	13	55,7 (10,9)	62,5 (10,2)	6,8 (2,4)	12	55,7 (11,7)	53,4 (16,8)	-2,3 (2,5)	9,1 [1,8; 16,4]; 0,017	
VIVID										
<55	13	59,9 (12,9)	71,7 (10,9)	11,3 (3,5)	15	62,8 (9,1)	63,3 (17,0)	0,9 (3,3)	10,5 [0,6; 20,3]; 0,0386	0,8106

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
≥55 bis <65	53	59,8 (10,5)	72,3 (11,6)	12,4 (1,3)	51	60,8 (9,4)	63,8 (12,1)	3,1 (1,3)	9,3 [5,7; 12,8]; <0,0001	
≥65 bis <75	55	57,7 (11,6)	66,8 (12,8)	8,8 (1,4)	53	61,1 (11,4)	61,5 (15,2)	0,7 (1,4)	8,1 [4,2; 12,0]; 0,0001	
≥75	14	58,4 (11,7)	67,6 (6,8)	9,3 (1,8)	13	57,8 (13,7)	55,8 (15,0)	-2,1 (1,9)	11,4 [6,0; 16,8]; 0,0002	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach Abstammung</b>										
VISTA										
Weiß	125	59,6 (10,9)	70,4 (12,8)	10,8 (1,0)	131	60,0 (11,2)	59,6 (16,7)	-0,2 (1,0)	11,1 [8,4 13,8]; <0,0001	0,1506
Schwarz oder Afroamerikanisch	19	59,5 (11,9)	68,8 (11,8)	9,3 (1,5)	16	59,9 (8,5)	65,0 (9,8)	5,1 (1,7)	4,2 [-0,4; 8,8]; 0,0706	
Asiatisch	2	58,0 (7,1)	63,0 (7,0)	-0,6 (1,1)	3	49,7 (12,7)	37,3 (26,3)	-8,6 (0,9)	8,0 [1,4; 14,5]; 0,0344	
VIVID										
Weiß	106	59,4 (11,2)	69,9 (12,0)	10,3 (1,0)	106	61,4 (10,0)	62,9 (14,3)	1,7 (1,0)	8,6 [6,0; 11,3]; <0,0001	0,0174
Schwarz oder Afroamerikanisch	1	59,0 (-)	78 (-)	-	1	76 (-)	44 (-)	-	-	
Asiatisch	28	56,5 (11,6)	67,6 (11,3)	10,9 (1,7)	25	57,8 (12,5)	58,9 (14,1)	1,2 (1,8)	9,7 [4,7; 14,6]; 0,0003	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach Ethnizität</b>										
VISTA										
Nicht Hispanisch oder Latino	125	59,2 (11,3)	70,2 (12,2)	10,9 (7,6)	133	59,8 (11,2)	59,8 (16,5)	0,0 (1,0)	10,9 [8,3; 13,5]; <0,0001	0,4157
Hispanisch oder Latino	26	60,2 (9,0)	70,0 (14,4)	9,7 (2,0)	21	59,6 (9,2)	61,3 (16,2)	1,8 (2,2)	8,0 [2,0; 13,9]; 0,0096	
VIVID										
Nicht Hispanisch	132	58,7 (11,3)	69,5 (11,9)	10,5 (0,9)	128	61,1 (10,5)	62,5 (14,0)	1,7 (0,9)	8,9	0,0955

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
oder Latino									[6,5; 11,3]; <0,0001	
Hispanisch oder Latino	5	62,6 (5,4)	69,8 (8,4)	7,2 (4,6)	1	34,0	18,0	-16,0	20,0 [-2,0; 42,6]; 0,069	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>										
VISTA										
≤8%	94	59,5 (10,9)	70,1 (12,8)	10,6 (1,1)	108	59,6 (10,8)	60,5 (16,2)	0,9 (1,0)	9,6 [6,7; 12,6]; <0,0001	0,2925
>8%	57	59,2 (10,9)	70,3 (12,3)	11,0 (1,5)	45	60,3 (11,4)	58,9 (17,2)	-1,3 (1,6)	12,3 [8,0; 16,7]; <0,0001	
VIVID										
≤8%	91	58,6 (10,7)	69,9 (11,2)	11,0 (1,0)	89	61,5 (10,3)	62,8 (13,6)	1,6 (1,0)	9,4 [6,6; 12,2]; <0,0001	0,6576
>8%	44	59,3 (12,4)	68,6 (13,2)	9,3 (1,6)	42	59,5 (11,4)	60,5 (15,9)	1,0 (1,6)	8,3 [3,8; 12,9]; 0,0005	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach BCVA</b>										
VISTA										
<40 (20/160)	12	32,7 (4,8)	47,2 (11,1)	15,0 (4,07)	13	34,3 (4,0)	29,6 (18,4)	-5,16 (3,91)	20,2 [8,4; 32,0]; 0,0018	0,0349
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	23	48,4 (4,7)	57,8 (7,7)	9,4 (2,2)	26	49,2 (4,4)	54,3 (13,3)	5,2 (2,1)	4,1 [-1,9; 10,2]; 0,1773	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	61	60,3 (2,6)	72,1 (7,7)	11,7 (1,3)	51	60,0 (2,9)	61,6 (12,6)	1,6 (1,4)	10,2 [6,4; 13,9]; <0,0001	
≥65 (≥20/50)	55	68,8 (2,6)	78,2 (8,5)	9,4 (1,4)	64	69,0 (2,6)	67,2 (11,7)	-1,8 (1,3)	11,2 [7,5; 14,9]; <0,0001	
VIVID										
<40 (20/160)	12	34,2 (4,5)	54,8 (10,6)	20,6 (3,1)	9	34,2 (3,7)	37,0 (10,7)	2,8 (3,6)	17,8 [7,8; 27,7]; 0,0014	0,1527
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	28	49,3 (3,9)	59,5 (12,1)	10,1 (2,3)	20	49,5 (4,3)	49,4 (12,1)	0,0 (2,7)	10,1 [2,9; 17,3]; 0,0067	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	41	59,1 (2,7)	70,7 (9,1)	11,4 (1,4)	43	59,6 (3,0)	62,0 (9,3)	2,6 (1,4)	8,9 [4,9; 12,9]; <0,0001	
≥65 (≥20/50)	54	69,0 (3,1)	77,1 (5,8)	8,0 (1,2)	60	69,5 (2,5)	70,0 (10,7)	0,6 (1,1)	7,4 [4,1; 10,6]; <0,0001	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach geografischer Region</b>										
VIVID										
Japanisch	25	58,1 (10,7)	67,6 (11,9)	9,5 (1,7)	25	57,8 (12,5)	58,9 (14,1)	1,1 (1,7)	8,4 [3,6; 13,2]; 0,0009	0,8038
Nicht japanisch	110	59,0 (11,4)	70,0 (11,9)	10,7 (1,0)	107	61,5 (10,1)	62,8 (14,3)	1,5 (1,0)	9,2 [6,5; 11,9]; <0,0001	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	129	59,1 (11,3)	69,8 (12,5)	10,6 (0,9)	131	59,9 (10,5)	60,7 (15,0)	0,8 (0,9)	9,8 [7,2; 12,3]; 0	0,2107
Nein	22	61,3 (7,8)	72,5 (12,8)	10,68 (2,3)	23	59,0 (13,3)	56,2 (23,1)	-2,3 (2,2)	13,0 [6,6; 19,4]; 0,0002	
VIVID										
Ja	105	59,7 (10,9)	70,4 (11,2)	10,5 (0,9)	95	61,2 (10,2)	61,5 (14,3)	0,4 (1,0)	10,1 [7,4; 12,8]; 0	0,1886
Nein	30	55,7 (11,9)	66,5 (13,7)	10,3 (1,9)	37	59,8 (11,8)	63,4 (14,3)	3,9 (1,7)	6,5 [1,3; 11,6]; 0,0143	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	40	58,7 (12)	69,6 (13,5)	10,9 (1,6)	42	59,7 (10,3)	57,8 (14,7)	-1,9 (1,5)	12,8 [8,4; 17,1]; 0	0,2486
Nein	111	59,7 (10,5)	70,3 (12,3)	10,7 (1,0)	112	59,7 (11,2)	60,8 (17,0)	1,1 (1,0)	9,6 [6,7; 12,5]; 0	
VIVID										
Ja	23	55,2 (9,8)	64,5 (11,7)	8,5 (2,0)	24	62,3 (8,9)	60,3 (11,9)	-1,3 (2,0)	9,7 [3,9; 15,6]; 0,0017	0,7558
Nein	112	59,6 (11,4)	70,5 (11,7)	10,9 (0,9)	108	60,5 (11,0)	62,4 (14,8)	2 (1,0)	8,9 [6,3; 11,5]; 0	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>										
VISTA										

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
Ja	16	58,7 (13,9)	68,4 (15,8)	9,6 (2,0)	16	56,6 (13,7)	56,2 (20,1)	-0,18 (2,0)	9,7 [4,1; 15,4]; 0,0015	0,9555
Nein	135	59,5 (10,5)	70,4 (12,1)	10,8 (0,9)	138	60,1 (10,6)	60,4 (16)	0,4 (0,9)	10,5 [7,9; 13,1]; 0	
VIVID										
Ja	15	59,3 (11,7)	70,5 (11,7)	11,2 (2,8)	14	61,5 (10,3)	64,6 (17,3)	3,2 (2,9)	7,9 [-0,3; 16,2]; 0,0595	0,6860
Nein	120	58,8 (11,2)	69,4 (11,9)	10,4 (0,9)	118	60,8 (10,7)	61,7 (14,0)	1,2 (0,9)	9,2 [6,7; 11,7]; 0	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	93	60,8 (10,9)	72,5 (11,9)	11,8 (1,0)	93	61,6 (10,9)	61,4(16,5)	-0,2 (1,0)	12,0 [9,2; 14,7]; 0	0,2621
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	34	61,1 (7,4)	70,6 (10,5)	9,9 (1,7)	45	57,5 (10,4)	60,4 (13,6)	2,6 (1,5)	7,3 [2,7; 11,8]; 0,0023	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	16	51,2 (13,0)	58,6 (15,0)	7,1 (4,3)	11	53,19 (10,7)	48,3 (23,2)	-4,5 (5,2)	11,6 [-2,3; 25,5]; 0,0984	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	5	48,4 (10,4)	60 (5,3)	7,5 (6,4)	4	62,8 (12,0)	55,8 (18,1)	-1,9 (7,3)	9,5 [-16,5; 35,4]; 0,4078	
VIVID										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	68	59,1 (11,8)	70,9 (12,6)	11,4 (1,2)	72	62,3 (9,6)	65,2 (13,2)	3,3 (1,2)	8,1 [4,6; 11,5]; 0	0,7197
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	48	57,8 (10,6)	66,3 (11,2)	8,3 (1,4)	47	60,6 (10,8)	59,0 (14,6)	-1,4 (1,4)	9,6 [5,7; 13,6]; 0	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	14	58,2 (12,1)	70,2 (8,9)	12,4 (2,0)	13	53,5 (13,0)	55,3 (15,4)	1,4 (2,0)	11,0 [5,2; 16,9]; 0,0007	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	2	67,5 (3,5)	74,5 (3,5)	7 (0)	-	-	-	-	-	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	7	63,9 (5,0)	75,6 (8,4)	12 (3,3)	4	67,8 (3,0)	70,5 (11,6)	2,3 (4,5)	9,7 [-3,8; 23,2]; 0,1349	0,7880
Nein	144	59,2 (11,1)	69,9 (12,7)	10,7 (0,9)	150	59,5 (11,0)	59,7 (16,5)	0,2 (0,9)	10,5 [8,0; 13,0]; <0,0001	
VIVID										
Ja	7	65,9 (5,7)	74,6 (6,7)	9,4 (3,3)	7	62,3 (6,5)	68,1 (10,8)	5,1 (3,3)	4,3 [-6,2; 14,8]; 0,3885	0,2804
Nein	128	58,5 (11,3)	69,2 (12,0)	10,6 (0,9)	125	60,7 (10,8)	61,7 (14,4)	1, (0,9)	9,4 [6,9; 11,9]; <0,0001	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Das KI und der p-Wert basiert auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren</p> <p>c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.</p>										



**4.3.1.3.2.3 Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert - RCT****VISTA und VIVID**

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach Geschlecht</b>										
VISTA										
Männlich	78	59,9 (10,8)	69,7 (12,3)	9,7 (0,9)	85	60,3 (11,4)	62,1 (14,4)	1,7 (0,9)	8,0 [5,5; 10,5]; <0,0001	0,8173
Weiblich	73	58,8 (11,0)	68,2 (11,0)	9,4 (1,0)	69	59,0 (10,5)	60,0 (14,6)	1,0 (1,0)	8,4 [5,5; 11,3]; <0,0001	
VIVID										
Männlich	88	58,4 (10,9)	67,5 (10,7)	9,0 (0,8)	78	61,9 (10,5)	64,5 (12,7)	2,8 (0,8)	6,2 [4,0; 8,4]; <0,0001	0,2374
Weiblich	47	59,7 (11,9)	67,9 (11,2)	8,3 (1,2)	54	59,2 (10,6)	59,1 (13,2)	-0,2 (1,1)	8,4 [5,2; 11,6]; <0,0001	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach Alter</b>										
VISTA										
<55	26	59,3 (10,1)	69,5 (13,6)	10,23 (1,7)	26	59,4 (12,0)	62,9 (16,1)	3,5 (1,7)	6,8 [2,0; 11,5]; 0,0065	0,8981
≥55 bis <65	52	60,7 (10,2)	70,0 (11,1)	9,3 (1,4)	71	60,9 (10,8)	61,5 (14,6)	0,5 (1,2)	8,8 [5,2; 12,3]; <0,0001	
≥65 bis <75	60	59,2 (11,8)	69,1 (11,5)	10,0 (0,9)	45	59,1 (10,4)	61,2 (13,0)	2, (1,0)	8,0 [5,3; 10,6]; <0,0001	
≥75	13	55,7 (10,9)	62,6 (9,7)	6,9 (1,8)	12	55,7 (11,7)	55,2 (16,5)	-0,5 (1,9)	7,5 [2,0; 12,9]; 0,0093	
VIVID										

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
<55	13	59,9 (12,9)	70,0 (9,7)	9,6 (2,7)	15	62,8 (9,1)	64,1 (14,5)	1,7 (2,5)	8,0 [0,2; 15,7]; 0,044	0,8998
≥55 bis <65	53	59,8 (10,5)	70,0 (10,4)	10,1 (0,9)	51	60,8 (9,4)	63,3 (10,7)	2,6 (0,9)	7,5 [4,9; 10,1]; <0,0001	
≥65 bis <75	55	57,7 (11,6)	65,3 (11,8)	7,4 (1,1)	53	61,1 (11,4)	61,8 (14,5)	0,9 (1,1)	6,5 [3,4; 9,7]; 0,0001	
≥75	14	58,4 (11,7)	66,1 (7,8)	7,8 (1,7)	13	57,8 (13,7)	57,9 (15,0)	0,1 (1,7)	7,7 [2,9;12,7]; 0,0033	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach Abstammung</b>										
VISTA										
Weiß	125	59,6 (10,9)	69,4 (11,8)	9,8 (0,8)	131	59,9 (11,2)	60,8 (14,6)	0,9 (0,8)	8,8 [6,7; 11]; <0,0001	0,0256
Schwarz oder Afroamerikanisch	19	59,5 (11,9)	67,5 (11,2)	7,9 (1,1)	16	59,9 (8,4)	66,5 (9,7)	6,6 (1,2)	1,3 [-1,9; 4,6]; 0,411	
Asiatisch	2	58,0 (7,1)	62,7 (8,9)	2,2 (1,9)	3	49,7 (12,7)	38,6 (19,5)	-9,39 (1,52)	12,0 [0,6; 22,6]; 0,0453	
VIVID										
Weiß	106	59,4 (11,2)	68,3 (11,1)	8,7 (0,7)	106	61,4 (10,0)	63,2 (13,1)	1,9 (0,7)	6,8 [4,7; 8,9]; <0,0001	0,0132
Schwarz oder Afroamerikanisch	1	59,0 (-)	73,4 (-)	-	1	76,0 (-)	50,2 (-)	-	-	
Asiatisch	28	56,5 (11,6)	65,3 (9,8)	8,6 (1,2)	25	57,8 (12,5)	58,7 (13,2)	1,0 (1,3)	7,6 [4,0; 11,2]; 0,0001	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach Ethnizität</b>										
VISTA										
Nicht Hispanisch oder Latino	125	59,3 (11,3)	68,9 (11,8)	9,6 (0,8)	133	59,8 (11,2)	60,9 (15,0)	1,1 (0,8)	8,5 [6,4; 10,7]; <0,0001	0,3146

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>	
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>		
Hispanisch oder Latino	26	60,2 (9,0)	69,1 (11,2)	9,0 (1,3)	21	59,6 (9,2)	62,8 (11,0)	3,2 (1,4)	5,8 [2,0; 9,6]; 0,0039	0,1989	
VIVID											
Nicht Hispanisch oder Latino	132	58,7 (11,3)	67,7 (10,9)	8,8 (0,7)	128	61,1 (10,5)	62,6 (12,9)	1,7 (0,7)	7,1 [5,3; 9,0]; <0,0001		
Hispanisch oder Latino	3	64,0 (7,0)	67,3 (10,2)	-0,1 (1,22)	1	34,0 (-)	23,3 (-)	-0,5 (3,2)	0,5 [-52,2; 53,2]; 0,9297		
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>											
VISTA											
≤8%	94	59,5 (10,9)	69,2 (11,5)	9,6 (0,8)	108	59,6 (10,8)	61,4 (14,4)	1,8 (0,8)	7,8 [5,6; 10,1]; <0,0001	0,5602	
>8%	57	59,2 (10,9)	68,6 (12,0)	9,4 (1,2)	45	60,3 (11,4)	60,6 (15,0)	0,4 (1,4)	9,0 [5,4; 12,5]; <0,0001		
VIVID											
≤8%	91	58,6 (10,7)	67,9 (10,2)	9,1 (0,8)	89	61,5 (10,3)	62,9 (12,5)	1,7 (0,8)	7,4 [5,2; 9,6]; <0,0001	0,6406	
>8%	44	59,3 (12,4)	67,2 (12,2)	7,8 (1,2)	42	59,5 (11,4)	60,8 (14,6)	1,3 (1,3)	6,5 [3,0; 10,1]; 0,0004		
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach BCVA</b>											
VISTA											
<40 (20/160)	12	32,7 (4,8)	44,1 (9,3)	11,9 (3,4)	13	34,3 (4,0)	33,9 (16,1)	-0,9 (3,2)	12,8 [3,1; 22,5]; 0,0121	0,2540	
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	23	48,4 (4,7)	57,5 (7,6)	9,1 (1,9)	26	49,2 (4,4)	54,2 (11,3)	5,0 (1,8)	4,0 [-1,3; 9,3]; 0,1349		
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	61	60,3 (2,6)	70,9 (6,1)	10,5 (1,0)	51	60,0 (2,9)	62,0 (10,4)	2,0 (1,1)	8,5 [5,3; 11,5]; <0,0001		
≥65 (≥20/50)	55	68,8 (2,6)	77,0 (5,6)	8,2 (1,0)	64	69,0 (2,6)	68,8 (9,5)	-0,2 (1,0)	8,4 [5,6; 11,2]; <0,0001		

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
VIVID										
<40 (20/160)	12	34,2 (4,5)	51,2 (7,9)	16,9 (2,3)	9	34,2 (3,7)	36,3 (8,5)	2,11 (2,7)	14,9 [7,3; 22,5]; 0,0006	0,0551
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	28	49,3 (3,9)	57,5 (8,5)	8,2 (1,7)	20	49,5 (4,3)	48,9 (9,7)	-0,5 (2,0)	8,7 [3,5;14,0]; 0,0017	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	41	59,1 (2,7)	68,5 (6,6)	9,3 (1,1)	43	59,6 (3,0)	62,2 (7,3)	2,7 (1,1)	6,5 [3,5; 9,5]; <0,0001	
≥65 (≥20/50)	54	69,0 (3,1)	76,0 (5,2)	6,9 (0,9)	60	69,5 (2,5)	70,7 (8,4)	1,2 (0,9)	5,6 [3,1; 8,2]; <0,0001	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach geografischer Region</b>										
VIVID										
Japanisch	25	58,1 (10,7)	65,6 (10,2)	7,5 (1,2)	25	57,8 (12,5)	58,7 (13,2)	0,8 (1,2)	6,7 [3,3; 10,1]; 0,0002	0,8167
Nicht japanisch	110	59,0 (11,4)	68,2 (11,0)	9,0 (0,8)	107	61,5 (10,1)	63,1 (13,1)	1,8 (0,8)	7,2 [5,1; 9,3]; <0,0001	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	129	59,1 (11,3)	68,6 (11,8)	9,5 (0,7)	131	59,9 (10,5)	61,7 (13,6)	1,9 (0,7)	7,6 [5,6; 9,7] ; <0,0001	0,2337
Nein	22	61,3 (7,8)	71,0 (10,8)	9,4 (1,5)	23	59,0 (13,3)	57,9 (18,8)	-0,7 (1,5)	10,1 [5,8; 14,5] ; <0,0001	
VIVID										
Ja	105	59,7 (10,9)	68,5 (10,4)	8,6 (0,7)	95	61,2 (10,2)	62,1 (13,1)	1,0 (0,8)	7,6 [5,5; 9,7]; <0,0001	0,4201
Nein	30	55,7 (11,9)	64,9 (12,0)	8,9 (1,4)	37	59,8 (11,8)	62,6 (13,5)	3,0 (1,3)	5,9 [2,0; 9,8]; 0,0034	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	40	58,7 (12,0)	68,2	9,4 (1,3)	42	59,7 (10,3)	59,6	-0,1 (1,2)	9,5	0,3724

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
			(13,0)				(13,1)		[6,0; 13,1]; <0,0001	
Nein	111	59,7 (10,5)	69,2 (11,2)	9,6 (0,8)	112	59,7 (11,2)	61,7 (15,0)	2,0 (0,8)	7,6 [5,4; 9,9]; <0,0001	
VIVID										
Ja	23	55,2 (9,8)	62,3 (10,6)	6,7 (1,5)	24	62,3 (8,9)	61,9 (11,5)	-0,0 (1,5)	6,8 [2,3; 11,3]; 0,0042	0,7126
Nein	112	59,6 (11,4)	68,8 (10,6)	9,1 (0,7)	108	60,5 (11,0)	62,3 (13,5)	1,9 (0,7)	7,3 [5,2; 9,3]; <0,0001	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	16	58,7 (13,9)	67,4 (15,7)	8,5 (1,8)	16	56,6 (13,7)	57,9 (19,0)	1,5 (1,8)	7,0 [1,9; 12,1]; 0,0085	0,8127
Nein	135	59,5 (10,5)	69,1 (11,2)	9,6 (0,7)	138	60,1 (10,6)	61,5 (13,9)	1,4 (0,7)	8,2 [6,2; 10,2]; <0,0001	
VIVID										
Ja	15	59,3 (11,7)	68,3 (12,3)	9,0 (2,3)	14	61,5 (10,3)	64,1 (15,2)	2,6 (2,3)	6,3 [-0,4; 13,0]; 0,0624	0,6899
Nein	120	58,8 (11,2)	67,6 (10,7)	8,7 (0,7)	118	60,8 (10,7)	62,0 (13,0)	1,4 (0,7)	7,2 [5,3; 9,1]; <0,0001	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	93	60,8 (10,9)	70,8 (11,6)	10 (0,8)	93	61,6 (10,9)	62,4 (14,2)	0,9 (0,8)	9,2 [7,0; 11,3]; <0,0001	0,0270
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	34	61,1 (7,4)	69,5 (8,6)	8,8 (1,3)	45	57,49 (10,4)	61,9 (12,3)	4,2 (1,2)	4,6 [1,0; 8,2]; 0,0129	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	16	51,2 (13,0)	60,0 (13,7)	8,68 (3,5)	11	53,1 (10,7)	48,5 (20,8)	-4,4 (4,2)	13,1 [1,9; 24,3]; 0,0238	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig	5	48,4 (10,4)	59,7 (9,6)	9,0 (5,1)	4	62,8 (12,0)	56,7 (14,4)	-3,2 (5,8)	12,2 [-8,6; 33,1]; 0,2011	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
(schwer)										
VIVID										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	68	59,1 (11,8)	68,8 (11,5)	9,4 (0,9)	72	62,3 (9,6)	64,9 (11,8)	2,9 (0,9)	6,5 [3,9; 9,1]; <0,0001	0,8267
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	48	57,8 (10,6)	65,3 (10,0)	7,3 (1,1)	47	60,6 (10,8)	60,0 (14,0)	-0,4 (1,2)	7,7 [4,5; 10,9]; <0,0001	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	14	58,2 (12,1)	67,5 (10,0)	9,5 (1,5)	13	53,5 (13,0)	55,5 (14,4)	1,7 (1,6)	7,8 [3,2; 12,3]; 0,0017	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	2	67,5 (3,5)	74,5 (0,9)	7,0 (0)	-	-	-	-	-	
fehlend	3	67 (6,6)	77,5 (6,9)	10,5 (0,1)	-	-	-	-	-	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	7	63,9 (5,0)	73,6 (7,7)	9,9 (2,6)	4	67,8 (3,0)	70,4 (8,0)	2,5 (3,5)	7,4 [-3,0; 17,9]; 0,1396	0,7997
Nein	144	59,2 (11,1)	68,7 (11,8)	9,5 (0,7)	150	59,5 (11,0)	60,9 (14,6)	1,4 (0,7)	8,2 [6,2; 10,1]; <0,0001	
VIVID										
Ja	7	65,9 (5,7)	73,5 (6,3)	8,2 (2,8)	7	62,3 (6,5)	68,4 (9,4)	5,5 (2,8)	2,7 [-6,2; 11,7]; 0,5163	0,1919
Nein	128	58,5 (11,3)	67,4 (11,0)	8,8 (0,7)	125	60,7 (10,8)	61,9 (13,3)	1,3 (0,7)	7,4 [5,6; 9,3]; <0,0001	
a: Patienten in der Analysepopulation										
b: Das KI und der p-Wert basiert auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least Square</i> -Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren										
c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.										

**4.3.1.3.2.4 Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen - RCT****VISTA und VIVID**Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht</b>								
VISTA								
Männlich	78	29 (37,2)	85	7 (8,2)	6,6 [2,7; 16,2]	4,5 [2,1; 9,7]	-0,3 [-0,4; -0,2]	0,5238 0,6488 0,1820
Weiblich	73	18 (24,7)	69	5 (7,2)	4,2 [1,5; 12,0]	3,4 [1,3; 8,7]	-0,2 [-0,3; -0,1]	
VIVID								
Männlich	88	32 (36,4)	78	9 (11,5)	4,4 [1,9; 9,9]	3,2 [1,6; 6,2]	-0,3 [-0,4; -0,1]	0,6152 0,5015 0,7769
Weiblich	47	13 (27,7)	54	3 (5,6)	6,5 [1,7; 24,5]	5,0 [1,5; 16,4]	-0,2 [-0,4; -0,1]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter</b>								
VISTA								
<55	26	12 (46,2)	26	3 (11,5)	6,57 [1,57; 27,43]	4 [1,28; 12,54]	-0,35 [-0,57; -0,12]	0,8721 0,8908 - -
$\geq 55$ bis <65	52	18 (34,6)	71	6 (8,5)	5,7 [2,1; 15,8]	4,1 [1,8; 9,6]	-0,3 [-0,4; -0,1]	
$\geq 65$ bis <75	60	15 (25,0)	45	2 (4,4)	7,2 [1,6; 33,2]	5,62 [1,4; 23,4]	-0,2 [-0,3; -0,1]	
$\geq 75$	13	2 (15,4)	12	1 (8,3)	2 [0,2; 25,4]	1,85 [0,2; 17,8]	-0,07 [-0,3; 0,2]	
VIVID								
<55	13	4 (30,8)	15	4 (26,7)	1,2	1,2	-0,0	0,0946

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
					[0,2; 6,3]	[0,4; 3,7]	[-0,4; 0,3]	0,0935 0,1372
≥55 bis <65	53	22 (41,5)	51	3 (5,9)	11,4 [3,1; 41,2]	7,1 [2,3; 22,1]	-0,4 [-0,5; -0,2]	
≥65 bis <75	55	16 (29,1)	53	5 (9,4)	3,94 [1,3; 11,7]	3,1 [1,2; 7,8]	-0,2 [-0,3; -0,1]	
≥75	14	3 (21,4)	-	0	-	-	-	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung</b>								
VISTA								
Weiß	125	41 (32,8)	131	12 (9,2)	4,8 [2,4; 9,8]	3,6 [2,0; 6,5]	-0,2 [-0,3; -0,1]	- - -
Schwarz oder Afroamerikanisch	19	4 (21,1)	-	0	-	-	-	
Asiatisch	-	-	-	-	-	-	-	
VIVID*								
Weiß	106	36 (34,0)	106	10 (9,4)	4,9 [2,3; 10,6]	3,6 [1,9; 6,9]	-0,3 [-0,4; -0,1]	0,9398 - 0,7305
Schwarz oder Afroamerikanisch	1	1 (100)	-	0	-	-	-	
Asiatisch	28	8 (28,6)	25	2 (8,0)	4,6 [0,9; 24,2]	3,6 [0,8; 15,3]	-0,2 [-0,4; -0,0]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ethnizität</b>								
VISTA								
Nicht Hispanisch oder Latino	125	38 (30,4)	133	11 (8,3)	4,8 [2,4; 10]	3,7 [2,0; 6,9]	-0,2 [-0,3; -0,1]	0,4736 0,4837 0,5006
Hispanisch oder Latino	26	9 (34,6)	21	1 (4,8)	10,6 [1,2; 92,3]	7,3 [1; 5,9]	-0,3 [-0,5; -0,1]	
VIVID								
Nicht Hispanisch oder Latino	132	45 (34,1)	128	12 (9,4)	5 [2,5; 10,0]	3,6 [2,0; 6,6]	-0,3 [-0,3; -0,1]	-
Hispanisch oder Latino	5	0	1	0	-	-	-	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>								
VISTA								



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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
≤8%	94	28 (29,8)	108	9 (8,3)	4,7 [2,1; 10,5]	3,6 [1,8; 7,2]	-0,2 [-0,3; -0,1]	0,5971 0,6176 0,5662
>8%	57	19 (33,3)	45	3 (6,7)	7 [1,9; 25,5]	5 [1,6; 15,8]	-0,3 [-0,4; -0,1]	
<b>VIVID</b>								
≤8%	91	34 (37,4)	89	6 (6,7)	8,3 [3,3; 20,9]	5,5 [2, 5; 12,6]	-0,3 [-0,4; -0,2]	0,0553 0,0659 0,0525
>8%	44	11 (25,0)	42	6 (14,3)	2 [0,7; 6,0]	1,8 [0,7; 4,3]	-0,1 [-0,3; 0,1]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach BCVA</b>								
<b>VISTA</b>								
<40 (20/160)	12	7 (58,3)	13	1 (7,7)	16,8 [1,6; 174,5]	7,6 [1,1; 52,9]	-0,5 [-0,8; -0,2]	0,1671 0,1695 0,1887
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	23	6 (26,1)	26	5 (19,2)	1,5 [0,4; 5,7]	1,4 [0,5; 3,9]	-0,1 [-0,3; 0,2]	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	61	21 (34,4)	51	4 (7,8)	6,2 [2,0; 19,5]	4,4 [1,6; 12,0]	-0,3 [-0,4; -0,1]	
≥65 (≥20/50)	55	13 (23,6)	64	2 (3,1)	9,6 [2,1; 44,7]	7,6 [1,8; 32,1]	-0,2 [-0,3; -0,1]	
<b>VIVID</b>								
<40 (20/160)	12	9 (75,0)	9	1 (11,1)	24 [2,1; 279,6]	6,8 [1,0; 44,1]	-0,6 [-1,0; -0,3]	0,2319 0,4847 0,0307
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	28	10 (35,7)	20	3 (15,0)	3,2 [0,7; 13,4]	2,4 [0,75; 7,56]	-0,2 [-0,4; 0,0]	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	41	16 (39,0)	43	3 (7,0)	8,5 [2,3; 32,3]	5,6 [1,8; 17,8]	-0,3 [-0,5; -0,2]	
≥65 (≥20/50)	54	10 (18,5)	60	5 (8,3)	2,5 [0,8; 7,9]	2,2 [0,8; 6,1]	-0,1 [-0,2; 0,0]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach geografischer Region</b>								
<b>VIVID</b>								

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Japan	25	6 (24,0)	25	2 (8,0)	3,6 [0,7; 20,1]	3 [0, 7; 13,5]	-0,2 [-0,4; 0,0]	0,6934
Nicht japanisch	110	39 (35,5)	107	10 (9,3)	5,3 [2,5; 11,4]	3,8 [2; 7,2]	-0,3 [-0,4; -0,2]	0,7820 0,3836
<b>Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>								
VISTA								
Ja	129	39 (30,2)	131	9 (6,9)	5,9 [2,7; 12,7]	4,4 [2,2; 8,7]	-0,2 [-0,3; -0,1]	0,6181
Nein	22	8 (36,4)	23	3 (13,0)	3,8 [0,9; 16,9]	2,8 [0,9; 9,1]	-0,2 [-0,5; 0,0]	0,5271 0,9975
VIVID								
Ja	105	34 (32,4)	95	9 (9,5)	4,6 [2,1; 10,1]	3,4 [1,7; 6,8]	-0,2 [-0,3; -0,1]	0,6566
Nein	30	11 (36,7)	37	3 (8,1)	6,6 [1,6; 26,5]	4,5 [1,4; 14,8]	-0,3 [-0,5; -0,1]	0,6824 0,6156
<b>Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>								
VISTA								
Ja	40	11 (27,5)	42	2 (4,8)	7,6 [1,6; 36,9]	5, 8 [1,4; 24, 5]	-0,2 [-0,4; -0,1]	0,6160
Nein	111	36 (32,4)	112	10 (8,9)	4,9 [2,3; 10,5]	3,6 [1,9; 7,0]	-0,2 [-0,3; -0,1]	0,5500 0,9349
VIVID								
Ja	23	6 (26,1)	24	1 (4,17)	8,12 [0,89; 73,84]	6,26 [0,82; 48,07]	-0,22 [-0,42;-0,02]	0,6327
Nein	112	39 (34,8)	108	11 (10,2)	4,71 [2,26; 9,82]	3,42 [1,85; 6,32]	-0,25 [-0,35; -0,14]	0,5512 0,8123
<b>Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>								
VISTA								
Ja	16	5 (31,3)	16	1 (6,3)	6,8 [0,7; 66,9]	5 [0,7; 38,2]	-0,3 [-0,5; 0,0]	0,8229 0,8142

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Nein	135	42 (31,1)	138	11 (8,0)	5,2 [2,6; 10,7]	3,9 [2,1; 7,3]	-0,2 [-0,3; -0,1]	0,8931
VIVID								
Ja	15	5 (33,3)	14	3 (21,4)	1,8 [0,4; 9,7]	1,6 [0,5; 5,3]	-0,1 [-0,4; 0,2]	0,2139 0,1748 0,4158
Nein	120	40 (33,3)	118	9 (7,6)	6,1 [2,8; 13,2]	4,4 [2,2; 8,6]	-0,3 [-0,4; -0,2]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung Erkrankung in der Anamnese</b>								
VISTA								
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	93	31 (33,3)	93	5 (5,4)	8,8 [3,2; 23,9]	6,2 [2,5; 15,3]	-0,3 [-0,4; -0,2]	0,0689 0,0825 0,0657
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	34	6 (17,7)	45	6 (13,3)	1,4 [0,4; 4,8]	1,3 [0,5; 3,8]	-0,0 [-0,2; 0,1]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	16	6 (37,5)	11	1 (9,1)	6 [0,6; 59,3]	4,13 [0,6; 29,7]	-0,3 [-0,6; 0,0]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	5	3 (60,0)	-	-	-	-	-	
VIVID								
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	68	25 (36,8)	72	10 (13,9)	3,6 [1,6; 8,3]	2,7 [1,4; 5,1]	-0,2 [-0,4; -0,1]	0,3682 - 0,6906
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	48	11 (22,9)	47	1 (2,1)	13,7 [1,7; 110,8]	10,8 [1, 5; 80,2]	-0,2 [-0,3; -0,1]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	14	6 (42,9)	13	1 (7,7)	9 [0,9; 89,6]	5,6 [0,8; 40,3]	-0,4 [-0,7; -0,1]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	3	3 (100)	-	-	-	-	-	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
VISTA								
Ja	7	1 (14,3)	-	-	-	-	-	-
Nein	144	46 (31,9)	150	12 (8,0)	5,4 [2,7; 10,7]	4,0 [2,2; 7,2]	-0,2 [-0,3; -0,2]	

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
VIVID								
Ja	7	1 (14,3)	7	1 (14,3)	1 [0,1; 20,0]	1 [0,1; 13,0]	0 [-0,4; 0,4]	0,2962 0,3335 0,2092
Nein	128	44 (34,4)	125	11 (8,8)	5,4 [2,7; 11,1]	3,9 [2,1; 7,2]	-0,26 [-0,4; -0,2]	
<p>*In der VIVID-Studie wurde zusätzlich ein Patient aus dem 2Q8-Behandlungsarm in der Kategorie „Multiple“ dokumentiert. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Patient den Fragebogen nicht korrekt ausgefüllt hat. Demzufolge wurde der Patient in der Auswertung nicht weiter berücksichtigt.</p> <p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.</p>								

#### 4.3.1.3.2.5 Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen - RCT

##### VISTA- und VIVID-Studie

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht</b>								
VISTA								
Männlich	78	47 (60,3)	85	20 (23,5)	4,9 [2,5; 9,7]	2,6 [1,7; 3,9]	-0,4 [-0,5; -0,2]	0,4254 0,2631 0,6272
Weiblich	73	41 (56,2)	69	10 (14,5)	7,56 [3,4; 17,1]	3,9 [2,1; 7,1]	-0,4 [-0,6; -0,3]	
VIVID								
Männlich	88	47 (53,4)	78	22 (28,2)	2,9 [1,5; 5,6]	1,9 [1,3; 2,8]	-0,3 [-0,4; -0,1]	0,5718 0,5058

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Weiblich	47	25 (53,2)	54	12 (22,2)	4,0 [1,7; 9,4]	2,4 [1,4; 4,2]	-0,3 [-0,5; -0,1]	0,6259
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter</b>								
VISTA								
<55	26	16 (61,5)	26	8 (30,8)	3,6 [1,14; 11,35]	2 [1,04; 3,84]	-0,31 [-0,57; -0,05]	0,7958 0,5987 0,7723
$\geq 55$ bis <65	52	33 (63,5)	71	14 (19,7)	7,1 [3,1; 15,94]	3,2 [1,9; 5,4]	-0,4 [-0,6; -0,3]	
$\geq 65$ bis <75	60	34 (56,7)	45	7 (15,6)	7,1 [2,7; 18,4]	3,6 [1,8; 7,5]	-0,4 [-0,6; -0,3]	
$\geq 75$	13	5 (38,5)	12	1 (8,3)	6,9 [0,7; 70,8]	4,6 [0,6; 34,1]	-0,3 [-0,6; 0,0]	
VIVID								
<55	13	8 (61,5)	15	6 (40,0)	2,4 [0,5; 11,0]	1,5 [0,7; 3,3]	-0,2 [-0,6; 0,2]	0,3708 - 0,2969
$\geq 55$ bis <65	53	35 (66,0)	51	14 (27,5)	5,1 [2,2; 11,9]	2,4 [1,58; 3,9]	-0,4 [-0,6; -0,2]	
$\geq 65$ bis <75	55	25 (45,5)	53	14 (26,4)	2,3 [1,0; 5,2]	1,7 [1,0; 2,9]	-0,2 [-0,4; -0,0]	
$\geq 75$	14	4 (28,6)	-	0	NA	NA	NA	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung</b>								
VISTA								
Weiß	125	71 (56,8)	131	25 (19,1)	5,6 [3,2; 9,8]	3,0 [2,0; 4,4]	-0,4 [-0,5; -0,3]	0,7069 0,6363 0,7697
Schwarz oder Afroamerikanisch	19	11 (57,9)	16	4 (25,0)	4,1 [1,0; 17,6]	2,3 [0,9; 5,9]	-0,3 [-0,6; -0,0]	
Asiatisch	2	1 (50,0)	-	-	-	-	-	
VIVID*								
Weiß	106	56 (52,8)	106	29 (27,4)	3,0	1,9	-0,3	0,5206

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
					[1,7; 5,3]	[1,4; 2,8]	[-0,4; -0,1]	- 0,5663
Schwarz oder Afroamerikanisch	1	1 (100)	-	-	-	-	-	
Asiatisch	28	15 (53,6)	25	5 (20,0)	4,6 [1,4; 15,8]	2,7 [1,1; 6,3]	-0,3 [-0,6; -0,1]	0,5206 - 0,5663
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ethnizität</b>								
VISTA								
Nicht Hispanisch oder Latino	125	75 (60,0)	133	26 (19,6)	6,2 [3,5; 10,8]	3,1 [2,1; 4,5]	-0,4 [-0,5; -0,3]	0,6172 0,7707
Hispanisch oder Latino	26	13 (50,0)	21	4 (19,1)	4,3 [1,1; 16,1]	2,6 [1; 6,9]	-0,3 [-0,6; -0,1]	0,4950
VIVID								
Nicht Hispanisch oder Latino	132	71 (53,8)	128	34 (26,6)	3,2 [1,9; 5,4]	2,0 [1,5; 2,8]	-0,3 [-0,4; -0,2]	- 0,5629
Hispanisch oder Latino	3	1 (33,3)	-	-	-	-	-	-
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>								
VISTA								
$\leq 8\%$	94	53 (56,4)	108	21 (19,4)	5,4 [2,9; 10,0]	2,9 [1,9; 4,4]	-0,4 [-0,5; -0,2]	0,7580 0,8809
$> 8\%$	57	35 (61,4)	45	9 (20,0)	6,4 [2,6; 15,7]	3,1 [1,7; 5,7]	-0,4 [-0,6; -0,2]	0,6825
VIVID								
$\leq 8\%$	91	48 (52,8)	89	23 (25,8)	3,2 [1,7; 6,0]	2,0 [1,4; 3,1]	-0,3 [-0,4; -0,1]	0,9233 0,9551
$> 8\%$	44	24 (54,6)	42	11 (26,2)	3,4 [1,4; 8,4]	2,1 [1,2; 3,7]	-0,3 [-0,5; -0,1]	0,9062
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach BCVA</b>								
VISTA								
$< 40$ (20/160)	12	9 (75,0)	13	2 (15,4)	16,5	497	-0,6	0,1433

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
					[2,3; 121,2]	[1,3; 18,2]	[-0,9; -0,3]	0,1913
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	23	10 (43,5)	26	8 (30,8)	1,7 [0,5; 5,6]	1,4 [0,7; 3,0]	-0,1 [-0,4; 0,1]	0,1418
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	61	39 (63,9)	51	11 (21,6)	6,5 [2,8; 15,1]	3,0 [1,7; 5,2]	-0,4 [-0,6; -0,3]	
≥65 (≥20/50)	55	30 (54,6)	64	9 (14,1)	7,3 [3,0; 17,7]	3,9 [2,0; 7,4]	-0,4 [-0,6; -0,3]	
VIVID								
<40 (20/160)	12	9 (75,0)	9	2 (22,2)	10,5 [1,4; 81,1]	3,4 [1,0; 12,0]	-0,5 [-0,9; -0,2]	
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	28	15 (53,6)	20	5 (25,0)	3,5 [1,0; 12,2]	2,1 [0,9; 4,9]	-0,3 [-0,6; -0,0]	0,2558
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	41	26 (63,4)	43	11 (25,6)	5,0 [2,0; 12,8]	2,5 [1,4; 4,3]	-0,4 [-0,6; -0,2]	0,5015
≥65 (≥20/50)	54	22 (40,7)	60	16 (26,7)	1,9 [0,9; 4,2]	1,5 [0,9; 2,6]	-0,1 [-0,3; 0,0]	0,1793
Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach geografischer Region								
VIVID								
Japan	25	12 (48,0)	25	5 (20,0)	3,7 [1,1; 13,0]	2,4 [1,0; 5,8]	-0,3 [-0,5; -0,0]	0,8478
Nicht japanisch	110	60 (54,5)	107	29 (27,1)	3,2 [1,8; 5,7]	2,0 [1,4; 2,9]	-0,3 [-0,4; -0,2]	0,7126 0,9690
Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese								
VISTA								
Ja	129	75 (58,1)	131	25 (19,1)	5,9 [3,4; 10,3]	3,1 [2,1; 4,5]	-0,4 [-0,5; -0,3]	0,8641
Nein	22	13 (59,1)	23	5 (21,7)	5,2 [1,4; 19,2]	2,7 [1,2; 6,4]	-0,4 [-0,6; -0,1]	0,8127 0,9071
VIVID								
Ja	105	58 (55,2)	95	22 (23,2)	4,1 [2,22; 7,56]	2,4 [1,59; 3,58]	-0,3 [-0,45; -0,19]	0,1760 0,1765

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Nein	30	14 (46,7)	37	12 (32,4)	1,8 [0,7; 4,9]	1,4 [0,8; 2,6]	-0,1 [-0,4; 0,1]	0,1854
<b>Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>								
VISTA								
Ja	40	25 (62,5)	42	4 (9,5)	15,8 [4,7; 53,3]	6,6 [2,5; 17,2]	-0,5 [-0,7; -0,4]	0,0464 0,0347 0,0808
Nein	111	63 (56,8)	112	26 (23,2)	4,3 [2,4; 7,7]	2,4 [1,7; 3,6]	-0,3 [-0,5; -0,2]	
VIVID								
Ja	23	11 (47,8)	24	3 (12,5)	6,4 [1,5; 27,6]	3,8 [1,2; 12,0]	-0,4 [-0,6; -0,1]	0,3198 0,2110 0,4973
Nein	112	61 (54,5)	108	31 (28,7)	3,0 [1,7; 5,2]	1,9 [1,4; 2,7]	-0,7 [-0,4; -0,1]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>								
VISTA								
Ja	16	7 (43,8)	16	2 (12,5)	5,4 [0,9; 32,3]	3,5 [0,9; 14,3]	-0,3 [-0,6; -0,0]	0,9338 0,8167 0,5904
Nein	135	81 (60,0)	138	28 (20,3)	5,9 [3,4; 10,1]	3,0 [2,1; 4,2]	-0,4 [-0,5; -0,3]	
VIVID								
Ja	15	11 (73,3)	14	5 (35,7)	5,0 [1,0; 24,1]	2,1 [1,0; 4,4]	-0,4 [-0,7; -0,0]	0,5992 0,9865 0,5413
Nein	120	61 (50,8)	118	29 (24,6)	3,2 [1,8; 5,5]	2,1 [1,4; 3,0]	-0,3 [-0,4; -0,1]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung Erkrankung in der Anamnese</b>								
VISTA								
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	93	58 (62,4)	93	14 (15,1)	9,4 [4,6; 19,0]	4,1 [2,5; 6,9]	-0,5 [-0,6; -0,4]	0,1864 0,1851 0,2185
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	34	17 (50,0)	45	11 (24,4)	3,1 [1,2; 8,0]	2,1 [1,1; 3,8]	-0,3 [-0,5; -0,1]	



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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	16	9 (56,3)	11	4 (36,4)	2,3 [0,5; 10,9]	1,6 [0,6; 3,8]	-0,2 [-0,6; 0,2]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	5	3 (60,0)	4	1 (25,0)	4,5 [0,3; 80,6]	2,4 [0,4; 15,1]	-0,4 [-1,0; 0,3]	
VIVID								
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	68	40 (58,8)	72	26 (36,1)	2,5 [1,3; 5,0]	1,6 [1,1; 2,4]	-0,2 [-0,4; -0,1]	0,0701 - 0,0764
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	48	19 (39,6)	47	7 (14,9)	3,7 [1,4; 10,1]	2,7 [1,2; 5,7]	-0,3 [-0,4; -0,1]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	14	10 (71,4)	13	1 (7,7)	30,0 [2,9; 313,5]	9,3 [1,4; 62,8]	-0,6 [-0,9; -0,4]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	3	3 (100)	-	-	-	-	-	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
VISTA								
Ja	7	4 (57,1)	4	1 (25,0)	4 [0,3; 60,3]	2,3 [0,4; 14,0]	-0,3 [-0,9; 0,2]	0,7915 0,7798 0,8095
Nein	144	84 (58,3)	150	29 (19,3)	5,8 [3,5; 9,9]	3,0 [2,1; 4,3]	-0,4 [-0,5; -0,3]	
VIVID								
Ja	7	3 (42,9)	7	3 (42,9)	1 [0,1; 8,3]	1 [0,3; 3,4]	0 [-0,5; 0,5]	0,2592 0,2460 0,2742
Nein	128	69 (53,9)	125	31 (24,8)	3,6 [2,1; 6,1]	2,1 [1,5; 3,1]	-0,3 [-0,4; -0,2]	
*In der VIVID-Studie wurde zusätzlich ein Patient aus dem 2Q8-Behandlungsarm in der Kategorie „Multiple“ dokumentiert. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Patient den Fragebogen nicht korrekt ausgefüllt hat. Demzufolge wurde der Patient in der Auswertung nicht weiter berücksichtigt.								
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								

#### **4.3.1.3.2.6 Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen – RCT**

Die Anzahl an Patienten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ war in den einzelnen Strata insgesamt niedrig ( $N < 5$ ). Auf Subgruppenanalysen wurde daher verzichtet.

#### **4.3.1.3.2.7 Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen – RCT**

Die Anzahl an Patienten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ war in den einzelnen Strata insgesamt niedrig ( $N < 5$ ). Auf Subgruppenanalysen wurde daher verzichtet.

#### **4.3.1.3.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT**

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ gliedert sich in die folgenden Unterpunkte, welche in separaten Tabellen im folgenden Abschnitt dargestellt werden:

- „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“,
- „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“,
- „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“,
- „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“,
- „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“.

**Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen****VISTA und VIVID**

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht</b>										
VISTA										
Männlich	77	70,6 (16,8)	78,4 (16,5)	7,7 (1,4)	83	71,9 (16,9)	76,7 (17,7)	5,0 (1,3)	2,7 [-1,1; 6,5] 0,1595	0,8763
Weiblich	70	70,1 (17,8)	75,7 (17,3)	6,3 (1,5)	68	64,8 (19,1)	69,6 (19,4)	4,1 (1,5)	2,2 [-2,0; 6,5] 0,2959	
VIVID										
Männlich	87	71,7 (18,2)	76,5 (15,8)	3,7 (0,9)	70	80,0 (13,6)	83,0 (11,2)	4,4 (1,0)	-0,7 [-3,4; 2,0] 0,608	0,111
Weiblich	47	69,8 (17,2)	76,0 (16,4)	5,6 (1,6)	50	75,1 (16,2)	76,5 (16,4)	2,1 (1,6)	3,5 [-1,0; 8,0] 0,1306	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter</b>										
VISTA										
<55	26	73,2 (17,8)	80,3 (18,7)	7,3 (2,2)	26	69,4 (17,1)	74,6 (19,5)	5,0 (2,2)	2,3 [-4,0; 8,6] 0,4657	0,4375
≥55 bis <65	52	68,0 (16,6)	76,5 (14,9)	8,5 (1,7)	69	68,2 (19,5)	73,4 (19,6)	5,3 (1,5)	3,2 [-1,2; 7,7] 0,1497	
≥65 bis <75	56	70,9 (17,7)	76,0 (18,0)	5,0 (1,7)	44	71,0 (16,6)	76,0 (16,6)	5,0 (1,9)	0,1 [-4,9; 5,0] 0,9804	
≥75	13	71,7 (17,1)	78,4 (16,3)	8,9 (4,0)	12	61,5 (17,9)	62,1 (17,1)	-1,8 (4,1)	10,7 [-1,5; 22,8]	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
									0,0826	
<b>VIVID</b>										
<55	13	73,8 (14,4)	80,2 (12,6)	5,3 (2,4)	14	82,3 (13,4)	84,3 (13,5)	3,0 (2,2)	2,4 [-4,3; 9,0] 0,4684	0,4574
≥55 bis <65	52	69,2(19,5)	77,1 (16,4)	6,9 (1,3)	45	77,4 (14,9)	80,5 (14,9)	4,3(1,4)	2,3 [-1,3; 6,5] 0,1935	
≥65 bis <75	55	70,6 (17,9)	74,3 (16,5)	2,9 (1,2)	49	76,7 (15,7)	79,8 (12,9)	4,1 (1,3)	-1,2 [-4,8; 2,4] 0,5054	
≥75	14	77,1 (12,6)	78,1 (15,3)	0,6 (3,3)	12	80,1 (13,1)	76,7 (15,2)	-3,1 (3,5)	3,7 [-6,3; 13,6] 0,4544	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung</b>										
<b>VISTA</b>										
Weiß	122	70,0 (17,6)	77,2 (17,2)	7,2 (1,1)	128	69,2 (19,0)	73,2 (19,4)	3,9 (1,1)	3,4 [0,3; 6,4] 0,0294	0,3848
Schwarz oder Afroamerikanisch	18	77,2 (13,7)	81,3 (14,0)	6,2 (2,9)	16	63,6 (14,0)	73,7 (15,2)	7,7 (3,1)	-1,5 [-10,5; 7,5] 0,7357	
Asiatisch	2	52,1 (14,2)	62,0 (19,7)	-8,8 (15,6)	3	72,3 (6,6)	79,1 (9,5)	19,3 (11,6)	-28,1 [-128; 72,0] 0,3506	
<b>VIVID</b>										
Weiß	105	72,2 (18,5)	77,9 (16,4)	4,8 (0,9)	97	79,1 (14,4)	81,1 (14,2)	2,9 (1,0)	1,8 [-0,8; 4,5] 0,1771	0,287
Schwarz oder Afroamerikanisch	1	49,6 (-)	60,0 (-)	10,3 (0)	1	-	-	-	-	
Asiatisch	28	67,4 (14,0)	71,3 (13,1)	2,9 (1,81)	23	72,9 (15,7)	76,7 (12,4)	5,0 (2,0)	-2,2 [-7,6; 3,3] 0,4304	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ethnizität</b>										
VISTA										
Nicht Hispanisch oder Latino	122	71,0 (16,7)	78,1 (16,3)	7,2 (1,0)	130	69,7 (17,5)	73,9 (18,4)	4,1 (1,0)	3,2 [0,3; 6,0] 0,0293	0,2128
Hispanisch oder Latino	25	67,2 (19,8)	72,5 (19,0)	6,2 (3,2)	21	62,4 (21,3)	70,7 (20,8)	7,2 (3,5)	-1,0 [-10,5; 8,5] 0,8284	
VIVID										
Nicht Hispanisch oder Latino	131	71,1 (17,7)	76,7 (15,6)	4,7 (0,8)	116	77,5 (14,9)	80,0 (14,1)	3,5 (0,9)	1,3 [-1,1; 3,6] 0,2999	0,1687
Hispanisch oder Latino	3	69,3 (26,4)	62,3 (30,2)	-6,9 (12,1)	1	93,1 (-)	93,1 (-)	-0,1 (22,4)	-6,9 [-346; 332] 0,8399	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>										
VISTA										
≤8%	93	70,0 (16,7)	78,3 (15,9)	8,5 (1,3)	108	68,8 (18,9)	74,0 (19,2)	5,1 (1,2)	3,4 [0,0; 6,8] 0,0471	0,4944
>8%	54	71,0 (18,3)	75,2 (18,3)	4,4 (1,7)	42	68,4 (16,5)	71,9 (17,9)	3,2 (1,9)	1,3 [-3,8; 6,4] 0,6212	
VIVID										
≤8%	91	71,5 (18,4)	76,6 (16,5)	4,0 (1,0)	84	78,6 (14,6)	82,1 (11,9)	4,6 (1,0)	-0,6 [-3,4; 2,1] 0,6584	0,059
>8%	43	70,1 (16,6)	75,9 (15,0)	5,2 (1,6)	35	76,0 (15,5)	75,6 (17,4)	0,3 (1,7)	4,8 [0,2; 9,5] 0,0428	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach BCVA</b>										
VISTA										
<40 (20/160)	12	66,6 (15,8)	77,5 (17,8)	11,1 (4,0)	12	62,7 (24,9)	55,8 (26,4)	-7,2 (4,0)	18,3	0,0008

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
									[6,6; 30,0]; 0,0038	
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	22	65,7 (18,5)	67,8 (18,6)	2,7 (2,7)	25	61,8 (15,0)	69,8 (16,1)	7,5 (2,5)	-4,8 [-12,2; 2,7]; 0,2015	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	60	70,7 (17,4)	78,5 (16,0)	8,8 (1,7)	50	65,1 (16,8)	70,4 (17,8)	4,1 (1,9)	4,7 [-0,4; 9,8]; 0,0696	
≥65 (≥20/50)	53	72,8 (16,7)	79,4 (16,0)	6,3 (1,3)	64	75,3 (17,1)	80,6 (15,6)	5,7 (1,2)	0,6 [-2,9; 4,2]; 0,7214	
<b>VIVID</b>										
<40 (20/160)	12	65,1 (17,8)	69,7 (13,5)	3,8 (2,7)	6	71,6 (19,1)	71,8 (16,6)	1,8 (3,8)	2,0 [-7,9; 11,9]; 0,6765	0,7767
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	28	66,8 (20,2)	74,1 (18,2)	6,9 (1,9)	19	70,4 (15,0)	73,2 (15,6)	3,3 (2,3)	3,6 [-2,2; 9,5]; 0,2183	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	41	71,9 (17,6)	76,3 (15,5)	3,6 (1,4)	39	78,9 (14,8)	80,0 (14,4)	2,1 (1,4)	1,5 [-2,6; 5,5]; 0,4716	
≥65 (≥20/50)	53	74,0 (16,3)	79,1 (15,4)	3,9 (1,4)	56	80,6 (13,6)	83,8 (11,6)	4,4 (1,3)	-0,4 [-4,2; 3,3]; 0,8202	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach geografischer Region</b>										
<b>VIVID</b>										
Japanisch	25	67,2 (13,9)	70,7 (12,9)	2,3 (2,0)	23	72,9 (15,7)	76,7 (12,4)	5,1 (2,0)	-2,7 [-8,5; 3,0] 0,3394	0,237
Nicht japanisch	109	71,9 (18,5)	77,6 (16,4)	4,8 (0,9)	97	79,1 (14,4)	81,1 (14,2)	3,0 (1,0)	1,9 [-0,8; 4,5] 0,1657	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>										
<b>VISTA</b>										
Ja	126	69,7 (17,1)	77,0 (17,0)	7,4 (1,1)	128	69,0 (18,1)	73,3 (18,6)	4,2 (1,1)	3,2 [0,1; 6,3] 0,0413	0,2064
Nein	21	74,5 (17,6)	78,0 (16,6)	4,2 (2,5)	23	67,0 (18,7)	74,3 (20,1)	6,7 (2,4)	-2,5 [-9,5; 4,5]	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
									0,4723	
VIVID										
Ja	104	70,7 (17,7)	75,5 (16,3)	4,0 (0,9)	86	77,3 (15,4)	80,8 (13,7)	4,5 (1,0)	-0,5 [-3,2; 2,2] 0,7102	0,0237
Nein	30	72,3 (18,2)	79,2 (14,6)	5,7 (1,8)	34	79,7 (13,4)	78,9 (14,6)	0,3 (1,7)	5,4 [0,4; 10,4] 0,0336	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	37	68,0 (16,6)	75,0 (15,9)	7,3 (2,4)	40	66,2 (18,2)	67,2 (21,5)	0,8 (2,3)	6,5 [-0,1; 13,1] 0,052	0,0855
Nein	110	71,2 (17,4)	77,9 (17,2)	6,9 (1,1)	111	69,6 (18,2)	75,7 (17,2)	5,9 (1,1)	1,0 [-2,0; 4,0] 0,5205	
VIVID										
Ja	23	71,2 (19,7)	76,7 (17,9)	5,5 (2,3)	24	71,3 (17,5)	77,1 (15,7)	5,8 (2,2)	-0,4 [-6,7; 6,0] 0,9079	0,56
Nein	111	71,0 (17,5)	76,3 (15,6)	4,2 (0,9)	96	79,6 (13,7)	81,1 (13,4)	2,7 (1,0)	1,5 [-1,1; 4,1] 0,2589	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	15	65,2 (18,6)	74,5 (18,5)	9,5 (4,0)	16	63,8 (19,6)	59,6 (22,4)	-4,4 (3,9)	13,9 [2,4; 25,3]; 0,0192	0,0053
Nein	132	70,9 (17,0)	77,4 (16,7)	6,7 (1,0)	135	69,3 (18,0)	75,1 (17,6)	5,6 (1,0)	1,11 [-1,7; 3,9] 0,4363	
VIVID										

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
Ja	15	64,6 (19,0)	72,0 (17,9)	6,5 (2,3)	13	76,7 (14,9)	81,9 (14,7)	6,4 (2,5)	0,0 [-7,2; 7,2] 0,9924	0,5041
Nein	119	71,9 (17,5)	76,9 (15,7)	4,2 (0,9)	107	78,1 (14,9)	80,1 (13,9)	2,9 (0,9)	1,2 [-1,3; 3,8] 0,3432	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	92	72,7 (16,6)	79,2 (15,2)	6,8 (1,2)	92	70,0 (18,5)	74,2 (19,5)	3,9 (1,2)	2,9 [-0,4; 6,3] 0,0859	0,0186
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	32	67,5 (19,6)	72,3 (20,0)	4,6 (2,1)	44	68,9 (17,0)	75,8 (14,8)	7,1 (1,8)	-2,6 [-8,0; 2,9] 0,3544	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	16	64,7 (15,7)	73,9 (18,1)	11,0 (4,5)	10	55,3 (13,3)	60,9 (19,7)	2,7 (5,7)	8,3 [-7,1; 23,7] 0,2752	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	4	66,1 (16,4)	86,4 (11,2)	19,8 (6,8)	4	73,9 (26,4)	67,8 (30,3)	-5,7 (6,8)	25,5 [0,6; 50,4] 0,0465	
VIVID										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	67	72,1 (17,9)	78,5 (14,9)	5,0 (1,1)	67	81,9 (12,3)	82,7 (13,2)	2,2 (1,1)	2,8 [-0,3; 6,0] 0,0767	0,2559
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	48	70,6 (16,8)	74,7 (16,8)	3,7 (1,6)	41	73,7 (17,0)	78,3 (14,9)	5,2 (1,7)	-1,5 [-6,1; 3,1] 0,5204	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	14	68,5 (22,7)	74,2 (17,8)	5,4 (2,1)	12	70,7 (14,4)	73,4 (11,9)	3,0 (2,3)	2,4 [-4,1; 8,8] 0,4564	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder	2	57,4 (7,6)	55,7 (4,2)	-1,65 (0,0)	-	-	-	-	-	



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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
dialysepflichtig (schwer)										
Fehlend	3	75,1 (13,8)	79,3 (14,1)	4,2 (1,9)	-	-	-	-	-	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	7	74,2 (18,8)	79,5 (16,2)	5,3 (1,4)	4	74,7 (23,9)	74,9 (23,9)	0,2 (1,9)	5,12 [-0,3;10,6] 0,0621	0,735
Nein	140	70,2 (17,2)	77,0 (16,9)	7,1 (1,1)	147	68,5 (18,1)	73,4 (18,7)	4,7 (1,02)	2,7 [-0,5;5,3] 0,1043	
VIVID										
Ja	7	75,1 (14,5)	80,1(15,1)	4,4 (3,2)	6	82,3 (11,1)	86,0 (10,7)	4,4 (3,5)	-0,0 [-10,8; 10,8] 0,9973	0,7392
Nein	127	70,8 (18,0)	76,1(16,1)	4,4 (0,9)	114	77,7 (15,0)	80,0 (14,1)	3,3 (0,9)	1,1 [-1,4; 3,6] 0,3863	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren,</p> <p>c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen, Dieser p-Wert ist zweiseitig.</p>										

**Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen****VISTA und VIVID**

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht</b>										
VISTA										
Männlich	76	56,7 (23,2)	67,5 (22,9)	10,3 (2,2)	83	59,3 (22,7)	65,1 (24,3)	6,2 (2,1)	4,1 [-1,9; 10,0] 0,1758	0,8178
Weiblich	70	59,4 (22,9)	67,3 (22,2)	8,9 (2,0)	68	53,6 (23,2)	58,5 (22,2)	3,9 (2,0)	5,0 [-0,6; 10,5] 0,0788	
VIVID										
Männlich	87	61,5 (24,4)	64,2 (25,0)	1,6 (1,7)	70	70,2 (21,8)	73,1 (19,7)	4,3 (1,9)	-2,8 [-7,9; 2,3] 0,287	0,1006
Weiblich	47	58,7 (21,5)	68,8 (19,4)	8,7 (2,4)	50	64,7 (23,0)	69,1 (21,4)	5,7 (2,3)	3,0 [-3,6; 9,7] 0,3704	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter</b>										
VISTA										
<55	25	61,0 (22,0)	74,0 (25,5)	13,1 (3,3)	26	59,9 (20,0)	62,2 (22,6)	2,2 (3,2)	10,9 [1,8; 20,1] 0,0205	0,1394
≥55 bis <65	52	54,7 (22,8)	66,0 (21,3)	10,9 (2,3)	69	56,5 (23,8)	62,3 (22,9)	6,1 (2,0)	4,8 [-1,1; 10,7] 0,1101	
≥65 bis <75	56	59,7 (24,8)	66,4 (22,8)	7,2 (2,5)	44	57,0 (21,6)	65,7 (22,4)	8,0 (2,8)	-0,8 [-8,3; 6,6] 0,8278	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
≥75	13	58,0 (18,0)	64,7 (19,9)	8,5 (6,0)	12	50,0 (30,4)	47,2 (29,4)	-4,7 (6,3)	13,3 [-4,9; 31,4] 0,1446	
VIVID										
<55	13	60,3 (23,6)	69,2 (19,1)	6,9 (4,5)	14	69,6 (23,3)	76,2 (22,1)	8,5 (4,3)	-1,6 [-14,6; 11,5] 0,8059	0,9806
≥55 bis <65	52	59,2 (24,3)	66,5 (23,83)	6,1 (2,4)	45	65,9 (23,3)	71,4 (21,1)	6,9 (2,6)	-0,8 [-7,8; 6,3] 0,8307	
≥65 bis <75	55	60,1 (23,5)	64,4 (24,4)	3,1 (2,1)	49	68,3 (22,3)	70,1 (19,3)	3,1 (2,2)	-0,0 [-6,2; 6,1] 0,9944	
≥75	14	67,3 (19,5)	65,5 (21,9)	-2,1 (4,1)	12	71,5 (20,2)	71,5 (22,0)	0,4 (4,4)	-2,6 [-15,0; 9,83] 0,6726	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung</b>										
VISTA										
Weiß	121	57,4 (22,2)	67,0 (22,3)	9,5 (1,6)	128	57,4 (23,8)	61,3 (23,9)	3,9 (1,6)	5,6 [1,2; 10,0] 0,0121	0,4716
Schwarz oder Afroamerikanisch	18	68,5 (24,0)	73,6 (24,8)	8,2 (4,8)	16	49,5 (19,4)	63,5 (22,5)	10,5 (5,1)	-2,3 [-17,1; 12,5] 0,7534	
Asiatisch	2	29,2 (29,5)	54,2 (17,7)	-1,0 (6,9)	3	61,1 (17,4)	75,0 (0,0)	31,2 (5,3)	-32,2 [-74,7; 10,4] 0,0829	
VIVID										
Weiß	105	62,9 (23,9)	69,7 (22,9)	5,5 (1,6)	97	70,4 (21,2)	72,4 (19,9)	3,4 (1,6)	2,1 [-2,4; 6,6] 0,3636	0,0054
Schwarz oder	1	41,7 (0,0)	41,7 (0,0)	0,0 (0,0)	-	-	-	-	-	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
Afroamerikanisch										
Asiatisch	28	52,2 (19,7)	52,1 (18,9)	-1,1 (3,0)	23	57,4 (24,5)	67,4 (22,3)	11,1 (3,3)	-12,1 [-21,1; -3,2] 0,0088	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ethnizität</b>										
VISTA										
Nicht Hispanisch oder Latino	121	58,3 (23,0)	67,8 (22,7)	9,8 (1,6)	130	56,8 (22,4)	61,3 (23,4)	4,2 (1,6)	5,6 [1,1; 10,0] 0,0143	0,1915
Hispanisch oder Latino	25	56,3 (23,2)	65,2 (21,6)	8,8 (3,4)	21	56,4 (27,0)	67,1 (24,1)	10,7 (3,7)	-1,9 [-12,1; 8,3] 0,7111	
VIVID										
Nicht Hispanisch oder Latino	131	60,5 (23,0)	66,0 (22,9)	4,4 (1,4)	116	67,1 (22,3)	71,0 (20,6)	5,1 (1,5)	-0,7 [-4,8; 3,4] 0,7394	0,4126
Hispanisch oder Latino	3	61,1 (41,9)	55,6 (41,9)	-5,8 (8,0)	1	91,7 (0,0)	91,7 (0,0)	0,6 (14,5)	-6,4 [-224; 210,8] 0,7732	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>										
VISTA										
≤8%	92	56,6 (21,7)	67,0 (20,3)	10,5 (1,8)	108	56,6 (23,6)	62,4 (23,8)	5,8 (1,7)	4,7 [-0,3; 9,5] 0,0626	0,9443
>8%	54	60,4 (25,0)	68,0 (26,0)	8,0 (2,5)	42	57,1 (22,0)	60,9 (23,2)	3,2 (2,8)	4,7 [-2,7; 12,2] 0,2116	
VIVID										
≤8%	91	61,3 (23,6)	64,6 (24,7)	2,2 (1,6)	84	67,9 (22,6)	73,0 (18,1)	6,3 (1,7)	-4,1 [-8,8; 0,6] 0,0881	0,0113
>8%	43	58,9 (23,0)	68,4 (20,0)	8,1 (2,6)	35	67,6 (22,4)	67,0 (24,9)	1,2 (2,9)	6,9	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
									[-1,1; 14,8] 0,0886	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach BCVA</b>										
VISTA										
<40 (20/160)	11	55,3 (28,9)	63,6 (23,7)	9,2 (5,8)	12	50,0 (26,4)	43,1 (29,1)	-7,8 (5,6)	17,0 [0,1; 33,8] 0,0485	0,1687
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	22	52,1 (25,4)	56,8 (23,7)	5,3 (4,0)	25	50,0 (21,5)	56,3 (18,8)	5,8 (3,7)	-0,5 [-11,4; 10,5] 0,9334	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	60	56,0 (22,6)	69,7 (20,8)	14,1 (2,3)	50	53,2 (20,5)	61,7 (23,6)	7,9 (2,6)	6,3 [-0,6; 13,1] 0,0726	
≥65 (≥20/50)	53	63,2 (20,6)	70,0 (22,8)	6,7 (2,2)	64	63,4 (23,5)	68,2 (21,9)	4,8 (2,0)	1,9 [-3,9; 7,7] 0,5229	
VIVID										
<40 (20/160)	12	48,3 (25,1)	54,9 (19,9)	5,4 (2,9)	6	62,5 (27,3)	65,3 (24,39)	5,2 (4,1)	0,2 [-10,7; 11,1] 0,9738	0,8593
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	28	59,4 (24,3)	63,4 (24,2)	4,7 (3,8)	19	55,3 (19,3)	62,9 (22,2)	6,6 (4,6)	-1,89 [-13,8; 10,0] 0,751	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	41	58,7 (24,7)	62,4 (24,7)	2,5 (2,4)	39	67,1 (20,9)	70,1 (18,9)	4,2 (2,4)	-1,8 [-8,55; 5,05] 0,6098	
≥65 (≥20/50)	53	65,3 (20,7)	72,2 (21,1)	5,2 (2,2)	56	73,3 (22,4)	75,9 (19,7)	4,3 (2,2)	0,9 [-5,3; 7,2] 0,7721	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach geografischer Region</b>										
VIVID										
Japanisch	25	50,8 (20,3)	52,3 (18,7)	0,3 (3,1)	23	57,4 (24,5)	67,4 (22,3)	11,3 (3,2)	-11,0	0,018

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
									[-19,9; -2,0] 0,0178	
Nicht japanisch	109	62,7 (23,5)	68,9 (23,2)	4,9 (1,6)	97	70,4 (21,2)	72,4 (19,9)	3,5 (1,7)	1,4 [-3,1; 5,9] 0,5373	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	125	57,4 (22,4)	67,1 (22,1)	9,8 (1,6)	128	56,5 (23,2)	61,9 (23,3)	5,22 (1,6)	4,6 [0,2; 9,0] 0,0415	0,9108
Nein	21	61,3 (26,7)	69,3 (25,1)	8,3 (3,7)	23	58,3 (22,6)	63,4 (25,0)	4,7 (3,6)	3,6 [-6,8; 14,0] 0,4889	
VIVID										
Ja	104	61,0 (22,1)	64,8 (23,1)	2,8 (1,6)	86	67,3 (22,0)	71,3 (20,7)	5,1 (1,8)	-2,3 [-7,1; 2,5] 0,346	0,1579
Nein	30	58,8 (27,6)	69,2 (23,9)	8,4 (2,7)	34	69,4 (23,6)	71,8 (20,0)	4,3 (2,6)	4,1 [-3,5; 11,7] 0,2827	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	36	56,7 (21,5)	63,9 (21,5)	8,4 (3,6)	40	51,3 (24,4)	55,0 (27,5)	2,6 (3,4)	5,8 [-4,0; 15,7] 0,2413	0,773
Nein	110	58,4 (23,5)	68,5 (22,8)	10,1 (1,6)	111	58,7 (22,3)	64,6 (21,5)	6,0 (1,5)	4,1 [-0,2; 8,4] 0,0637	
VIVID										
Ja	23	62,5 (23,8)	63,0 (26,6)	0,3 (3,6)	24	63,9 (23,5)	70,8 (20,3)	7,2 (3,6)	-6,8 [-17,1; 3,4] 0,1844	0,1578

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
Nein	111	60,1 (23,33)	66,4 (22,6)	4,8 (1,5)	96	68,9 (22,1)	71,6 (20,5)	4,4 (1,6)	0,5 [-4,0; 4,9] 0,8329	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	14	53,6 (24,0)	64,3 (24,3)	11,6 (6,5)	16	51,0 (25,1)	49,5 (26,8)	-2,3 (6,1)	13,9 [-4,5; 32,2] 0,1331	0,1532
Nein	132	58,5 (23,0)	67,7 (22,4)	9,4 (1,5)	135	57,4 (22,8)	63,6 (22,7)	6,0 (1,4)	3,4 [-0,6; 7,4] 0,0942	
VIVID										
Ja	15	54,7 (18,7)	58,9 (23,0)	4,4 (3,7)	13	74,4 (19,4)	78,2 (24,2)	3,6 (4,1)	0,8 [-11,3; 12,8] 0,8989	0,322
Nein	119	61,2 (23,8)	66,7 (23,2)	4,4 (1,5)	107	67,1 (22,7)	70,6 (19,9)	4,7 (1,6)	-0,3 [-4,6; 4,0] 0,883	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Nierenfunktionsstörung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	91	60,2 (23,0)	69,2 (21,9)	9,23 (1,91)	92	58,7 (22,4)	63,3 (25,2)	4,4 (1,9)	4,9 [-0,5; 10,2] 0,0724	0,0714
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	32	55,7 (24,1)	63,0 (25,3)	7,4 (3,0)	44	55,3 (23,4)	63,8 (20,5)	8,5 (2,5)	-1,1 [-8,9; 6,7] 0,7841	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	16	51,3 (22,1)	67,7 (21,1)	19,4 (4,3)	10	37,5 (15,8)	45,0 (13,5)	2,7 (5,5)	16,8 [2,0; 31,5] 0,0278	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	4	52,1 (21,9)	68,8 (18,5)	12,3 (9,4)	4	72,9 (28,4)	54,2 (25,0)	-14,4 (9,4)	26,7 [-9,3; 62,7] 0,1148	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
VIVID										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	67	61,6 (22,6)	68,9 (21,8)	5,3 (2,0)	67	71,9 (19,4)	73,1 (19,2)	3,2 (2,0)	2,1 [-3,5; 7,8] 0,4552	0,135
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	48	59,6 (22,8)	63,2 (24,8)	3,1 (2,4)	41	63,2 (24,9)	71,8 (20,4)	9,2 (2,6)	-6,2 [-13,3; 1,0] 0,09	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	14	58,3 (30,1)	60,7 (23,4)	2,0 (3,8)	12	61,5 (26,5)	61,1 (25,2)	0,2 (4,1)	1,8 [-9,7; 13,3] 0,75	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	2	45,8 (17,7)	37,5 (17,7)	-8,3 (0,0)	-	-	-	-	-	
Fehlend	3	72,2 (24,1)	80,6 (17,4)	8,3 (3,4)	-	-	-	-	-	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Leberfunktionsstörung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	7	67,9 (29,0)	65,5 (30,2)	-2,4 (4,7)	4	68,8 (27,5)	70,8 (25,0)	2,1 (6,2)	-4,5 [-22,3; 13,2] 0,5721	0,391
Nein	139	57,5 (22,7)	67,5 (22,2)	10,2 (1,5)	147	56,4 (22,9)	61,9 (23,5)	5,3 (1,5)	4,9 [0,8; 9,1] 0,0198	
VIVID										
Ja	7	66,7 (19,3)	69,1 (15,0)	1,3 (4,1)	6	77,8 (25,1)	76,4 (25,0)	-0,1 (4,5)	1,4 [-12,5; 15,2] 0,829	0,9351
Nein	127	60,2 (23,6)	65,6 (23,6)	4,2 (1,5)	114	67,4 (22,2)	71,2 (20,2)	5,2 (1,6)	-0,9 [-5,1; 3,3] 0,6732	
a: Patienten in der Analysepopulation										
b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least Square</i> -Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren,										



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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen, Dieser p-Wert ist zweiseitig,										

**Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen****VISTA- und VIVID-Studie**

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht</b>										
VISTA										
Männlich	77	69,2 (21,3)	75,8 (22,4)	6,8 (2,1)	83	68,4 (21,7)	74,6 (22,5)	6,1 (2,0)	0,7 [-5,1; 6,5] 0,8136	0,5682
Weiblich	70	63,9 (23,7)	71,9 (23,1)	9,1 (2,0)	68	58,0 (24,7)	65,3 (21,4)	6,1 (2,0)	3,0 [-2,7; 8,5] 0,299	
VIVID										
Männlich	87	69,5 (23,6)	73,6 (22,3)	2,7 (1,5)	70	79,9 (18,5)	82,8 (17,9)	4,6 (1,7)	-1,9 [-6,5; 2,7] 0,4088	0,1777
Weiblich	47	64,0 (21,1)	71,5 (22,0)	5,8 (2,7)	50	72,5 (23,2)	73,9 (23,4)	3,0 (2,6)	2,8 [-4,7; 10,4] 0,4557	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter</b>										
VISTA										
<55	26	70,4 (25,2)	78,2 (24,5)	8,6 (3,5)	26	66,7 (22,9)	72,9 (21,0)	5,5 (3,5)	3,0	0,8878

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
									[-6,8; 12,8] 0,5391	
≥55 bis <65	52	63,1 (21,3)	73,3 (20,4)	10,1 (2,2)	69	63,9 (22,7)	71,3 (22,6)	7,5 (1,9)	2,6 [-3,2; 8,3] 0,38	
≥65 bis <75	56	67,4 (21,9)	72,9 (22,3)	5,9 (2,4)	44	65,6 (22,4)	72,0 (20,4)	5,9 (2,8)	0,0 [-7,3; 7,3] 0,9968	
≥75	13	70,2 (25,6)	71,8 (30,7)	5,1 (6,7)	12	49,3 (31,0)	53,8 (27,6)	0,7 (7,0)	4,4 [16,3; 25,1] 0,6633	
<b>VIVID</b>										
<55	13	71,2 (20,0)	80,8 (15,7)	7,7 (3,8)	14	83,3 (19,3)	86,6 (21,3)	5,1 (3,6)	2,7 [-8,4; 13,7] 0,6224	0,5704
≥55 bis <65	52	64,1 (26,2)	73,0 (22,5)	7,3 (1,9)	45	76,9 (20,1)	78,9 (20,8)	3,9 (2,1)	3,4 [-2,3; 9,0] 0,2437	
≥65 bis <75	55	68,3 (21,3)	70,6 (22,9)	1,1 (2,3)	49	76,9 (20,3)	77,7 (20,9)	2,3 (2,4)	-1,2 [-7,9; 5,5] 0,7179	
≥75	14	74,4 (15,9)	74,1 (22,7)	1,3 (5,5)	12	69,1 (26,5)	76,7 (19,9)	5,8 (5,9)	-4,6 [-21,3; 12,2] 0,5803	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung</b>										
<b>VISTA</b>										
Weiß	122	65,6 (23,0)	73,3 (22,9)	8,1 (1,6)	128	63,8 (24,3)	69,9 (22,4)	5,8 (1,5)	2,3 [-2,0; 6,6] 0,2908	0,7694
Schwarz oder Afroamerikanisch	18	77,8 (18,9)	81,9 (20,1)	7,0 (4,4)	16	60,2 (20,7)	69,8 (23,6)	6,4 (4,7)	0,6 [-13,1; 14,4] 0,9259	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
Asiatisch	2	50,0 (11,8)	66,7 (35,4)	-0,8 (24,7)	3	66,7 (8,3)	86,1 (12,7)	31,1 (18,7)	-31,9 [-187; 123,2] 0,4691	
VIVID										
Weiß	105	70,2 (23,3)	76,2 (21,5)	4,5 (1,6)	97	78,3 (21,0)	81,4 (20,6)	4,6 (1,6)	-0,1 [-4,6; 4,4] 0,9741	0,8602
Schwarz oder Afroamerikanisch	1	41,7 (-)	58,3 (-)	16,7 (0,0)	-	-	-	-	-	
Asiatisch	28	58,6 (18,5)	61,0 (20,7)	1,0 (2,8)	23	70,7 (19,0)	69,6 (18,9)	0,6 (3,1)	0,3 [-8,3; 9,0] 0,9386	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ethnizität</b>										
VISTA										
Nicht Hispanisch oder Latino	122	66,4 (22,3)	74,4 (22,5)	8,2 (1,6)	130	65,2 (22,6)	70,6 (22,4)	5,2 (1,5)	3,0 [-1,2; 7,3] 0,1641	0,1115
Hispanisch oder Latino	25	68,0 (24,4)	71,7 (24,1)	6,6 (4,0)	21	54,6 (27,7)	69,3 (23,4)	11,3 (4,4)	-4,7 [-16,8; 7,4] 0,4369	
VIVID										
Nicht Hispanisch oder Latino	131	67,5 (22,7)	73,3 (21,6)	4,4 (1,4)	116	76,3 (20,9)	78,7 (20,9)	4,0 (1,5)	0,4 [-3,7; 4,4] 0,8621	0,2368
Hispanisch oder Latino	3	69,4 (33,7)	55,6 (41,9)	-12,8 (8,9)	1	91,7 (-)	91,7 (-)	-3,4 (16,1)	-9,4 [-249; 230,4] 0,707	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>										
VISTA										
≤8%	93	66,8 (21,6)	74,6 (22,4)	8,2 (1,8)	108	65,1 (24,1)	71,7 (22,8)	6,3 (1,7)	1,9 [-3,1; 6,8] 0,4562	0,9829

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
>8%	54	66,4 (24,3)	72,6 (23,6)	7,3 (2,4)	42	59,9 (22,3)	66,9 (21,8)	5,6 (2,8)	1,8 [-5,5; 9,1] 0,6335	
VIVID										
≤8%	91	67,0 (23,8)	72,4 (22,6)	3,5 (1,6)	84	79,4 (18,8)	81,2 (18,4)	3,9 (1,7)	-0,4 [-5,0; 4,22] 0,8675	0,7851
>8%	43	68,7 (20,9)	73,8 (21,3)	4,9 (2,8)	35	70,5 (24,3)	74,3 (25,4)	4,2 (3,1)	0,7 [-7,5; 8,9] 0,8622	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach BCVA</b>										
VISTA										
<40 (20/160)	12	63,2 (22,0)	66,0 (32,3)	3,1 (6,9)	12	58,3 (23,3)	56,6 (28,4)	-2,1 (6,9)	5,2 [-15,1; 25,4] 0,6025	0,151
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	22	57,2 (24,5)	61,7 (21,9)	5,4 (3,9)	25	54,8 (21,7)	68,0 (16,4)	12,4 (3,6)	-7,0 [-17,7; 3,7] 0,1966	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	60	68,8 (22,7)	78,5 (20,0)	11,6 (2,3)	50	59,8 (23,4)	67,4 (22,6)	5,4 (2,5)	6,3 [-0,5; 13,0] 0,067	
≥65 (≥20/50)	53	69,0 (21,2)	75,6 (22,0)	6,3 (2,0)	64	71,29 (22,6)	76,2 (21,9)	5,2 (1,8)	1,1 [-4,3; 6,4] 0,6908	
VIVID										
<40 (20/160)	12	60,1 (21,1)	65,6 (23,5)	4,6 (5,4)	6	69,4 (26,7)	60,4 (25,2)	-7,1 (7,7)	11,7 [-8,4; 31,9] 0,2334	0,4301
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	28	63,0 (22,7)	70,1 (23,9)	6,6 (3,2)	19	67,3 (25,4)	70,4 (23,4)	3,9 (3,9)	2,8 [-7,5; 13,0] 0,5895	
≥55 bis <65	41	66,8 (22,5)	71,9 (22,3)	3,6 (2,5)	39	76,8 (21,4)	78,7 (22,0)	3,5 (2,6)	0,11	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
(≥20/80 bis 20/50)									[-7,23; 7,46] 0,9755	
≥65 (≥20/50)	53	72,3 (23,0)	76,8 (20,5)	2,6 (2,0)	56	80,9 (17,0)	84,3 (16,4)	5,2 (2,0)	-2,6 [-8,2; 3,1] 0,3653	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach geografischer Region</b>										
VIVID										
Japanisch	25	59,7 (19,2)	61,0 (21,1)	-0,1 (3,0)	23	70,7 (19,0)	69,6 (18,9)	0,4 (3,1)	-0,5 [-9,3; 8,3] 0,9127	0,7656
Nicht japanisch	109	69,4 (23,3)	75,6 (21,5)	4,7 (1,5)	97	78,3 (21,0)	81,4 (20,6)	4,8 (1,6)	-0,1 [-4,5; 4,3] 0,9631	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	126	66,4 (22,7)	73,2 (23,2)	7,3 (1,6)	128	63,9 (24,1)	70,4 (22,5)	6,0 (1,6)	1,3 [-3,2; 5,8] 0,5679	0,5885
Nein	21	68,3 (22,2)	78,2 (19,9)	10,7 (3,2)	23	62,9 (20,94)	70,5 (22,6)	6,9 (3,1)	3,8 [-5,2; 12,8] 0,402	
VIVID										
Ja	104	67,3 (22,5)	72,7 (21,7)	3,9 (1,5)	86	76,7 (21,4)	80,6 (20,1)	5,7 (1,7)	-1,8 [-6,4; 2,8] 0,4473	0,2471
Nein	30	68,6 (24,3)	73,5 (23,8)	3,7 (3,0)	34	77,1 (19,5)	75,4 (22,2)	-0,7 (2,8)	4,5 [-3,8; 12,7] 0,283	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	37	65,4 (21,9)	66,8 (24,2)	2,8 (3,5)	40	58,2 (23,6)	63,1 (26,5)	3,6 (3,4)	-0,81 [-10,6; 9,0]	0,4888

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
									0,869	
Nein	110	67,1 (22,9)	76,3 (21,8)	9,5 (1,5)	111	65,7 (23,3)	73,0 (20,3)	7,1 (1,5)	2,5 [-1,7; 6,7] 0,2493	
VIVID										
Ja	23	64,9 (21,5)	73,6 (24,3)	8,4 (3,6)	24	66,7 (26,9)	75,0 (23,5)	8,6 (3,5)	-0,2 [-10,3; 9,9] 0,9678	0,9271
Nein	111	68,1 (23,1)	72,8 (21,7)	2,9 (1,5)	96	79,4 (18,3)	80,1 (20,0)	2,7 (1,6)	0,2 [-4,2; 4,6] 0,9246	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	15	63,6 (23,4)	68,1 (24,1)	5,8 (5,9)	16	59,1 (19,9)	58,3 (24,1)	-2,1 (5,7)	7,9 [-9,0; 24,8] 0,3471	0,3735
Nein	132	67,0 (22,5)	74,6 (22,6)	8,1 (1,5)	135	64,3 (24,0)	71,8 (21,9)	7,1 (1,4)	1,01 [-3,0; 5,1] 0,6211	
VIVID										
Ja	15	59,2 (21,7)	68,1 (19,3)	6,1 (4,5)	13	71,8 (27,3)	78,5 (23,1)	10,0 (4,9)	-3,9 [-17,7; 10,0] 0,5684	0,7239
Nein	119	68,6 (22,8)	73,5 (22,4)	3,6 (1,5)	107	77,5 (19,9)	79,2 (20,6)	3,1 (1,5)	0,5 [-3,7; 4,6] 0,8324	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	92	68,9 (21,7)	76,8 (20,0)	8,6 (1,7)	92	65,18 (22,9)	70,5 (23,1)	4,8 (1,7)	3,8 [-0,9; 8,6] 0,1101	0,3708
Kreatinin-Clearance	32	63,3 (25,5)	68,6 (25,6)	4,8 (3,4)	44	65,2 (24,1)	71,3 (21,5)	6,5 (2,9)	-1,7	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
>50 bis 80ml/min (mild)									[-10,7; 7,3] 0,7085	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	16	61,7 (21,2)	70,3 (22,4)	12,4 (4,8)	10	42,1 (17,8)	65,4 (17,6)	17,3 (6,3)	-4,9 [-22,2; 12,3] 0,5598	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	4	65,6 (28,5)	70,8 (47,4)	7,9 (7,9)	4	76,0 (23,7)	70,8 (36,3)	-7,9 (7,9)	15,8 [-13,4; 44,9] 0,2224	
VIVID										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	67	69,8 (23,6)	76,4 (19,5)	4,0 (1,8)	67	83,0 (17,3)	84,1 (19,0)	3,7 (1,8)	0,3 [-5,0; 5,6] 0,9178	0,8949
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	48	66,1 (21,2)	70,6 (24,2)	3,9 (2,5)	41	71,7 (20,6)	74,2 (22,2)	3,3 (2,7)	0,6 [-6,8; 8,0] 0,8742	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	14	63,1 (24,6)	67,6 (23,9)	5,0 (4,4)	12	60,4 (26,6)	68,1 (17,7)	7,0 (4,8)	-2,0 [-15,4; 11,4] 0,7652	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	2	54,2 (5,9)	50,0 (0,0)	-4,2 (0,0)	-	-	-	-	-	
Fehlend	3	72,2 (33,7)	72,2 (33,7)	0,0 (-)	-	-	-	-	-	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	7	72,6 (25,3)	76,2 (27,0)	3,5 (2,9)	4	79,2 (19,8)	75,0 (15,2)	-4,0 (3,8)	7,5 [-3,6; 18,5] 0,1581	0,7459
Nein	140	66,3 (22,5)	73,8 (22,6)	8,1 (1,5)	147	63,3 (23,6)	70,3 (22,6)	6,4 (1,5)	1,7 [-2,5; 5,8] 0,4322	
VIVID										
Ja	7	78,6 (19,8)	75,6 (23,9)	-3,1 (7,0)	6	79,2 (14,7)	85,4 (12,3)	6,4 (7,5)	-9,5	0,2716

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
									[-32,4; 13,3] 0,3739	
Nein	127	67,0 (22,9)	72,7 (22,1)	4,3 (1,4)	114	76,7 (21,1)	78,8 (21,1)	3,7 (1,5)	0,6 [-3,5; 4,7] 0,782	

a: Patienten in der Analysepopulation  
b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der *Least Square*-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren,  
c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen, Dieser p-Wert ist zweiseitig,

### Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen

#### VISTA und VIVID

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht</b>										
VISTA										
Männlich	77	0,82 (0,21)	0,83 (0,18)	0,02 (0,02)	83	0,77 (0,28)	0,74 (0,31)	-0,04 (0,02)	0,06 [-0,01; 0,13] 0,0763	0,1841
Weiblich	70	0,78 (0,21)	0,78 (0,23)	0,00 (0,02)	68	0,76 (0,22)	0,77 (0,22)	0,00 (0,03)	0,00 [-0,07; 0,07] 0,9939	
VIVID										
Männlich	87	0,82 (0,22)	0,85 (0,19)	0,03 (0,01)	70	0,85 (0,19)	0,87 (0,13)	0,03 (0,02)	0,00 [-0,05; 0,04]	0,9651



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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
									0,8443	
Weiblich	47	0,80 (0,15)	0,78 (0,17)	-0,03 (0,03)	50	0,80 (0,25)	0,78 (0,27)	-0,03 (0,03)	0,00 [-0,08; 0,08] 0,9632	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter</b>										
VISTA										
<55	26	0,81 (0,20)	0,85 (0,18)	0,03 (0,05)	26	0,83 (0,20)	0,74 (0,34)	-0,09 (0,05)	0,11 [-0,03; 0,26] 0,1095	0,3452
≥55 bis <65	52	0,79 (0,23)	0,80 (0,23)	0,01 (0,03)	69	0,76 (0,23)	0,75 (0,25)	-0,02 (0,03)	0,03 [-0,05; 0,11] 0,4893	
≥65 bis <75	56	0,80 (0,20)	0,80 (0,21)	0,00 (0,02)	44	0,77 (0,28)	0,79 (0,25)	0,02 (0,03)	-0,02 [-0,09; 0,06] 0,6709	
≥75	13	0,79 (0,19)	0,80 (0,14)	0,04 (0,05)	12	0,60 (0,39)	0,63 (0,33)	-0,01 (0,05)	0,05 [-0,11; 0,21] 0,4934	
VIVID										
<55	13	0,80 (0,23)	0,83 (0,23)	0,03 (0,05)	14	0,85 (0,16)	0,83 (0,24)	-0,02 (0,04)	0,05 [-0,08; 0,18] 0,432	0,865
≥55 bis <65	52	0,80 (0,22)	0,82 (0,20)	0,01 (0,02)	45	0,85 (0,18)	0,83 (0,23)	-0,01 (0,03)	0,02 [-0,05; 0,09] 0,5763	
≥65 bis <75	55	0,81 (0,19)	0,81 (0,17)	0,01 (0,02)	49	0,80 (0,26)	0,82 (0,19)	0,02 (0,02)	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,7504	
≥75	14	0,92 (0,12)	0,90 (0,13)	0,00 (0,03)	12	0,83 (0,17)	0,89 (0,15)	0,03 (0,03)	-0,04 [-0,14; 0,06] 0,4481	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung</b>										

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
VISTA										
Weiß	122	0,79 (0,21)	0,80 (0,22)	0,01 (0,02)	128	0,78 (0,25)	0,75 (0,28)	-0,04 (0,02)	0,05 [-0,01; 0,10] 0,078	0,5827
Schwarz oder Afroamerikanisch	18	0,86 (0,22)	0,84 (0,14)	0,06 (0,05)	16	0,69 (0,27)	0,76 (0,28)	-0,01 (0,06)	0,07 [-0,09; 0,24] 0,386	
Asiatisch	2	0,80 (0,01)	0,79 (0,04)	0,00 (0,04)	3	0,82 (0,03)	0,90 (0,09)	0,07 (0,03)	-0,07 [-0,31; 0,16] 0,3081	
VIVID										
Weiß	105	0,81 (0,19)	0,82 (0,17)	0,02 (0,02)	97	0,80 (0,22)	0,81 (0,22)	0,00 (0,02)	0,01 [-0,03; 0,06] 0,5825	0,2509
Schwarz oder Afroamerikanisch	1	0,85 (NA)	0,88 (NA)	0,04 (0,00)	NA	NA	NA	NA	NA	
Asiatisch	28	0,85 (0,23)	0,84 (0,23)	-0,02(0,03)	23	0,93 (0,17)	0,93 (0,11)	0,03 (0,03)	-0,05 [-0,14; 0,04] 0,2731	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ethnizität</b>										
VISTA										
Nicht Hispanisch oder Latino	122	0,80 (0,22)	0,80 (0,20)	0,01 (0,02)	130	0,76 (0,25)	0,76 (0,27)	-0,01 (0,02)	0,02 [-0,03; 0,07] 0,3392	0,4371
Hispanisch oder Latino	25	0,82 (0,16)	0,81 (0,24)	0,01 (0,05)	21	0,77 (0,29)	0,71 (0,29)	-0,08 (0,06)	0,09 [-0,07; 0,25] 0,2513	
VIVID										
Nicht Hispanisch oder Latino	131	0,81 (0,20)	0,83 (0,19)	0,01 (0,01)	116	0,83 (0,21)	0,83 (0,21)	0,00 (0,02)	0,00 [-0,04; 0,05] 0,828	0,7936
Hispanisch oder	3	0,86 (0,14)	0,91 (0,16)	0,05 (0,07)	1	0,85 (NA)	0,85 (NA)	0 (0,12)	0,05	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
Latino									[-1,77; 1,87] 0,782	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>										
VISTA										
≤8%	93	0,81 (0,21)	0,82 (0,22)	0,02 (0,02)	108	0,77 (0,26)	0,77 (0,28)	-0,01 (0,02)	0,03 [-0,03; 0,09] 0,388	0,7126
>8%	54	0,79 (0,21)	0,79 (0,18)	0,01 (0,03)	42	0,74 (0,26)	0,71 (0,26)	-0,05 (0,03)	0,06 [-0,03; 0,14] 0,1812	
VIVID										
≤8%	91	0,83 (0,21)	0,85 (0,17)	0,01 (0,02)	84	0,82 (0,22)	0,84 (0,21)	0,01 (0,02)	0,01 [-0,04; 0,05] 0,8217	0,9016
>8%	43	0,78 (0,18)	0,79 (0,21)	0,00 (0,03)	35	0,83 (0,19)	0,81 (0,21)	0,00 (0,03)	0,01 [-0,08; 0,09] 0,9024	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach BCVA</b>										
VISTA										
<40 (20/160)	12	0,74 (0,22)	0,83 (0,13)	0,09 (0,06)	12	0,70 (0,38)	0,55 (0,42)	-0,16 (0,06)	0,25 [0,06; 0,43] 0,0109	0,0399
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	22	0,84 (0,17)	0,78 (0,27)	-0,05 (0,06)	25	0,81 (0,13)	0,71 (0,28)	-0,1 (0,05)	0,05 [-0,11; 0,21] 0,5317	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	60	0,80 (0,21)	0,82 (0,19)	0,04 (0,03)	50	0,71 (0,29)	0,77 (0,26)	0,03 (0,03)	0,02 [-0,06; 0,09] 0,6477	
≥65 (≥20/50)	53	0,80 (0,23)	0,79 (0,21)	-0,01 (0,03)	64	0,80 (0,24)	0,80 (0,24)	0,00 (0,02)	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,8607	
VIVID										

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
<40 (20/160)	12	0,89 (0,15)	0,80 (0,17)	-0,10 (0,05)	6	0,84 (0,14)	0,82 (0,27)	-0,03 (0,07)	-0,07 [-0,25; 0,11] 0,4403	0,3391
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	28	0,75 (0,25)	0,79 (0,22)	0,04 (0,04)	19	0,75 (0,25)	0,76 (0,29)	0,01 (0,05)	0,03 [-0,09; 0,16] 0,5923	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	41	0,84 (0,15)	0,88 (0,11)	0,04 (0,02)	39	0,86 (0,16)	0,84 (0,19)	0,00 (0,02)	0,04 [-0,02; 0,11] 0,1886	
≥65 (≥20/50)	53	0,82 (0,21)	0,81 (0,21)	-0,01 (0,02)	56	0,83 (0,24)	0,85 (0,17)	0,02 (0,02)	-0,03 [-0,09; 0,03] 0,3058	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach geografischer Region</b>										
VIVID										
Japan	25	0,88 (0,16)	0,89 (0,14)	-0,02 (0,03)	23	0,93 (0,17)	0,93 (0,11)	0,02 (0,03)	-0,04 [-0,11; 0,03] 0,2931	0,5685
Nicht Japan	109	0,80 (0,21)	0,81 (0,19)	0,01 (0,02)	97	0,80 (0,22)	0,81 (0,22)	0,00 (0,02)	0,01 [-0,04; 0,05] 0,7373	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	126	0,79 (0,22)	0,81 (0,19)	0,03 (0,02)	128	0,74 (0,27)	0,74 (0,28)	-0,02 (0,02)	0,05 [0,00; 0,10] 0,0711	0,1524
Nein	21	0,88 (0,14)	0,78 (0,28)	-0,09 (0,05)	23	0,88 (0,14)	0,83 (0,20)	-0,04 (0,05)	-0,05 [-0,19; 0,08] 0,4402	
VIVID										
Ja	104	0,81 (0,21)	0,82 (0,19)	0,01 (0,02)	86	0,80 (0,23)	0,82 (0,22)	0,01 (0,02)	0,00 [-0,05; 0,04] 0,906	0,6791

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
Nein	30	0,85 (0,15)	0,86 (0,16)	-0,01 (0,03)	34	0,89 (0,16)	0,86 (0,17)	-0,01 (0,03)	0,00 [-0,08; 0,09] 0,9649	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach ischämischer Herzkrankheit in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	37	0,73 (0,29)	0,76 (0,21)	0,07 (0,04)	40	0,60 (0,34)	0,68 (0,30)	0,04 (0,04)	0,03 [-0,08; 0,13] 0,6239	0,658
Nein	110	0,83 (0,17)	0,82 (0,20)	0,00 (0,02)	111	0,82 (0,19)	0,78 (0,26)	-0,04 (0,02)	0,04 [-0,02; 0,09] 0,1573	
VIVID										
Ja	23	0,79 (0,22)	0,74 (0,26)	-0,05 (0,04)	24	0,76 (0,24)	0,76 (0,26)	0,00 (0,04)	-0,04 [0,17; 0,08] 0,472	0,3567
Nein	111	0,82 (0,20)	0,85 (0,16)	0,02 (0,01)	96	0,84 (0,21)	0,85 (0,19)	0,01 (0,02)	0,01 [-0,03; 0,05] 0,7055	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach zerebrovaskulärer Erkrankung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	15	0,67 (0,32)	0,76 (0,25)	0,12 (0,06)	16	0,61 (0,30)	0,67 (0,20)	0,04 (0,06)	0,08 [-0,08; 0,25] 0,3253	0,743
Nein	132	0,82 (0,19)	0,81 (0,20)	0,00 (0,02)	135	0,78 (0,25)	0,76 (0,28)	-0,03 (0,02)	0,03 [-0,02; 0,08] 0,2783	
VIVID										
Ja	15	0,68 (0,26)	0,77 (0,22)	0,06 (0,06)	13	0,79 (0,16)	0,77 (0,25)	0,02 (0,06)	0,04 [-0,14; 0,22] 0,6391	0,3708
Nein	119	0,83 (0,19)	0,83 (0,18)	0,00 (0,01)	107	0,83 (0,22)	0,84 (0,20)	0,01 (0,02)	0,00 [-0,05; 0,04]	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
									0,8281	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	92	0,79 (0,22)	0,81 (0,20)	0,03 (0,02)	92	0,76 (0,27)	0,73 (0,31)	-0,04 (0,02)	0,06 [0,00; 0,13] 0,0538	0,4847
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	32	0,79 (0,22)	0,79 (0,22)	0,01 (0,03)	44	0,77 (0,23)	0,80 (0,20)	0,03 (0,03)	-0,02 [-0,1; 0,07] 0,6982	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	16	0,83 (0,18)	0,80 (0,20)	-0,01 (0,05)	10	0,76 (0,29)	0,71 (0,19)	-0,07 (0,06)	0,06 [-0,09; 0,22] 0,4213	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	4	0,90 (0,12)	0,83 (0,13)	-0,06 (0,08)	4	0,79 (0,16)	0,81 (0,22)	0,01 (0,08)	-0,07 [-0,37; 0,22] 0,5481	
VIVID										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	67	0,81 (0,19)	0,83 (0,19)	0,02 (0,02)	67	0,82 (0,20)	0,82 (0,21)	0,00 (0,02)	0,01 [-0,04; 0,06] 0,5802	0,5956
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	48	0,83 (0,20)	0,83 (0,17)	0,00 (0,03)	41	0,83 (0,25)	0,82 (0,22)	0,00 (0,03)	0,01 [-0,07; 0,09] 0,8562	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	14	0,79 (0,25)	0,81 (0,25)	0,01(0,04)	12	0,86 (0,15)	0,90 (0,13)	0,05 (0,04)	-0,04 [-0,16; 0,07] 0,4304	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	2	0,87 (0,18)	0,90 (0,14)	0,03 (0,00)	-	-	-	-	-	
Fehlend	3	0,87 (0,14)	0,78 (0,20)	-0,09 (0,12)	-	-	-	-	-	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
VISTA										

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
Ja	7	0,59 (0,40)	0,78 (0,17)	0,15 (0,04)	4	0,72 (0,18)	0,81 (0,15)	0,14 (0,06)	0,02 [0,16; 0,19] 0,8355	0,9585
Nein	140	0,81 (0,19)	0,81 (0,21)	0,01 (0,02)	147	0,77 (0,26)	0,75 (0,28)	-0,02 (0,02)	0,03 [-0,02; 0,08] 0,2343	
VIVID										
Ja	7	0,84 (0,17)	0,81 (0,15)	-0,03 (0,09)	6	0,84 (0,13)	0,67 (0,29)	-0,17 (0,10)	0,14 [-0,16; 0,43] 0,3309	0,1291
Nein	127	0,81 (0,20)	0,83 (0,19)	0,01 (0,01)	114	0,83 (0,22)	0,84 (0,20)	0,02 (0,02)	0,00 [-0,05; 0,04] 0,8109	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren,</p> <p>c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen, Dieser p-Wert ist zweiseitig,</p>										

**Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen****VISTA und VIVID**

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS-Skala nach 52 Wochen“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht</b>										
VISTA										
Männlich	77	72,3 (18,4)	75,0 (16,4)	2,3 (1,6)	83	74,5 (18,8)	73,0 (20,7)	-1,2 (1,5)	3,5 [-0,9; 7,9] 0,1164	0,6219
Weiblich	69	76,5 (15,4)	72,9 (18,2)	-2,6 (2,3)	67	72,3 (17,6)	68,9 (22,5)	-4,5 (2,3)	1,9 [-4,5; 8,2] 0,5625	
VIVID										
Männlich	86	70,6 (18,8)	72,0 (17,5)	1,0 (1,4)	70	72,7 (16,8)	75,0 (15,6)	2,8 (1,6)	-1,8 [-6,0; 2,4] 0,3954	0,1338
Weiblich	47	63,3 (19,8)	73,1 (15,1)	7,9 (2,0)	50	69,3 (22,7)	72,7 (16,5)	5,3 (2,0)	2,6 [-3,0; 8,2] 0,3613	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter</b>										
VISTA										
<55	26	70,9 (19,5)	72,0 (21,7)	1,1 (3,5)	25	76,6 (14,4)	67,9 (27,3)	-8,7 (3,6)	9,8 [-0,3; 19,9] 0,0568	0,1491
≥55 bis <65	51	73,4 (15,6)	73,2 (15,0)	0,1 (2,1)	69	72,5 (17,5)	72,2 (18,5)	-0,5 (1,8)	0,5 [-4,9; 6,0] 0,8464	
≥65 bis <75	56	76,5 (17,5)	75,7 (17,2)	-0,6 (2,1)	44	75,3 (21,2)	75,6 (21,0)	-0,0 (2,4)	-0,6 [-6,8; 5,7] 0,8587	



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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
≥75	13	75,4 (16,7)	74,1 (17,5)	1,6 (5,3)	12	66,6 (17,9)	55,4 (20,8)	-14,3 (5,5)	15,8 [-0,3; 31,9] 0,0537	
<b>VIVID</b>										
<55	12	70,7 (19,0)	72,3 (16,5)	1,1 (2,3)	14	73,2 (17,0)	78,9 (9,8)	6,1 (2,1)	-5,0 [-11,4; 1,4] 0,1202	0,5355
≥55 bis <65	52	67,5 (19,9)	72,0 (17,7)	3,6 (1,9)	45	71,1 (23,1)	75,1 (16,4)	5,0 (2,0)	-1,3 [-6,7; 4,1] 0,6289	
≥65 bis <75	55	68,4 (18,4)	72,1 (16,7)	3,3 (2,0)	49	70,5 (17,7)	71,8 (17,7)	1,9 (2,1)	1,4 [-4,3; 7,1] 0,6347	
≥75	14	66,4 (23,3)	74,9 (13,8)	6,0 (3,6)	12	72,5 (15,6)	73,3 (12,3)	3,7 (3,8)	2,3 [-8,6; 13,1] 0,6708	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung</b>										
<b>VISTA</b>										
Weiß	122	73,3 (17,7)	73,5 (17,4)	0,1 (1,5)	127	73,7 (18,2)	71,3 (21,5)	-2,3 (1,5)	2,4 [-1,7; 6,5] 0,247	0,5963
Schwarz oder Afroamerikanisch	17	82,6 (12,6)	79,2 (17,3)	-2,8 (4,5)	16	76,3 (17,5)	70,6 (25,7)	-6,4 (4,7)	3,6 [-9,9; 17,1] 0,5884	
Asiatisch	2	71,5 (19,1)	63,5 (2,1)	-8,1 (3,3)	3	71,7 (2,9)	75,3 (5,0)	3,7 (2,7)	-11,8 [-30,3; 6,7] 0,1112	
<b>VIVID</b>										
Weiß	104	67,3 (18,6)	72,4 (16,5)	4,4 (1,4)	97	70,1 (19,8)	73,2 (16,7)	3,9 (1,4)	0,5 [-3,5; 4,4] 0,8184	0,5222
Schwarz oder	1	70,0 (-)	65,0 (-)	-5,0 (0,0)	-	-	-	-	-	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
Afroamerikanisch										
Asiatisch	28	70,7 (22,6)	72,6 (17,9)	0,6 (2,2)	23	76,3 (17,2)	77,5 (12,0)	2,7 (2,5)	-2,1 [-8,8; 4,7] 0,5377	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ethnizität</b>										
VISTA										
Nicht Hispanisch oder Latino	121	75,0 (17,0)	74,4 (17,8)	-0,4 (1,5)	129	73,9 (17,6)	72,2 (20,7)	-1,9 (1,4)	1,5 [-2,5; 5,5] 0,4599	0,2422
Hispanisch oder Latino	25	71,0 (17,7)	72,3 (14,6)	1,2 (3,6)	21	71,3 (22,4)	64,8 (25,9)	-6,5 (4,0)	7,7 [-3,1; 18,5] 0,1594	
VIVID										
Nicht Hispanisch oder Latino	130	68,0 (19,5)	72,5 (16,6)	3,9 (1,2)	116	70,7 (19,5)	73,9 (16,0)	3,9 (1,3)	-0,1 [-3,5; 3,3] 0,9641	0,3023
Hispanisch oder Latino	3	73,3 (11,6)	68,3 (24,7)	1,1 (2,4)	1	95,0 (-)	95,0 (-)	-18,3 (5,0)	19,4 [-59,6; 98,4] 0,1977	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>										
VISTA										
≤8%	92	75,2 (17,68)	74,59 (17,52)	-0,4 (1,66)	108	74,19 (17,63)	71,32 (20,65)	-3,04 (1,53)	2,64 [-1,82; 7,1] 0,2446	0,8718
>8%	54	72,8 (16,1)	73,0 (16,9)	0,5 (2,4)	41	71,4 (19,9)	70,2 (24,0)	-1,5 (2,7)	2,0 [-5,2; 9,2] 0,5799	
VIVID										
≤8%	90	71,1 (18,5)	75,4 (15,2)	3,8 (1,2)	84	72,9 (17,3)	74,9 (14,6)	2,4 (1,3)	1,4 [-2,0; 4,9] 0,4172	0,2198
>8%	43	61,5 (19,8)	66,1 (18,0)	3,1 (2,6)	35	66,9 (23,7)	71,9 (19,2)	6,8 (2,9)	-3,8	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
									[-11,5; 4,0] 0,3336	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach BCVA</b>										
VISTA										
<40 (20/160)	12	73,8 (28,2)	64,3 (26,4)	-8,8 (6,5)	12	64,8 (22,6)	52,1 (34,0)	-13,5 (6,5)	4,7 [-14,7; 24,0] 0,6224	0,8632
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	22	71,5 (17,8)	71,4 (19,8)	-1,0 (4,0)	25	74,6 (13,9)	70,0 (20,1)	-3,9 (3,8)	2,9 [-8,3; 14,0] 0,6088	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	59	75,4 (15,6)	74,0 (15,7)	-0,6 (2,1)	50	71,5 (18,8)	68,5 (20,8)	-4,0 (2,2)	3,4 [-2,6; 9,4] 0,2665	
≥65 (≥20/50)	53	74,3 (15,6)	77,3 (14,6)	2,5 (1,8)	63	76,4 (18,1)	77,4 (17,2)	1,4 (1,7)	1,1 [-3,8; 5,9] 0,6669	
VIVID										
<40 (20/160)	11	65 (23,1)	66,5 (18,2)	1,7 (3,4)	6	62,8 (30,5)	72,5 (25,5)	9,2 (4,6)	-7,5 [-19,8; 4,8] 0,2092	0,0561
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	28	61,8 (22,1)	70,9 (20,5)	8,3 (3,1)	19	65,3 (17,3)	64,4 (15,0)	0,2 (3,8)	8,1 [-1,8; 17,9] 0,1061	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	41	68,9 (18,6)	75,1 (13,2)	4,9 (2,0)	39	73,3 (17,9)	75,3 (15,1)	3,5 (2,0)	1,5 [-4,1; 7,1] 0,6058	
≥65 (≥20/50)	53	71,3 (17,2)	72,3 (16,5)	0,6 (1,8)	56	72,8 (19,7)	76,6 (14,9)	4,2 (1,7)	-3,6 [-8,5; 1,3] 0,1457	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach geografischer Region</b>										
VIVID										
Japan	25	72,9 (19,4)	73,7 (15,2)	-0,1 (2,2)	23	76,3 (17,2)	77,5 (12,0)	2,1 (2,3)	-2,2	0,5635

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
									[-8,6; 4,2] 0,4879	
Nicht-Japan	108	66,9 (19,3)	72,1 (17,0)	4,4 (1,4)	97	70,1 (19,8)	73,2 (16,7)	4,0 (1,4)	0,4 [-3,6; 4,3] 0,8593	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	125	73,7 (17,3)	73,1 (17,5)	-0,3 (1,5)	127	71,9 (18,7)	69,7 (21,2)	-2,6 (1,4)	2,3 [-1,7; 6,3] 0,2624	0,8605
Nein	21	77,6 (15,8)	79,6 (14,7)	0,9 (3,8)	23	82,6 (12,6)	79,3 (22,3)	-2,3 (3,6)	3,2 [-7,5; 13,9] 0,5519	
VIVID										
Ja	104	67,7 (20,2)	72,0 (16,8)	3,7 (1,3)	86	70,7 (18,9)	74,2 (16,3)	4,3 (1,4)	-0,7 [-4,5;3,1] 0,7338	0,5206
Nein	29	69,3 (16,4)	73,8 (16,2)	3,3 (2,7)	34	72,7 (21,0)	73,6 (15,3)	2,0 (2,5)	1,3 [-6,1;8,7] 0,73	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	37	70,7 (19,7)	71,0 (19,4)	1,6 (3,0)	40	63,7 (20,1)	62,3 (23,9)	-2,6 (2,9)	4,2 [-4,1; 12,5] 0,3136	0,5022
Nein	109	75,5 (16,0)	75,1 (16,4)	-0,8 (1,5)	110	77,1 (16,2)	74,4 (19,7)	-2,4 (1,5)	1,6 [-2,6; 5,8] 0,4616	
VIVID										
Ja	23	58,3 (18,4)	68,6 (19,2)	8,7 (3,5)	24	63,3 (19,2)	67,2 (17,0)	5,4 (3,4)	3,4 [-6,6; 13,3] 0,5014	0,2685

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
Nein	110	70,1 (19,0)	73,2 (16,1)	2,3 (1,2)	96	73,2 (19,1)	75,7 (15,3)	3,4 (1,3)	-1,0 [-4,6; 2,5] 0,5594	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	15	68,4 (24,6)	66,1 (25,3)	0,5 (5,2)	16	58,1 (20,5)	54,4 (18,8)	-6,4 (5,1)	6,9 [-8,2; 22,0] 0,354	0,5464
Nein	131	75,0 (16,0)	74,9 (16,0)	-0,1 (1,4)	134	75,4 (17,1)	73,2 (21,0)	-2,1 (1,4)	2,0 [-1,8; 5,8] 0,3024	
VIVID										
Ja	15	56,5 (17,9)	62,5 (18,8)	4,2 (4,1)	13	66,0 (20,3)	72,5 (18,6)	8,7 (4,4)	-4,5 [-17,0; 8,0] 0,4629	0,2643
Nein	118	69,5 (19,1)	73,6 (16,0)	3,5 (1,2)	107	71,9 (19,3)	74,2 (15,7)	3,0 (1,3)	0,5 [-3,0; 4,0] 0,7837	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	91	74,3 (17,6)	75,8 (16,2)	1,7 (1,6)	92	73,0 (20,7)	72,4 (23,0)	-0,9 (1,6)	2,6 [-2,0; 7,1] 0,2655	0,2943
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	32	73,5 (17,7)	72,4 (19,2)	-1,5 (2,6)	43	75,0 (13,9)	72,9 (15,3)	-1,8 (2,2)	0,3 [-6,5; 7,2] 0,9263	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	16	72,5 (15,3)	68,4 (19,2)	-3,3 (5,1)	10	70,0 (9,0)	53,1 (21,1)	-18,2 (6,4)	14,9 [-2,0; 31,9] 0,0814	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	4	90,0 (0,0)	72,5 (20,6)	-16,5 (14,7)	4	76,0 (20,5)	68,8 (33,8)	-8,2 (14,7)	-8,3 [-65,4; 48,8] 0,7243	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
VIVID										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	66	69,6 (17,7)	72,7 (17,4)	3,3 (1,7)	67	68,7 (21,4)	74,6 (15,8)	5,7 (1,7)	-2,3 [-7,1; 2,4] 0,3328	0,3155
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	48	67,7 (18,6)	71,6 (15,7)	2,2 (2,0)	41	75,6 (16,4)	74,1 (17,1)	0,5 (2,1)	1,7 [-4,1; 7,5] 0,5565	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	14	63,8 (28,5)	73 (18,6)	7,3 (3,8)	12	70,5 (16,4)	70,5 (13,9)	2,2 (4,1)	5,1 [-6,4; 16,7] 0,3682	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	2	45,5 (7,8)	65,5 (7,8)	20,0 (0,0)	-	-	-	-	-	
Fehlend	3	73,0 (20,7)	78,3 (17,6)	5,3 (2,5)	-	-	-	-	-	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-5D-Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
VISTA										
Ja	7	77,9 (22,7)	79,7 (21,3)	2,4 (5,3)	4	74,8 (17,2)	76,5 (6,9)	0,9 (7,1)	1,5 [-19,0; 21,9] 0,8735	0,9228
Nein	139	74,1 (16,9)	73,7 (17,1)	-0,3 (1,4)	146	73,5 (18,3)	71,0 (21,8)	-2,6 (1,4)	2,4 [-1,5; 6,2] 0,2309	
VIVID										
Ja	7	62,9 (18,0)	67,0 (14,9)	5,5 (6,1)	6	57,5 (23,3)	68,8 (21,0)	9,7 (6,6)	-4,2 [-24,5; 16,0] 0,6526	0,5651
Nein	126	68,3 (19,5)	72,7 (16,7)	3,4 (1,2)	114	72,0 (19,1)	74,3 (15,7)	3,3 (1,3)	0,1 [-3,3; 3,6] 0,9538	
a: Patienten in der Analysepopulation										
b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least Square</i> -Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren,										

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen, Dieser p-Wert ist zweiseitig,										

### 4.3.1.3.2.9 Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit - RCT

Im Folgenden sind zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ die entsprechenden Kategorien definiert, für die eine Subgruppen-Spezifizierung vorgenommen wurde. Im Einzelnen handelt es sich dabei um:

- Unerwünschte Ereignisse (UE),
- Okulare UE,
- Nicht-okulare UE,
- Schwerwiegende UE (SUE),
- Nicht-okulare SUE

Subgruppen-Analysen zu okularen SUE, UE, die zum Studienabbruch führten und APTC-Ereignissen wurden nicht durchgeführt, da die Inzidenz dieser UE insgesamt sehr niedrig war (N<20).

### Unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse für „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht</b>								
VISTA								
Männlich	79	73 (92,4)	85	81 (95,3)	0,6 [0,16; 2,21]	0,97 [0,9; 1,05]	0,03 [-0,04; 0,1]	0,8887 0,9425 0,9512
Weiblich	73	69 (94,5)	69	67 (97,1)	0,51 [0,09; 2,91]	0,97 [0,91; 1,04]	0,03 [-0,04; 0,09]	

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>VIVID</b>								
Männlich	88	79 (89,8)	79	65 (82,3)	1,89 [0,77; 4,65]	1,09 [0,96; 1,24]	-0,07 [-0,18; 0,03]	0,3288 0,2603 0,2677
Weiblich	47	42 (89,4)	54	49 (90,7)	0,86 [0,23; 3,17]	0,98 [0,86; 1,12]	0,01 [-0,1; 0,13]	
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter</b>								
<b>VISTA</b>								
<55	26	23 (88,5)	26	25 (96,2)	0,31 [0,03; 3,16]	0,92 [0,79; 1,08]	0,08 [-0,07; 0,22]	0,2912 0,2435 0,2453
≥55 bis <65	53	52 (98,1)	71	67 (94,4)	3,1 [0,34; 28,61]	1,04 [0,97; 1,11]	-0,04 [-0,1; 0,03]	
≥65 bis <75	60	55 (91,7)	45	44 (97,8)	0,25 [0,03; 2,22]	0,94 [0,86; 1,02]	0,06 [-0,02; 0,14]	
≥75	13	12 (92,3)	12	12 (100,0)	0,52 [0,02; 17,1]	0,96 [0,79; 1,17]	0,04 [-0,15; 0,22]	
<b>VIVID</b>								
<55	13	12 (92,3)	15	13 (86,7)	1,85 [0,15; 23,07]	1,07 [0,83; 1,37]	-0,06 [-0,28; 0,17]	0,8462 0,8331 0,8347
≥55 bis <65	53	47 (88,7)	52	43 (82,7)	1,64 [0,54; 4,99]	1,07 [0,92; 1,25]	-0,06 [-0,19; 0,07]	
≥65 bis <75	55	50 (90,9)	53	46 (86,8)	1,52 [0,45; 5,13]	1,05 [0,92; 1,2]	-0,04 [-0,16; 0,08]	
≥75	14	12 (85,7)	13	12 (92,3)	0,5 [0,04; 6,28]	0,93 [0,71; 1,21]	0,07 [-0,17; 0,3]	
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Abstammung</b>								
<b>VISTA</b>								
Weiß	126	117 (92,9)	131	127 (97,0)	0,41 [0,12; 1,37]	0,96 [0,9; 1,01]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,8181 0,9308 0,9253
Schwarz oder Afroamerikanisch	19	18 (94,7)	16	16 (100,0)	0,58 [0,02; 18,51]	0,98 [0,85; 1,12]	0,02 [-0,11; 0,15]	



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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Asiatisch	2	2 (100,0)	3	2 (66,7)	1,5 [0,03; 81,96]	1,12 [0,36; 3,49]	-0,08 [-0,89; 0,72]	
VIVID								
Weiß	106	95 (89,6)	107	94 (87,9)	1,19 [0,51; 2,8]	1,02 [0,93; 1,12]	-0,02 [-0,1; 0,07]	0,6574 - 0,5857
Schwarz oder Afroamerikanisch	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	1 [0; 255,6]	1 [0,06; 15,99]	0 [-1,39; 1,39]	
Asiatisch	28	25 (89,3)	25	19 (76,0)	2,63 [0,58; 11,9]	1,17 [0,91; 1,52]	-0,13 [-0,34; 0,07]	
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnizität</b>								
VISTA								
Nicht Hispanisch oder Latino	126	119 (94,4)	133	127 (95,5)	0,8 [0,26; 2,46]	0,99 [0,94; 1,05]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,3283 0,2840 0,2860
Hispanisch oder Latino	26	23 (88,5)	21	21 (100,0)	0,19 [0,01; 3,96]	0,91 [0,78; 1,06]	0,09 [-0,05; 0,23]	
VIVID								
Nicht Hispanisch oder Latino	132	120 (90,9)	129	111 (86,1)	1,62 [0,75; 3,52]	1,06 [0,97; 1,15]	-0,05 [-0,13; 0,03]	0,6231 - 0,7018
Hispanisch oder Latino	3	1 (33,3)	1	1 (100,0)	0,5 [0,01; 49,57]	0,67 [0,05; 8,37]	0,17 [-0,95; 1,28]	
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>								
VISTA								
≤8%	95	87 (91,6)	108	103 (95,4)	0,53 [0,17; 1,67]	0,96 [0,89; 1,03]	0,04 [-0,03; 0,11]	0,9028 0,5885 0,6009
>8%	57	55 (96,5)	45	44 (97,8)	0,62 [0,05; 7,12]	0,99 [0,92; 1,05]	0,01 [-0,05; 0,08]	
VIVID								
≤8%	91	82 (90,1)	89	74 (83,2)	1,85 [0,76; 4,47]	1,08 [0,97; 1,22]	-0,07 [-0,17; 0,03]	0,3168 0,2711

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
>8%	44	39 (88,6)	43	39 (90,7)	0,8 [0,2; 3,2]	0,98 [0,85; 1,13]	0,02 [-0,11; 0,15]	0,2761
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach BCVA</b>								
VISTA								
<40 (20/160)	12	12 (100,0)	13	12 (92,3)	1,92 [0,06; 62,83]	1,04 [0,85; 1,26]	-0,04 [-0,22; 0,15]	0,5152 0,5467 0,5467
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	23	20 (87,0)	26	26 (100,0)	0,13 [0,01; 2,76]	0,89 [0,75; 1,05]	0,11 [-0,04; 0,26]	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	62	57 (91,9)	51	47 (92,2)	0,97 [0,25; 3,82]	1,00 [0,89; 1,11]	0,00 [-0,10; 0,10]	
≥65 (≥20/50)	55	53 (96,4)	64	63 (98,4)	0,42 [0,04; 4,77]	0,98 [0,92; 1,04]	0,02 [-0,04; 0,08]	
VIVID								
<40 (20/160)	12	12 (100,0)	10	8 (80,0)	5,75 [0,23; 145,02]	1,20 [0,86; 1,67]	-0,16 [-0,43; 0,11]	0,0676 0,1059 0,1109
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	28	25 (89,3)	20	17 (85,0)	1,47 [0,26; 8,17]	1,05 [0,84; 1,31]	-0,04 [-0,24; 0,15]	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	41	40 (97,6)	43	36 (83,7)	7,78 [0,91; 66,31]	1,17 [1,01; 1,34]	-0,14 [-0,26; -0,02]	
≥65 (≥20/50)	54	44 (81,5)	60	53 (88,3)	0,58 [0,20; 1,65]	0,92 [0,79; 1,08]	0,07 [-0,06; 0,20]	
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach geographischer Region</b>								
VIVID								
Japan	25	23 (92,0)	25	19 (76,0)	3,63 [0,66; 20,11]	1,21 [0,94; 1,55]	-0,16 [-0,36; 0,04]	0,2070 0,1719
Nicht Japan	110	98 (89,1)	108	95 (88,0)	1,12 [0,49; 2,6]	1,01 [0,92; 1,11]	-0,01 [-0,1; 0,07]	
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>								
VISTA								

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Ja	130	121 (93,1)	131	125 (95,4)	0,65 [0,22; 1,87]	0,98 [0,92; 1,04]	0,02 [-0,03; 0,08]	0,8584 0,9960 0,9963
Nein	22	21 (95,5)	23	23 (100,0)	0,47 [0,01; 14,65]	0,98 [0,87; 1,09]	0,02 [-0,08; 0,13]	
VIVID								
Ja	105	94 (89,5)	96	81 (84,4)	1,58 [0,69; 3,64]	1,06 [0,95; 1,18]	-0,05 [-0,14; 0,04]	0,6848 0,6151 0,6236
Nein	30	27 (90,0)	37	33 (89,2)	1,09 [0,22; 5,3]	1,01 [0,86; 1,19]	-0,01 [-0,15; 0,14]	
Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese								
VISTA								
Ja	40	38 (95,0)	42	41 (97,6)	0,46 [0,04; 5,32]	0,97 [0,89; 1,06]	0,03 [-0,06; 0,11]	0,8428 0,9819 0,9909
Nein	112	104 (92,9)	112	107 (95,5)	0,61 [0,19; 1,92]	0,97 [0,91; 1,04]	0,03 [-0,03; 0,09]	
VIVID								
Ja	23	20 (90,0)	24	21 (87,5)	0,95 [0,17; 5,28]	0,99 [0,8; 1,24]	0,01 [-0,19; 0,2]	0,6020 0,6164 0,6139
Nein	112	101 (90,2)	109	93 (85,3)	1,58 [0,7; 3,58]	1,06 [0,96; 1,17]	-0,05 [-0,13; 0,04]	
Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese								
VISTA								
Ja	17	17 (100,0)	16	15 (93,8)	2,2 [0,07; 70,42]	1,04 [0,89; 1,2]	-0,03 [-0,18; 0,11]	0,3890 0,3700 0,3700
Nein	135	125 (92,6)	138	133 (96,4)	0,47 [0,16; 1,41]	0,96 [0,91; 1,02]	0,04 [-0,02; 0,09]	
VIVID								
Ja	15	11 (73,3)	14	14 (100,0)	0,1 [0; 2,14]	0,76 [0,55; 1,05]	0,23 [-0,01; 0,47]	0,0191 -

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Nein	120	110 (91,7)	119	100 (84,0)	2,09 [0,93; 4,71]	1,09 [0,99; 1,2]	-0,08 [-0,16; 0,01]	0,0244
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
VISTA								
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	94	91 (96,8)	93	88 (94,6)	1,72 [0,4; 7,43]	1,02 [0,96; 1,09]	-0,02 [-0,08; 0,04]	0,0265 0,0151 0,0153
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	34	27 (79,4)	45	45 (100,0)	0,04 [0; 0,79]	0,8 [0,67; 0,96]	0,19 [0,06; 0,33]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	16	16 (100,0)	11	10 (90,9)	3,1 [0,09; 101,29]	1,07 [0,87; 1,31]	-0,06 [-0,25; 0,13]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	5	5 (100,0)	4	4 (100,0)	1,29 [0,02; 82,49]	1,03 [0,64; 1,65]	-0,02 [-0,44; 0,39]	
Fehlend	-	-	-	-	-	-	-	
VIVID								
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	68	63 (92,7)	73	65 (89,0)	1,55 [0,48; 5,00]	1,04 [0,94; 1,16]	-0,04 [-0,13; 0,06]	0,2184 - 0,2012
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	48	41 (85,4)	47	40 (85,1)	1,03 [0,33; 3,19]	1,00 [0,85; 1,19]	0,00 [-0,15; 0,14]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	14	14 (100,0)	13	9 (69,2)	12,00 [0,56; 255,56]	1,39 [0,96; 2,03]	-0,27 [-0,54; 0,00]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	2	1 (50,0)	-	-	-	-	-	
Fehlend	3	2 (66,7)	-	-	-	-	-	
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
VISTA								
Ja	7	7 (100,0)	4	4 (100,0)	1,86 [0,03; 115,44]	1,06 [0,69; 1,62]	-0,05 [-0,43; 0,32]	0,5889 0,6558
Nein	145	135 (93,1)	150	144 (96,0)	0,56 [0,2; 1,59]	0,97 [0,92; 1,02]	0,03 [-0,02; 0,08]	0,6514

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
VIVID								
Ja	7	6 (85,7)	7	7 (100,0)	0,46 [0,01; 16,42]	0,92 [0,64; 1,33]	0,07 [-0,25; 0,39]	0,4971
Nein	128	115 (89,8)	126	107 (84,9)	1,57 [0,74; 3,34]	1,06 [0,96; 1,16]	-0,05 [-0,13; 0,03]	- 0,4818
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								

**Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)**

Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für „Okulare UE“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>Okulare UE, stratifiziert nach Geschlecht</b>								
VISTA								
Männlich	79	41 (51,9)	85	62 (72,9)	0,40 [0,21; 0,77]	0,71 [0,55; 0,91]	0,21 [0,07; 0,36]	0,0252
Weiblich	73	46 (63,0)	69	41 (59,4)	1,16 [0,59; 2,29]	1,06 [0,82; 1,38]	-0,04 [-0,2; 0,12]	0,0284 0,0261
VIVID								
Männlich	88	50 (56,82)	79	44 (55,7)	1,05 [0,57; 1,93]	1,02 [0,78; 1,33]	-0,01 [-0,16; 0,14]	0,5161
Weiblich	47	30 (63,8)	54	38 (70,4)	0,74 [0,32; 1,71]	0,91 [0,69; 1,20]	0,07 [-0,12; 0,25]	0,5479 0,5271
<b>Okulare UE, stratifiziert nach Alter</b>								
VISTA								
<55	26	13 (50,0)	26	18 (69,2)	0,44	0,72	0,19	0,0616

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
					[0,14; 1,38]	[0,46; 1,15]	[-0,07; 0,45]	0,0716
≥55 bis <65	53	29 (54,7)	71	52 (73,2)	0,44 [0,21; 0,94]	0,75 [0,56; 0,99]	0,19 [0,02; 0,35]	0,0648
≥65 bis <75	60	35 (58,3)	45	28 (62,2)	0,85 [0,39; 1,88]	0,94 [0,69; 1,28]	0,04 [-0,15; 0,23]	
≥75	13	10 (76,9)	12	5 (41,7)	4,67 [0,83; 26,24]	1,85 [0,89; 3,84]	-0,35 [-0,71; 0,01]	
<b>VIVID</b>								
<55	13	11 (84,6)	15	10 (66,7)	2,75 [0,43; 17,49]	1,27 [0,83; 1,94]	-0,18 [-0,49; 0,13]	0,6570 0,6330 0,6436
≥55 bis <65	53	30 (56,6)	52	32 (61,5)	0,82 [0,37; 1,78]	0,92 [0,67; 1,27]	0,05 [-0,14; 0,24]	
≥65 bis <75	55	30 (54,6)	53	31 (58,5)	0,85 [0,4; 1,82]	0,93 [0,67; 1,3]	0,04 [-0,15; 0,23]	
≥75	14	9 (64,3)	13	9 (69,2)	0,8 [0,16; 3,99]	0,93 [0,55; 1,58]	0,05 [-0,31; 0,4]	
<b>Okulare UE, stratifiziert nach Abstammung</b>								
<b>VISTA</b>								
Weiß	126	70 (55,6)	131	89 (67,9)	0,59 [0,35; 0,98]	0,82 [0,67; 0,99]	0,12 [0,01; 0,24]	0,7142
Schwarz oder Afroamerikanisch	19	11 (57,9)	16	9 (56,3)	1,07 [0,28; 4,1]	1,03 [0,58; 1,83]	-0,02 [-0,35; 0,31]	0,7521 0,7261
Asiatisch	2	1 (50,0)	3	2 (66,7)	0,5 [0,01; 19,56]	0,75 [0,15; 3,72]	0,17 [-0,71; 1,04]	
<b>VIVID</b>								
Weiß	106	65 (61,3)	107	72 (67,3)	0,77 [0,44; 1,35]	0,91 [0,75; 1,11]	0,06 [-0,07; 0,19]	0,4121
Schwarz oder Afroamerikanisch	1	1 (100)	1	1 (100)	1,00 [0,00; 255,6]	1,00 [0,06; 15,99]	0,00 [-1,39; 1,39]	- 0,4174

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Asiatisch	28	14 (50,0)	25	9 (36,0)	1,78 [0,59; 5,35]	1,39 [0,73; 2,64]	-0,14 [-0,4; 0,12]	
<b>Okulare UE, stratifiziert nach Ethnizität</b>								
VISTA								
Nicht Hispanisch oder Latino	126	73 (57,9)	133	85 (63,9)	0,78 [0,47; 1,28]	0,91 [0,75; 1,1]	0,06 [-0,06; 0,18]	0,0607 0,0908 0,0713
Hispanisch oder Latino	26	14 (53,8)	21	18 (85,7)	0,19 [0,05; 0,82]	0,63 [0,42; 0,93]	0,32 [0,08; 0,56]	
VIVID								
Nicht Hispanisch oder Latino	132	79 (59,85)	129	79 (61,2)	0,94 [0,57; 1,55]	0,98 [0,8; 1,19]	0,01 [-0,1; 0,13]	0,788 - 0,7883
Hispanisch oder Latino	3	1 (33,3)	1	1 (100)	0,5 [0,01; 49,57]	0,67 [0,05; 8,37]	0,17 [-0,95; 1,28]	
<b>Okulare UE, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>								
VISTA								
≤8%	95	54 (56,8)	108	69 (63,9)	0,74 [0,42; 1,31]	0,89 [0,71; 1,11]	0,07 [-0,06; 0,21]	0,4406 0,5173 0,4695
>8%	57	33 (57,9)	45	33 (73,3)	0,5 [0,21; 1,16]	0,79 [0,59; 1,05]	0,15 [-0,03; 0,34]	
VIVID								
≤8%	91	57 (62,6)	89	51 (57,3)	1,25 [0,69; 2,27]	1,09 [0,86; 1,39]	-0,05 [-0,2; 0,09]	0,0725 0,0732 0,0727
>8%	44	23 (52,3)	43	30 (69,8)	0,47 [0,2; 1,14]	0,75 [0,53; 1,06]	0,17 [-0,03; 0,38]	
<b>Okulare UE, stratifiziert nach BCVA</b>								
VISTA								
<40 (20/160)	12	9 (75,0)	13	8 (61,5)	1,87 [0,34; 10,46]	1,22 [0,71; 2,09]	-0,13 [-0,50; 0,23]	0,0869 0,0663 0,0774
≥40 bis <55 (≥20/160 bis	23	15 (65,2)	26	15 (57,7)	1,37	1,13	-0,08	

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
20/80)					[0,43; 4,38]	[0,72; 1,76]	[-0,35; 0,20]	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	62	39 (62,9)	51	35 (68,6)	0,78 [0,35; 1,70]	0,92 [0,70; 1,20]	0,06 [-0,12; 0,23]	
≥65 (≥20/50)	55	24 (43,6)	64	45 (70,3)	0,33 [0,15; 0,70]	0,62 [0,44; 0,87]	0,27 [0,09; 0,44]	
<b>VIVID</b>								
<40 (20/160)	12	7 (58,3)	10	6 (60,0)	0,93 [0,17; 5,15]	0,97 [0,48; 1,95]	0,02 [-0,40; 0,43]	
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	28	17 (60,7)	20	11 (55,0)	1,26 [0,40; 4,04]	1,10 [0,67; 1,81]	-0,06 [-0,34; 0,23]	0,9170
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	41	28 (68,3)	43	30 (69,8)	0,93 [0,37; 2,35]	0,98 [0,73; 1,30]	0,01 [-0,18; 0,21]	0,9109
≥65 (≥20/50)	54	28 (51,9)	60	35 (58,3)	0,77 [0,37; 1,61]	0,89 [0,64; 1,24]	0,06 [-0,12; 0,25]	0,9151
<b>Okulare UE, stratifiziert nach geographischer Region</b>								
<b>VIVID</b>								
Japan	25	12 (48,0)	25	9 (36,0)	1,64 [0,53; 5,09]	1,33 [0,69; 2,59]	-0,12 [-0,39; 0,15]	0,2432
Nicht Japan	110	68 (61,8)	108	73 (67,6)	0,78 [0,44; 1,36]	0,91 [0,75; 1,11]	0,06 [-0,07; 0,18]	0,2797 0,2476
<b>Okulare UE, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>								
<b>VISTA</b>								
Ja	130	73 (56,2)	131	84 (64,1)	0,72 [0,44; 1,18]	0,88 [0,72; 1,07]	0,08 [-0,04; 0,2]	0,3686
Nein	22	14 (63,6)	23	19 (82,6)	0,37 [0,09; 1,47]	0,77 [0,53; 1,11]	0,19 [-0,06; 0,44]	0,5400 0,4431
<b>VIVID</b>								
Ja	105	61 (58,1)	96	59 (61,5)	0,87 [0,49; 1,53]	0,95 [0,75; 1,19]	0,03 [-0,1; 0,17]	0,7449 0,7362



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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Nein	30	19 (63,3)	37	23 (62,2)	1,05 [0,39; 2,85]	1,02 [0,7; 1,48]	-0,01 [-0,24; 0,22]	0,7417
<b>Okulare UE, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>								
VISTA								
Ja	40	24 (60,0)	42	26 (61,9)	0,92 [0,38; 2,24]	0,97 [0,69; 1,37]	0,02 [-0,19; 0,23]	0,3903 0,4126 0,3979
Nein	112	63 (56,3)	112	77 (68,8)	0,58 [0,34; 1,01]	0,82 [0,67; 1,00]	0,13 [0,00; 0,25]	
VIVID								
Ja	23	14 (60,9)	24	16 (66,7)	0,78 [0,24; 2,56]	0,91 [0,59; 1,41]	0,06 [-0,22; 0,33]	0,7828 0,7956 0,7875
Nein	112	66 (58,9)	109	66 (60,6)	0,93 [0,55; 1,6]	0,97 [0,78; 1,21]	0,02 [-0,11; 0,15]	
<b>Okulare UE, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>								
VISTA								
Ja	17	10 (58,8)	16	9 (56,3)	1,11 [0,28; 4,42]	1,05 [0,58; 1,88]	-0,03 [-0,36; 0,31]	0,4378 0,4797 0,4516
Nein	135	77 (57,0)	138	94 (68,1)	0,62 [0,38; 1,02]	0,84 [0,7; 1,01]	0,11 [0,00; 0,22]	
VIVID								
Ja	15	8 (53,3)	14	11 (78,6)	0,31 [0,06; 1,59]	0,68 [0,39; 1,17]	0,25 [-0,08; 0,58]	0,1654 0,1725 0,1679
Nein	120	72 (60,0)	119	71 (59,7)	1,01 [0,6; 1,7]	1,01 [0,82; 1,24]	0,00 [-0,13; 0,12]	
<b>Okulare UE, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
VISTA								
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	94	55 (58,5)	93	67 (72,0)	0,55 [0,3; 1,01]	0,81 [0,66; 1,00]	0,14 [0,00; 0,27]	0,0018 -

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	34	10 (29,4)	45	28 (62,2)	0,25 [0,1; 0,66]	0,47 [0,27; 0,83]	0,33 [0,12; 0,54]	0,0012
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	16	14 (87,5)	11	5 (45,5)	8,4 [1,26; 56,07]	1,92 [0,98; 3,77]	-0,42 [-0,76; -0,08]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	5	5 (100)	4	2 (50,0)	9,0 [0,27; 303,53]	1,8 [0,65; 5,00]	-0,4 [-0,96; 0,16]	
Fehlend	-	-	-	-	-	-	-	
<b>VIVID</b>								
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	68	47 (69,1)	73	49 (67,1)	1,1 [0,54; 2,23]	1,03 [0,82; 1,29]	-0,02 [-0,17; 0,13]	0,4604 -
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	48	25 (52,1)	47	28 (59,6)	0,74 [0,33; 1,66]	0,87 [0,61; 1,25]	0,07 [-0,12; 0,27]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	14	8 (57,1)	13	5 (38,5)	2,13 [0,46; 9,94]	1,49 [0,65; 3,39]	-0,19 [-0,56; 0,18]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	-	-	-	-	-	-	-	
Fehlend	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Okulare UE, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
<b>VISTA</b>								
Ja	7	4 (57,1)	4	4 (100)	0,19 [0,01; 5,27]	0,65 [0,31; 1,37]	0,3 [-0,19; 0,79]	0,4136 0,4642
Nein	145	83 (57,2)	150	99 (66,0)	0,69 [0,43; 1,11]	0,87 [0,72; 1,04]	0,09 [-0,02; 0,2]	
<b>VIVID</b>								
Ja	7	4 (57,1)	7	5 (71,4)	0,53 [0,06; 4,91]	0,8 [0,36; 1,77]	0,14 [-0,35; 0,64]	0,6299 0,6372
Nein	128	76 (59,4)	126	77 (61,1)	0,93 [0,56; 1,54]	0,97 [0,8; 1,19]	0,02 [-0,1; 0,14]	
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								

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

**Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)**

Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für „Nicht-okulare UE“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach Geschlecht</b>								
VISTA								
Männlich	79	59 (74,7)	85	70 (82,4)	0,63 [0,30; 1,34]	0,91 [0,77; 1,07]	0,08 [-0,05; 0,20]	0,7596 0,9357 0,9994
Weiblich	73	60 (82,2)	69	62 (89,9)	0,52 [0,19; 1,4]	0,91 [0,80; 1,04]	0,08 [-0,04; 0,19]	
VIVID								
Männlich	88	64 (72,7)	79	51 (64,6)	1,46 [0,76; 2,83]	1,13 [0,92; 1,39]	-0,08 [-0,22; 0,06]	0,5092 0,4320 0,4681
Weiblich	47	34 (72,3)	54	30 (55,6)	2,09 [0,91; 4,82]	1,3 [0,97; 1,75]	-0,17 [-0,35; 0,02]	
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach Alter</b>								
VISTA								
<55	26	20 (76,9)	26	24 (92,3)	0,28 [0,05; 1,53]	0,83 [0,66; 1,06]	0,15 [-0,04; 0,35]	0,3875 0,3912 0,3876
≥55 bis <65	53	40 (75,5)	71	60 (84,5)	0,56 [0,23; 1,38]	0,89 [0,74; 1,07]	0,09 [-0,05; 0,23]	
≥65 bis <75	60	50 (83,3)	45	37 (82,2)	1,08 [0,39; 3,00]	1,01 [0,85; 1,21]	-0,01 [-0,16; 0,14]	
≥75	13	9 (69,2)	12	11 (91,7)	0,2 [0,02; 2,17]	0,76 [0,51; 1,13]	0,22 [-0,07; 0,52]	
VIVID								
<55	13	9 (69,2)	15	10 (66,7)	1,12 [0,23; 5,54]	1,04 [0,62; 1,73]	-0,03 [-0,37; 0,32]	0,8881 0,7588 0,8345
≥55 bis <65	53	36 (67,9)	52	26 (50,0)	2,12 [0,96; 4,68]	1,36 [0,98; 1,89]	-0,18 [-0,36; 0,01]	
≥65 bis <75	55	41 (74,5)	53	35 (66,0)	1,51	1,13	-0,09	

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
					[0,66; 3,46]	[0,88; 1,45]	[-0,26; 0,09]	
≥75	14	12 (85,7)	13	10 (76,9)	1,8 [0,25; 12,99]	1,11 [0,77; 1,61]	-0,09 [-0,38; 0,21]	
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach Abstammung</b>								
VISTA								
Weiß	126	98 (77,8)	131	113 (86,3)	0,56 [0,29; 1,07]	0,9 [0,8; 1,01]	0,08 [-0,01; 0,18]	0,9537 0,8826 0,9016
Schwarz oder Afroamerikanisch	19	16 (84,2)	16	14 (87,5)	0,76 [0,11; 5,24]	0,96 [0,74; 1,26]	0,03 [-0,2; 0,26]	
Asiatisch	2	1 (50,0)	3	2 (66,67)	0,5 [0,01; 19,56]	0,75 [0,15; 3,72]	0,17 [-0,71; 1,04]	
VIVID								
Weiß	106	75 (70,8)	107	67 (62,6)	1,44 [0,81; 2,56]	1,13 [0,93; 1,37]	-0,08 [-0,21; 0,04]	0,4354 - 0,4331
Schwarz oder Afroamerikanisch	1	1 (100)	1	1 (100)	1,00 [0,00; 255,6]	1,00 [0,06; 15,99]	0,00 [-1,39; 1,39]	
Asiatisch	28	22 (78,6)	25	13 (52,0)	3,38 [1,02; 11,19]	1,51 [0,99; 2,31]	-0,27 [-0,51; -0,02]	
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach Ethnizität</b>								
VISTA								
Nicht Hispanisch oder Latino	126	98 (77,8)	133	112 (84,2)	0,66 [0,35; 1,23]	0,92 [0,82; 1,04]	0,06 [-0,03; 0,16]	0,2962 0,4792 0,4322
Hispanisch oder Latino	26	21 (80,8)	21	20 (95,2)	0,21 [0,02; 1,96]	0,85 [0,69; 1,05]	0,14 [-0,03; 0,32]	
VIVID								
Nicht Hispanisch oder Latino	132	98 (74,2)	129	80 (62,0)	1,77 [1,04; 2,99]	1,2 [1,01; 1,42]	-0,12 [-0,23; -0,01]	-
Hispanisch oder Latino	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>								

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>VISTA</b>								
≤8%	95	73 (76,8)	108	92 (85,2)	0,58 [0,28; 1,18]	0,9 [0,79; 1,03]	0,08 [-0,02; 0,19]	0,8697 0,7752 0,7943
>8%	57	46 (80,7)	45	39 (86,7)	0,64 [0,22; 1,9]	0,93 [0,78; 1,1]	0,06 [-0,08; 0,2]	
<b>VIVID</b>								
≤8%	91	62 (68,1)	89	55 (61,8)	1,32 [0,72; 2,44]	1,1 [0,89; 1,37]	-0,06 [-0,2; 0,08]	0,1701 0,2476 0,2060
>8%	44	36 (81,8)	43	26 (60,5)	2,94 [1,1; 7,84]	1,35 [1,02; 1,79]	-0,21 [-0,4; -0,03]	
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach BCVA</b>								
<b>VISTA</b>								
<40 (20/160)	12	10 (83,3)	13	11 (84,6)	0,91 [0,11; 7,72]	0,98 [0,70; 1,39]	0,01 [-0,28; 0,30]	0,4487 0,4366 0,4381
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	23	18 (78,3)	26	24 (92,3)	0,30 [0,05; 1,73]	0,85 [0,67; 1,08]	0,14 [-0,06; 0,34]	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	62	45 (75,6)	51	44 (86,3)	0,42 [0,16; 1,11]	0,84 [0,70; 1,02]	0,14 [-0,01; 0,28]	
≥65 (≥20/50)	55	46 (83,6)	64	53 (82,8)	1,06 [0,40; 2,79]	1,01 [0,86; 1,19]	-0,01 [-0,14; 0,13]	
<b>VIVID</b>								
<40 (20/160)	12	9 (75,0)	10	3 (30,0)	7,00 [1,07; 45,90]	2,50 [0,92; 6,81]	-0,45 [-0,83; -0,07]	0,2248 0,1532 0,1866
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	28	21 (75,0)	20	11 (55,0)	2,45 [0,72; 8,38]	1,36 [0,87; 2,14]	-0,20 [-0,47; 0,07]	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	41	30 (73,2)	43	25 (58,1)	1,96 [0,78; 4,92]	1,26 [0,92; 1,72]	-0,15 [-0,35; 0,05]	
≥65 (≥20/50)	54	38 (70,4)	60	42 (70,0)	1,02 [0,46; 2,27]	1,01 [0,79; 1,28]	0,00 [-0,17; 0,16]	
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach geographischer Region</b>								

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
VIVID								
Japan	25	20 (80,0)	25	13 (52,0)	3,69 [1,05; 12,96]	1,54 [1,01; 2,35]	-0,28 [-0,53; -0,03]	0,1700 0,1698
Nicht Japan	110	78 (70,9)	108	68 (63,0)	1,43 [0,81; 2,53]	1,13 [0,93; 1,36]	-0,08 [-0,20; 0,05]	0,1682
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>								
VISTA								
Ja	130	100 (76,9)	131	111 (84,7)	0,6 [0,32; 1,12]	0,91 [0,81; 1,02]	0,08 [-0,02; 0,17]	0,9966 0,7405
Nein	22	19 (86,4)	23	21 (91,3)	0,6 [0,09; 4,01]	0,95 [0,77; 1,17]	0,05 [-0,13; 0,23]	0,7870
VIVID								
Ja	105	77 (73,3)	96	55 (57,3)	2,05 [1,13; 3,71]	1,28 [1,04; 1,58]	-0,16 [-0,29; -0,03]	0,2373 0,1897
Nein	30	21 (70,0)	37	26 (70,3)	0,99 [0,34; 2,83]	1,00 [0,73; 1,36]	0,00 [-0,22; 0,22]	0,2090
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>								
VISTA								
Ja	40	31 (77,5)	42	40 (95,2)	0,17 [0,03; 0,86]	0,81 [0,68; 0,97]	0,18 [0,03; 0,32]	0,0606 0,1367
Nein	112	88 (78,6)	112	92 (82,1)	0,8 [0,41; 1,54]	0,96 [0,84; 1,09]	0,04 [-0,07; 0,14]	0,1131
VIVID								
Ja	23	17 (73,9)	24	19 (79,2)	0,75 [0,19; 2,89]	0,93 [0,68; 1,28]	0,05 [-0,19; 0,29]	0,1912 0,1093
Nein	112	81 (72,3)	109	62 (56,9)	1,98 [1,13; 3,47]	1,27 [1,04; 1,55]	-0,15 [-0,28; -0,03]	0,1375
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>								
VISTA								

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Ja	17	14 (82,4)	16	14 (87,5)	0,67 [0,1; 4,62]	0,94 [0,71; 1,25]	0,05 [-0,19; 0,29]	0,9107 0,8297 0,8456
Nein	135	105 (77,8)	138	118 (85,5)	0,59 [0,32; 1,11]	0,91 [0,81; 1,02]	0,08 [-0,01; 0,17]	
<b>VIVID</b>								
Ja	15	9 (60,0)	14	13 (92,9)	0,12 [0,01; 1,13]	0,65 [0,42; 1,00]	0,33 [0,05; 0,61]	0,0040 0,0025 0,0029
Nein	120	89 (74,2)	119	68 (57,1)	2,15 [1,25; 3,72]	1,3 [1,08; 1,57]	-0,17 [-0,29; -0,05]	
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
<b>VISTA</b>								
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	94	74 (78,7)	93	78 (83,9)	0,71 [0,34; 1,49]	0,94 [0,82; 1,08]	0,05 [-0,06; 0,16]	0,7160 0,7044 0,7048
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	34	25 (73,5)	45	40 (88,9)	0,35 [0,10; 1,16]	0,83 [0,66; 1,04]	0,15 [-0,02; 0,33]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	16	13 (81,3)	11	9 (81,8)	0,96 [0,13; 6,98]	0,99 [0,69; 1,43]	0,01 [-0,29; 0,3]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	5	5 (100,0)	4	4 (100,0)	1,29 [0,02; 82,49]	1,03 [0,64; 1,65]	-0,02 [-0,44; 0,39]	
Fehlend	-	-	-	-	-	-	-	
<b>VIVID</b>								
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	68	51 (75,0)	73	47 (64,4)	1,66 [0,8; 3,44]	1,16 [0,94; 1,45]	-0,11 [-0,26; 0,04]	0,1699 - 0,2737
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	48	31 (64,6)	47	26 (55,3)	1,47 [0,65; 3,36]	1,17 [0,84; 1,63]	-0,09 [-0,29; 0,10]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	14	14 (100)	13	8 (61,5)	16,88 [0,81; 351,29]	1,57 [1,01; 2,44]	-0,35 [-0,63; -0,07]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	2	1 (50,0)	-	-	-	-	-	
Fehlend	3	1 (33,3)	-	-	-	-	-	

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
VISTA								
Ja	7	6 (85,7)	4	4 (100)	0,86 [0,02; 32,71]	0,98 [0,61; 1,58]	0,02 [-0,4; 0,43]	0,8567 0,7745 0,7905
Nein	145	113 (77,9)	150	128 (85,3)	0,61 [0,33; 1,1]	0,91 [0,82; 1,02]	0,07 [-0,01; 0,16]	
VIVID								
Ja	7	6 (85,7)	7	6 (85,7)	1,00 [0,05; 19,96]	1,00 [0,65; 1,53]	0,00 [-0,37; 0,37]	0,7226 0,4477
Nein	128	92 (71,88)	126	75 (59,52)	1,74 [1,03; 2,94]	1,21 [1,01; 1,45]	-0,12 [-0,24; -0,01]	0,5355
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**

Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse für „Schwerwiegende UE (SUE)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>SUE, stratifiziert nach Geschlecht</b>								
VISTA								
Männlich	79	23 (29,1)	85	30 (35,3)	0,75 [0,39; 1,45]	0,82 [0,53; 1,29]	0,06 [-0,08; 0,2]	0,7906 0,7770
Weiblich	73	19 (26,0)	69	24 (34,8)	0,66 [0,32; 1,36]	0,75 [0,45; 1,24]	0,09 [-0,06; 0,24]	0,8079
VIVID								



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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Männlich	88	22 (25,0)	79	14 (17,7)	1,55 [0,73; 3,28]	1,41 [0,78; 2,56]	-0,07 [-0,2; 0,05]	0,4043
Weiblich	47	8 (17,0)	54	10 (18,5)	0,9 [0,32; 2,51]	0,92 [0,40; 2,14]	0,01 [-0,13; 0,16]	0,4139 0,3773
<b>SUE, stratifiziert nach Alter</b>								
VISTA								
<55	26	5 (19,2)	26	8 (30,8)	0,54 [0,15; 1,93]	0,62 [0,24; 1,66]	0,12 [-0,12; 0,35]	0,8752 0,8238 0,9251
≥55 bis <65	53	13 (24,5)	71	23 (32,4)	0,68 [0,31; 1,51]	0,76 [0,42; 1,35]	0,08 [-0,08; 0,24]	
≥65 bis <75	60	22 (36,7)	45	19 (42,2)	0,79 [0,36; 1,75]	0,87 [0,54; 1,4]	0,06 [-0,13; 0,24]	
≥75	13	2 (15,4)	12	4 (33,3)	0,36 [0,05; 2,5]	0,46 [0,10; 2,08]	0,18 [-0,15; 0,51]	
VIVID								
<55	13	4 (30,8)	15	5 (33,3)	0,89 [0,18; 4,37]	0,92 [0,31; 2,73]	0,03 [-0,32; 0,37]	0,4580
≥55 bis <65	53	13 (24,5)	52	6 (11,5)	2,49 [0,87; 7,16]	2,13 [0,87; 5,17]	-0,13 [-0,27; 0,01]	0,4380 0,5048
≥65 bis <75	55	10 (18,2)	53	9 (17,0)	1,09 [0,40; 2,93]	1,07 [0,47; 2,43]	-0,01 [-0,16; 0,13]	
≥75	14	3 (21,4)	13	4 (30,8)	0,61 [0,11; 3,49]	0,7 [0,19; 2,54]	0,09 [-0,24; 0,42]	
<b>SUE, stratifiziert nach Abstammung</b>								
VISTA								
Weiß	126	35 (27,8)	131	48 (36,6)	0,67 [0,39; 1,13]	0,76 [0,53; 1,09]	0,09 [-0,03; 0,2]	0,8489
Schwarz oder Afroamerikanisch	19	6 (31,6)	16	6 (37,5)	0,77 [0,19; 3,12]	0,84 [0,34; 2,1]	0,06 [-0,26; 0,38]	0,8343 0,8637

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Asiatisch	-	-	-	-	-	-	-	
VIVID								
Weiß	106	28 (26,4)	107	20 (18,7)	1,56 [0,82; 2,99]	1,41 [0,85; 2,35]	-0,08 [-0,19; 0,03]	0,3096
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	1	1 (100,00)	-	-	-	-
Asiatisch	28	2 (7,1)	25	3 (12,0)	0,56 [0,09; 3,69]	0,60 [0,11; 3,28]	0,05 [-0,11; 0,21]	0,2039
<b>SUE, stratifiziert nach Ethnizität</b>								
VISTA								
Nicht Hispanisch oder Latino	126	36 (28,6)	133	47 (35,3)	0,73 [0,43; 1,24]	0,81 [0,56; 1,16]	0,07 [-0,05; 0,18]	0,7790
Hispanisch oder Latino	26	6 (23,1)	21	7 (33,3)	0,60 [0,17; 2,17]	0,69 [0,27; 1,75]	0,10 [-0,16; 0,36]	0,7591 0,8084
VIVID								
Nicht Hispanisch oder Latino	132	30 (22,7)	129	24 (18,6)	1,29 [0,70; 2,35]	1,22 [0,76; 1,97]	-0,04 [-0,14; 0,06]	-
Hispanisch oder Latino	-	-	-	-	-	-	-	
<b>SUE, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>								
VISTA								
≤8%	95	22 (23,2)	108	35 (32,4)	0,63 [0,34; 1,17]	0,71 [0,45; 1,13]	0,09 [-0,03; 0,21]	0,6246
>8%	57	20 (35,1)	45	18 (40,0)	0,81 [0,36; 1,82]	0,88 [0,53; 1,45]	0,05 [-0,14; 0,24]	0,5528 0,7062
VIVID								
≤8%	91	19 (20,9)	89	15 (16,9)	1,3 [0,61; 2,76]	1,24 [0,67; 2,28]	-0,04 [-0,15; 0,07]	0,9585
>8%	44	11 (25,0)	43	9 (20,9)	1,26 [0,46; 3,43]	1,19 [0,55; 2,59]	-0,04 [-0,22; 0,14]	0,9422 0,9967
<b>SUE, stratifiziert nach BCVA</b>								

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>VISTA</b>								
<40 (20/160)	12	4 (33,3)	13	5 (38,5)	0,80 [0,16; 4,12]	0,87 [0,30; 2,49]	0,05 [-0,32; 0,43]	0,8419 0,8327 0,8521
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	23	8 (34,8)	26	11 (42,3)	0,73 [0,23; 2,32]	0,82 [0,40; 1,68]	0,08 [-0,20; 0,35]	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	62	14 (22,6)	51	18 (35,3)	0,53 [0,23; 1,22]	0,64 [0,35; 1,16]	0,13 [-0,04; 0,29]	
≥65 (≥20/50)	55	16 (29,1)	64	20 (31,3)	0,90 [0,41; 1,98]	0,93 [0,54; 1,61]	0,02 [-0,14; 0,19]	
<b>VIVID</b>								
<40 (20/160)	-	-	10	2 (20,0)	-	-	-	0,6013 0,1652 0,6031
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	28	9 (32,1)	20	3 (15,0)	2,68 [0,62; 11,57]	2,14 [0,66; 6,93]	-0,17 [-0,40; 0,06]	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	41	7 (17,1)	43	5 (11,6)	1,56 [0,45; 5,39]	1,47 [0,51; 4,26]	-0,05 [-0,20; 0,10]	
≥65 (≥20/50)	54	14 (25,9)	60	14 (23,3)	1,15 [0,49; 2,70]	1,11 [0,58; 2,11]	-0,03 [-0,18; 0,13]	
<b>SUE, stratifiziert nach geographischer Region</b>								
<b>VIVID</b>								
Japan	25	1 (4,0)	25	3 (12,0)	0,31 [0,03; 3,16]	0,33 [0,04; 2,99]	0,08 [-0,07; 0,23]	0,1696 0,1826 0,1156
Nicht Japan	110	29 (26,4)	108	21 (19,4)	1,48 [0,78; 2,81]	1,36 [0,83; 2,22]	-0,07 [-0,18; 0,04]	
<b>SUE, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>								
<b>VISTA</b>								
Ja	130	38 (29,2)	131	49 (37,4)	0,69 [0,41; 1,16]	0,78 [0,55; 1,11]	0,08 [-0,03; 0,20]	0,8542 0,9139 0,7274
Nein	22	4 (18,2)	23	5 (21,7)	0,80 [0,18; 3,47]	0,84 [0,26; 2,72]	0,04 [-0,2; 0,27]	

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>VIVID</b>								
Ja	105	23 (21,9)	96	18 (18,8)	1,22 [0,61; 2,42]	1,17 [0,67; 2,03]	-0,03 [-0,14; 0,08]	0,7180 0,7157 0,7259
Nein	30	7 (23,3)	37	6 (16,2)	1,57 [0,47; 5,31]	1,44 [0,54; 3,83]	-0,07 [-0,26; 0,12]	
<b>SUE, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>								
<b>VISTA</b>								
Ja	40	18 (45,0)	42	22 (52,4)	0,74 [0,31; 1,77]	0,86 [0,55; 1,34]	0,07 [-0,14; 0,29]	0,8724 0,6786 0,9847
Nein	112	24 (21,4)	112	32 (28,6)	0,68 [0,37; 1,25]	0,75 [0,47; 1,19]	0,07 [-0,04; 0,18]	
<b>VIVID</b>								
Ja	23	5 (21,7)	24	8 (33,3)	0,56 [0,15; 2,05]	0,65 [0,25; 1,70]	0,12 [-0,14; 0,37]	0,1398 0,1289 0,1707
Nein	112	25 (22,3)	109	16 (14,7)	1,67 [0,84; 3,34]	1,52 [0,86; 2,96]	-0,08 [-0,18; 0,03]	
<b>SUE, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>								
<b>VISTA</b>								
Ja	17	11 (64,7)	16	6 (37,5)	3,06 [0,74; 12,63]	1,73 [0,84; 3,56]	-0,27 [-0,60; 0,06]	0,0250 0,0154 0,0317
Nein	135	31 (23,0)	138	48 (34,8)	0,56 [0,33; 0,95]	0,66 [0,45; 0,97]	0,12 [0,01; 0,22]	
<b>VIVID</b>								
Ja	15	3 (20,0)	14	3 (21,4)	0,92 [0,15; 5,53]	0,93 [0,22; 3,88]	0,01 [-0,28; 0,31]	0,6883 0,6871 0,6930
Nein	120	27 (22,5)	119	21 (17,7)	1,35 [0,72; 2,56]	1,27 [0,77; 2,12]	-0,05 [-0,15; 0,05]	
<b>SUE, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
<b>VISTA</b>								

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	94	24 (25,5)	93	30 (32,3)	0,72 [0,38; 1,36]	0,79 [0,50; 1,25]	0,07 [-0,06; 0,20]	0,8368 0,7942 0,8447
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	34	9 (26,5)	45	18 (40,0)	0,54 [0,21; 1,42]	0,66 [0,34; 1,29]	0,14 [-0,07; 0,34]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	16	6 (37,5)	11	4 (36,4)	1,05 [0,21; 5,16]	1,03 [0,38; 2,82]	-0,01 [-0,38; 0,36]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	5	3 (60,0)	4	2 (50,0)	1,5 [0,11; 21,31]	1,2 [0,36; 4,04]	-0,1 [-0,75; 0,55]	
Fehlend	-	-	-	-	-	-	-	
<b>VIVID</b>								
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	68	16 (23,5)	73	18 (24,7)	0,94 [0,43; 2,04]	0,95 [0,53; 1,72]	0,01 [-0,13; 0,15]	0,3031 0,3069 0,3068
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	48	6 (12,5)	47	4 (8,51)	1,54 [0,40; 5,83]	1,47 [0,44; 4,87]	-0,04 [-0,16; 0,08]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	14	6 (42,9)	13	2 (15,4)	4,13 [0,65; 26,01]	2,79 [0,68; 11,42]	-0,27 [-0,6; 0,05]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	2	1 (50,0)	-	-	-	-	-	
Fehlend	3	1 (33,3)	-	-	-	-	-	
<b>SUE, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
<b>VISTA</b>								
Ja	7	4 (57,1)	4	2 (50,0)	1,33 [0,11; 15,70]	1,14 [0,35; 3,69]	-0,07 [-0,68; 0,54]	0,5916 0,4873 0,6212
Nein	145	38 (26,2)	150	52 (34,7)	0,67 [0,41; 1,10]	0,76 [0,53; 1,07]	0,08 [-0,02; 0,19]	
<b>VIVID</b>								
Ja	7	3 (42,9)	7	2 (28,6)	1,87 [0,20; 17,27]	1,50 [0,35; 6,40]	-0,14 [-0,64; 0,35]	0,7363 0,7801 0,6818
Nein	128	27 (21,1)	126	22 (17,5)	1,26	1,21	-0,04	

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
					[0,68; 2,36]	[0,73; 2,00]	[-0,13; 0,06]	
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								

### Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare SUE)

Die Inzidenz von okularen schwerwiegenden UE war insgesamt niedrig (N<20). Auf Subgruppenanalysen wurde daher verzichtet.

### Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare SUE)

Tabelle 4-81: Subgruppenanalyse für „Schwerwiegende nicht-okulare UE (Nicht-okulare SUE)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach Geschlecht</b>								
VISTA								
Männlich	79	21 (26,6)	85	26 (30,6)	0,82 [0,42; 1,62]	0,87 [0,53; 1,41]	0,04 [-0,10; 0,18]	0,8547 0,8495 0,8633
Weiblich	73	18 (24,7)	69	21 (30,4)	0,75 [0,36; 1,57]	0,81 [0,47; 1,39]	0,06 [-0,09; 0,20]	
VIVID								
Männlich	88	20 (22,7)	79	12 (15,2)	1,64 [0,74; 3,62]	1,50 [0,78; 2,86]	-0,08 [-0,19; 0,04]	0,4709 0,4974 0,3581
Weiblich	47	5 (10,6)	54	6 (11,1)	0,95 [0,27; 3,35]	0,96 [0,31; 2,94]	0,00 [-0,12; 0,13]	
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach Alter</b>								
VISTA								

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<55	26	5 (19,2)	26	6 (23,1)	0,79 [0,21; 3,02]	0,83 [0,29; 2,39]	0,04 [-0,18; 0,26]	0,7543 0,7038 0,8100
≥55 bis <65	53	10 (18,9)	71	20 (28,2)	0,59 [0,25; 1,40]	0,67 [0,34; 1,31]	0,09 [-0,06; 0,24]	
≥65 bis <75	60	22 (36,7)	45	17 (37,8)	0,95 [0,43; 2,12]	0,97 [0,59; 1,60]	0,01 [-0,18; 0,20]	
≥75	13	2 (15,4)	12	4 (33,3)	0,36 [0,05; 2,50]	0,46 [0,10; 2,08]	0,18 [-0,15; 0,51]	
<b>VIVID</b>								
<55	13	3 (23,1)	15	4 (26,7)	0,83 [0,15; 4,63]	0,87 [0,24; 3,17]	0,04 [-0,28; 0,36]	0,3720 0,3475 0,5079
≥55 bis <65	53	10 (18,9)	52	3 (5,8)	3,80 [0,98; 14,71]	3,27 [0,95; 11,21]	-0,13 [-0,25; -0,01]	
≥65 bis <75	55	9 (16,4)	53	8 (15,1)	1,10 [0,39; 3,11]	1,08 [0,45; 2,60]	-0,01 [-0,15; 0,12]	
≥75	14	3 (21,4)	13	3 (23,1)	0,91 [0,15; 5,58]	0,93 [0,23; 3,81]	0,02 [-0,30; 0,33]	
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach Abstammung</b>								
<b>VISTA</b>								
Weiß	126	34 (27,0)	131	41 (31,3)	0,81 [0,47; 1,39]	0,86 [0,59; 1,26]	0,04 [-0,07; 0,15]	0,4553 0,4548 0,4575
Schwarz oder Afroamerikanisch	19	4 (21,1)	16	6 (37,5)	0,44 [0,10; 1,99]	0,56 [0,19; 1,65]	0,16 [-0,14; 0,46]	
Asiatisch	-	-	-	-	-	-	-	
<b>VIVID</b>								
Weiß	106	23 (21,7)	107	15 (14,0)	1,70 [0,83; 3,47]	1,55 [0,86; 2,80]	-0,08 [-0,18; 0,03]	0,2765 - 0,1935
Schwarz oder Afroamerikanisch	-	-	-	-	-	-	-	
Asiatisch	28	2 (7,1)	25	3 (12,0)	0,56 [0,09; 3,69]	0,60 [0,11; 3,28]	0,05 [-0,11; 0,21]	

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach Ethnizität</b>								
VISTA								
Nicht Hispanisch oder Latino	126	33 (26,2)	133	41 (30,8)	0,80 [0,46; 1,37]	0,85 [0,58; 1,25]	0,05 [-0,06; 0,16]	0,9343 0,9247 0,9512
Hispanisch oder Latino	26	6 (23,1)	21	6 (28,6)	0,75 [0,20; 2,79]	0,81 [0,30; 2,14]	0,05 [-0,20; 0,31]	
VIVID								
Nicht Hispanisch oder Latino	132	25 (18,9)	129	18 (14,0)	1,44 [0,74; 2,79]	1,36 [0,78; 2,36]	-0,05 [-0,14; 0,04]	-
Hispanisch oder Latino	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>								
VISTA								
≤8%	95	22 (23,2)	108	30 (27,8)	0,78 [0,41; 1,48]	0,83 [0,52; 1,34]	0,05 [-0,07; 0,17]	0,9746 0,9869 0,9208
>8%	57	17 (29,8)	45	16 (35,6)	0,77 [0,33; 1,77]	0,84 [0,48; 1,47]	0,06 [-0,13; 0,24]	
VIVID								
≤8%	91	15 (16,5)	89	12 (13,5)	1,27 [0,56; 2,88]	1,22 [0,61; 2,46]	-0,03 [-0,13; 0,07]	0,6101 0,6252 0,5560
>8%	44	10 (22,7)	43	6 (14,0)	1,81 [0,60; 5,53]	1,63 [0,65; 4,09]	-0,09 [-0,25; 0,07]	
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach BCVA</b>								
VISTA								
<40 (20/160)	12	3 (25,0)	13	5 (38,5)	0,53 [0,10; 2,98]	0,65 [0,20; 2,15]	0,13 [-0,23; 0,50]	0,7585 0,7667 0,7485
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	23	8 (34,8)	26	11 (42,3)	0,73 [0,23; 2,32]	0,82 [0,40; 1,68]	0,08 [-0,20; 0,35]	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	62	13 (21,0)	51	15 (29,4)	0,64 [0,27; 1,50]	0,71 [0,37; 1,36]	0,08 [-0,08; 0,25]	



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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
≥65 (≥20/50)	55	15 (27,3)	64	16 (25,0)	1,12 [0,50; 2,55]	1,09 [0,60; 2,00]	-0,02 [-0,18; 0,14]	
VIVID								
<40 (20/160)	-	-	10	1 (10,0)	-	-	-	
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	28	6 (21,4)	20	2 (10,0)	2,45 [0,44; 13,67]	2,14 [0,48; 9,55]	-0,11 [-0,32; 0,09]	0,6885
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	41	6 (14,6)	43	3 (7,0)	2,29 [0,53; 9,83]	2,10 [0,56; 7,84]	-0,08 [-0,21; 0,06]	0,3998
≥65 (≥20/50)	54	13 (24,1)	60	12 (20,0)	1,27 [0,52; 3,08]	1,20 [0,60; 2,41]	-0,04 [-0,19; 0,11]	0,8470
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach geographischer Region</b>								
VIVID								
Japan	25	1 (4,0)	25	3 (12,0)	0,31 [0,03; 3,16]	0,33 [0,04; 2,99]	0,08 [-0,07; 0,23]	0,1341
Nicht Japan	110	24 (21,8)	108	15 (13,9)	1,73 [0,85; 3,51]	1,57 [0,87; 2,83]	-0,08 [-0,18; 0,02]	0,1441 0,0849
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>								
VISTA								
Ja	130	35 (26,9)	131	43 (32,8)	0,75 [0,44; 1,28]	0,82 [0,56; 1,19]	0,06 [-0,05; 0,17]	0,6839
Nein	22	4 (18,2)	23	4 (17,4)	1,06 [0,23; 4,87]	1,05 [0,30; 3,67]	-0,01 [-0,23; 0,22]	0,7173 0,5992
VIVID								
Ja	105	21 (20,0)	96	15 (15,6)	1,35 [0,65; 2,80]	1,28 [0,70; 2,34]	-0,04 [-0,15; 0,06]	0,7728
Nein	30	4 (13,3)	37	3 (8,1)	1,74 [0,36; 8,48]	1,64 [0,40; 6,79]	-0,05 [-0,20; 0,10]	0,7488 0,9275
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>								
VISTA								

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Ja	40	17 (42,5)	42	19 (45,2)	0,89 [0,37; 2,14]	0,94 [0,58; 1,53]	0,03 [-0,19; 0,24]	0,7176 0,6147 0,8311
Nein	112	22 (19,6)	112	28 (25,0)	0,73 [0,39; 1,38]	0,79 [0,48; 1,29]	0,05 [-0,06; 0,16]	
<b>VIVID</b>								
Ja	23	4 (17,4)	24	7 (29,2)	0,51 [0,13; 2,06]	0,60 [0,20; 1,77]	0,12 [-0,12; 0,36]	0,0824 0,0737 0,1221
Nein	112	21 (18,8)	109	11 (10,1)	2,06 [0,94; 4,50]	1,86 [0,94; 3,67]	-0,09 [-0,18; 0,01]	
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>								
<b>VISTA</b>								
Ja	17	10 (58,8)	16	5 (31,3)	3,14 [0,75; 13,16]	1,88 [0,82; 4,31]	-0,28 [-0,60; 0,05]	0,0349 0,0273 0,040
Nein	135	29 (21,5)	138	42 (30,4)	0,63 [0,36; 1,08]	0,71 [0,47; 1,06]	0,09 [-0,01; 0,19]	
<b>VIVID</b>								
Ja	15	2 (13,3)	14	3 (21,4)	0,56 [0,08; 4,01]	0,62 [0,12; 3,19]	0,08 [-0,19; 0,36]	0,3094 0,3071 0,3233
Nein	120	23 (19,2)	119	15 (12,6)	1,64 [0,81; 3,33]	1,52 [0,84; 2,77]	-0,07 [-0,16; 0,03]	
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
<b>VISTA</b>								
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	94	23 (24,5)	93	24 (25,8)	0,93 [0,48; 1,80]	0,95 [0,58; 1,56]	0,01 [-0,11; 0,14]	0,5997 0,5951 0,5815
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	34	8 (23,5)	45	18 (40,0)	0,46 [0,17; 1,24]	0,59 [0,29; 1,19]	0,16 [-0,04; 0,37]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	16	5 (31,3)	11	3 (27,3)	1,21 [0,22; 6,61]	1,15 [0,34; 3,84]	-0,04 [-0,39; 0,31]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min	5	3 (60,0)	4	2 (50,0)	1,50	1,20	-0,10	

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
oder dialysepflichtig (schwer)					[0,11; 21,31]	[0,36; 4,04]	[-0,75; 0,55]	
Fehlend	-	-	-	-	-	-	-	
VIVID								
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	68	12 (17,7)	73	13 (17,8)	0,99 [0,42; 2,35]	0,99 [0,49; 2,02]	0,00 [-0,12; 0,13]	0,3444 0,3673 0,3205
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	48	5 (10,4)	47	3 (6,4)	1,71 [0,38; 7,58]	1,63 [0,41; 6,45]	-0,04 [-0,15; 0,07]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	14	6 (42,9)	13	2 (15,4)	4,13 [0,65; 26,01]	2,79 [0,68; 11,42]	-0,27 [-0,60; 0,05]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	2	1 (50,0)	-	-	-	-	-	
Fehlend	3	1 (33,3)	-	-	-	-	-	
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
VISTA								
Ja	7	4 (57,1)	4	2 (50,0)	1,33 [0,11; 15,70]	1,14 [0,35; 3,69]	-0,07 [-0,68; 0,54]	0,6488 0,5600 0,6806
Nein	145	35 (24,1)	150	45 (30,0)	0,74 [0,44; 1,24]	0,80 [0,55; 1,17]	0,06 [-0,04; 0,16]	
VIVID								
Ja	7	3 (42,9)	7	2 (28,6)	1,87 [0,20; 17,27]	1,50 [0,35; 6,40]	-0,14 [-0,64; 0,35]	0,8175 0,8972 0,7050
Nein	128	22 (17,2)	126	16 (12,7)	1,43 [0,71; 2,86]	1,35 [0,75; 2,45]	-0,04 [-0,13; 0,04]	
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								

#### **4.3.1.3.3 Subgruppen aus der IPD Meta-Analyse - RCT**

Die Subgruppen wurden gemäß den Studienprotokollen der RCT VISTA und VIVID *a priori* festgelegt (73, 75). Die *a priori* definierten Subgruppen wurden anschließend im Rahmen der IPD Meta-Analyse ausgewertet (27-35).

Für die Subgruppe „Geographische Region“ wurde keine IPD Meta-Analyse durchgeführt, da entsprechende Daten lediglich in der VIVID-Studie erhoben wurden.

**4.3.1.3.3.1 Gesamtmortalität**

Die Inzidenz von Todesfällen war insgesamt niedrig (N<20). Auf Subgruppenanalysen wurde daher verzichtet.

**4.3.1.3.3.2 Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert - RCT**

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>d</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach Geschlecht</b>										
Männlich	166	59,1 (10,8)	70,0 (12,8)	10,8 (0,7)	163	61,1 (11,0)	63,1 (15,2)	2,1 (0,8)	8,7 [6,5; 10,8]; <0,0001	0,1086
Weiblich	120	59,2 (11,3)	69,6 (11,5)	10,3 (0,7)	123	59,1 (10,5)	58,0 (15,5)	-1,1 (1,0)	11,4 [8,7; 14,1]; <0,0001	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach Alter</b>										
<55	39	59,5 (10,9)	71,2 (13,3)	11,7 (2,0)	41	60,6 (11,1)	62,4 (18,7)	1,4 (1,9)	10,3 [4,9; 15,8]; 0,0003	0,7749
≥55 bis <65	105	60,3 (10,3)	72,1 (11,8)	11,8 (1,1)	122	60,9 (10,2)	61,6 (14,9)	1,1 (1,0)	10,7 [7,8; 13,5]; <0,0001	
≥65 bis <75	115	58,5 (11,7)	68,4 (12,5)	9,8 (0,9)	98	60,2 (10,9)	61,1 (14,7)	1,0 (1,0)	8,8 [6,2; 11,3]; <0,0001	
≥75	27	57,1 (11,2)	65,1 (8,8)	8,1 (1,5)	25	56,8 (12,6)	54,6 (15,6)	-2,2 (1,6)	10,2 [5,8; 14,6]; <0,0001	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach Abstammung</b>										
Weiß	231	59,5 (11,0)	70,2 (12,4)	10,6 (0,7)	237	60,5 (10,7)	61,1 (15,7)	0,7 (0,7)	9,9 [8,0; 11,8]; <0,0001	0,4333

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>d</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>	
Schwarz oder Afroamerikanisch	20	59,5 (11,6)	69,3 (11,7)	14,0 (3,4)	17	60,9 (9,1)	63,8 (10,8)	-12,2 (3,5)	26,2 [16,3; 36,2]; <0,0001	
Asiatisch	30	56,6 (11,3)	67,3 (11,4)	8,1 (3,4)	28	57,0 (12,6)	56,6 (16,6)	-6,2 (2,9)	14,3 [5,3; 23,3]; 0,0024	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach Ethnizität</b>										
Nicht Hispanisch oder Latino	257	59,0 (11,3)	69,8 (12,0)	10,8 (0,6)	261	60,4 (10,9)	61,1 (15,4)	0,8 (0,6)	9,9 [8,2; 11,7]; <0,0001	0,5354
Hispanisch oder Latino	29	60,6 (8,8)	69,9 (14,0)	7,0 (3,0)	22	58,5 (10,5)	59,4 (18,3)	-3,5 (5,4)	10,5 [-2,3;23,3]; 0,1041	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>										
>8%	101	59,3 (11,5)	69,6 (12,7)	10,2 (1,1)	87	59,9 (11,4)	59,7 (16,5)	-0,2 (1,2)	10,3 [7,2; 13,4]; <0,0001	0,6523
≤8%	185	59,1 (10,8)	70,0 (12,0)	10,9 (0,7)	197	60,4 (10,6)	61,5 (15,1)	1,2 (0,7)	9,6 [7,6; 11,7]; <0,0001	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach BCVA</b>										
<40 (20/160)	24	33,4 (4,6)	51,0 (11,3)	17,6 (2,6)	22	34,3 (3,8)	32,6 (15,9)	-1,0 (2,8)	18,6 [10,9; 26,3]; <0,0001	0,0102
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	51	48,9 (4,3)	58,7 (10,3)	9,7 (1,6)	46	49,3 (4,3)	52,2 (12,9)	2,7 (1,7)	7,1 [2,5; 11,7]; 0,0031	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	102	59,9 (2,7)	71,5 (8,3)	11,6 (1,0)	94	59,8 (2,9)	61,8 (11,2)	2,0 (1,0)	9,6 [6,9; 12,4]; <0,0001	
≥65 (≥20/50)	109	68,9 (2,8)	77,7 (7,3)	8,7 (0,9)	124	69,3 (2,5)	68,6 (11,3)	-0,6 (0,9)	9,3 [6,8; 11,7]; <0,0001	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>d</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach Bluthochdruck</b>										
Ja	234	59,4 (11,1)	70,0 (11,9)	10,6 (0,7)	226	60,4 (10,4)	61,0 (14,7)	0,6 (0,7)	9,93 [8,1; 11,8]; <0,0001	0,9688
Nein	52	58,1 (10,6)	69,0 (13,5)	11,0 (1,)	60	59,5 (12,3)	60,6 (18,3)	0,4 (1,5)	10,6 [6,5; 14,8]; <0,0001	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit</b>										
Ja	63	57,4 (11,3)	67,8 (13,0)	9,8 (1,3)	66	60,7 (9,8)	58,7 (13,7)	-1,7 (1,3)	11,5 [8,0; 15,1]; <0,0001	0,2366
Nein	223	59,6 (10,9)	70,4 (12,0)	10,8 (0,7)	220	60,1 (11,1)	61,6 (16,0)	1,5 (0,7)	9,27 [7,3; 11,2]; <0,0001	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung</b>										
Ja	31	59,0 (12,7)	69,5 (13,8)	10,5 (1,7)	30	58,9 (12,3)	60,1 (19,0)	1,4 (1,7)	9,1 [4,3; 14,0]; 0,0004	0,795
Nein	255	59,2 (10,8)	69,9 (12,1)	10,6 (0,7)	256	60,4 (10,6)	61,0 (15,1)	0,8 (0,7)	9,9 [8,1; 11,7]; <0,0001	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung</b>										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	161	60,1 (11,3)	71,8 (12,2)	11,7 (0,8)	165	61,9 (10,3)	63,0 (15,2)	1,5 (0,8)	10,2 [8,0; 12,4]; <0,0001	0,5801
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	82	59,2 (9,5)	68,1 (11,1)	9,1 (1,1)	92	59,1 (10,7)	59,7 (14,1)	0,7 (1,0)	8,4 [5,5; 11,4]; <0,0001	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	30	54,5 (12,9)	64,0 (13,6)	9,9 (2,4)	24	53,3 (11,7)	52,1 (19,3)	-1,7 (2,7)	11,5 [4,3; 18,8]; 0,0023	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>d</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	7	53,9 (12,7)	64,1 (8,4)	9,8 (5,0)	4	62,8 (12,0)	55,8 (18,1)	-	-	
<b>Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung</b>										
Ja	14	64,9 (5,2)	75,1 (7,3)	10,3 (2,3)	11	64,3 (6,0)	69,0 (10,5)	4,4 (2,6)	5,9 [-1,4; 13,1]; 0,1053	0,309
Nein	272	58,8 (11,2)	69,6 (12,4)	10,7 (0,6)	275	60,1 (10,9)	60,6 (15,6)	0,6 (0,6)	10,0 [8,3; 11,8]; <0,0001	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b + c: Das KI und der p-Wert basiert auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren</p> <p>d: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.</p>										



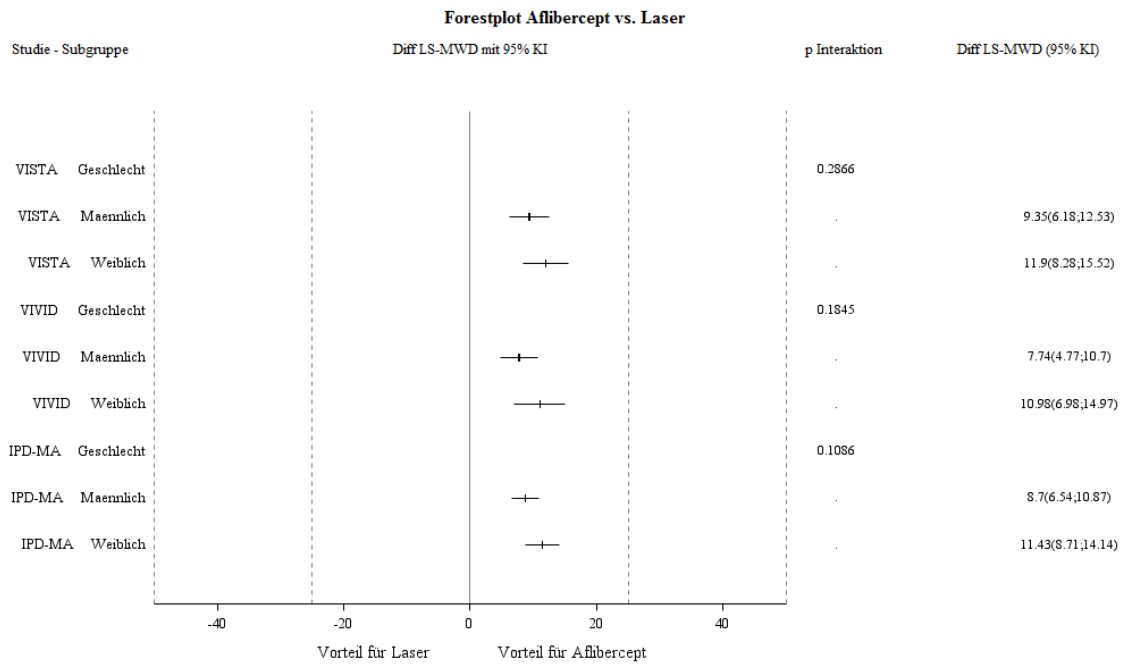


Abbildung 48: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

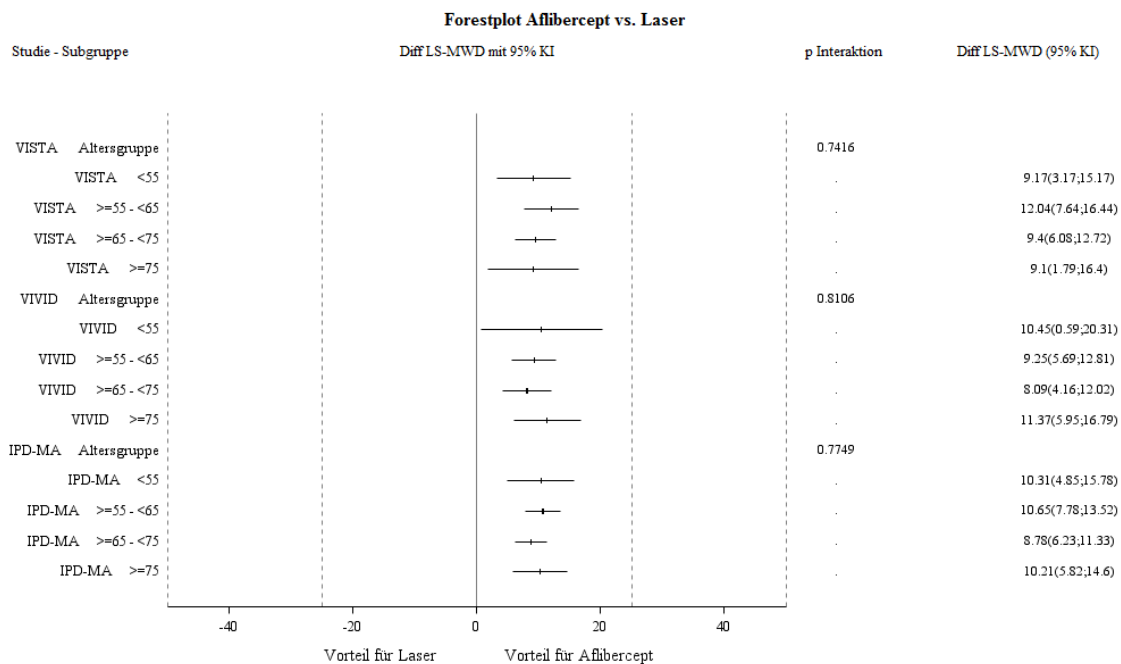


Abbildung 49: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

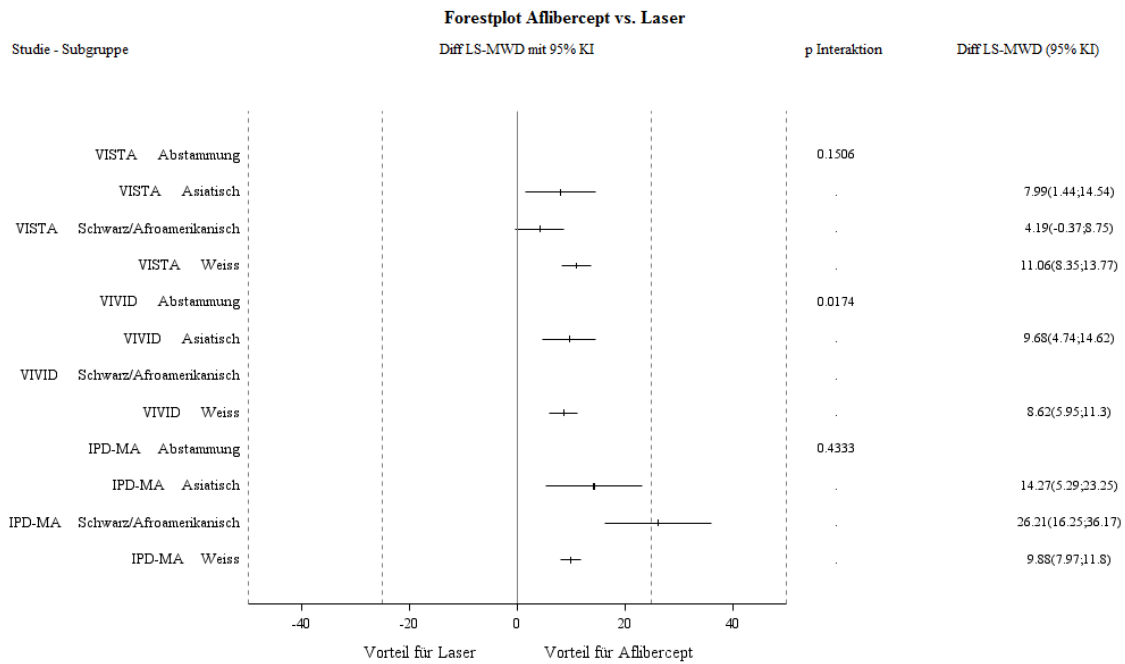


Abbildung 50: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

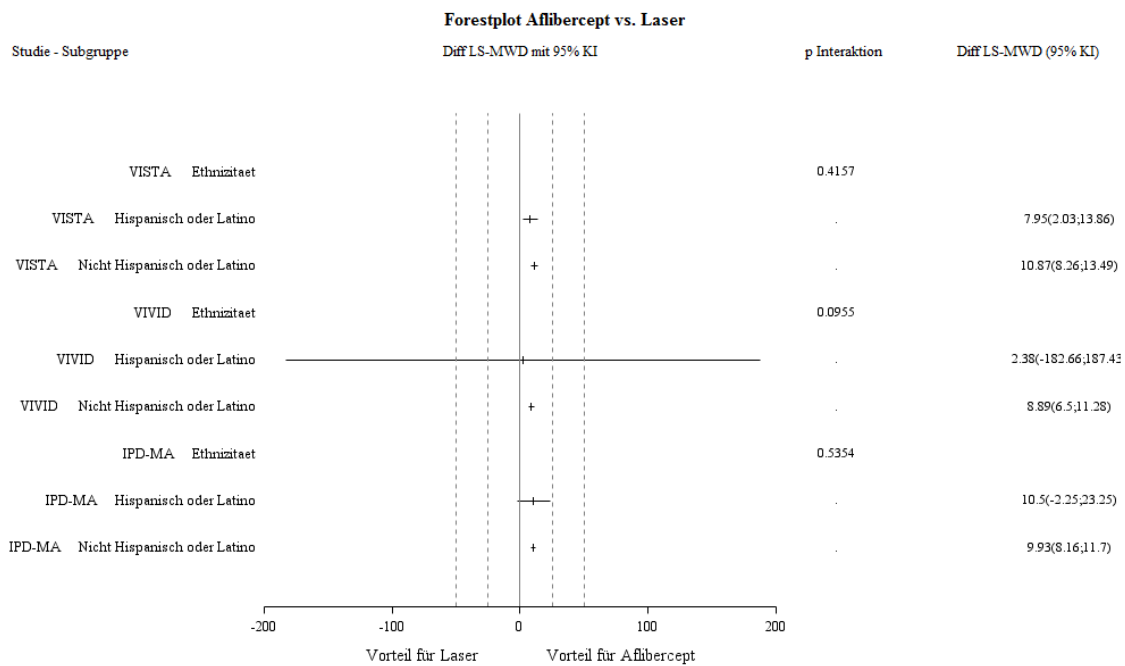


Abbildung 51: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

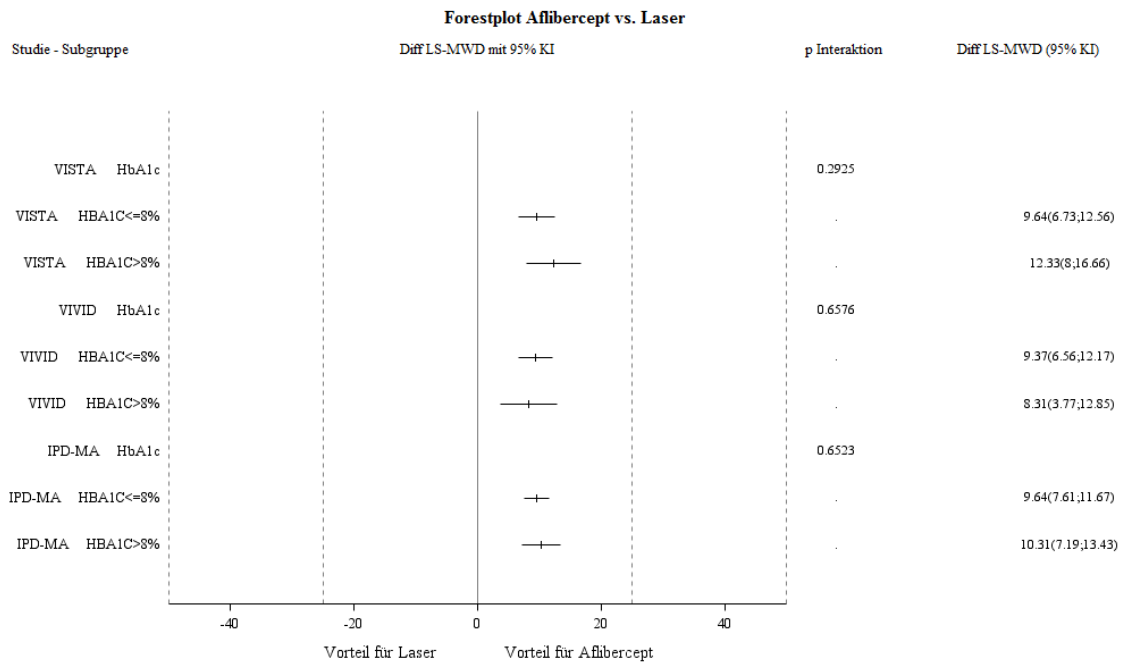


Abbildung 52: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

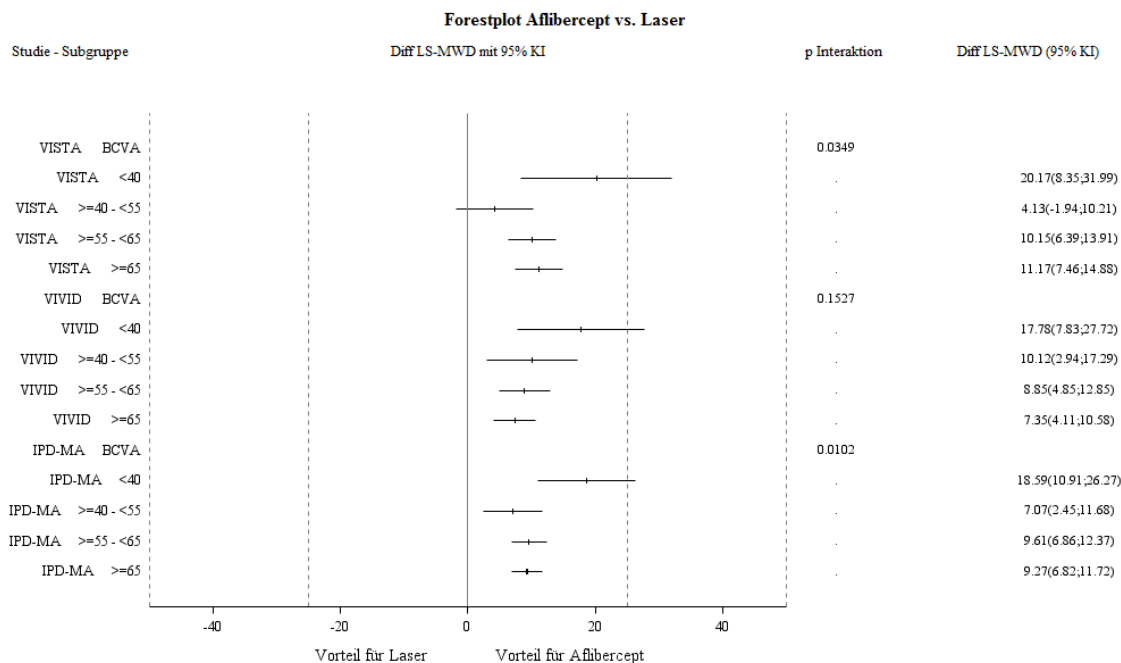


Abbildung 53: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

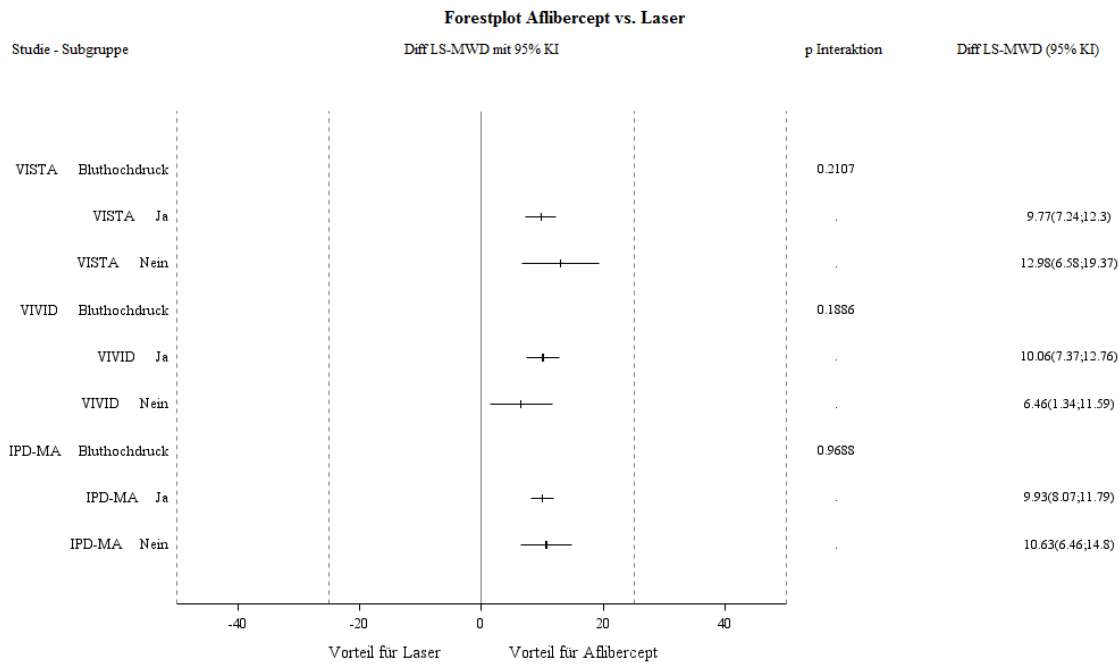


Abbildung 54: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

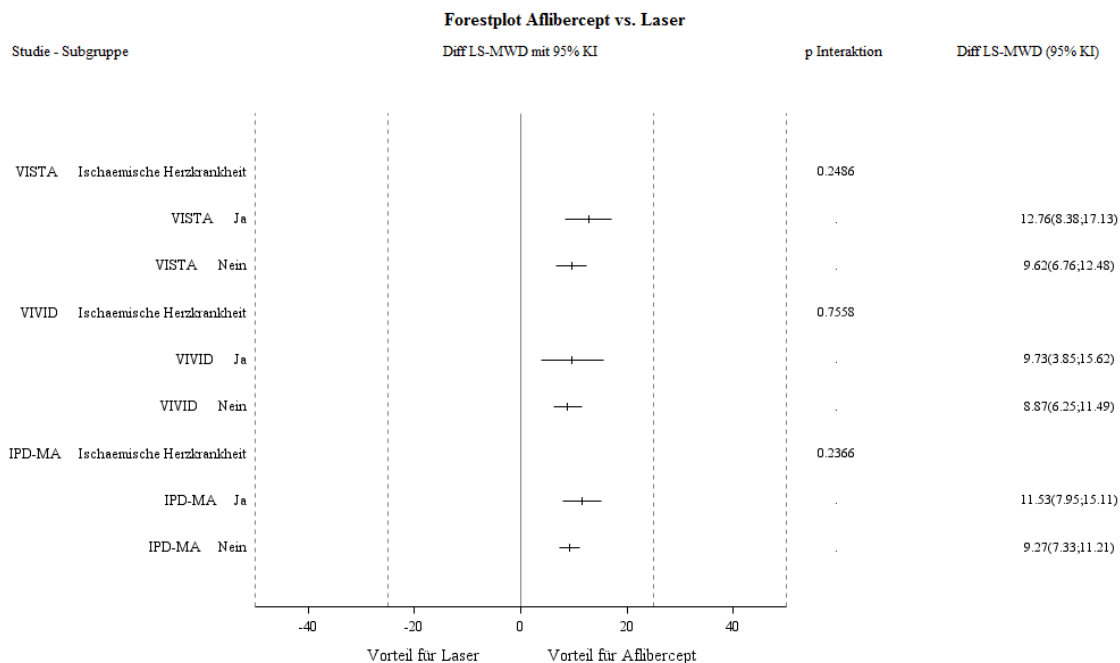


Abbildung 55: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

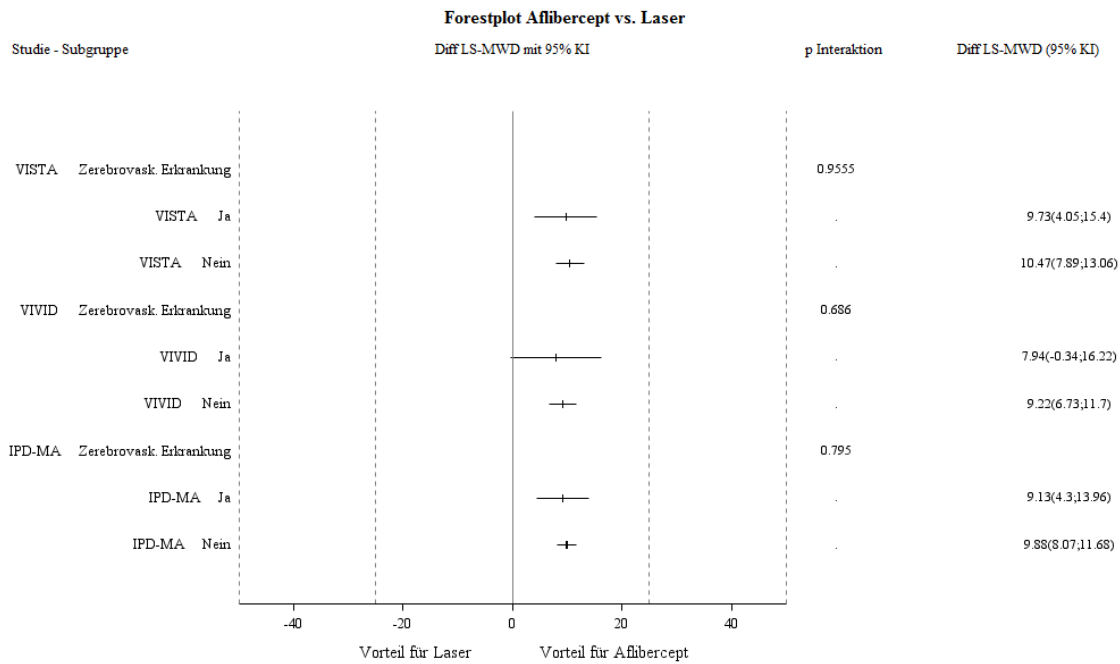


Abbildung 56: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

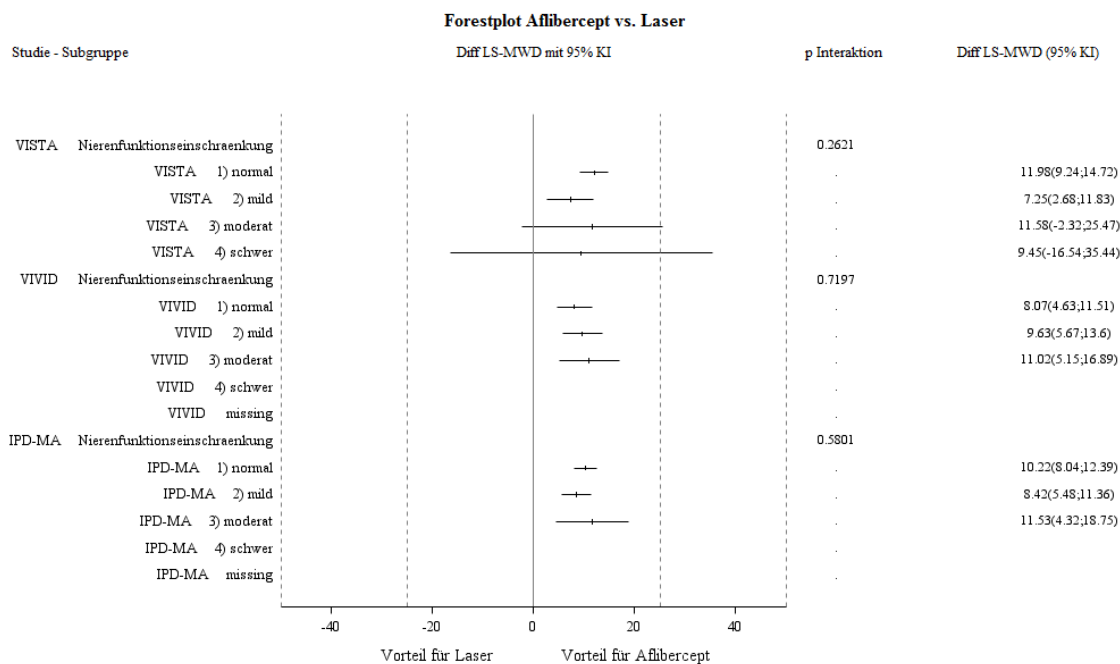


Abbildung 57: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

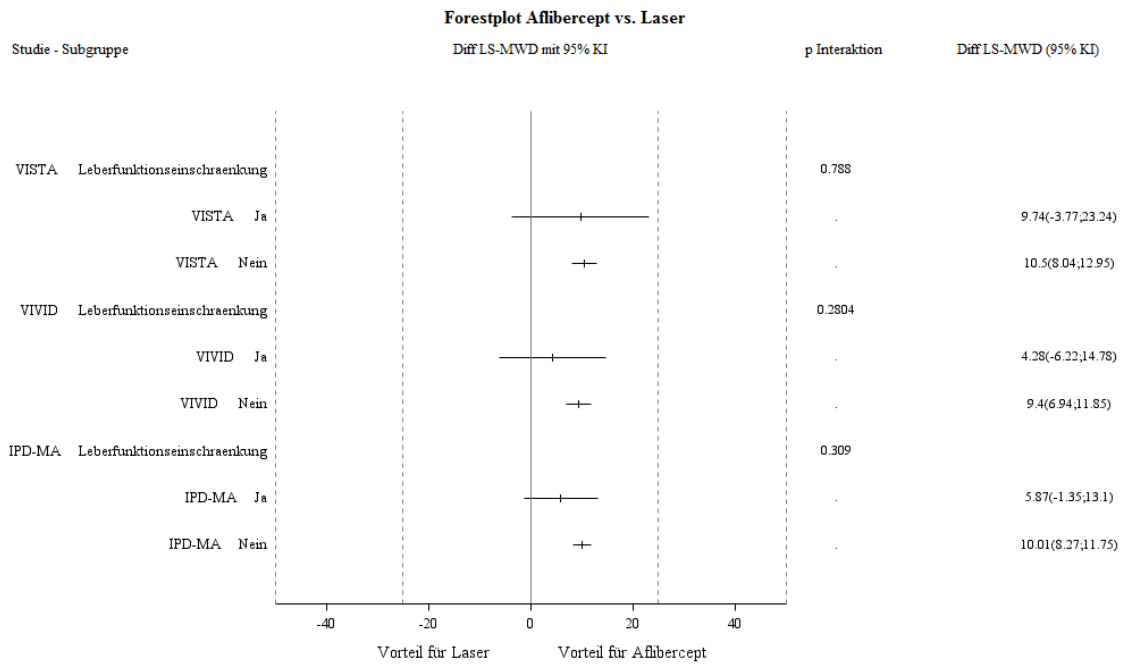


Abbildung 58: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

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

**4.3.1.3.3 Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert – RCT**

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>d</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach Geschlecht</b>										
Männlich	166	59,1 (10,8)	68,5 (11,5)	9,4 (0,6)	163	61,1 (11,0)	63,2 (13,7)	2,2 (0,6)	7,2 [5,5; 8,8]; 0	0,3786
Weiblich	120	59,2 (11,3)	68,1 (11,0)	8,8 (0,8)	123	59,1 (10,5)	59,6 (13,9)	0,4 (0,8)	8,4 [6,2; 10,6]; 0	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach Alter</b>										
<55	39	59,5 (10,9)	69,7 (12,3)	10,1 (1,6)	41	60,6 (11,1)	63,3 (15,3)	2,4 (1,5)	7,7 [3,4; 12,0]; 0,0006	0,9109
≥55 bis <65	105	60,3 (10,3)	70,0 (10,7)	9,7 (0,8)	122	60,9 (10,2)	62,2 (13,1)	1,6 (0,8)	8,1 [6,0; 10,4]; 0	
≥65 bis <75	115	58,5 (11,7)	67,3 (11,7)	8,7 (0,7)	98	60,2 (10,9)	61,5 (13,8)	1,5 (0,8)	7,2 [5,2; 9,3]; 0	
≥75	27	57,1 (11,2)	64,4 (8,8)	7,4 (1,24)	25	56,8 (12,6)	56,6 (15,5)	-0,2 (1,3)	7,6 [4,0; 11,2]; 0,0001	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach Abstammung</b>										
Weiß	231	59,5 (11,0)	68,9 (11,5)	9,3 (0,5)	237	60,5 (10,7)	61,9 (14,0)	1,4 (0,5)	7,8 [6,3; 9,3]; 0	0,1329
Schwarz oder Afroamerikanisch	20	59,5 (11,6)	67,8 (11,0)	11,08 (2,4)	17	60,9 (9,1)	65,6 (10,2)	-8,9 (2,5)	19,9 [12,9; 27,0]; 0	
Asiatisch	30	56,6 (11,3)	65,1 (9,6)	6,8 (2,4)	28	57,0 (12,6)	56,5 (14,9)	-5,6 (2,0)	12,39 [6,1; 18,7]; 0,0002	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach Ethnizität</b>										

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>d</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>	
Nicht Hispanisch oder Latino	257	59,0 (11,3)	68,3 (11,3)	9,2 (0,5)	261	60,4 (10,9)	61,7 (14,0)	1,4 (0,5)	7,9 [6,4; 9,3]; 0	0,3429
Hispanisch oder Latino	29	60,6 (18,8)	69,0 (10,9)	6,1 (2,0)	22	58,5 (10,5)	61,0 (13,6)	-3,6 (3,53)	9,7 [1,5; 18,1]; 0,0222	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach HbA1c</b>										
≤8%	185	59,1 (10,8)	68,5 (10,9)	9,4 (0,6)	197	60,4 (10,6)	62,1 (13,6)	1,7 (0,6)	7,7 [6,1; 9,3]; 0	0,9187
>8%	101	59,3 (11,5)	68,0 (12,1)	8,6 (0,9)	87	59,9 (11,4)	60,7 (14,7)	0,9 (0,9)	7,8 [5,3; 10,3]; 0	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach BCVA</b>										
<40 (20/160)	24	33,4 (4,6)	47,6 (9,2)	14,2 (1,8)	22	34,3 (3,8)	34,9 (13,3)	0,8 (2,3)	13,4 [7,2; 19,7]; 0,0001	0,064
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	51	48,9 (4,3)	57,5 (8,0)	8,6 (1,3)	46	49,3 (4,3)	51,9 (10,9)	2,3 (1,3)	6,3 [2,7; 10,0]; 0,0009	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	102	59,9 (2,7)	69,9 (6,4)	9,9 (0,7)	94	59,8 (2,9)	62,1 (9,1)	2,3 (0,8)	7,6 [5,5; 9,8]; 0	
≥65 (≥20/50)	109	68,9 (2,8)	76,5 (5,4)	7,5 (0,7)	124	69,3 (2,5)	69,7 (9,0)	0,5 (0,7)	7,1 [5,2; 8,9]; 0	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>										
Ja	234	59,4 (11,1)	68,5 (11,2)	9,1 (0,5)	226	60,4 (10,4)	61,9 (13,4)	1,4 (0,5)	7,6 [6,1; 9,1]; 0	0,7802
Nein	52	58,1 (10,6)	67,5 (11,8)	9,5 (1,1)	60	59,5 (12,3)	60,8 (15,8)	0,9 (1,0)	8,6 [5,6; 11,6]; 0	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>										
Ja	63	57,44 (11,3)	66,0 (12,4)	8,1 (1,0)	66	60,7 (9,8)	60,4 (12,5)	-0,1(1,0)	8,2 [5,3; 11,0]; 0	0,5746
Nein	223	59,6 (10,9)	69 (10,9)	9,4 (0,5)	220	60,1 (11,1)	62,0 (14,3)	1,9 (0,6)	7,5 [5,9; 9,0]; 0	



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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>d</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>										
Ja	31	59,0 (12,7)	67,8 (13,9)	8,8 (1,4)	30	58,9 (12,3)	60,8 (17,3)	2,0 (1,4)	6,9 [2,8; 11,0]; 0,0012	0,686
Nein	255	59,2 (10,8)	68,4 (11,0)	9,2 (0,5)	256	60,4 (10,6)	61,7 (13,5)	1,4 (0,5)	7,7 [6,3; 9,1]; 0	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	161	60,1 (11,3)	69,9 (11,6)	9,7 (0,6)	165	61,9 (10,3)	63,5 (13,2)	1,8 (0,6)	7,9 [6,3; 9,6]; 0	0,1622
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	82	59,2 (9,5)	67,0 (9,6)	8,0 (0,9)	92	59,1 (10,7)	61,0 (13,1)	1,9 (0,8)	6,1 [3,7; 8,4]; 0	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	30	54,5 (12,9)	63,5 (12,5)	9,1 (1,9)	24	53,3 (11,7)	52,3 (17,6)	-1,4 (2,1)	10,5 [4,7; 16,3]; 0,0006	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	7	53,9 (12,7)	63,9 (10,7)	9,5 (4,0)	4	62,8 (12,0)	56,7 (14,4)	-	-	
Fehlend	3	67 (6,6)	77,5 (6,9)	10,5 (0,1)	-	-	-	-	-	
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
Ja	14	64,9(5,2)	73,6 (6,8)	8,8 (1,8)	11	64,3 (6,0)	69,2 (8,6)	4,5 (2,2)	4,3 [-1,7; 10,2]; 0,1484	0,2335
Nein	272	58,8 (11,2)	68,1 (11,4)	9,2 (0,5)	275	60,1 (10,9)	61,3 (14,0)	1,3 (0,5)	7,8 [6,5; 9,2]; 0	
a: Patienten in der Analysepopulation b + c: Das KI und der p-Wert basiert auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least Square</i> -Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren d: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.										

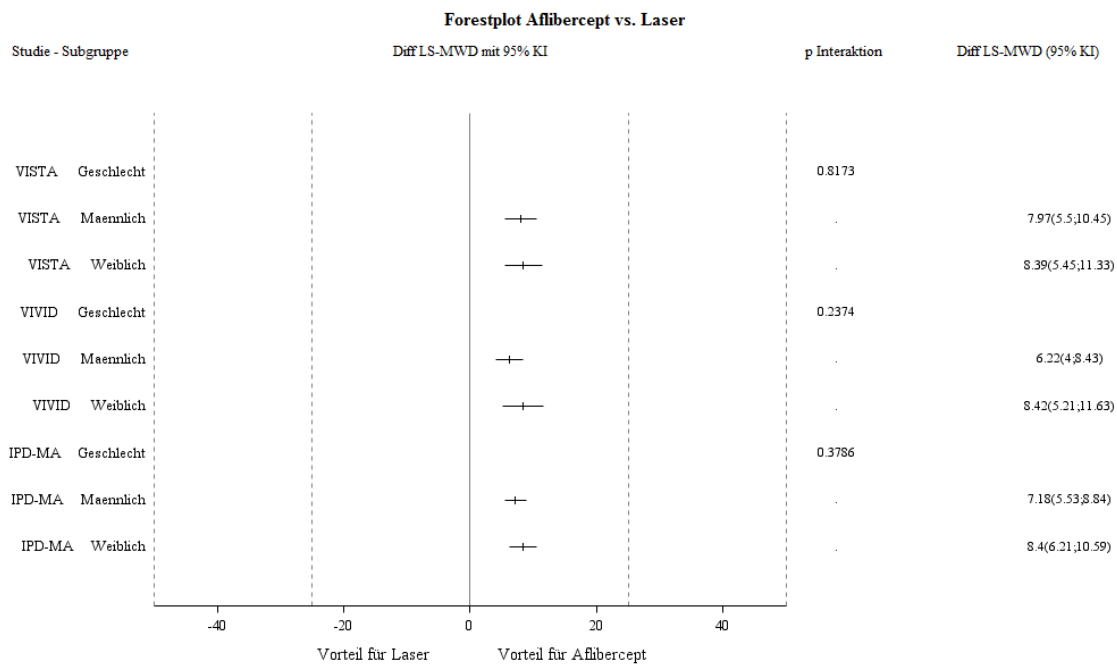


Abbildung 59: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

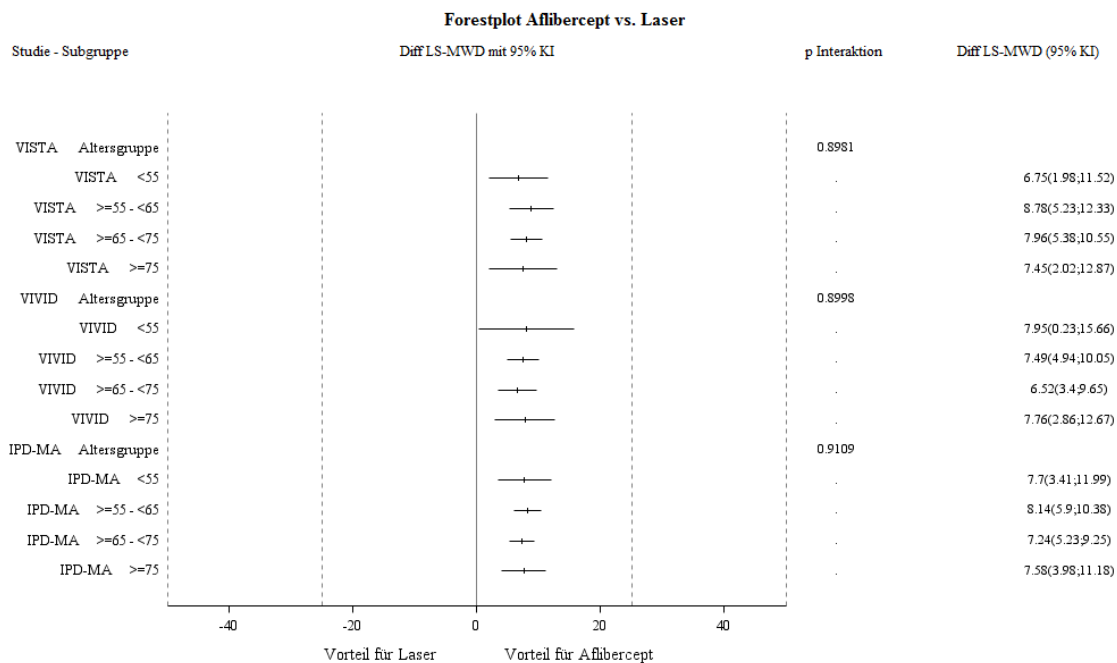


Abbildung 60: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

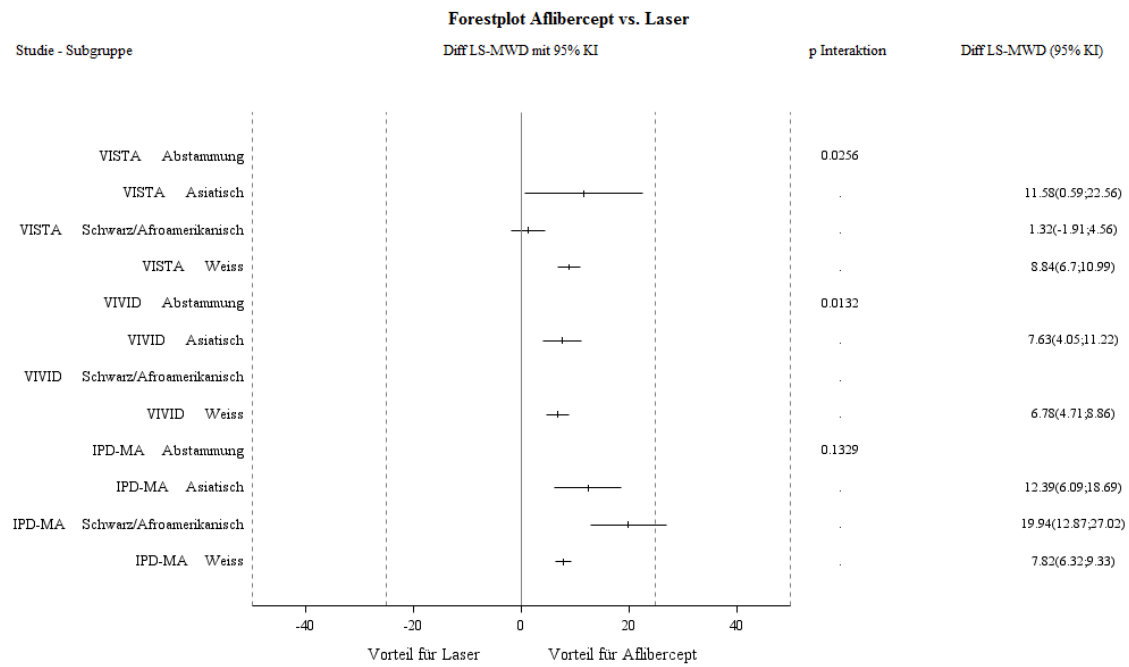


Abbildung 61: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

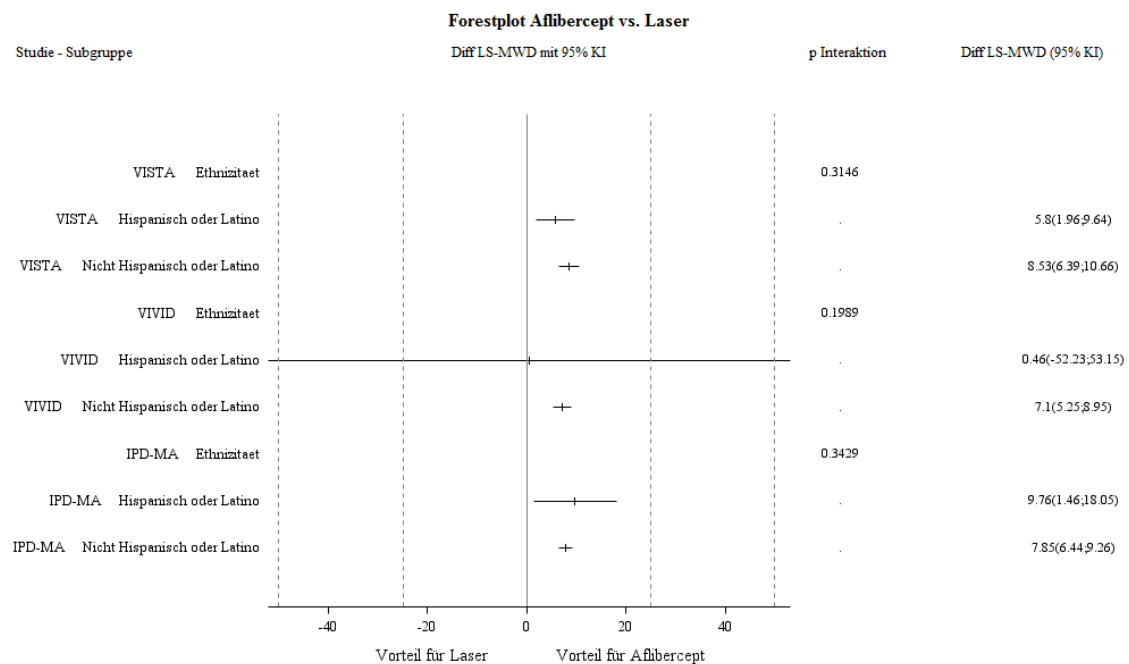


Abbildung 62: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

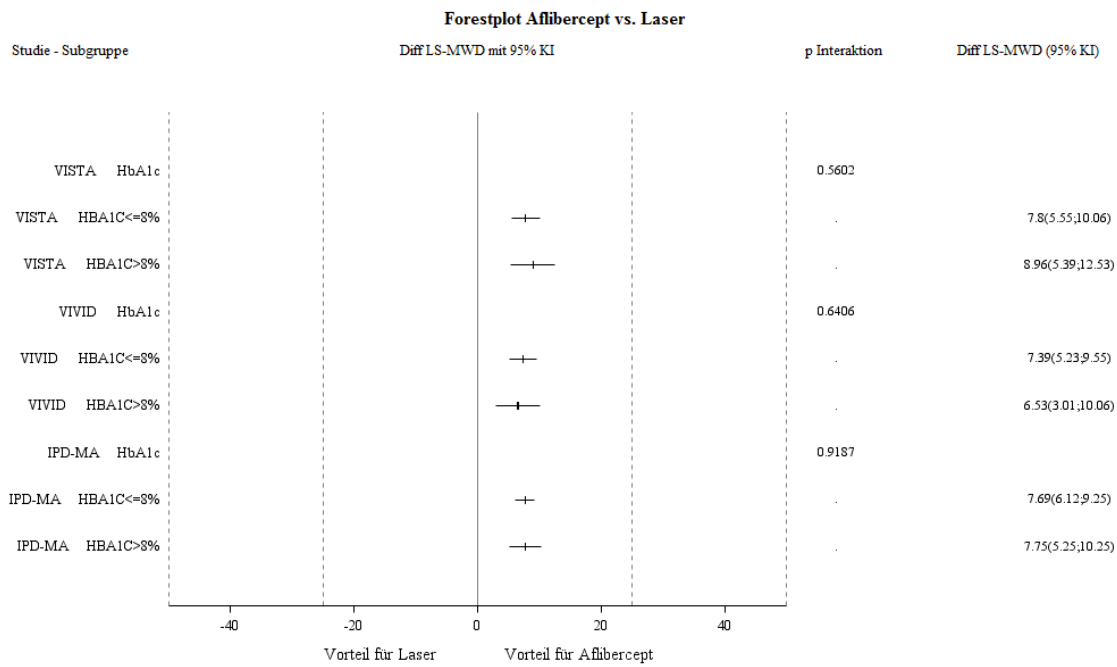


Abbildung 63: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

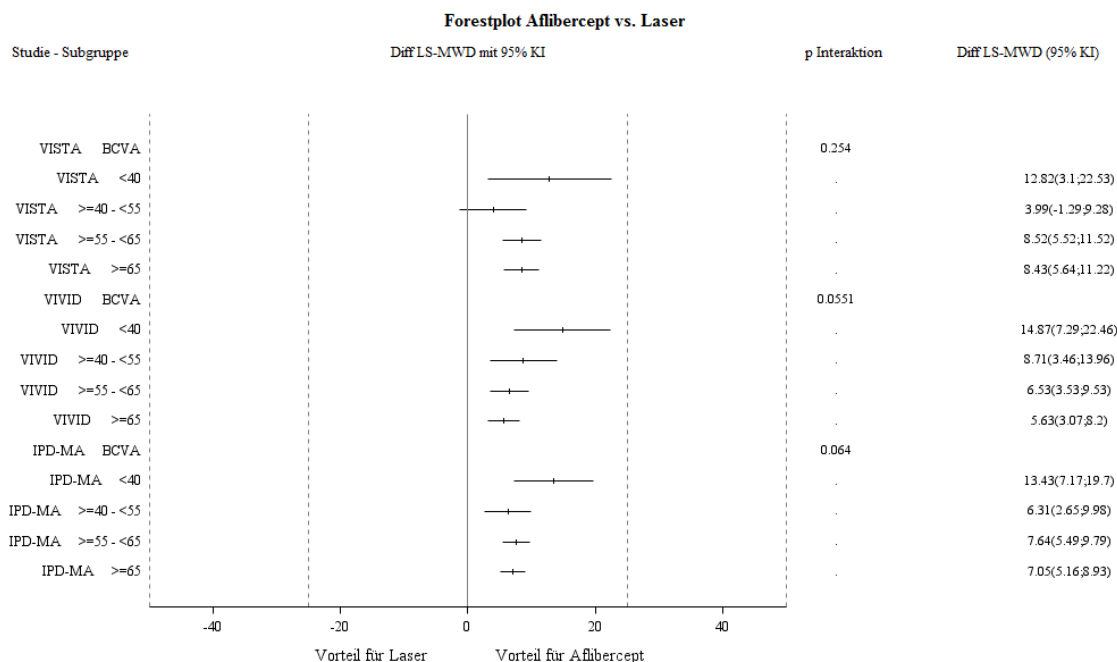


Abbildung 64: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

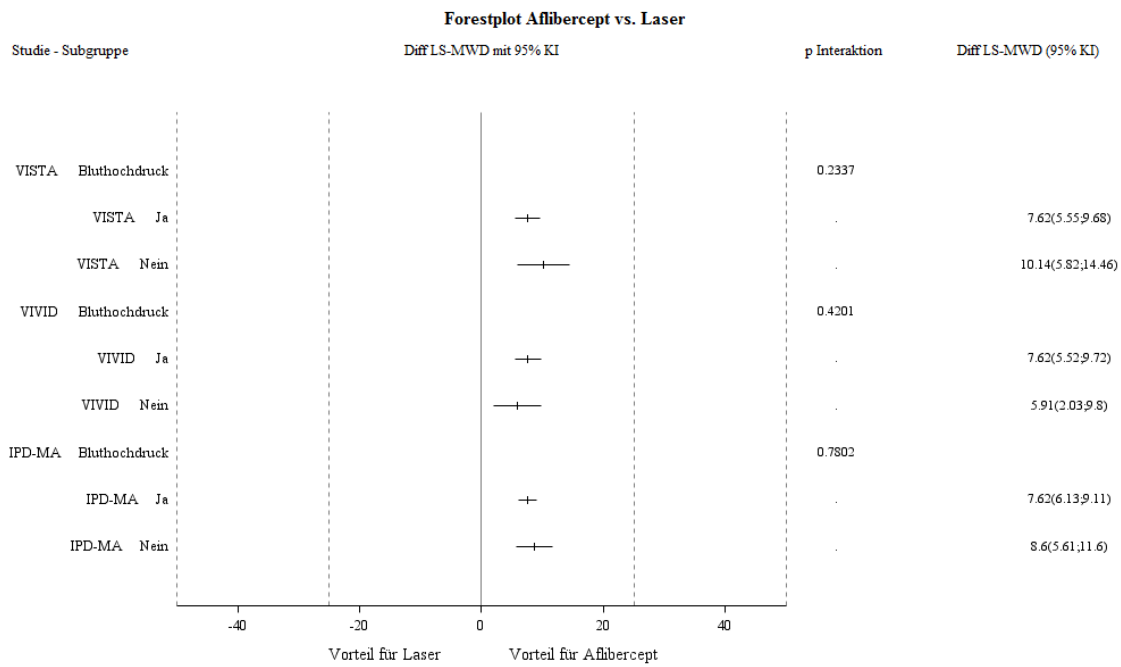


Abbildung 65: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

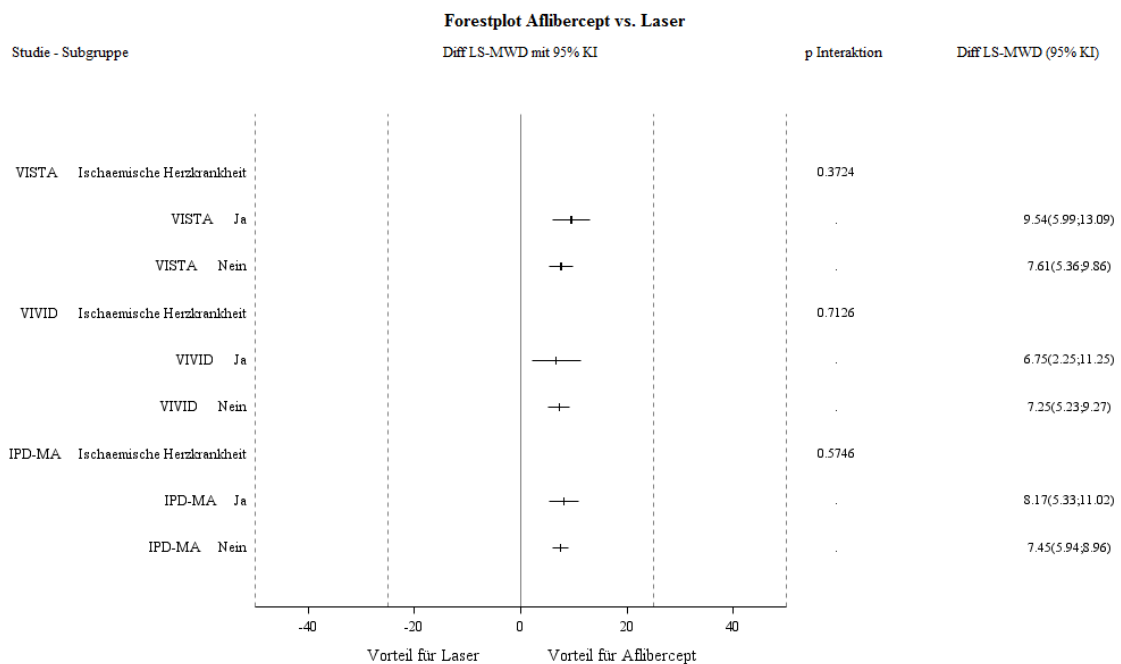


Abbildung 66: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

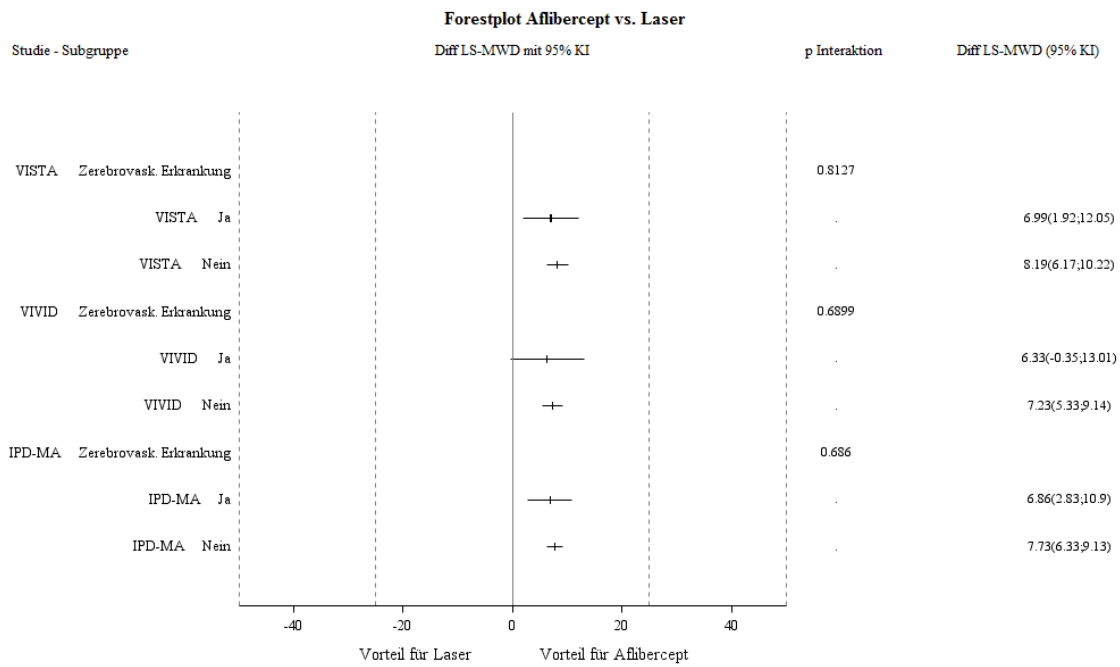


Abbildung 67: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

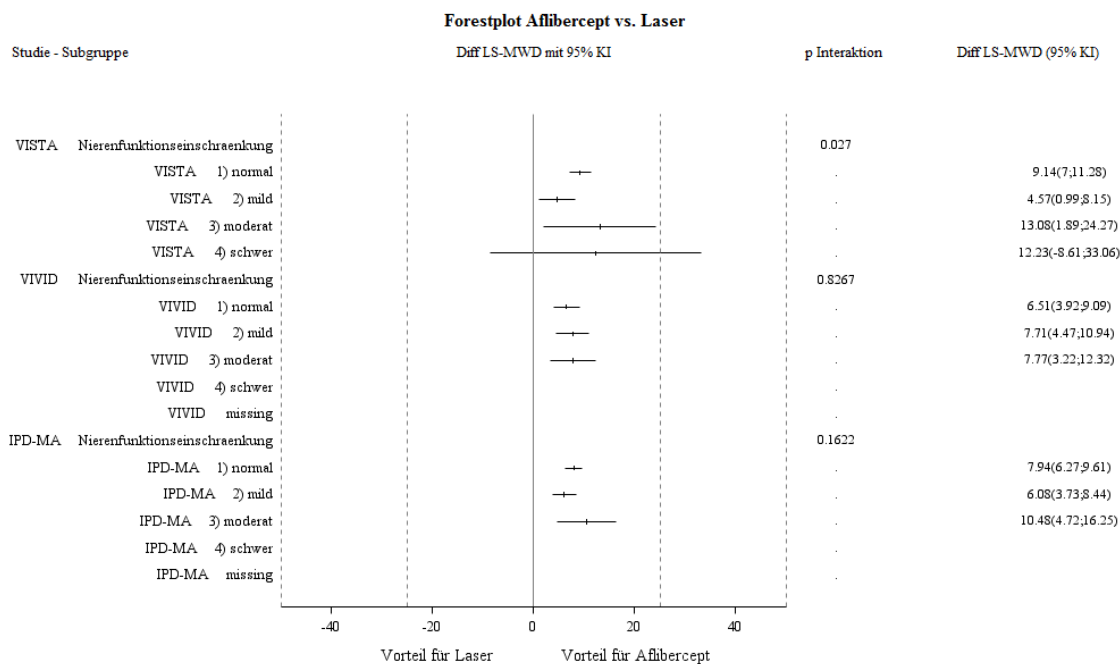


Abbildung 68: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

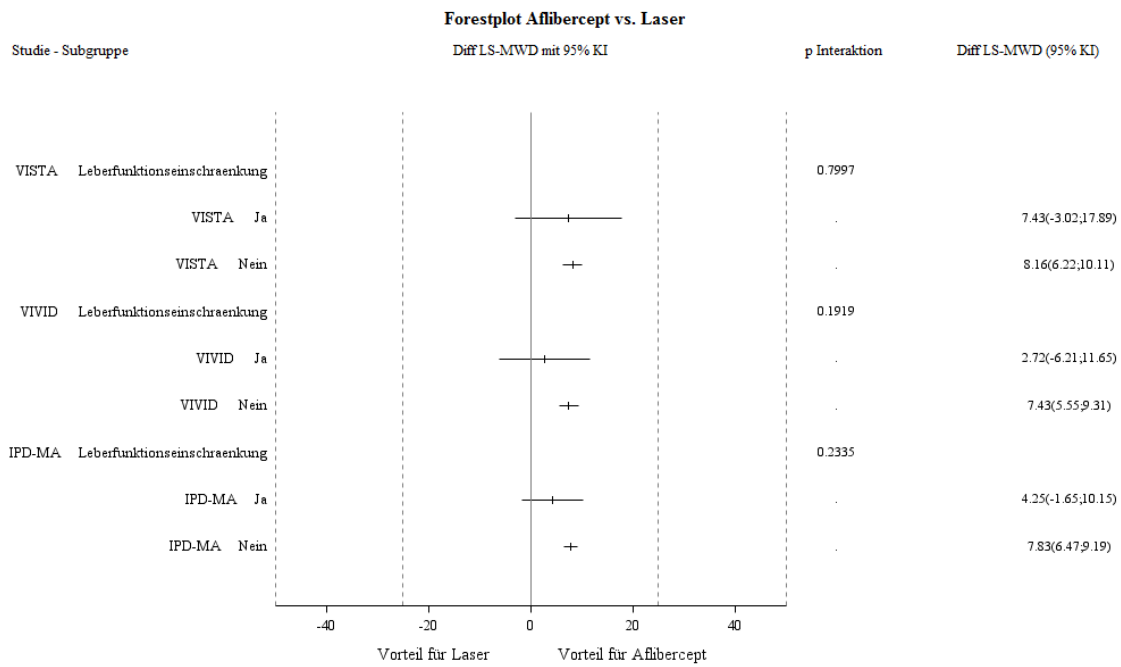


Abbildung 69: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

**4.3.1.3.3.4 Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen - RCT**

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup> OR RR ARR
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht</b>								
Männlich	166	61 (36,7)	163	16 (9,8)	5,36 [3,41; 8,43]	3,76 [2,57; 5,5]	-0,27 [-0,33; -0,2]	0,8617 0,8554 0,0936
Weiblich	120	31 (25,8)	123	8 (6,5)	5,15 [2,74; 9,65]	4,07 [2,32; 7,13]	-0,2 [-0,26; -0,13]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter</b>								
<55	39	16 (41,0)	41	7 (17,1)	3,0 [1,4; 6,7]	2,2 [1,2; 4,1]	-0,2 [-0,4; -0,1]	0,3257 0,2315 -
$\geq 55$ bis <65	105	40 (38,1)	122	9 (7,4)	8,0 [4,3; 14,6]	5,3 [3,1; 9,0]	-0,3 [-0,4; -0,2]	
$\geq 65$ bis <75	115	31 (27,0)	98	7 (7,1)	5,1 [2,6; 10,3]	4,0 [2,2; 7,5]	-0,2 [-0,3; -0,1]	
$\geq 75$	27	5 (18,5)	25	1 (4,0)	5,5 [0,6; 50,4]	4,6 [0,6; 37,0]	-	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung</b>								
Weiß	231	77 (33,3)	237	22 (9,3)	4,9 [3,3; 7,2]	3,6 [2,6; 5,0]	-0,2 [-0,3; -0,2]	0,9286 0,9811 0,5598
Schwarz oder Afroamerikanisch	20	5 (25,0)	-	-	-	-	-	
Asiatisch	30	8 (27,6)	28	2 (7,1)	4,7 [1,5; 15,0]	3,7 [1,3; 10,2]	-0,2 [-0,3; -0,1]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ethnizität</b>								
Nicht Hispanisch oder Latino	257	83 (32,3)	261	23 (8,8)	4,9 [3,4; 7,2]	3,7 [2,7; 5,0]	-0,2 [-0,3; -0,2]	0,3514 0,3409 0,5023
Hispanisch oder Latino	29	9 (31,0)	22	1 (4,6)	10 [2,2; 46,1]	7,0 [1,7; 28,7]	-0,3 [-0,4; -0,1]	



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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup> OR RR ARR
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>								
$\leq 8\%$	185	62 (33,5)	197	15 (7,6)	6,2 [3,9; 9,8]	4,4 [3,0; 6,6]	-0,3 [-0,3; -0,2]	0,1695 0,1790 0,1930
$> 8\%$	101	30 (29,7)	87	9 (10,3)	3,7 [2,0; 7,0]	2,9 [1,7; 5,0]	-0,2 [-0,3; -0,1]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach BCVA</b>								
$< 40$ (20/160)	24	16 (66,7)	22	2 (9,1)	20,1 [5,7; 70,9]	7,2 [2,6; 19,7]	-0,6 [-0,7; -0,4]	0,0044 0,0204 0,0000
$\geq 40$ bis $< 55$ ( $\geq 20/160$ bis $20/80$ )	51	16 (31,4)	46	8 (17,4)	2,2 [1,0; 4,5]	1,8 [1,0; 3,2]	-0,1 [-0,3; -0,0]	
$\geq 55$ bis $< 65$ ( $\geq 20/80$ bis $20/50$ )	102	37 (36,3)	94	7 (7,4)	7,2 [3,7; 13,8]	4,9 [2,8; 8,7]	-0,3 [-0,4; -0,2]	
$\geq 65$ ( $\geq 20/50$ )	109	23 (21,1)	124	7 (5,6)	4,8 [2,4; 9,6]	4,0 [2,1; 7,6]	-0,2 [-0,2; -0,1]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>								
Ja	234	73 (31,2)	226	18 (8,0)	5,2 [3,4; 7,9]	3,9 [2,7; 5,6]	-0,2 [-0,3; -0,2]	0,9942 0,8648 0,5926
Nein	52	19 (36,5)	60	6 (10,0)	5,1 [2,4; 10,8]	3,6 [1,9; 6,7]	-0,3 [-0,4; -0,2]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>								
Ja	63	17 (27,0)	66	3 (4,6)	7,8 [2,9; 21,3]	6,0 [2,4; 15,0]	-0,2 [-0,3; -0,1]	0,3261 0,2307 0,7566
Nein	223	75 (33,6)	220	21 (9,6)	4,8 [3,2; 7,1]	3,5 [2,5; 4,9]	-0,2 [-0,3; -0,2]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>								
Ja	31	10 (32,3)	30	4 (13,3)	3,4 [1,2; 9,5]	2,7 [1,1; 6,3]	-0,2 [-0,3; -0,0]	0,2506 0,2132 0,4917
Nein	225	82 (32,2)	256	20 (7,8)	5,6 [3,8; 8,3]	4,1 [2,9; 5,8]	-0,2 [-0,3; -0,2]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung Erkrankung in der Anamnese</b>								

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup> OR RR ARR
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	161	56 (34,8)	165	15 (9,1)	5,5 [3,4; 8,9]	4,0 [2,6; 6,0]	-0,3 [-0,3; -0,2]	0,3202 0,5230 0,0134
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	82	17 (20,7)	92	7 (7,6)	3,9 [1,7; 9,4]	3,4 [1,5; 7,6]	-0,1 [-0,2; -0,1]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	30	12 (40,0)	24	2 (8,3)	7,4 [2,2; 24,6]	4,8 [1,7; 13,6]	-0,3 [-0,5; -0,2]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	7	3 (42,9)	-	-	-	-		
<b>Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
Ja	14	2 (14,3)	11	1 (9,1)	1,7 [0,1; 21,2]	1,6 [0,2; 15,2]	-	0,1748 0,2245
Nein	272	90 (33,1)	275	23 (8,4)	5,4 [3,7; 7,8]	4,0 [2,9; 5,4]	-0,3 [-0,3; -0,2]	
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								

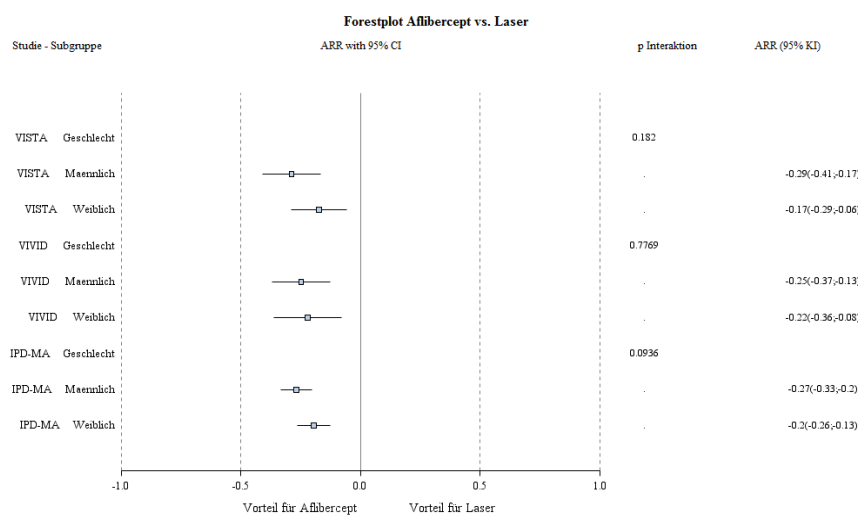
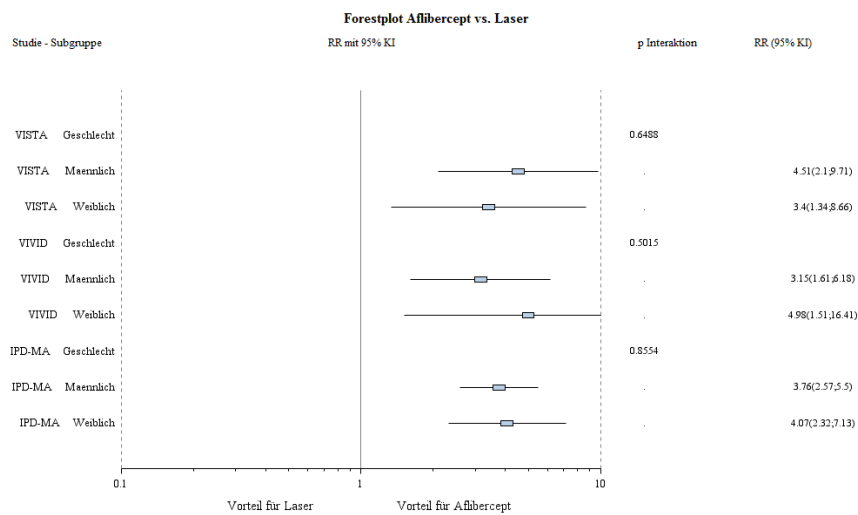
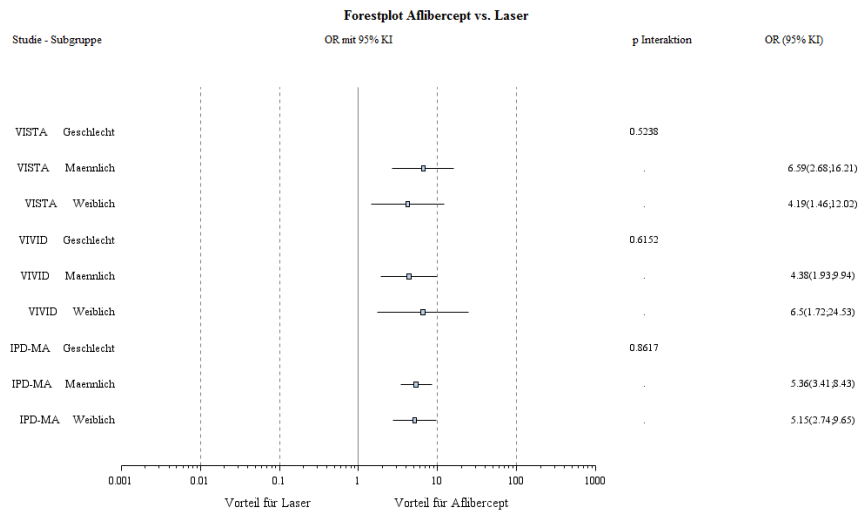


Abbildung 70: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

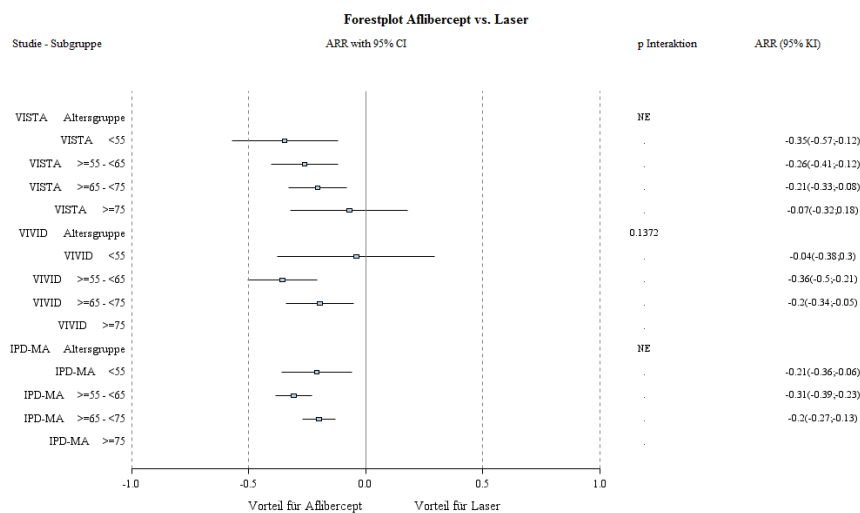
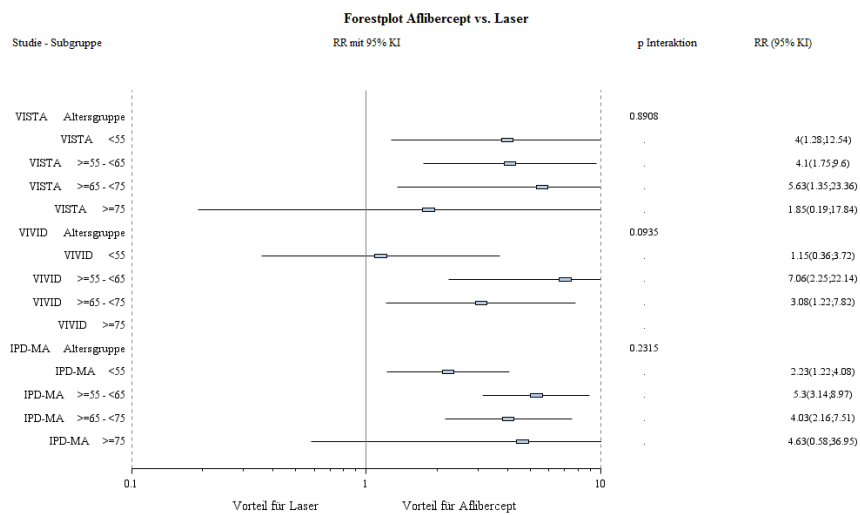
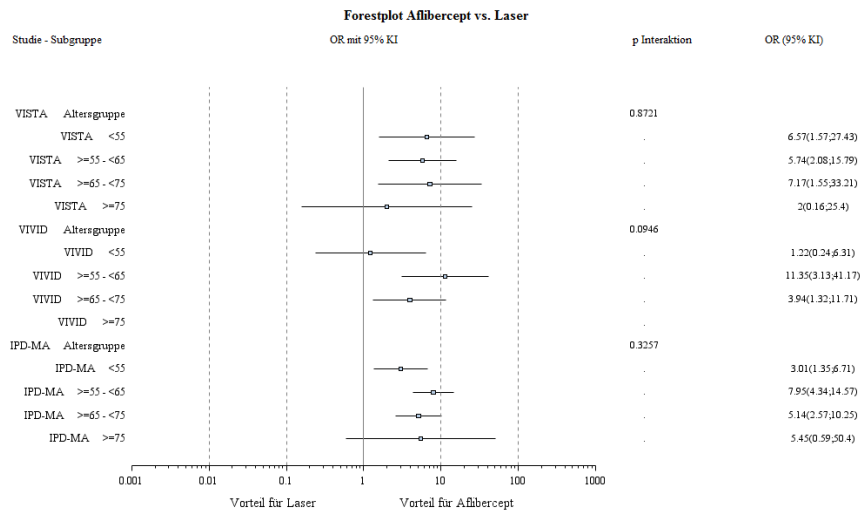


Abbildung 71: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

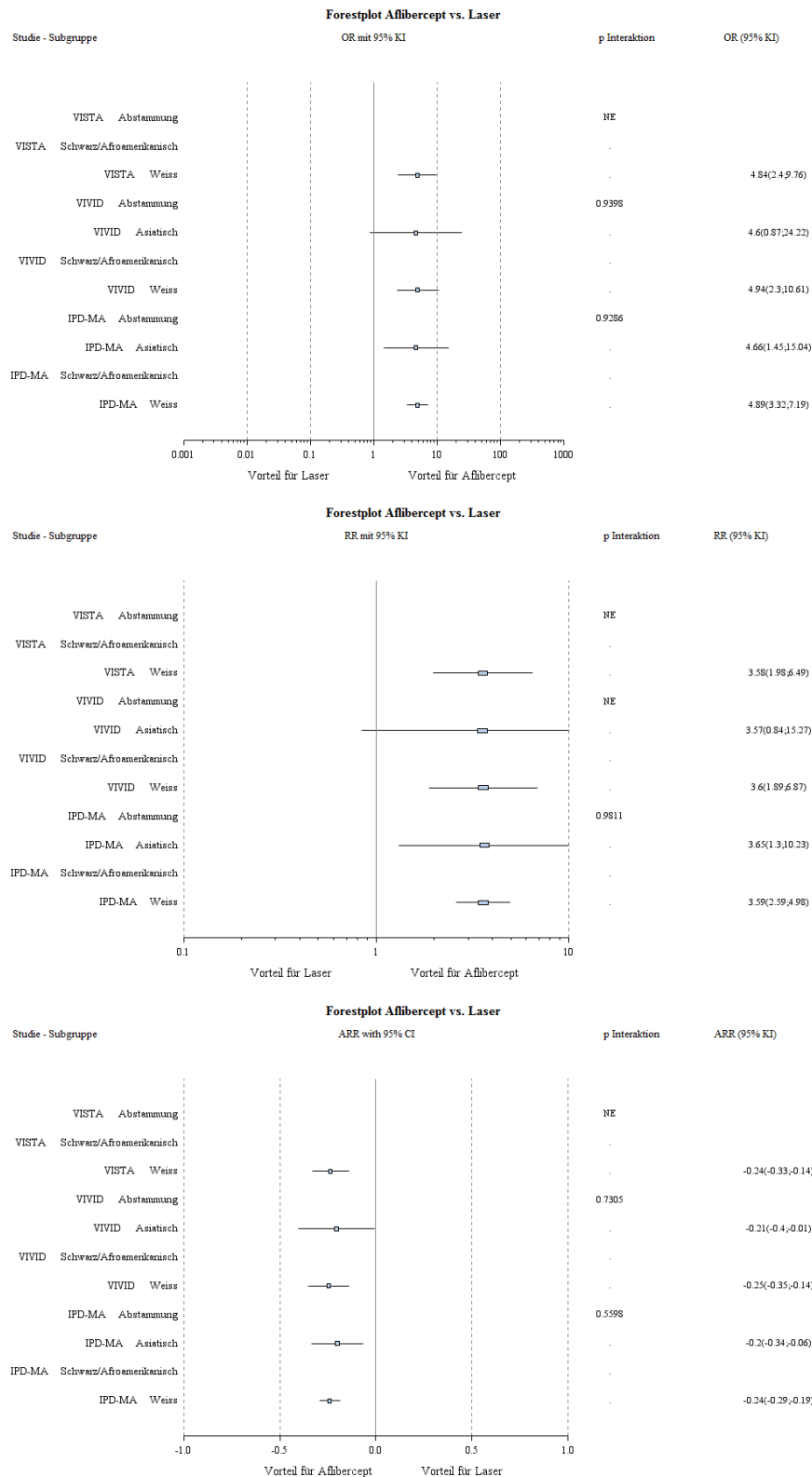


Abbildung 72: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

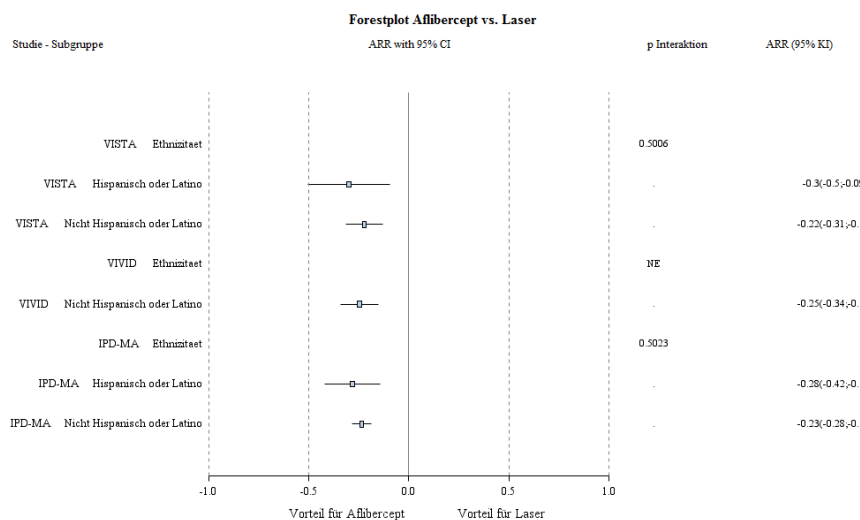
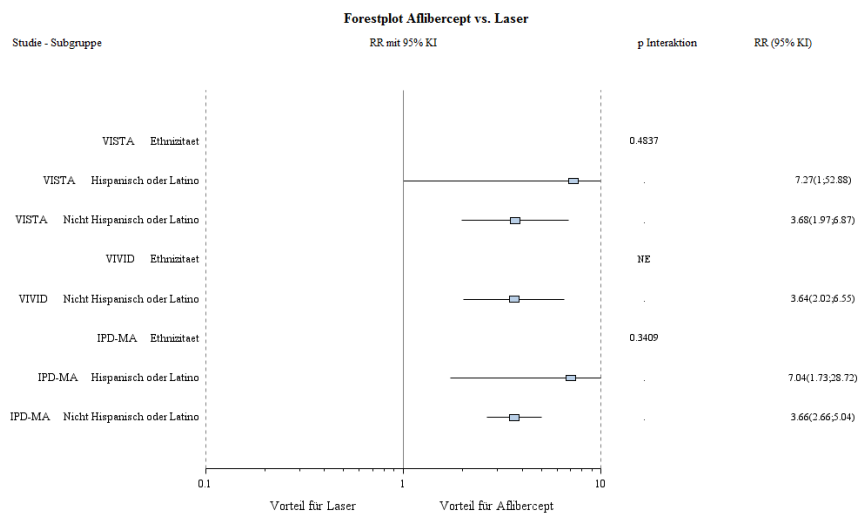
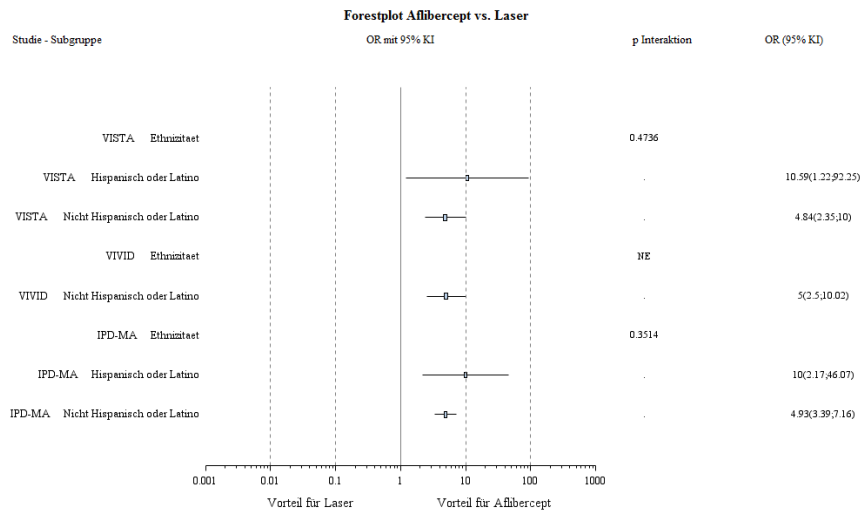


Abbildung 73: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

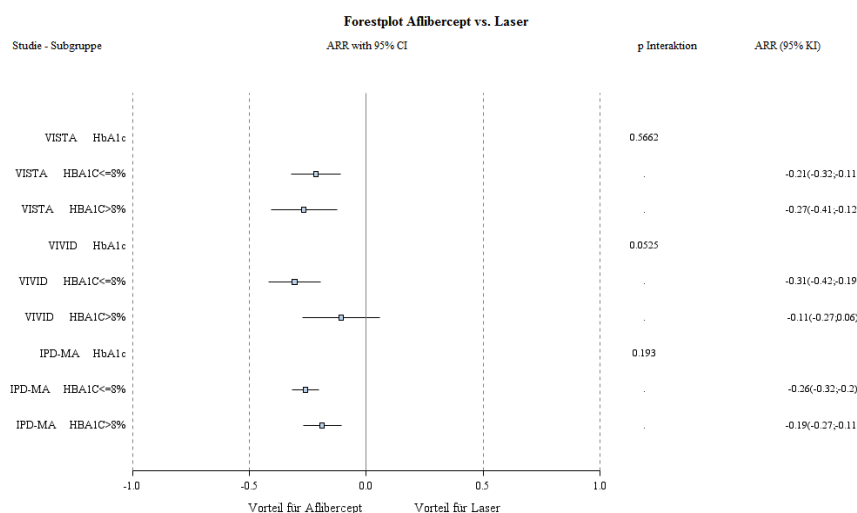
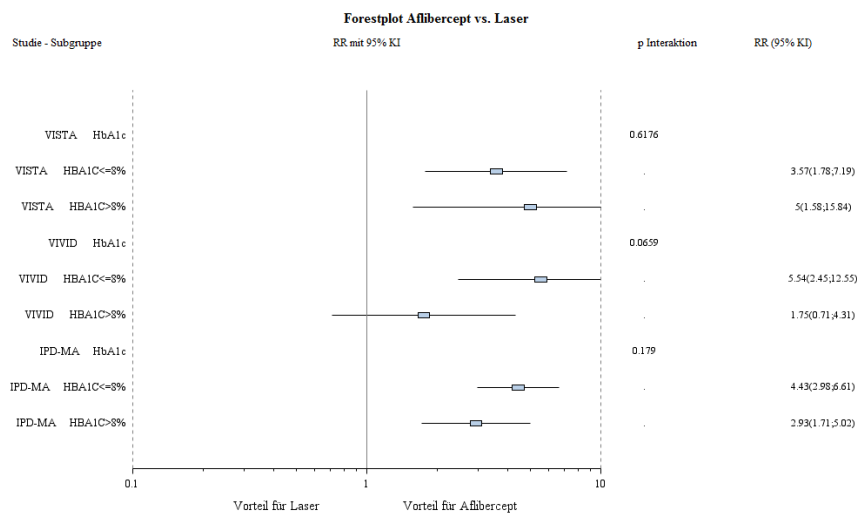
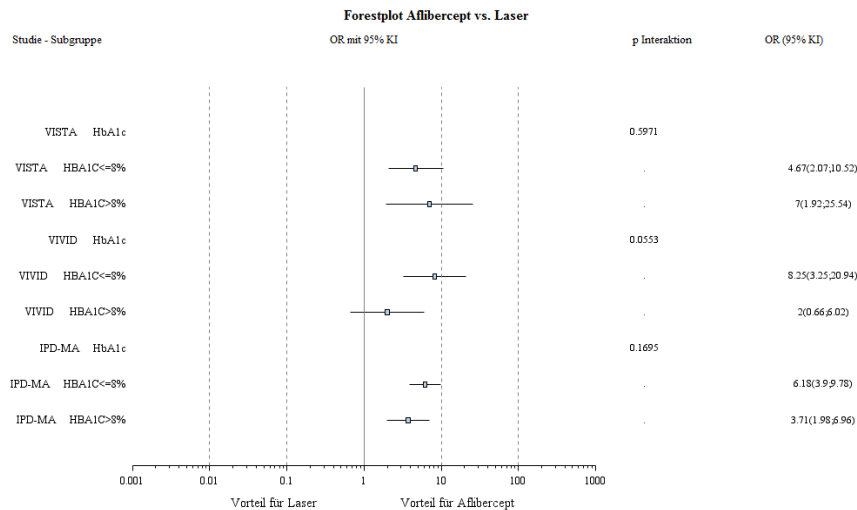


Abbildung 74: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

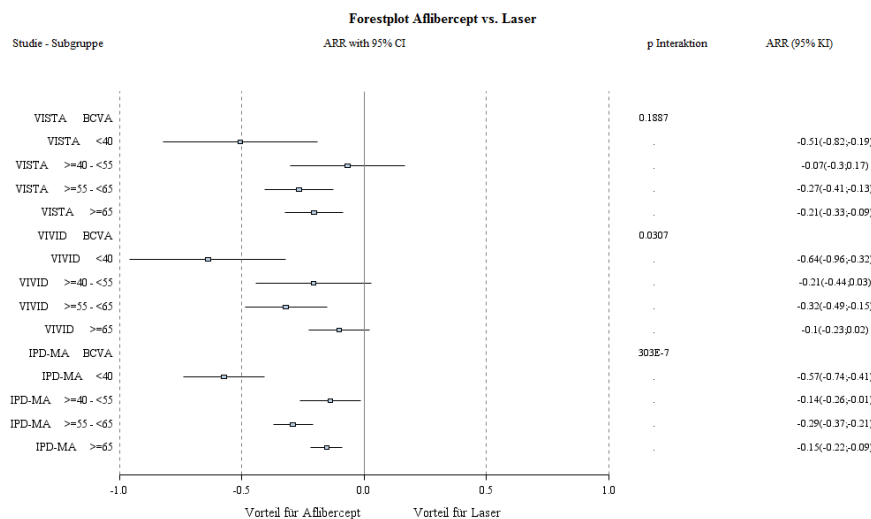
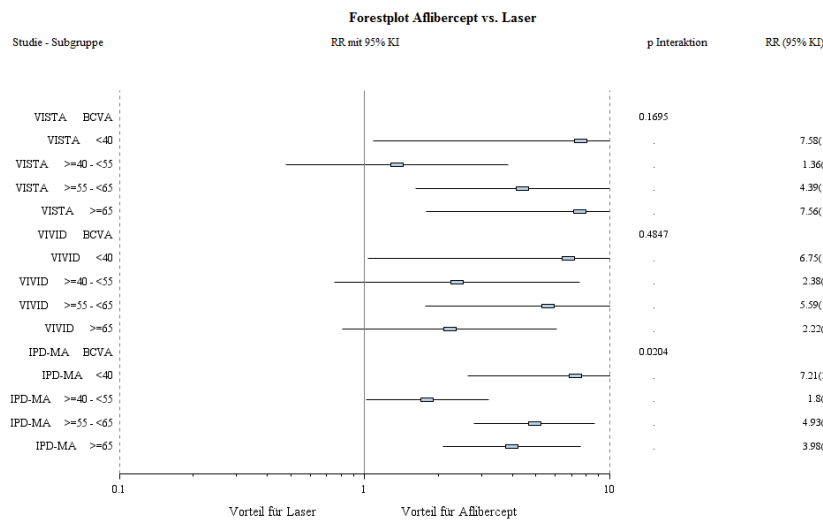
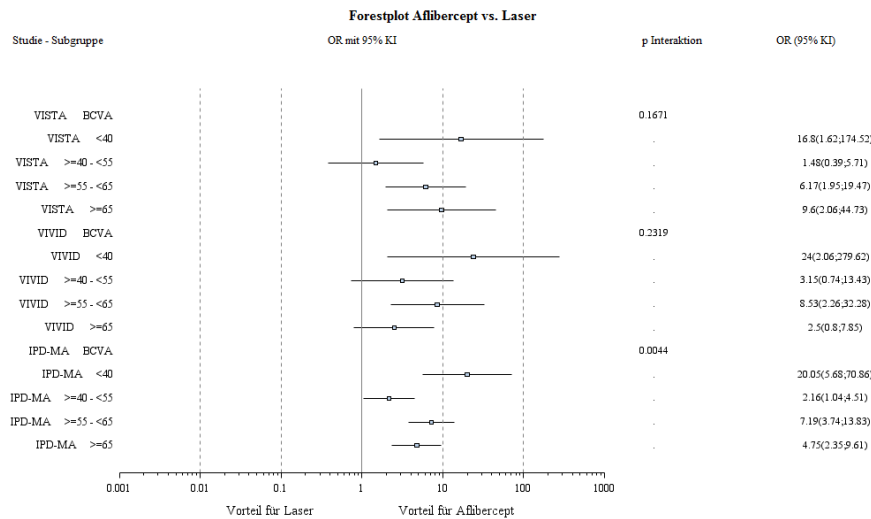


Abbildung 75: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)



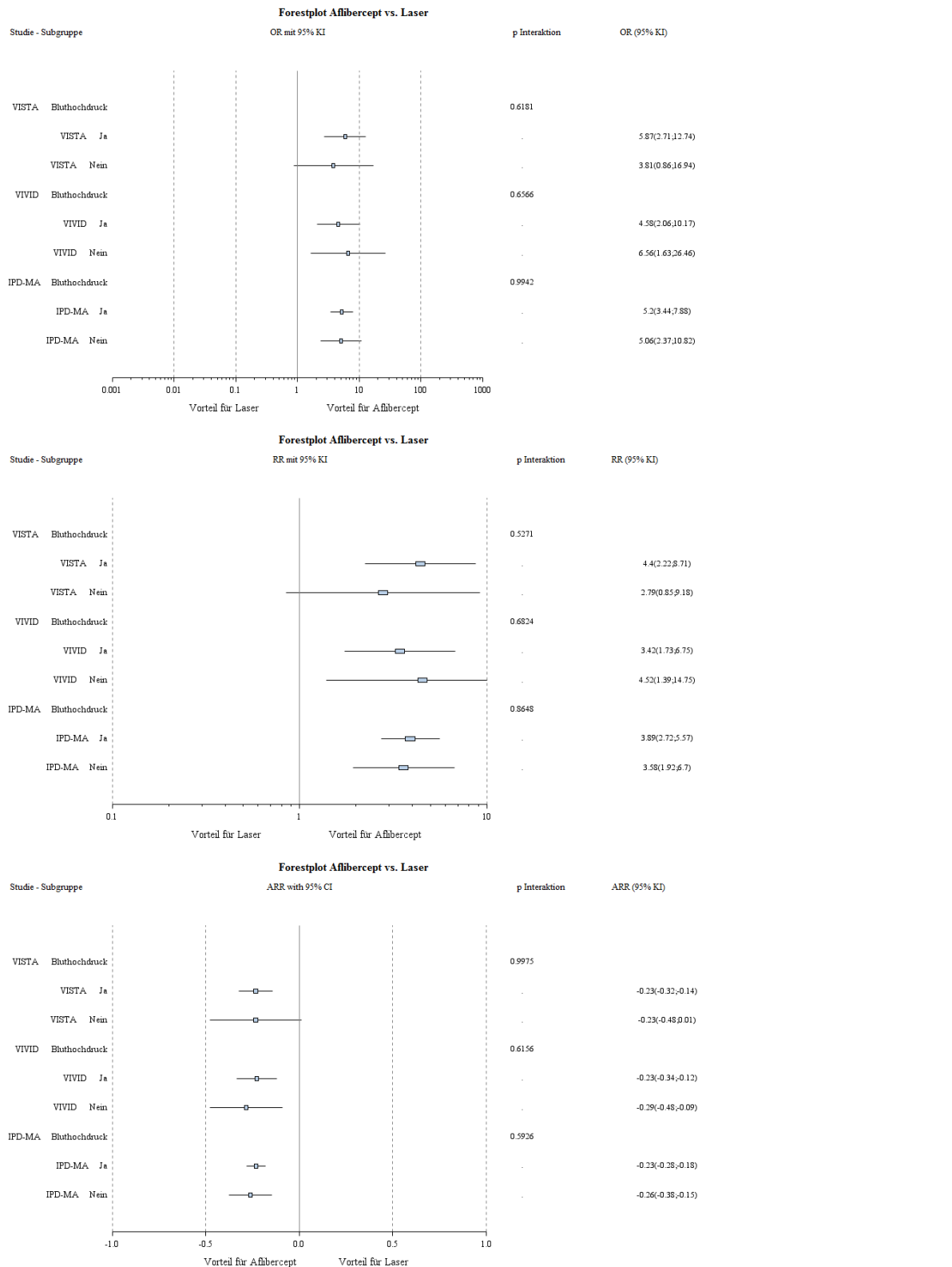


Abbildung 76: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

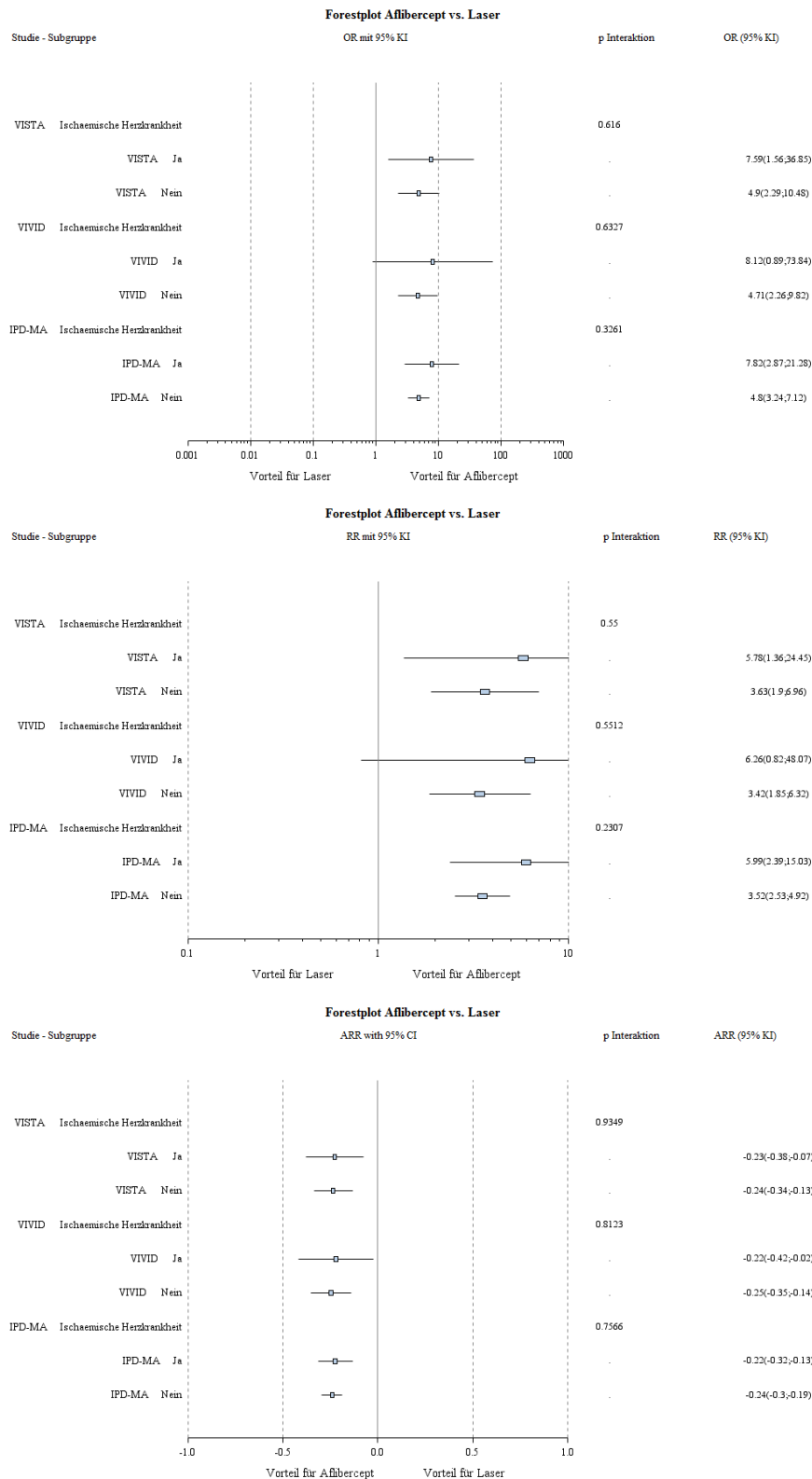


Abbildung 77: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

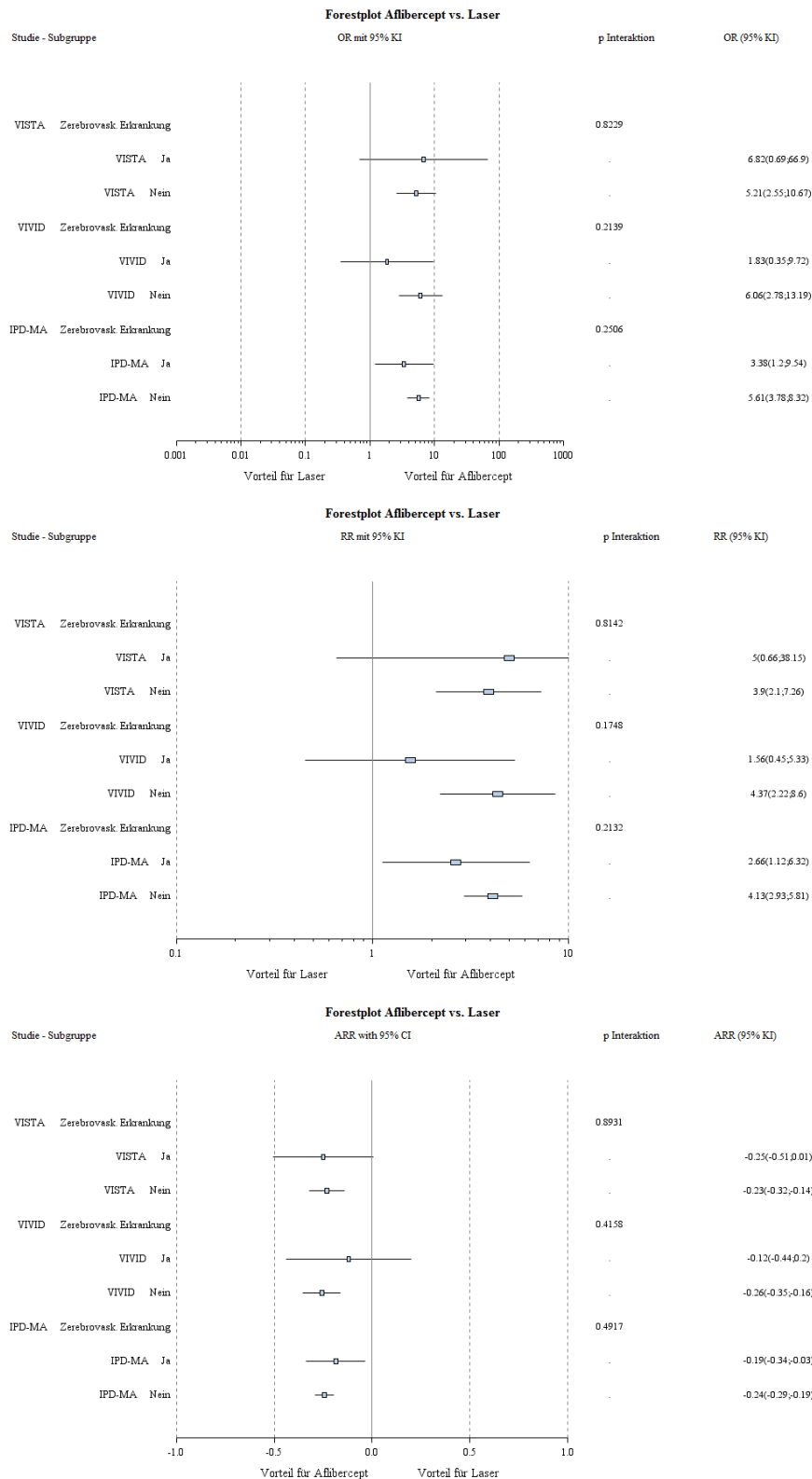


Abbildung 78: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

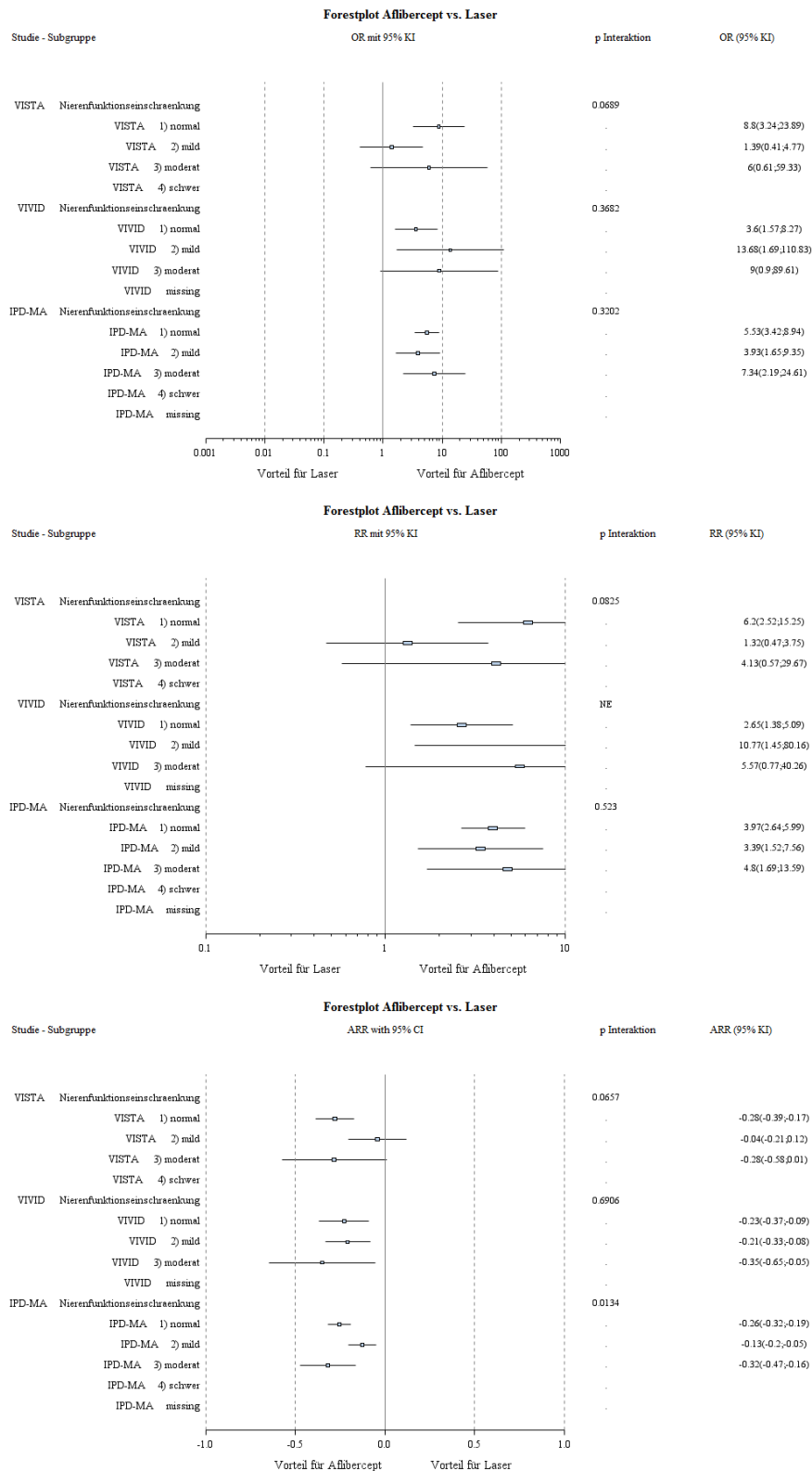


Abbildung 79: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

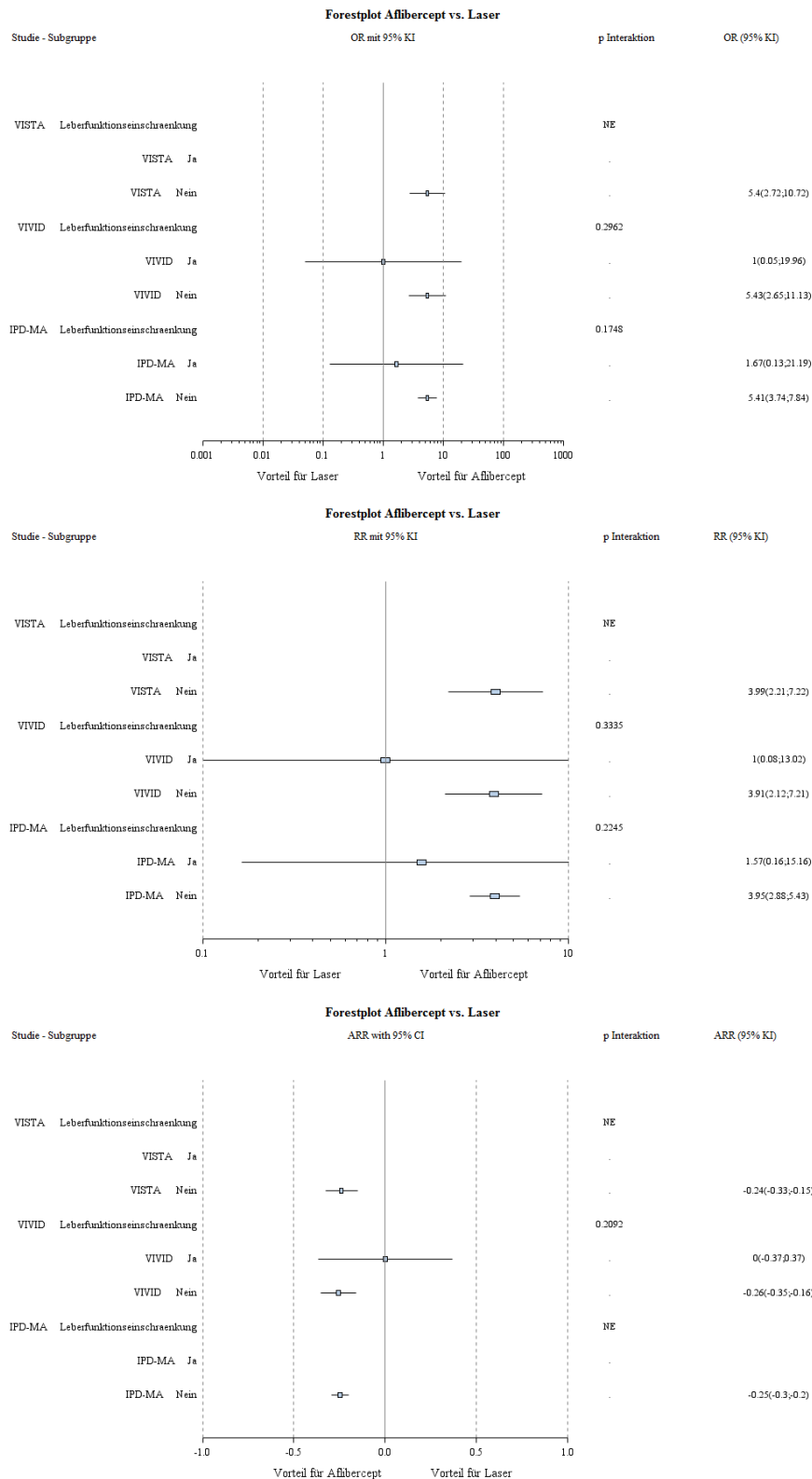


Abbildung 80: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

**4.3.1.3.3.5 Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen - RCT**

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup> OR RR ARR
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht</b>								
Männlich	166	94 (56,6)	163	42 (25,8)	3,8 [2,7; 5,4]	2,2 [1,8; 2,7]	-0,3 [-0,4; -0,2]	0,1592 0,0738 0,2840
Weiblich	120	66 (55,0)	123	22 (17,9)	5,53 [3,56; 8,58]	3,1 [2,2; 4,2]	-0,4 [-0,5; -0,3]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter</b>								
<55	39	24 (61,5)	41	14 (34,1)	3,0 [1,5; 6,0]	1,8 [1,2; 2,6]	-0,3 [-0,4; -0,1]	0,1957 0,1045 - -
$\geq 55$ bis <65	105	68 (64,8)	122	28 (23,0)	6,1 [4,0; 9,4]	2,8 [2,2; 3,6]	-0,4 [-0,5; -0,3]	
$\geq 65$ bis <75	115	59 (51,3)	98	21 (21,4)	4,0 [2,5; 6,4]	2,5 [1,8; 3,4]	-0,3 [-0,4; -0,2]	
$\geq 75$	27	9 (33,3)	25	1 (4,0)	12 [1,4; 103,5]	8,3 [1,1; 61,2]	-	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung</b>								
Weiß	231	127 (55,0)	237	54 (22,8)	4,1 [3,0; 5,5]	2,4 [2,0; 2,9]	-0,3 [-0,4; -0,3]	0,7866 0,6944 0,8640
Schwarz oder Afroamerikanisch	20	12 (60,0)	17	4 (23,5)	4,9 [1,2; 20,5]	2,5 [1,0; 6,5]	-	
Asiatisch	30	16 (53,3)	28	5 (17,9)	5,3 [1,6; 17,5]	3,0 [1,3; 7,1]	-	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ethnizität</b>								
Nicht Hispanisch oder Latino	257	146 (56,8)	261	60 (23,0)	4,4 [3,3; 5,9]	2,5 [2,1; 3,0]	-0,3 [-0,4; -0,3]	0,6571 0,9025 0,4389
Hispanisch oder Latino	29	14 (48,3)	22	4 (18,2)	4,2 [1,1; 15,5]	2,7 [1,0; 7,0]	-	

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup> OR RR ARR
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>								
$\leq 8\%$	185	101 (54,6)	197	44 (22,3)	4,2 [3,0; 5,8]	2,4 [2,0; 3,0]	-0,3 [-0,4; -0,3]	0,6720 0,8203 0,5873
$> 8\%$	101	59 (58,4)	87	20 (23,0)	4,7 [2,9; 7,5]	2,5 [1,9; 3,5]	-0,4 [-0,5; -0,3]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach BCVA</b>								
$< 40$ (20/160)	24	18 (75,0)	22	4 (18,2)	13,3 [4,6; 38,5]	4,1 [2,1; 8,1]	-0,6 [-0,7; -0,4]	0,0116 0,0933 0,0035
$\geq 40$ bis $< 55$ ( $\geq 20/160$ bis 20/80)	51	25 (49,0)	46	13 (28,3)	2,5 [1,3; 4,6]	1,7 [1,2; 2,6]	-0,2 [-0,4; -0,1]	
$\geq 55$ bis $< 65$ ( $\geq 20/80$ bis 20/50)	102	65 (63,7)	94	22 (23,4)	5,7 [3,6; 9,1]	2,7 [2,0; 3,6]	-0,4 [-0,5; -0,3]	
$\geq 65$ ( $\geq 20/50$ )	109	52 (47,7)	124	25 (20,2)	3,7 [2,4; 5,7]	2,4 [1,8; 3,3]	-0,3 [-0,4; -0,2]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>								
Ja	234	133 (56,8)	226	47 (20,8)	5,0 [3,6; 6,7]	2,7 [2,2; 3,3]	-0,4 [-0,4; -0,3]	0,0795 0,0710 0,0999
Nein	52	27 (51,9)	60	17 (28,3)	3,0 [1,6; 5,4]	1,9 [1,3; 2,8]	-0,3 [-0,4; -0,1]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>								
Ja	63	36 (57,4)	66	7 (10,6)	10,5 [5,2; 21,1]	5,1 [3,0; 8,9]	-0,5 [-0,6; -0,3]	0,0014 0,0003 0,0090
Nein	223	124 (55,6)	220	57 (25,9)	3,6 [2,7; 4,8]	2,2 [1,8; 2,6]	-0,3 [-0,4; -0,2]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>								
Ja	31	18 (58,1)	30	7 (23,3)	5,0 [2,1; 11,9]	2,6 [1,5; 4,7]	-0,4 [-0,5; -0,2]	0,9272 0,9363 0,8503
Nein	255	142 (55,7)	256	57 (22,3)	4,4 [3,3; 5,8]	2,5 [2,1; 3,0]	-0,3 [-0,4; -0,3]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung Erkrankung in der Anamnese</b>								

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup> OR RR ARR
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	161	98 (60,9)	165	40 (24,2)	4,9 [3,4; 7,0]	2,6 [2,0; 3,2]	-0,4 [-0,4; -0,3]	0,4148 0,7922 0,1326
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	82	36 (43,9)	92	18 (19,6)	3,3 [2; 5,6]	2,3 [1,6; 3,3]	-0,3 [-0,4; -0,2]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	30	19 (63,3)	24	5 (20,8)	7,6 [2,7; 21,3]	3,5 [1,7; 7,5]	-0,4 [-0,6; -0,3]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	7	3 (100)	4	1 (25,0)	3,2 [0,4; 23,1]	2,0 [0,5; 7,6]	-0,3 [-0,7; 0,2]	
<b>Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
Ja	14	7 (50,0)	11	4 (36,4)	1,9 [0,5; 6,8]	1,5 [0,7; 3,2]	-0,2 [-0,4; 0,1]	0,1242 0,1107 0,1461
Nein	272	153 (56,3)	275	60 (21,8)	4,6 [3,5; 6,0]	2,6 [2,1; 3,1]	-0,3 [-0,4; -0,3]	
a: Patienten in der Analysepopulation b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								



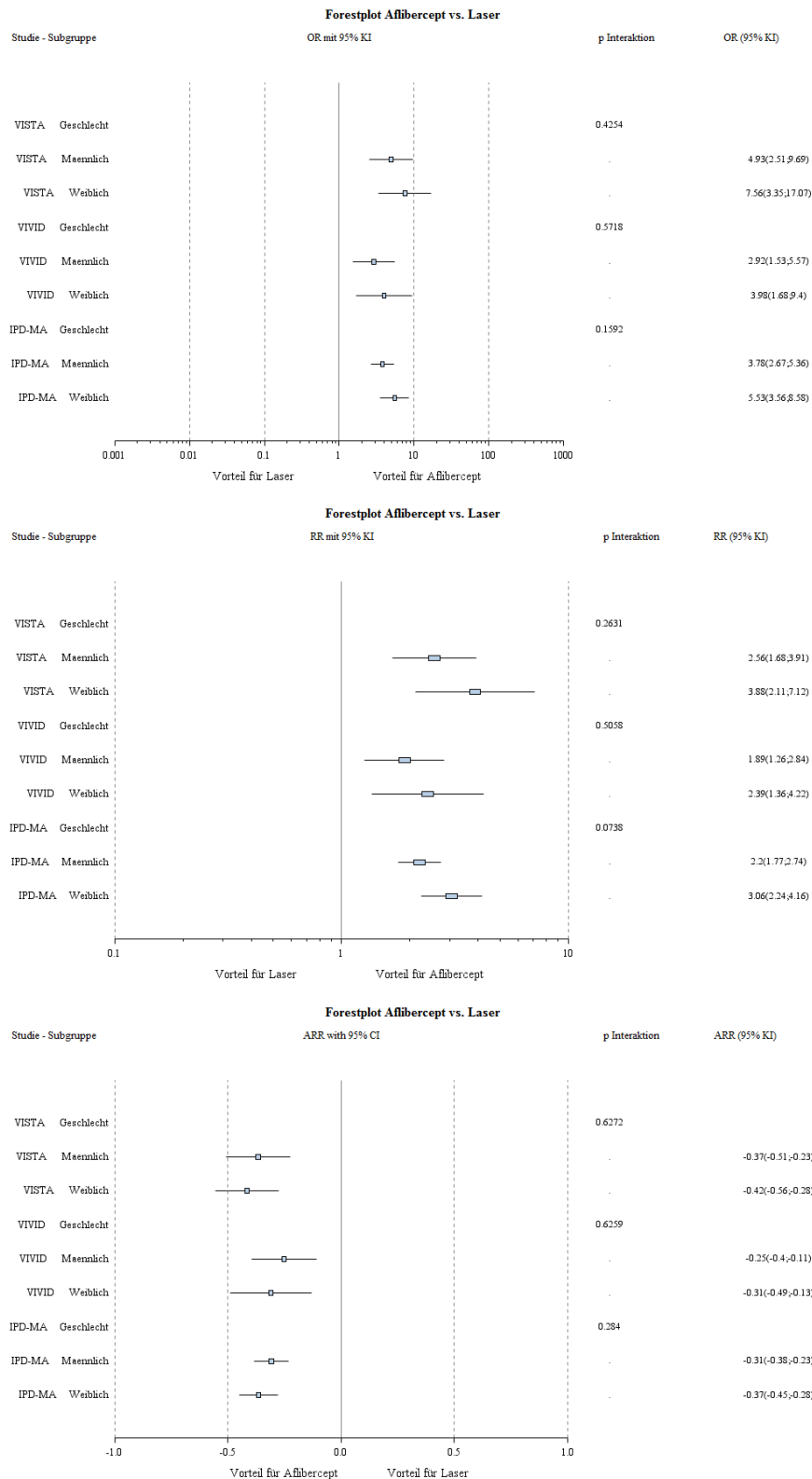


Abbildung 81: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

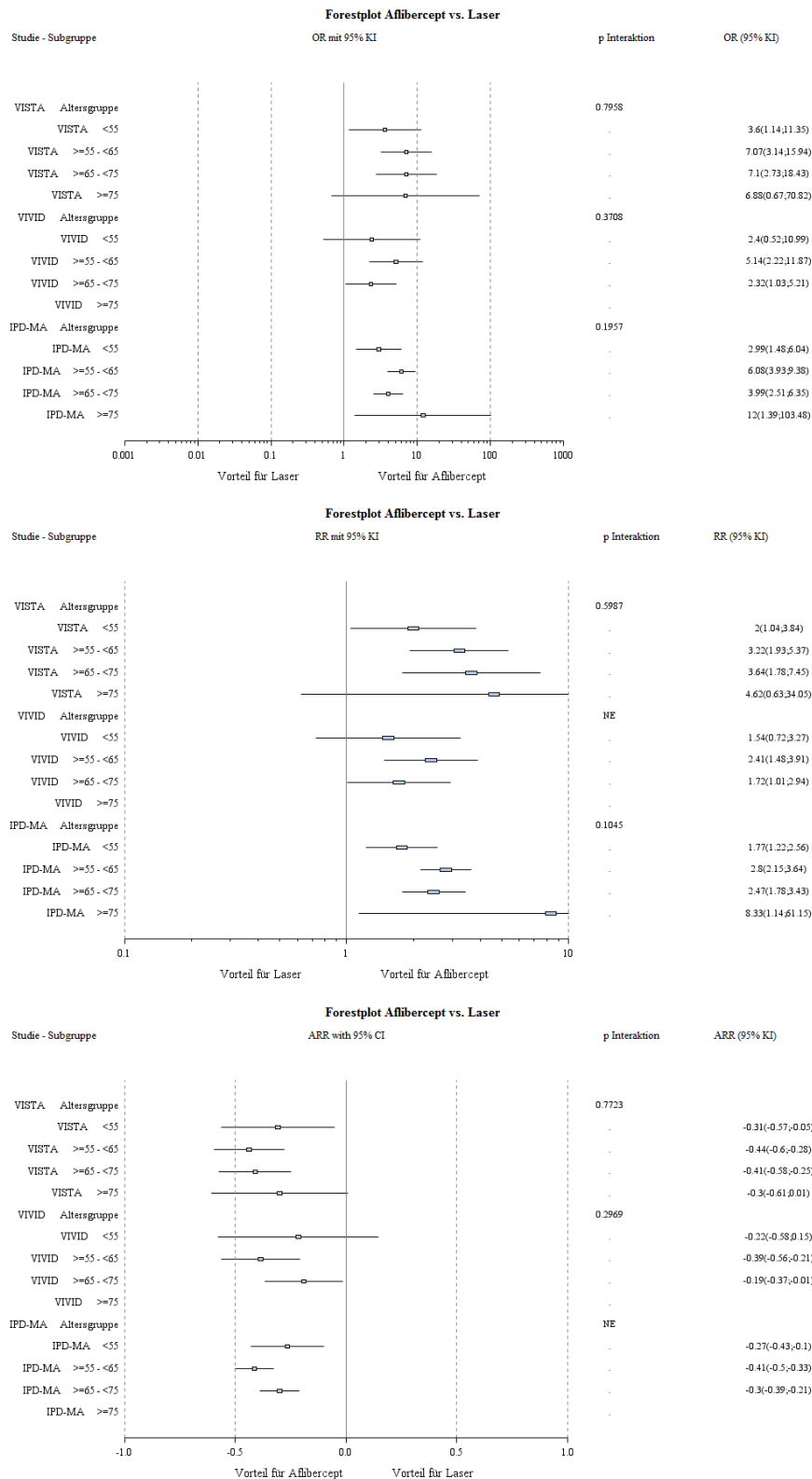


Abbildung 82: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

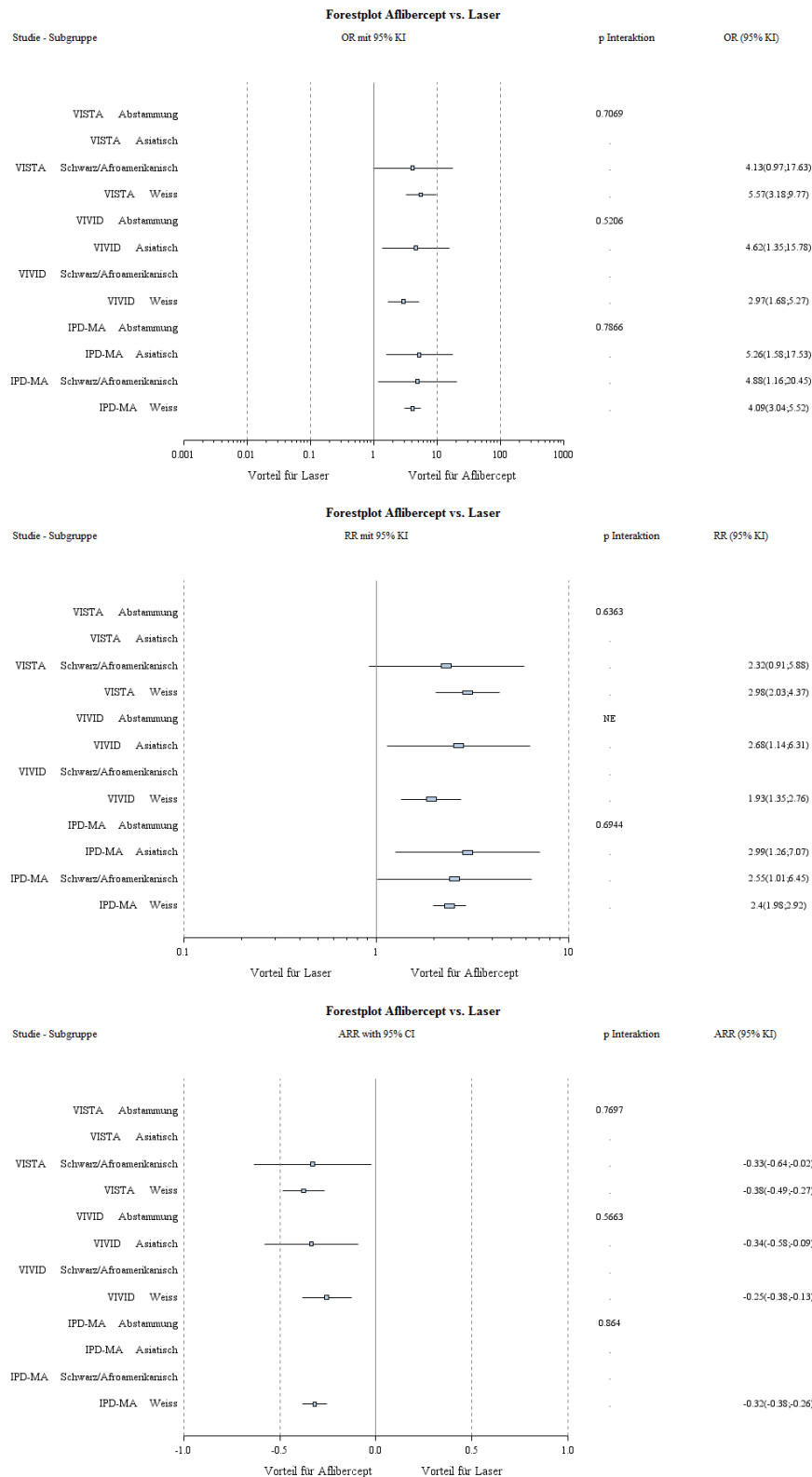


Abbildung 83: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

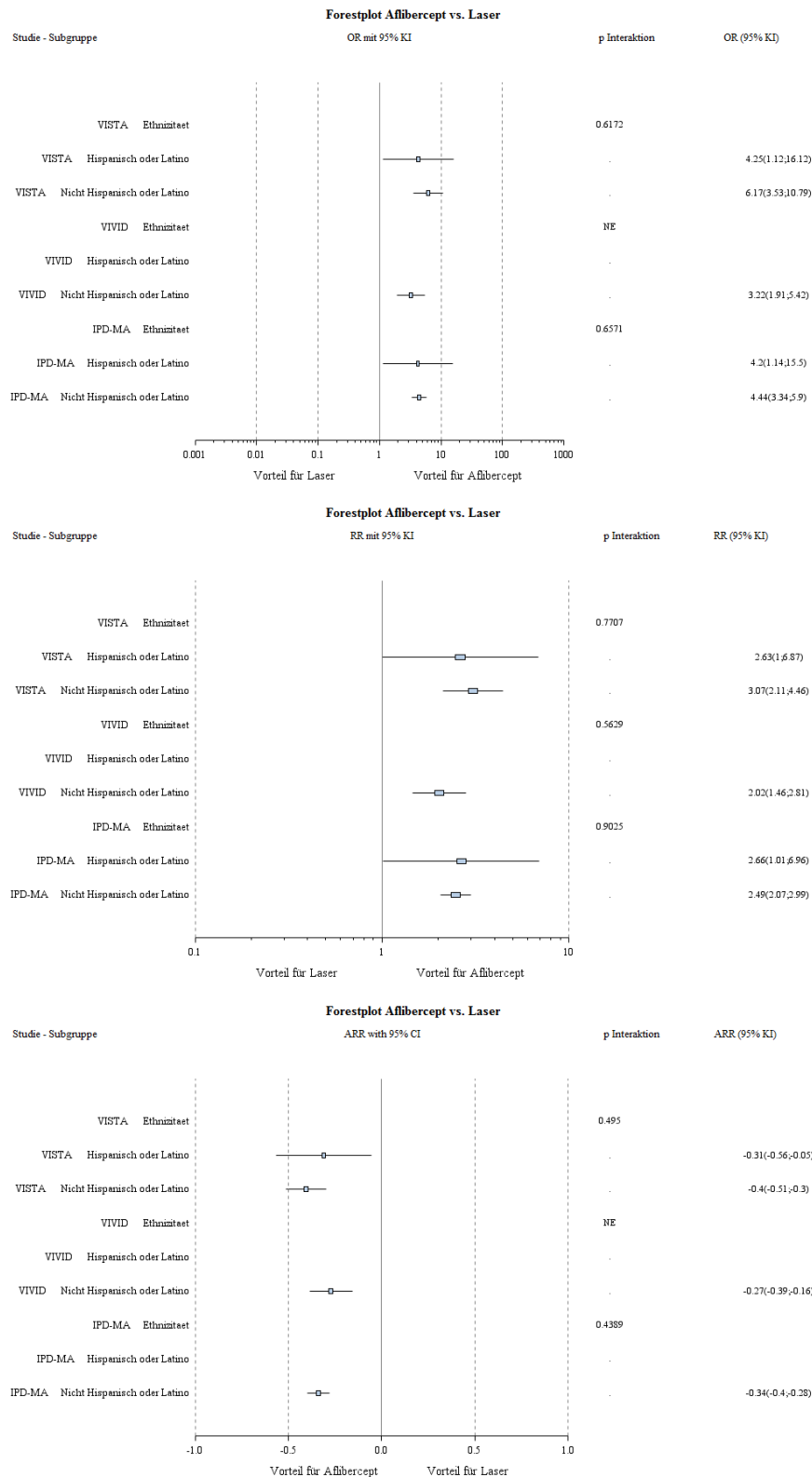


Abbildung 84: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

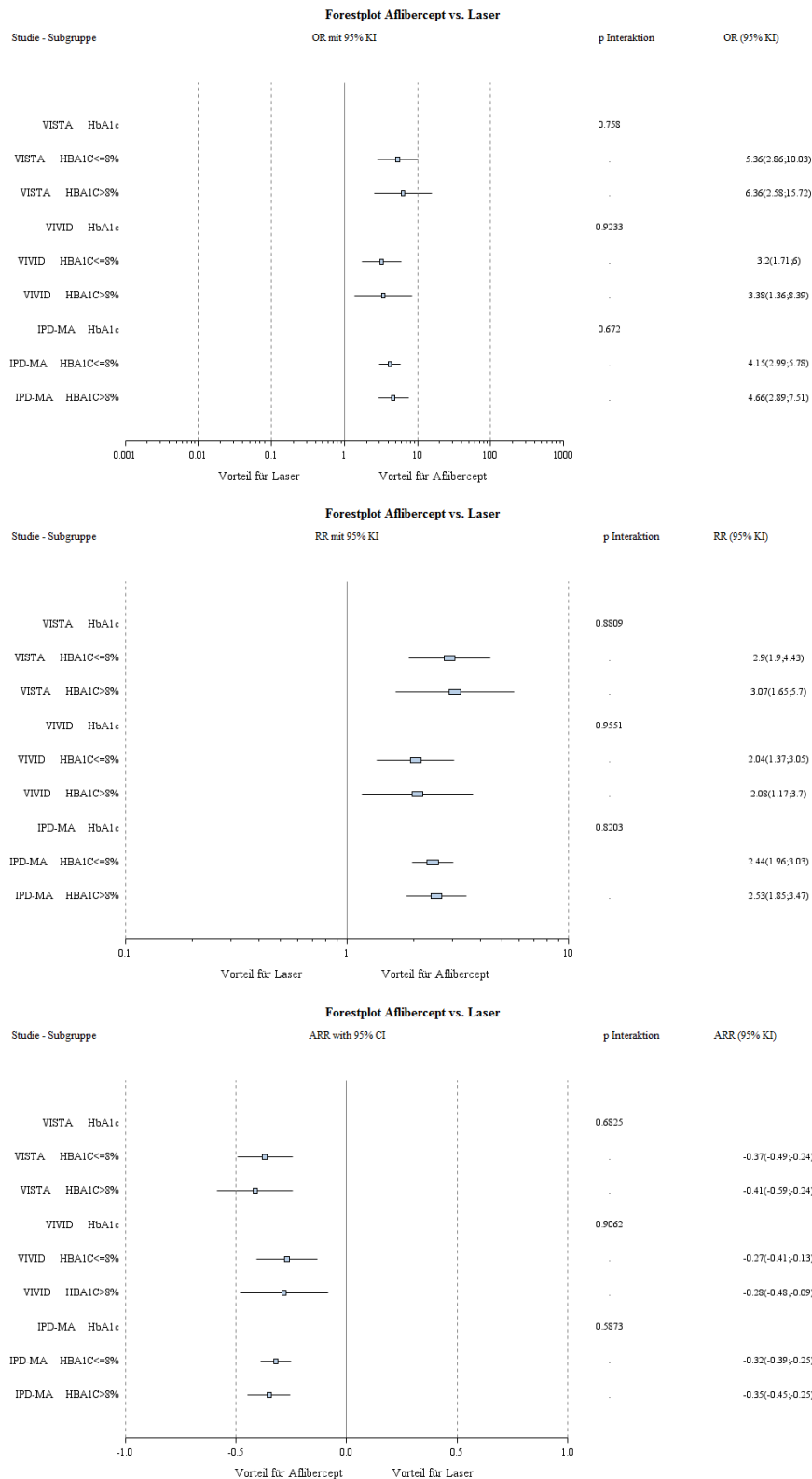


Abbildung 85: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

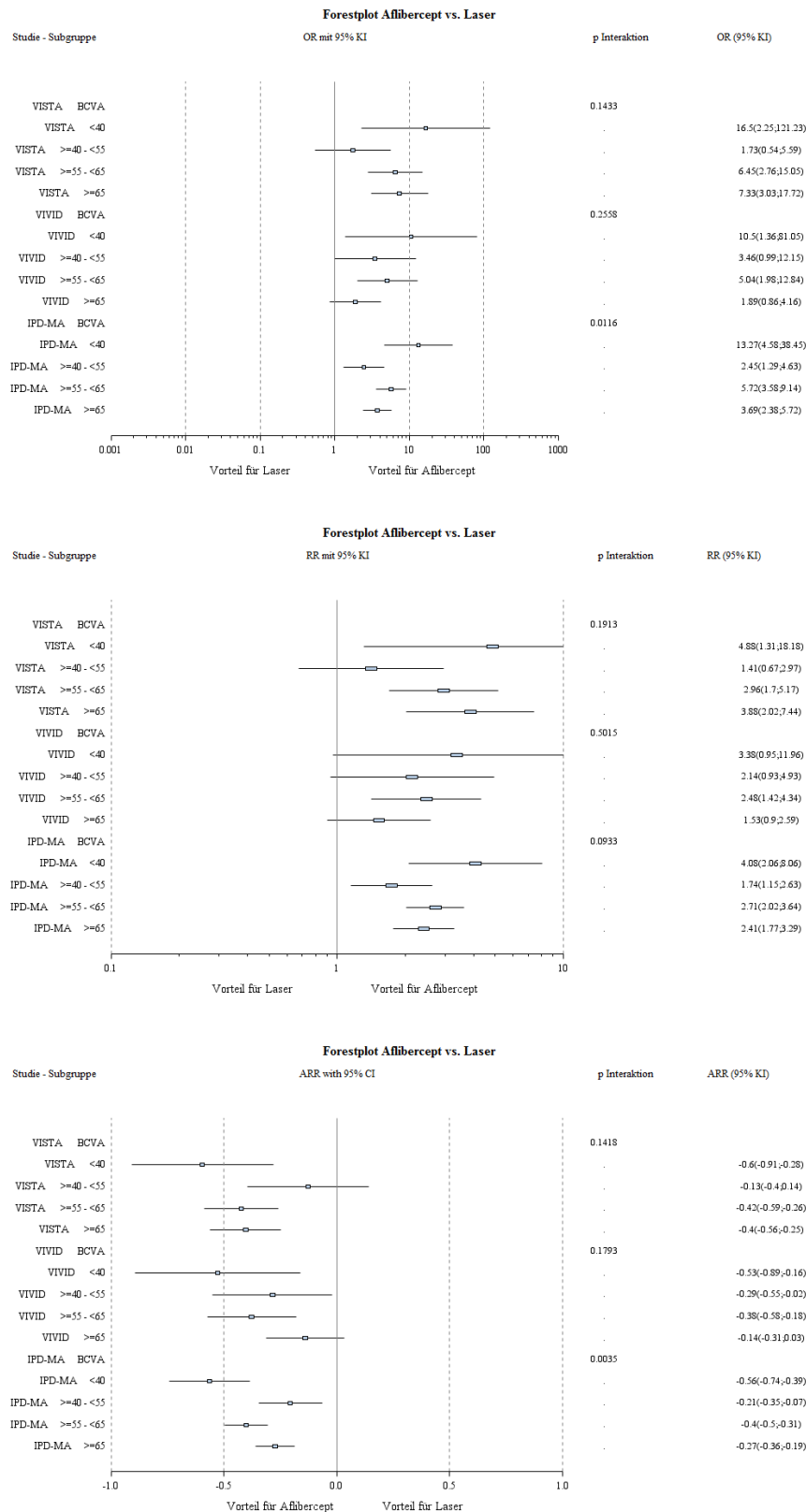


Abbildung 86: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

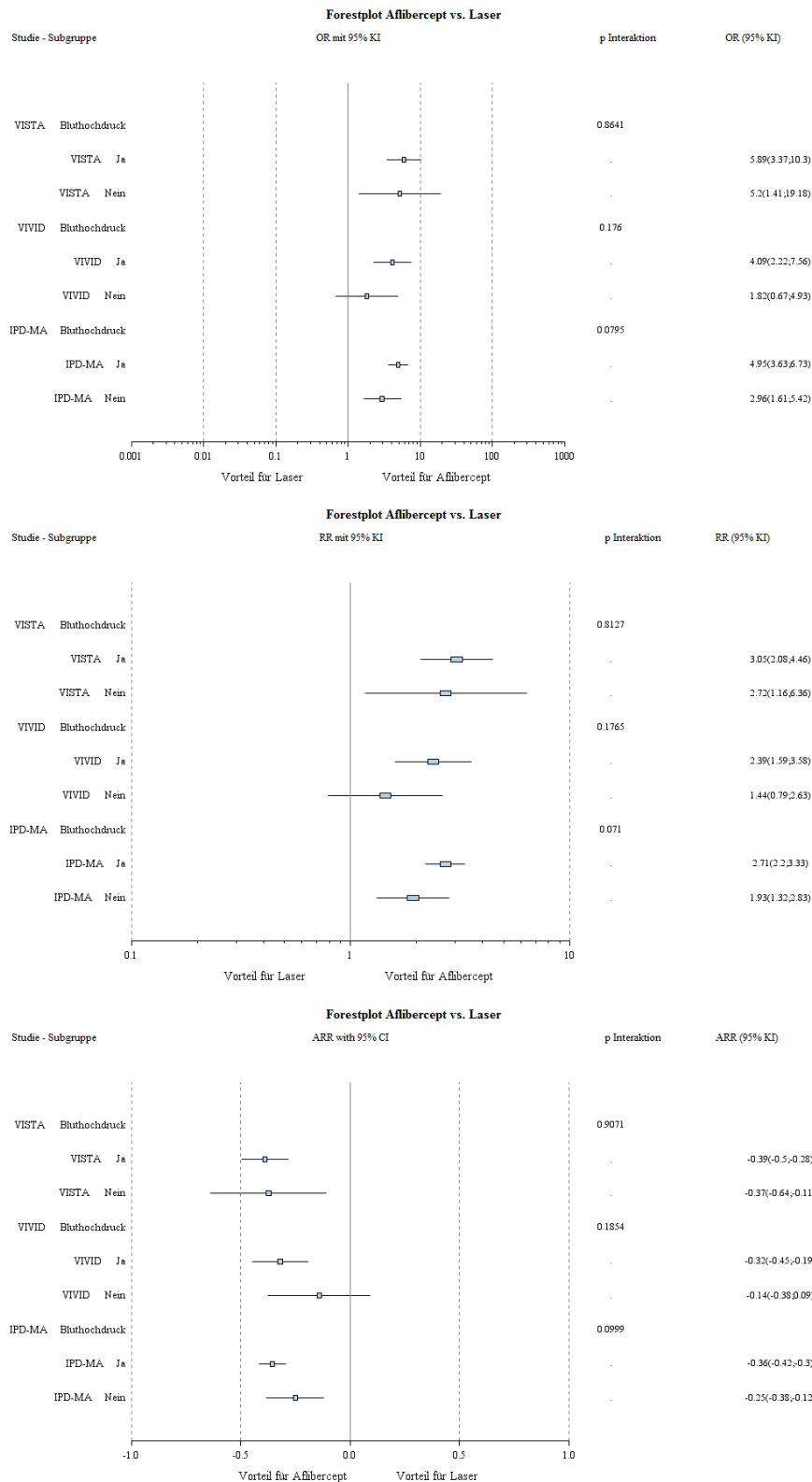


Abbildung 87: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

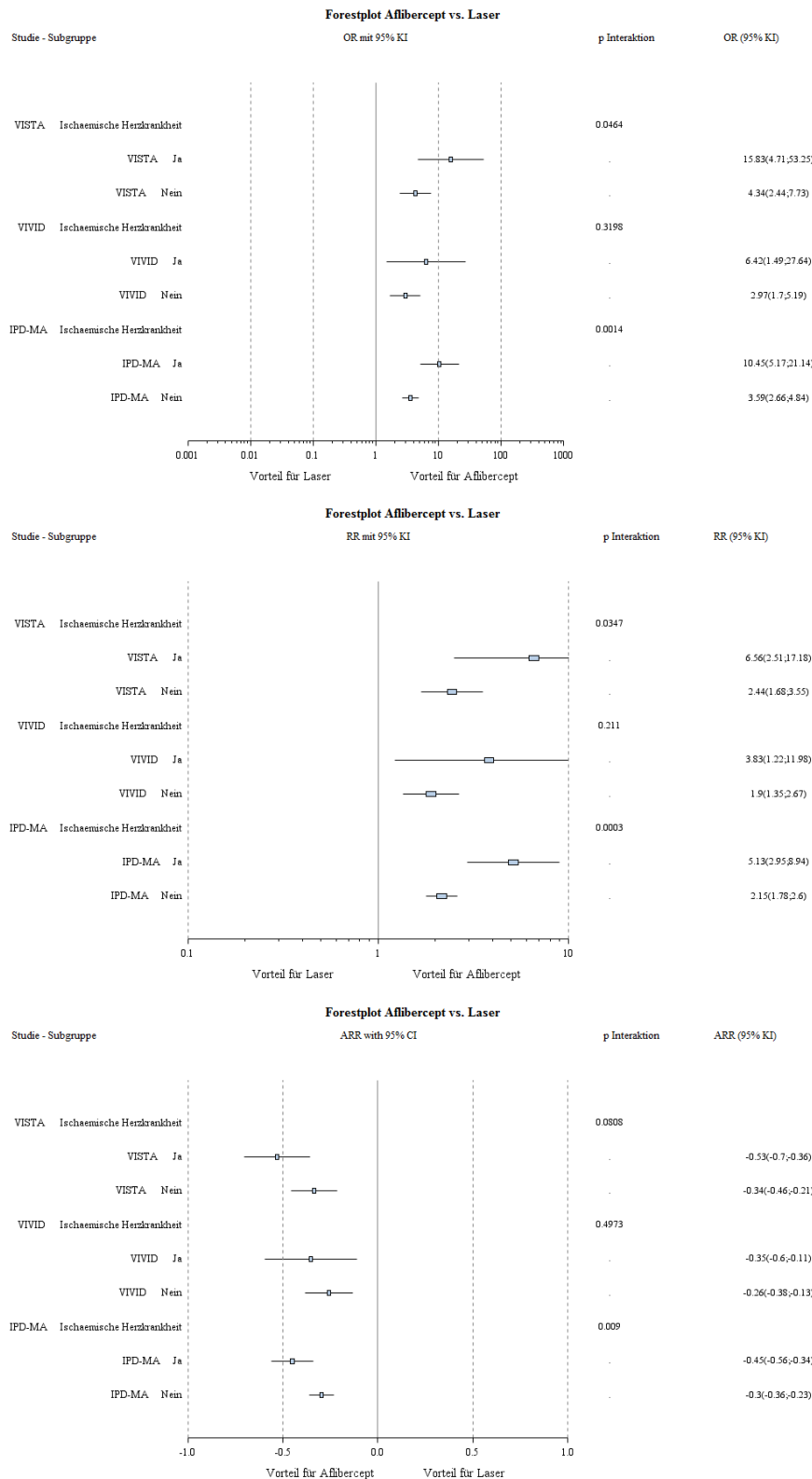


Abbildung 88: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)



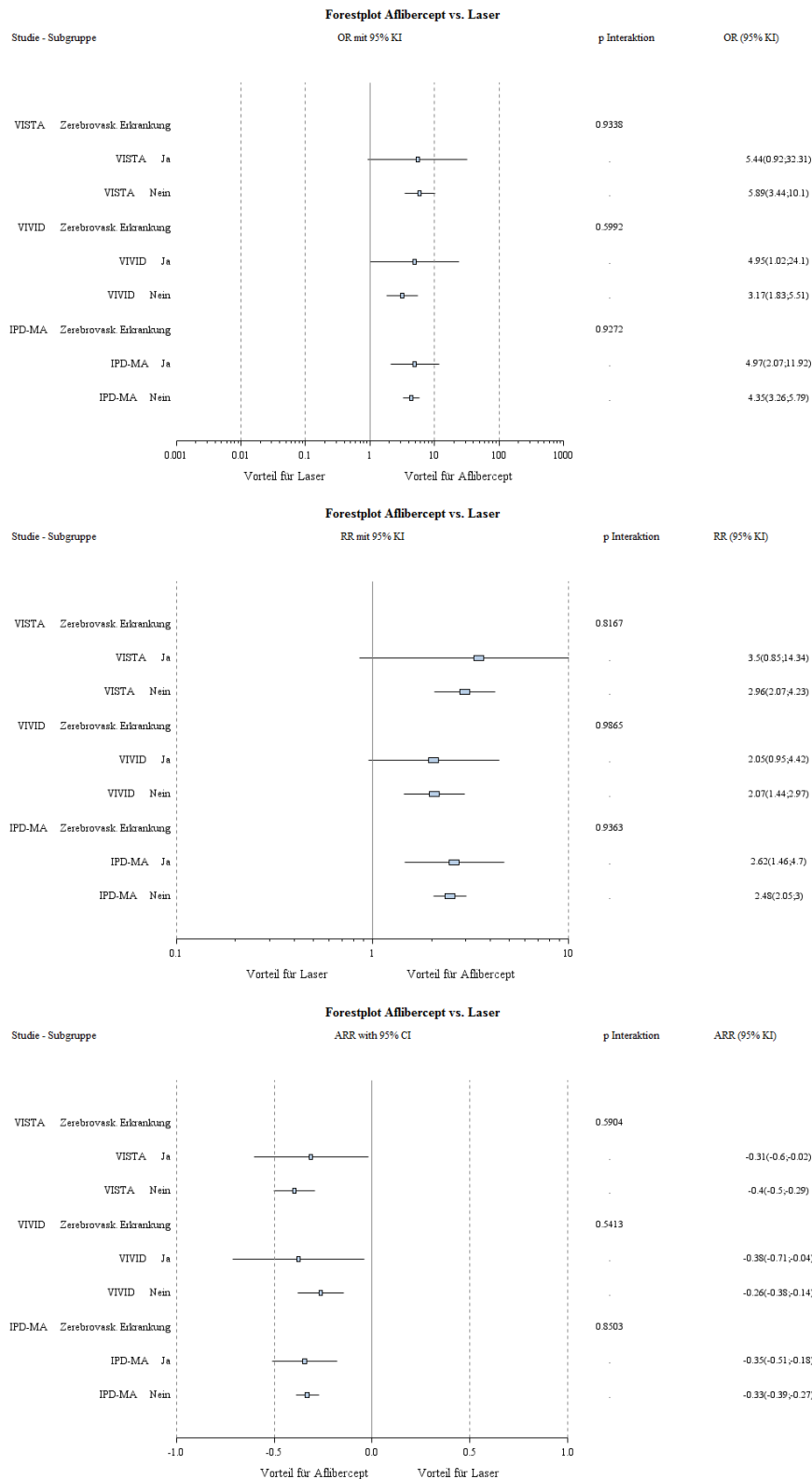


Abbildung 89: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

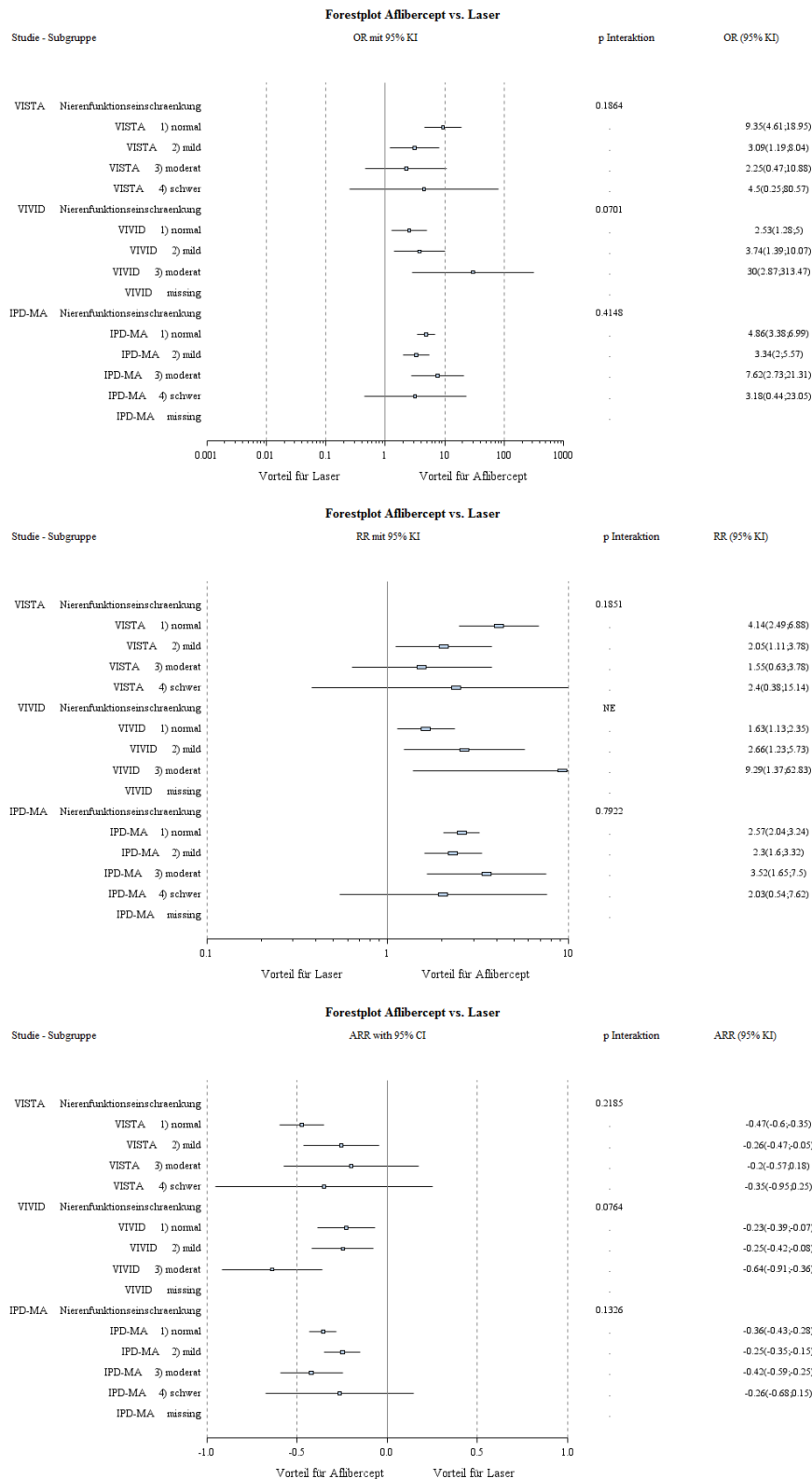


Abbildung 90: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

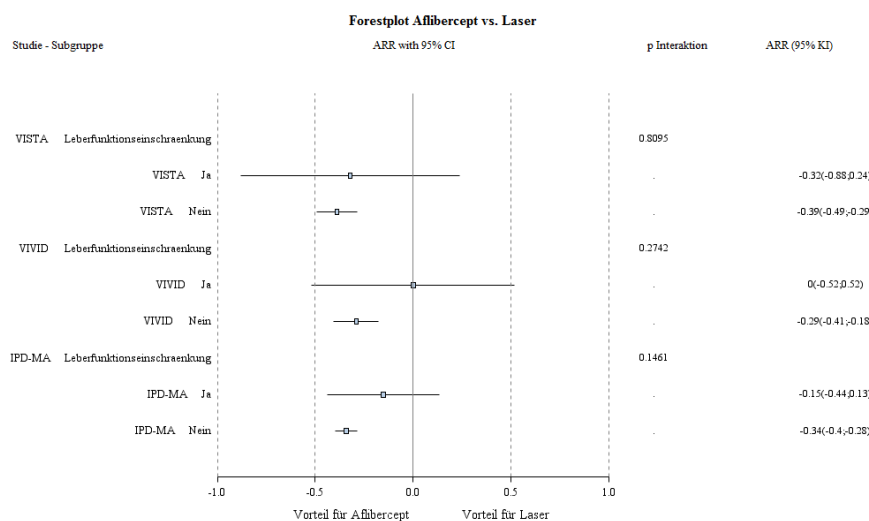
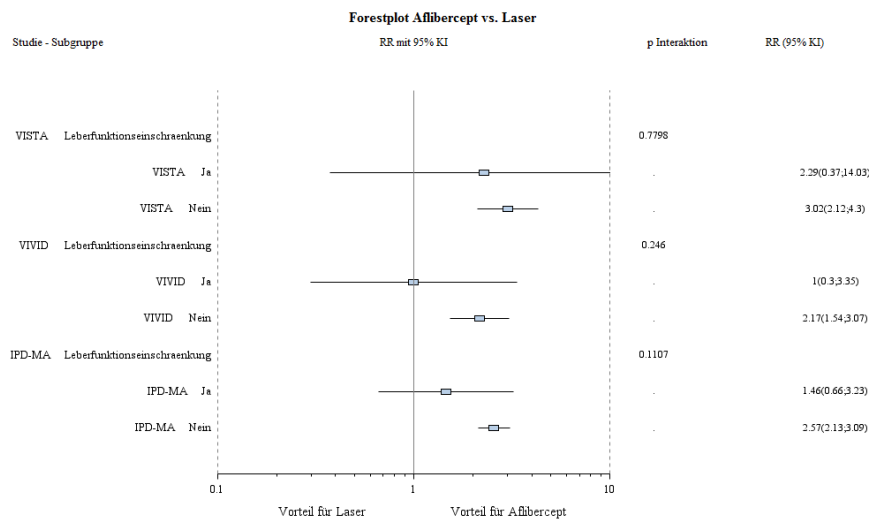
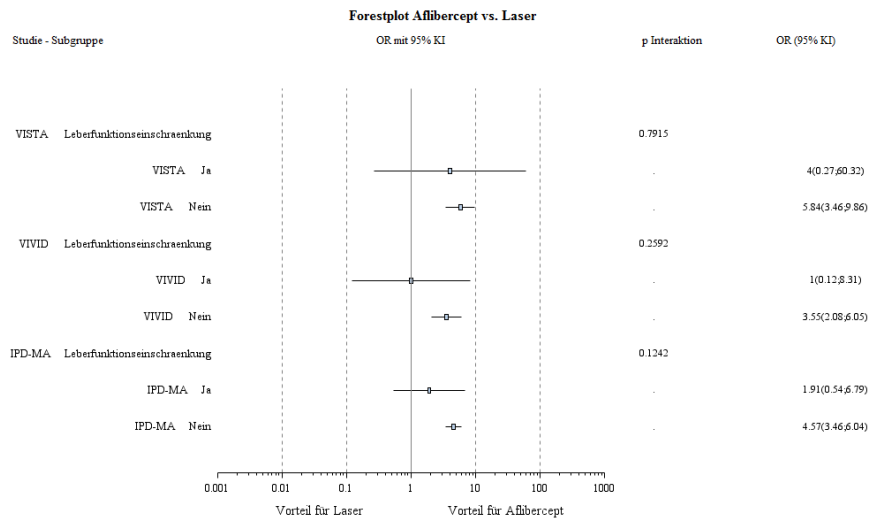


Abbildung 91: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

#### **4.3.1.3.3.6 Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen – RCT**

Die Anzahl an Patienten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ war in den einzelnen Strata insgesamt niedrig ( $N < 5$ ). Auf Subgruppenanalysen der IPD Meta-Analyse wurde daher verzichtet.

#### **4.3.1.3.3.7 Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen – RCT**

Die Anzahl an Patienten für den Endpunkt Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ war in den einzelnen Strata insgesamt niedrig ( $N < 5$ ). Auf Subgruppenanalysen der IPD Meta-Analyse wurde daher verzichtet.

**4.3.1.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) - RCT**

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht</b>										
Männlich	164	71,2 (17,5)	77,4 (16,1)	5,7 (0,8)	153	75,6 (15,9)	79,5 (15,4)	4,6 (0,9)	1,1 [-1,3; 3,4] 0,3726	0,4236
Weiblich	117	70,0 (17,5)	75,8 (16,9)	6,1 (1,1)	118	69,2 (18,5)	72,5 (18,4)	3,2 (1,1)	2,8 [-0,3; 5,9] 0,071	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter</b>										
<55	39	73,4 (16,5)	80,3 (16,7)	6,7 (1,7)	40	73,9 (16,9)	78,0 (18,0)	3,9 (1,7)	2,8 [-2,0; 7,7] 0,2478	0,182
≥55 bis <65	104	68,6 (18,0)	76,8 (15,6)	7,8 (1,1)	114	71,8 (18,3)	76,2 (18,2)	4,9 (1,1)	2,9 [-0,1; 5,9] 0,0598	
≥65 bis <75	111	70,7 (17,7)	75,1 (17,2)	4,0 (1,0)	93	78,0 (16,3)	78,0 (14,8)	4,5 (1,1)	-0,6 [-3,6; 2,4] 0,7109	
≥75	27	74,5 (14,9)	78,2 (15,5)	4,4 (2,5)	24	70,8 (18,1)	69,4 (17,5)	-2,2 (2,7)	6,6	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
									[-0,8; 14,0] 0,0796	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung</b>										
Weiß	227	71,0 (18,0)	77,5 (16,8)	6,1 (0,7)	225	73,48 (17,84)	76,6 (17,8)	3,5 (0,7)	2,6 [0,6; 4,7] 0,0118	0,2002
Schwarz oder Afroamerikanisch	19	75,7 (14,7)	80,1 (14,5)	5,0 (6,0)	16	63,6 (14,0)	73,7 (15,2)	-	-	
Asiatisch	30	66,4 (14,3)	70,7 (13,4)	2,6 (3,8)	26	72,9 (14,9)	77,0 (12,0)	6,7 (3,1)	-4,05 [-14,0; 5,9] 0,4182	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ethnizität</b>										
Nicht Hispanisch oder Latino	253	71,0 (17,2)	77,4 (15,9)	6,0 (0,7)	246	73,4 (16,7)	76,8 (16,8)	3,7 (0,7)	2,3 [0,5; 4,2] 0,0132	0,0707
Hispanisch oder Latino	28	67,4 (20,0)	71,4 (19,9)	0,1 (4,9)	22	63,8 (21,8)	71,7 (20,8)	8,7 (8,3)	-8,6 [-27,8; 10,6] 0,3735	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>										
≤8%	184	70,7 (17,5)	77,5 (16,2)	6,4 (0,8)	192	73,1 (17,8)	77,6 (16,8)	4,9 (0,8)	1,5 [-0,7; 3,7] 0,1783	0,5936
>8%	97	70,6 (17,5)	75,5 (16,8)	4,8 (1,2)	77	71,8 (16,4)	73,6 (17,6)	1,8 (1,3)	3 [-0,5; 6,5]	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
									0,0916	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach BCVA</b>										
<40 (20/160)	24	65,9 (16,5)	73,6 (15,9)	7,8 (2,5)	18	65,7 (23,0)	61,1 (24,3)	-3,0 (3,0)	10,8 [2,9; 18,7] 0,0088	0,0069
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	50	66,3 (19,3)	71,3 (18,5)	4,8 (1,6)	44	65,5 (15,5)	71,3 (15,8)	5,5 (1,7)	-0,7 [-5,3; 4,0] 0,7702	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	101	71,2 (17,4)	77,6 (15,7)	6,2 (1,2)	89	71,1 (17,3)	74,6 (17,0)	3,5 (1,2)	2,7 [-0,7; 6,1] 0,1197	
≥65 (≥20/50)	106	73,4 (16,4)	79,3 (15,6)	5,2 (0,9)	120	77,7 (15,8)	82,1 (13,9)	5,0 (0,9)	0,3 [-2,3; 2,8] 0,8473	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>										
Ja	230	70,1 (17,4)	76,3 (16,7)	5,8 (0,7)	214	72,3 (17,5)	76,3 (17,1)	4,5 (0,8)	1,3 [-0,8; 3,5] 0,2139	0,6016
Nein	51	73,2 (17,8)	78,7 (15,3)	5,1 (1,5)	57	74,6 (16,8)	77,1 (17,3)	3,1 (1,4)	1,9 [-2,1; 6,0] 0,342	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach ischämischer Herzkrankheit in der Anamnese</b>										
Ja	60	69,2 (17,7)	75,7 (16,4)	6,6 (1,8)	64	68,1 (18,0)	70,9 (20,0)	3,5 (1,7)	3,1 [-1,8; 7,9]	0,2409

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
									0,2082	
Nein	221	71,1 (17,4)	77,1 (16,4)	5,6 (0,7)	207	74,2 (17,0)	78,2 (15,8)	4,3 (0,7)	1,2 [-0,7; 3,2] 0,2132	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach zerebrovaskulärer Erkrankung in der Anamnese</b>										
Ja	30	64,9 (18,5)	73,2 (17,9)	7,8 (2,3)	29	69,6 (18,5)	69,6 (22,1)	1,2 (2,4)	6,6 [-0,1; 13,3] 0,0541	0,0514
Nein	251	71,4 (17,2)	77,2 (16,2)	5,5 (0,7)	242	73,2 (17,2)	77,3 (16,3)	4,3 (0,7)	1,2 [-0,7; 3,1] 0,2102	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	159	72,4 (17,1)	78,9 (15,1)	6,1 (0,8)	159	75,0 (17,2)	77,8 (17,6)	3,1 (0,8)	3 [0,7; 5,3] 0,0119	0,0195
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	80	69,3 (17,9)	73,7 (18,1)	4,1 (1,3)	85	71,2 (17,1)	77,0 (14,8)	6,1 (1,2)	-2,0 [-5,5; 1,5] 0,2549	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	30	66,5 (19,0)	74,0 (17,7)	7,9 (2,5)	22	63,7 (15,7)	67,7 (16,7)	3,3 (2,9)	4,7 [-3,1; 12,4] 0,23	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	6	63,2 (13,9)	76,2 (18,1)	8,5 (5,8)	4	73,9 (26,4)	67,8 (30,3)	-	-	



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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
Fehlend	3	75,1 (13,8)	79,3 (14,1)	4,2 (1,9)	-	-	-	-	-	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
Ja	14	74,7 (16,1)	79,8 (15,0)	4,9 (1,8)	10	79,3 (16,6)	81,5 (16,9)	2,1 (2,1)	2,8 [-3,0; 8,6] 0,329	0,9787
Nein	267	70,5 (17,5)	76,6 (16,5)	5,8 (0,7)	261	72,5 (17,4)	76,3 (17,1)	4,0 (0,7)	1,8 [-0,2; 3,7] 0,0703	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren,</p> <p>c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen, Dieser p-Wert ist zweiseitig.</p>										

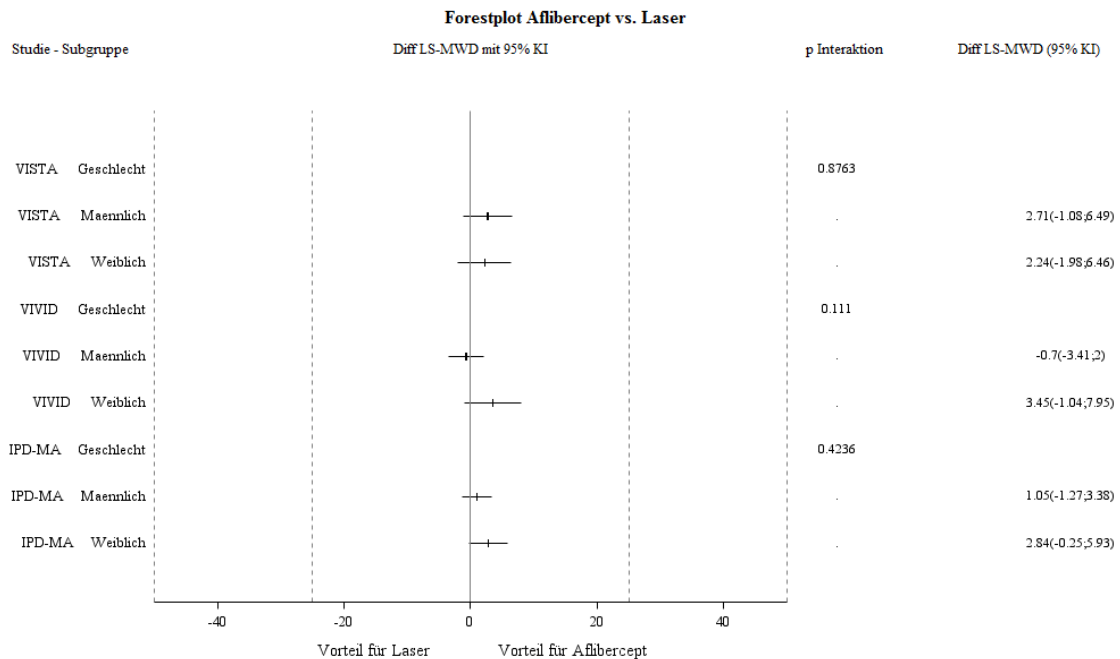


Abbildung 92: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

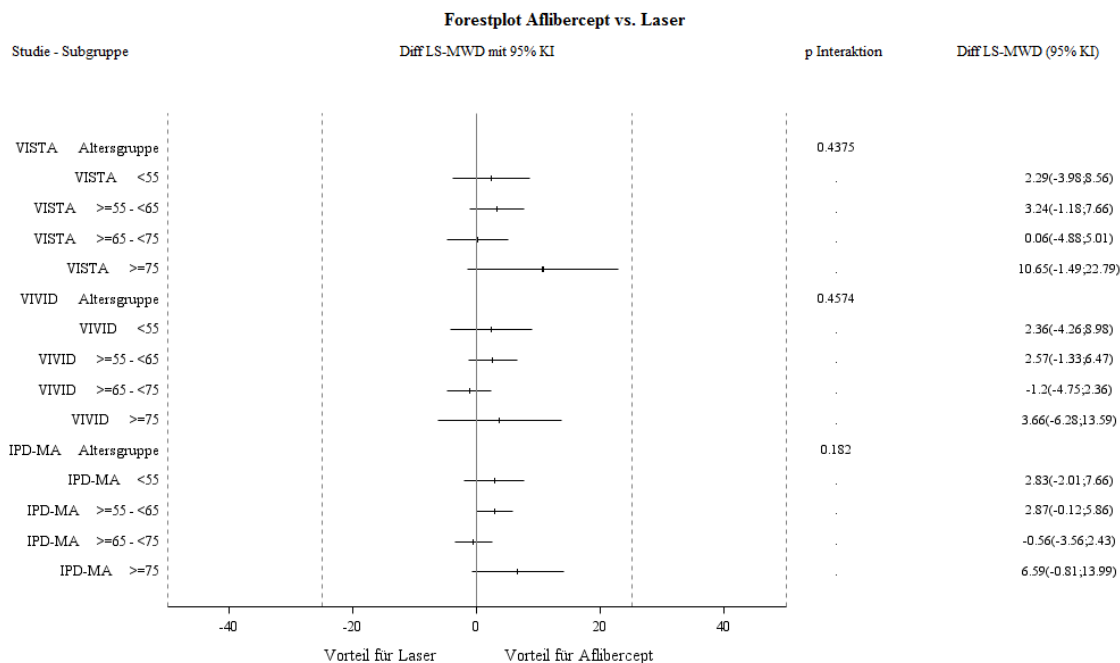


Abbildung 93: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

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

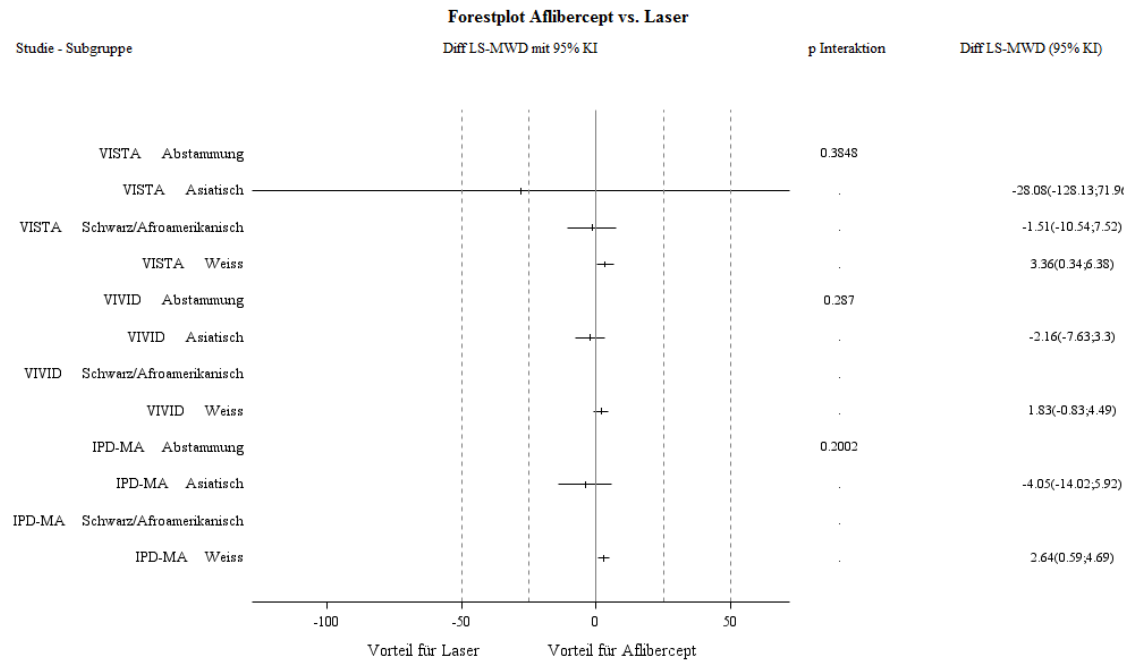


Abbildung 94: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

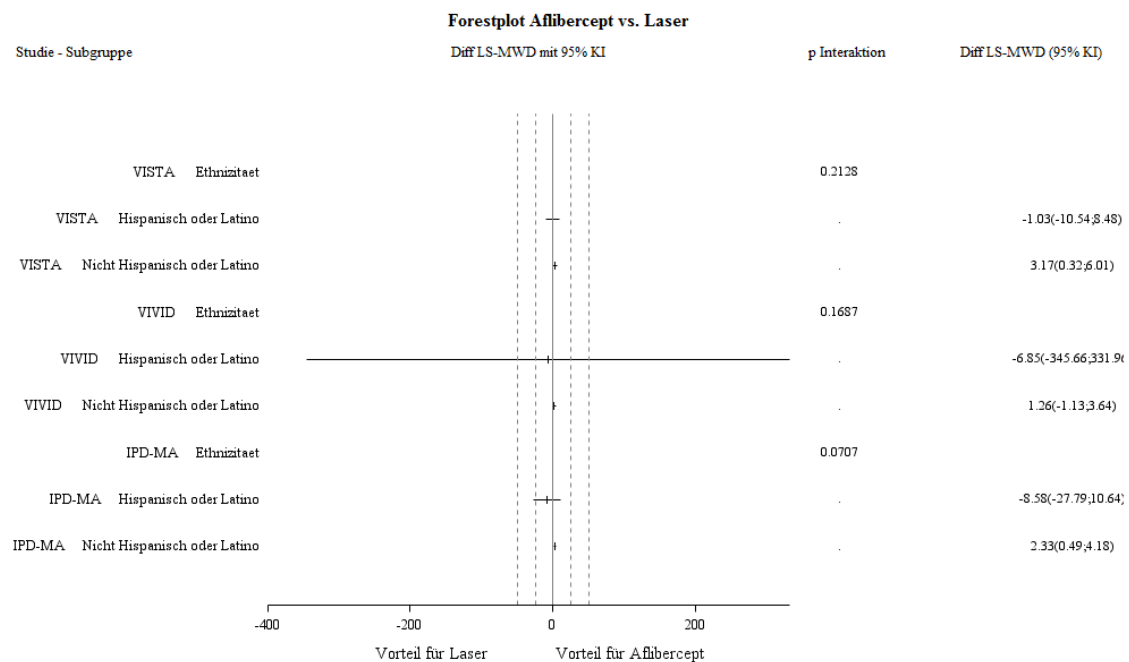


Abbildung 95: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

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

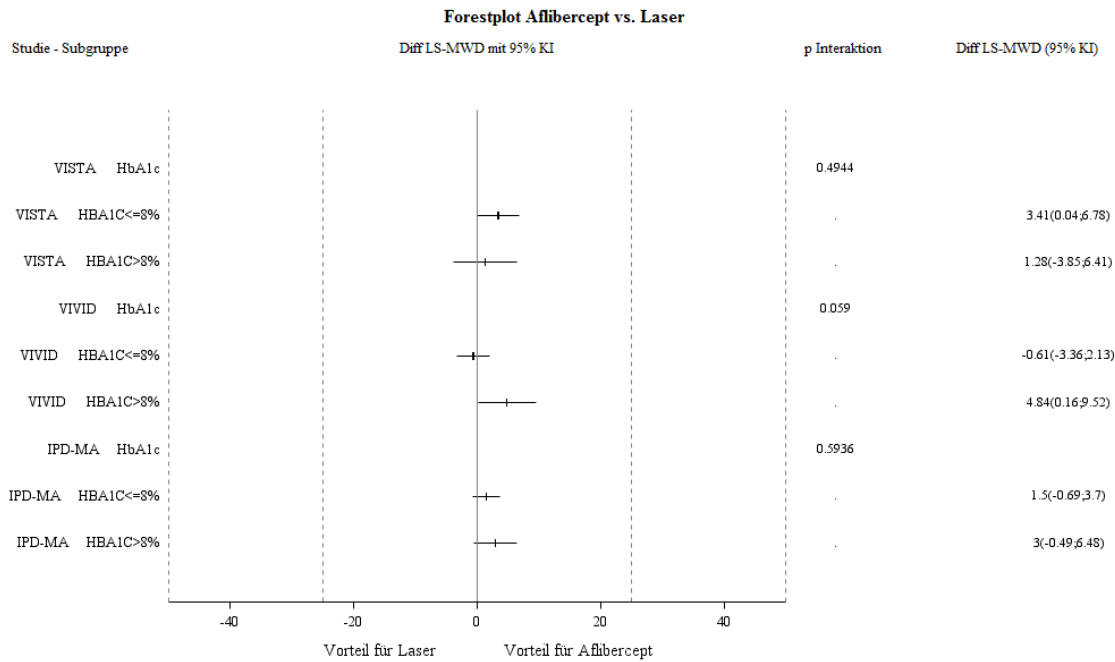


Abbildung 96: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

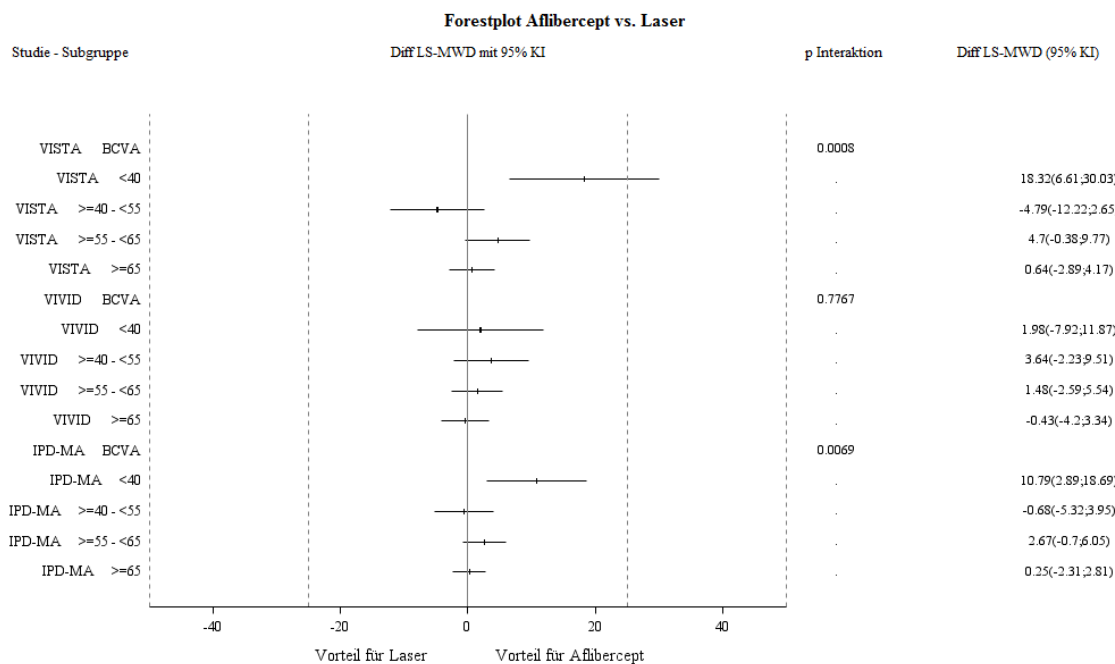


Abbildung 97: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

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

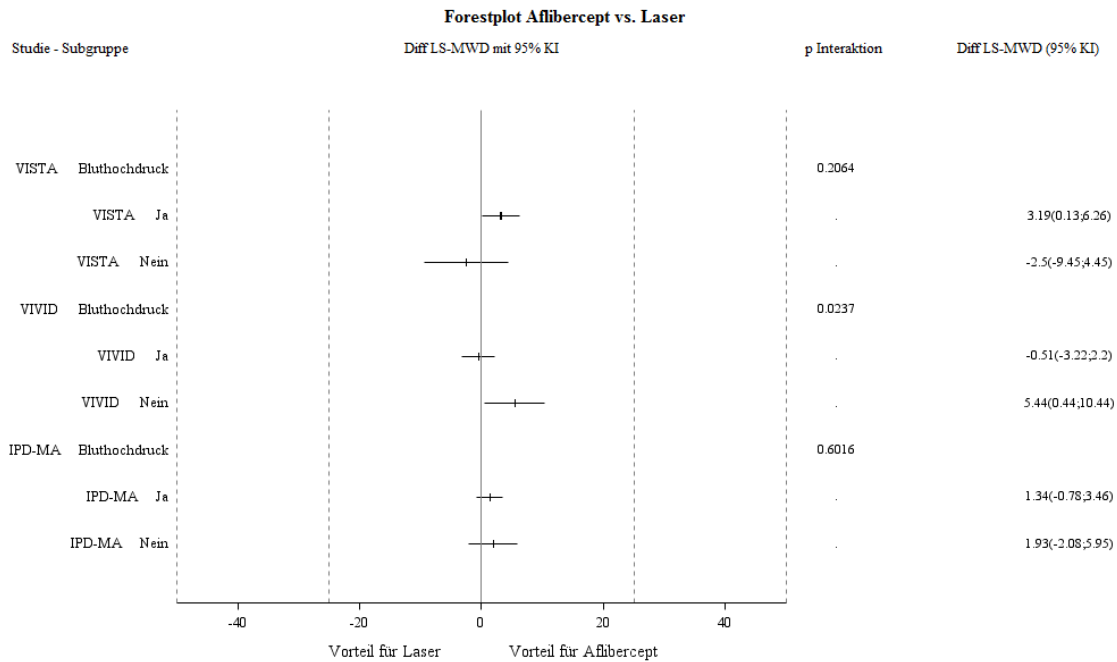


Abbildung 98: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

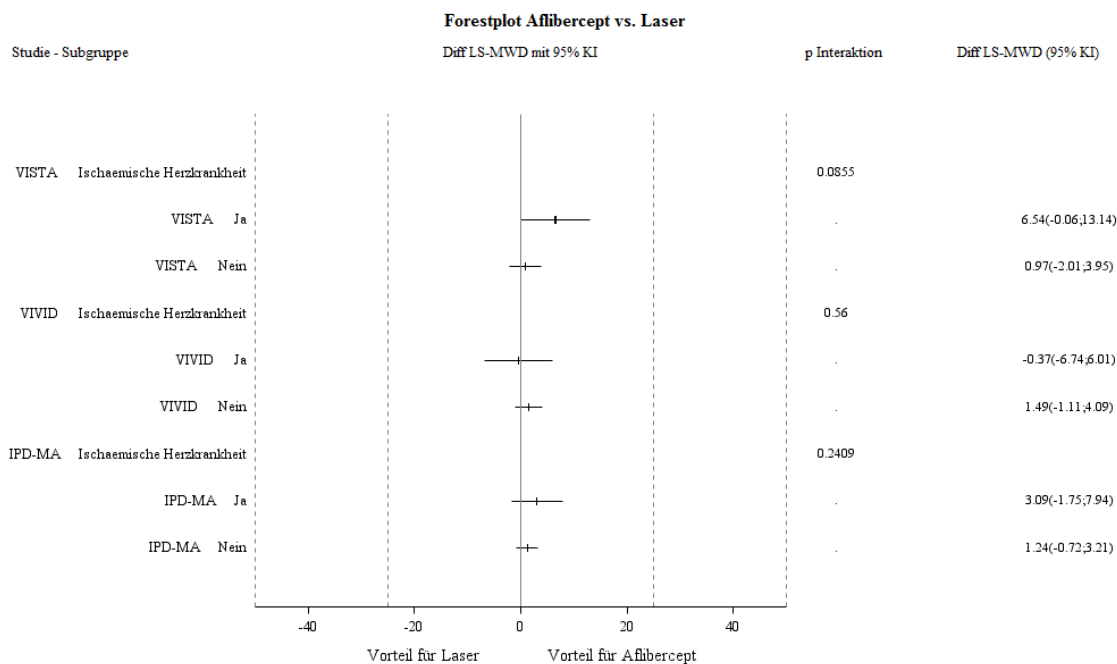


Abbildung 99: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

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

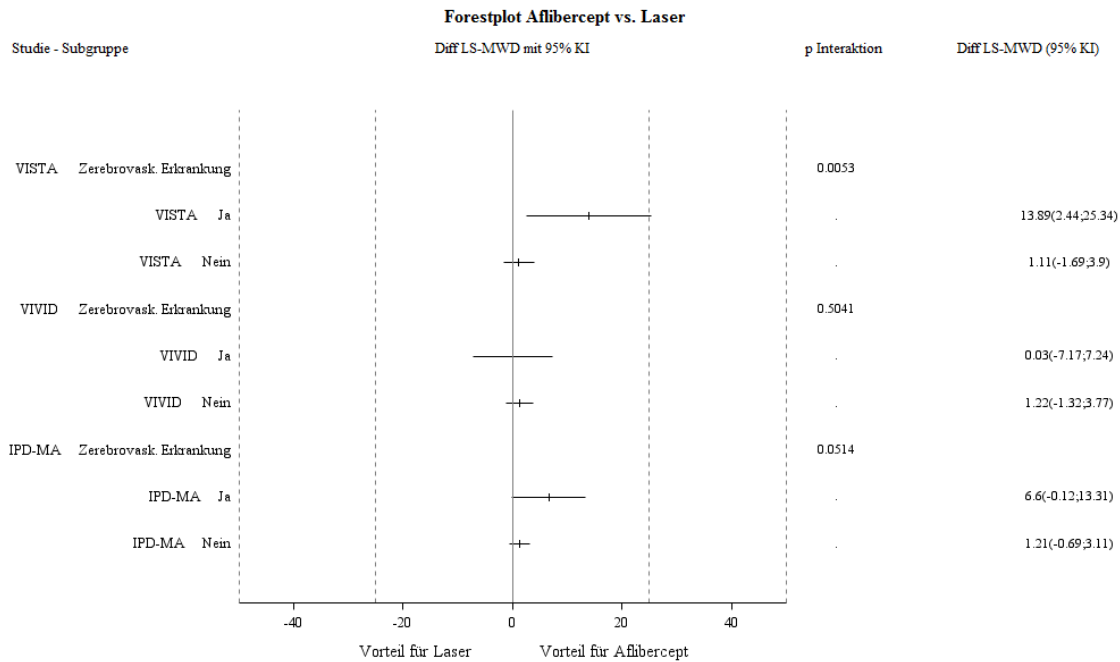


Abbildung 100: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

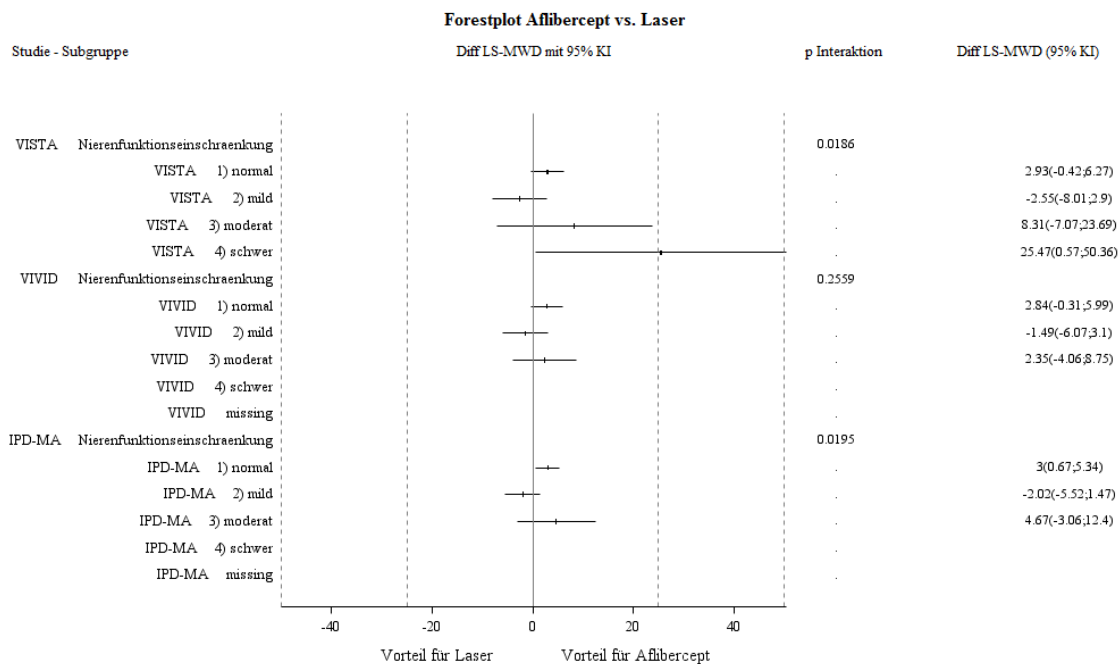


Abbildung 101: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

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

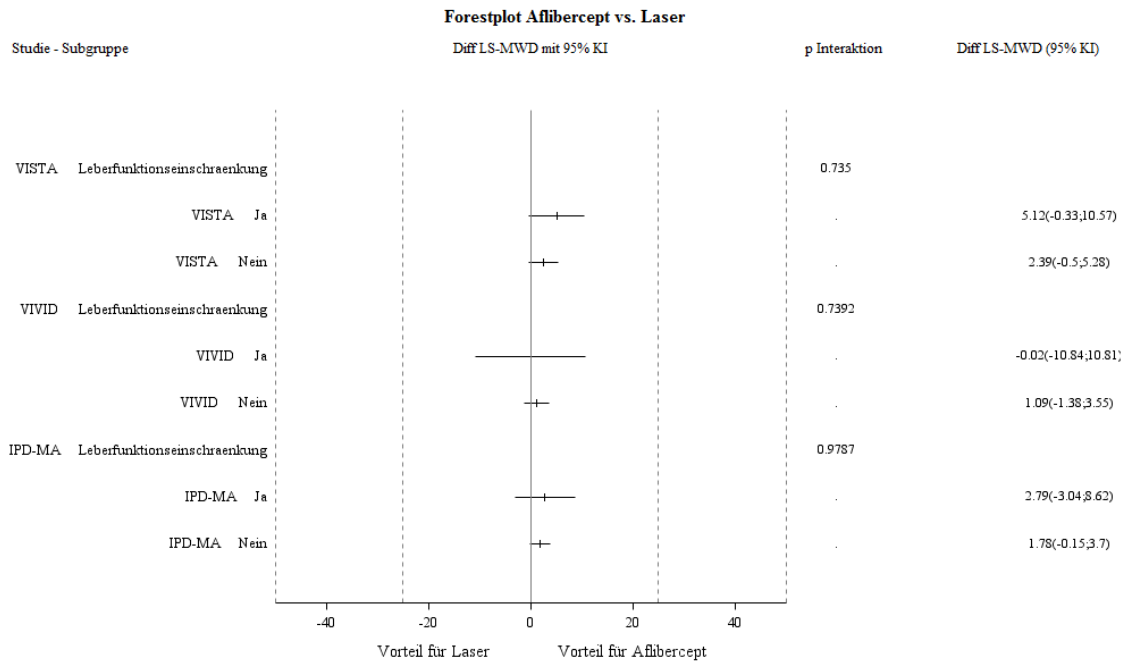


Abbildung 102: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

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

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht</b>										
Männlich	163	59,3 (23,9)	65,7 (24,0)	5,9 (1,4)	153	64,3 (22,9)	68,7 (22,6)	5,3 (1,4)	0,5 [-3,4; 4,4] 0,7877	0,2124
Weiblich	117	59,1 (22,2)	67,9 (21,1)	9,1 (1,5)	118	58,3 (23,7)	63,0 (22,4)	4,8 (1,5)	4,3 [0,0; 8,6] 0,0488	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter</b>										
<55	38	60,8 (22,3)	72,4 (23,3)	10,6 (2,8)	40	63,3 (21,4)	67,1 (23,2)	5,1 (2,7)	5,5 [-2,3; 13,3] 0,1619	0,4552
≥55 bis <65	104	57,0 (23,6)	66,2 (22,5)	8,6 (1,6)	114	60,2 (23,9)	65,9 (22,6)	6,6 (1,6)	2,1 [-2,5; 6,6] 0,3661	
≥65 bis <75	111	59,9 (24,1)	65,4 (23,5)	5,0 (1,6)	93	63,0 (22,6)	68,0 (20,8)	5,8 (1,8)	-0,8 [-5,6; 4,0] 0,743	
≥75	27	62,8 (19,0)	65,1 (20,6)	2,8 (3,6)	24	60,8 (27,5)	59,4 (28,3)	-1,8 (3,8)	4,5 [-6,0; 15,1] 0,392	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung</b>										
Weiß	226	60,0 (23,1)	68,3 (22,6)	7,7 (1,1)	225	63,0 (23,6)	66,1 (22,9)	3,8 (1,1)	3,9 [0,7; 7,0] 0,0158	0,0098
Schwarz oder Afroamerikanisch	19	67,1 (24,1)	71,9 (25,2)	1,2 (9,9)	16	49,5 (19,4)	63,5 (22,5)	-	-	
Asiatisch	30	50,7 (20,6)	52,2 (18,6)	6,5 (6,0)	26	57,9 (23,5)	68,3 (21,1)	14,3 (5,0)	-7,8 [-23,6; 8,1] 0,3318	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ethnizität</b>										



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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
Nicht Hispanisch oder Latino	252	59,5 (23,0)	66,9 (22,8)	7,1 (1,1)	246	61,7 (22,9)	65,9 (22,6)	4,78 (1,1)	2,4 [-0,6; 5,4] 0,1121	0,1024
Hispanisch oder Latino	28	56,9 (24,8)	64,1 (23,6)	2,1 (5,2)	22	58,0 (27,4)	68,2 (24,1)	11,2 (8,9)	-9,1 [-29,8; 11,7] 0,3842	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>										
≤8%	183	58,9 (22,8)	65,8 (22,6)	6,4 (1,2)	192	61,6 (23,8)	67,1 (22,1)	6,2 (1,2)	0,2 [-3,2; 3,6] 0,909	0,0927
>8%	97	59,8 (24,0)	68,2 (23,4)	8,2 (1,8)	77	61,9 (22,6)	63,7 (24,0)	2,1 (2,0)	6,1 [0,7; 11,5] 0,0276	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach BCVA</b>										
<40 (20/160)	23	51,6 (26,6)	59,1 (21,8)	7,2 (3,3)	18	54,2 (26,6)	50,5 (28,9)	-1,1 (3,9)	8,2 [-2,2; 18,7] 0,1171	0,3835
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	50	56,2 (24,8)	60,5 (23,9)	5,1 (2,7)	44	52,3 (20,5)	59,2 (20,4)	6,2 (2,9)	-1,1 [-9,1; 6,9] 0,7831	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	101	57,1 (23,4)	66,7 (22,7)	8,4 (1,7)	89	59,3 (21,7)	65,4 (21,9)	6,5 (1,8)	1,9 [-3,0; 6,8] 0,4398	
≥65 (≥20/50)	106	64,2 (20,6)	71,1 (21,9)	6,1 (1,6)	120	68,0 (23,5)	71,8 (21,2)	4,5 (1,5)	1,7 [-2,6; 5,9] 0,4348	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>										
Ja	229	59,1 (22,3)	66,1 (22,5)	6,5 (1,2)	214	60,8 (23,3)	65,6 (22,7)	5,4 (1,2)	1,1 [-2,2; 4,4] 0,5225	0,3538
Nein	51	59,8 (27,0)	69,2 (24,2)	8,4 (2,3)	57	64,9 (23,6)	68,4 (22,3)	4,2 (2,1)	4,2 [-2,0; 10,3] 0,1785	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach ischämischer Herzkrankheit in der Anamnese</b>										
Ja	59	59,0 (22,4)	63,6 (23,4)	4,7 (2,7)	64	56,0 (24,6)	60,9 (26,0)	5,4 (2,6)	-0,7 [-8,0; 6,6] 0,8525	0,5416
Nein	221	59,3 (23,4)	67,4 (22,7)	7,5 (1,1)	207	63,4 (22,7)	67,9 (21,3)	5,2 (1,1)	2,3 [-0,8; 5,4] 0,1423	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach zerebrovaskulärer Erkrankung in der Anamnese</b>										
Ja	29	54,2 (21,0)	61,5 (23,4)	6,0 (3,9)	29	61,5 (25,2)	62,4 (29,1)	3,1 (4,0)	2,9 [-8,4; 14,2] 0,6057	0,6350
Nein	251	59,8 (23,4)	67,2 (22,7)	7,0 (1,0)	242	61,7 (23,2)	66,7 (21,8)	5,4 (1,1)	1,6 (-1,3;4,6) 0,2721	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	158	60,8 (22,8)	69,1 (21,8)	7,6 (1,4)	159	64,3 (22,1)	67,4 (23,3)	3,9 (1,4)	3,7 [-0,2; 7,6] 0,0627	0,0371
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	80	58,0 (23,3)	63,1 (24,8)	5,1 (1,9)	85	59,1 (24,3)	67,7 (20,7)	8,8 (1,8)	-3,6 [-8,8; 1,6] 0,1721	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	30	54,6 (26,0)	64,4 (22,1)	10,2 (2,9)	22	50,6 (25,0)	53,8 (21,8)	2,3 (3,4)	7,9 [-1,0; 16,8] 0,0807	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	6	50,0 (19,0)	58,3 (23,0)	0,2 (7,6)	4	72,9 (28,4)	54,2 (25,0)	(-)	(-)	
Fehlend	3	72,2 (24,1)	80,6 (17,4)	8,3 (3,4)	-	-	-	-	-	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
Ja	14	67,3 (23,7)	67,3 (23,0)	-0,4 (3,0)	10	74,2 (25,0)	74,2 (23,7)	0,8 (3,7)	-1,2 [-11,2; 8,8] 0,8059	0,5552

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
Nein	266	58,8 (23,1)	66,6 (22,9)	7,3 (1,1)	261	61,2 (23,2)	65,9 (22,6)	5,3 (1,1)	2,0 [-1,0; 5,0] 0,1883	

a: Patienten in der Analysepopulation

b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der *Least Square*-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren,

c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen, Dieser p-Wert ist zweiseitig.

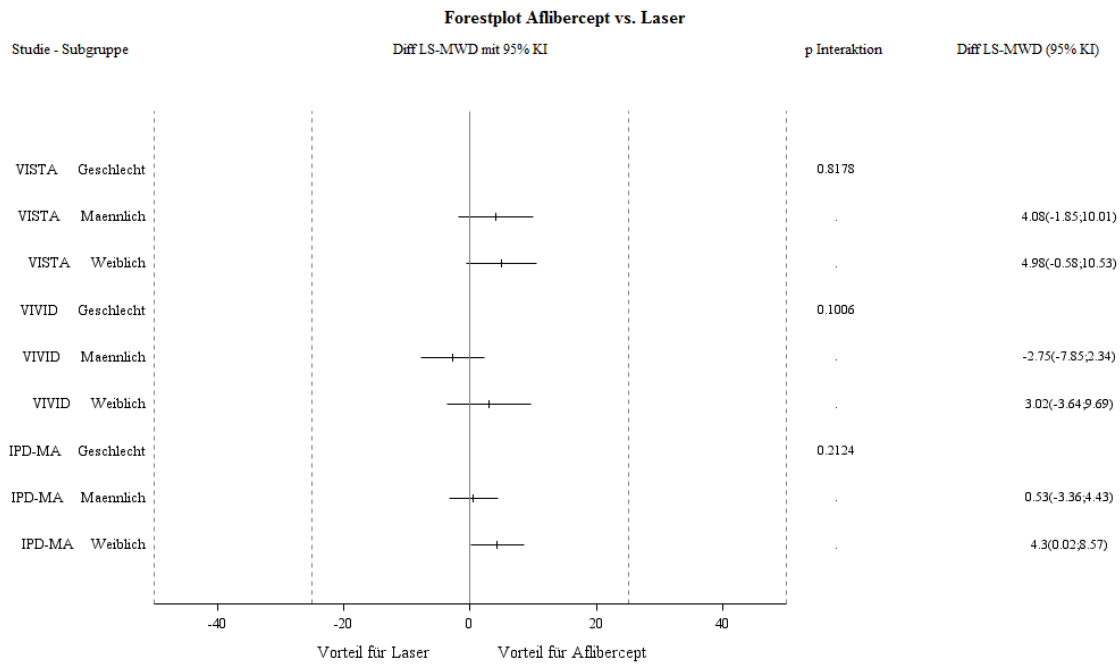


Abbildung 103: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

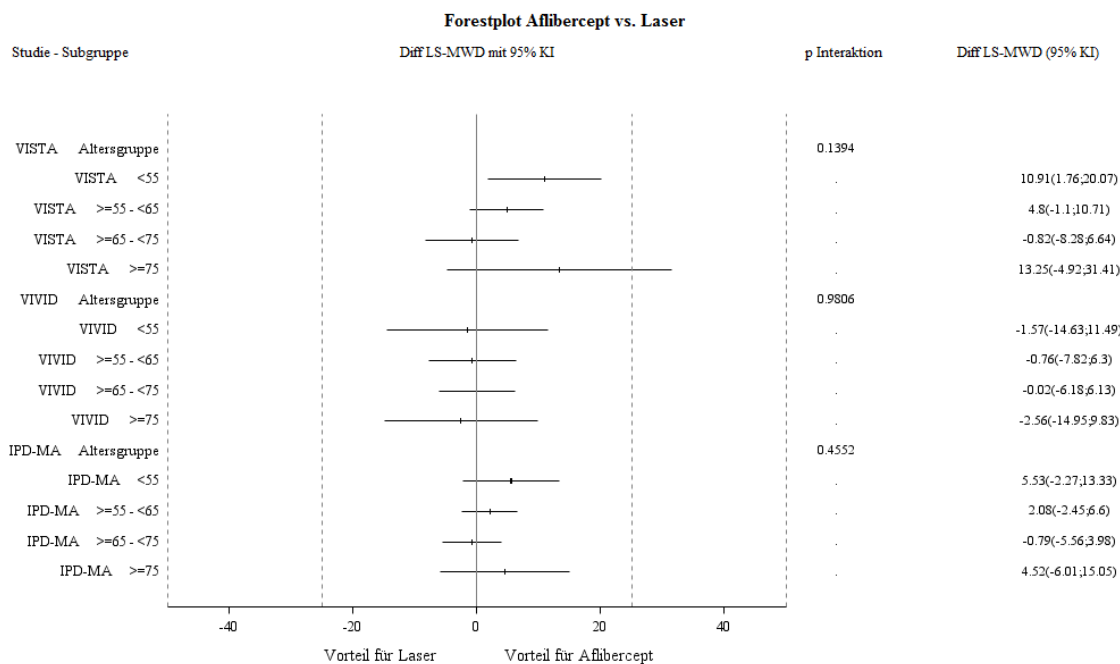


Abbildung 104: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

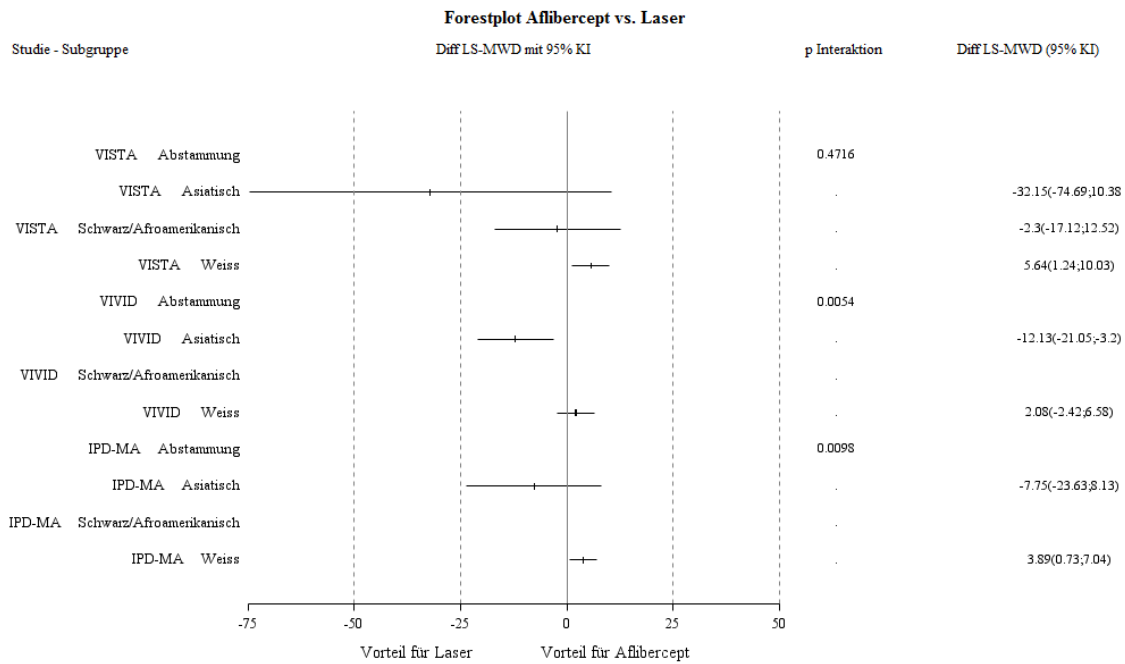


Abbildung 105: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

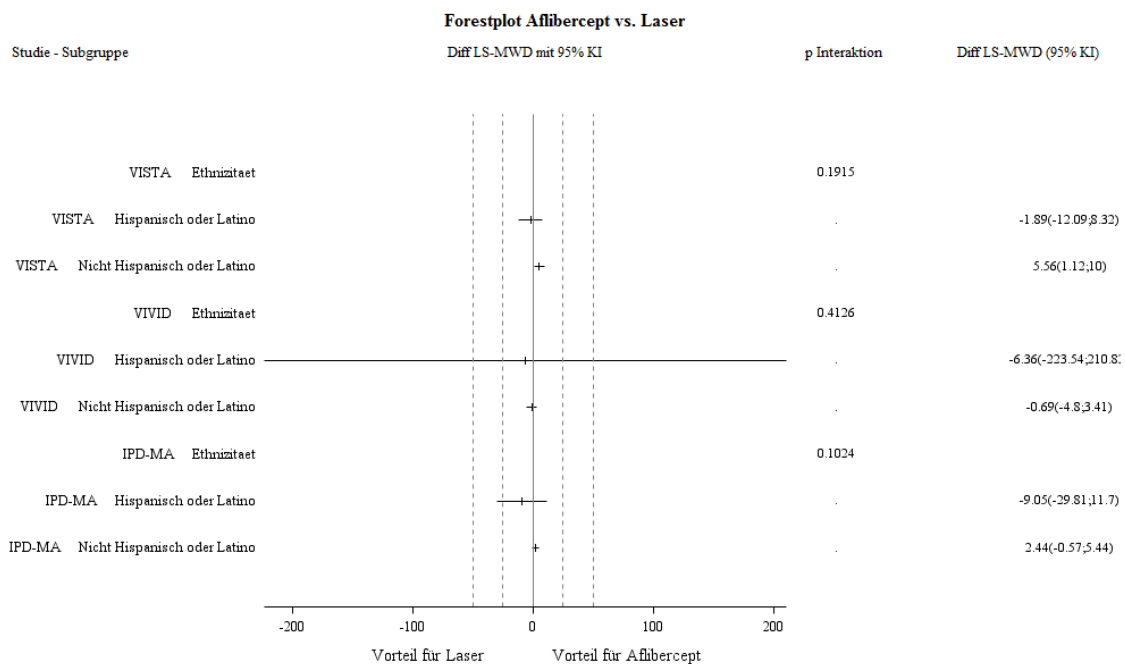


Abbildung 106: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

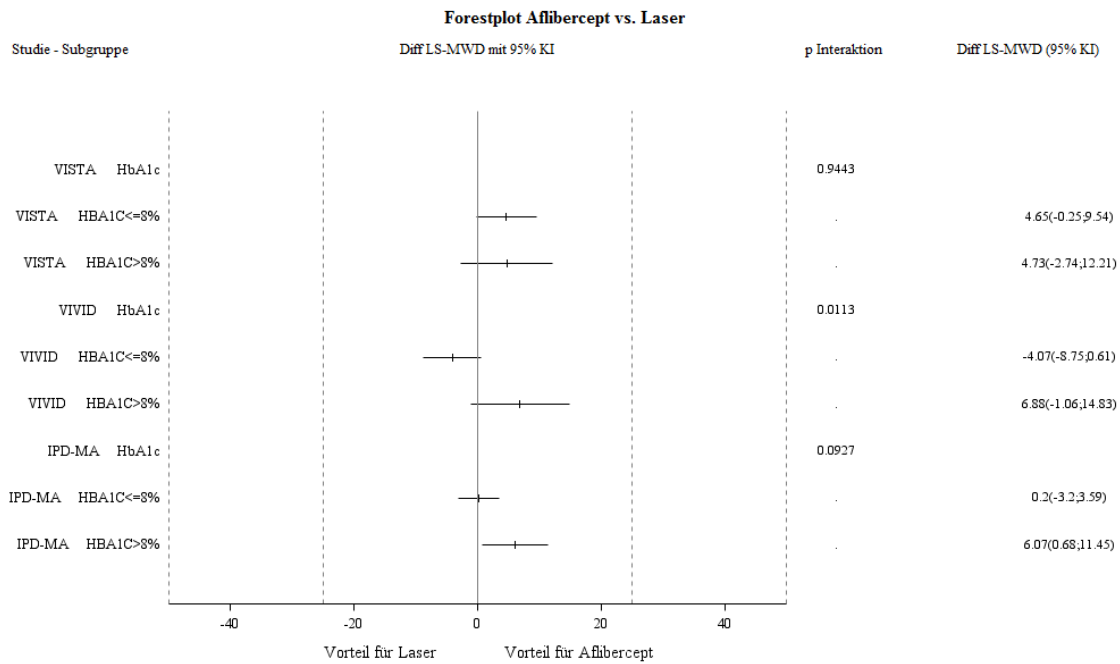


Abbildung 107: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

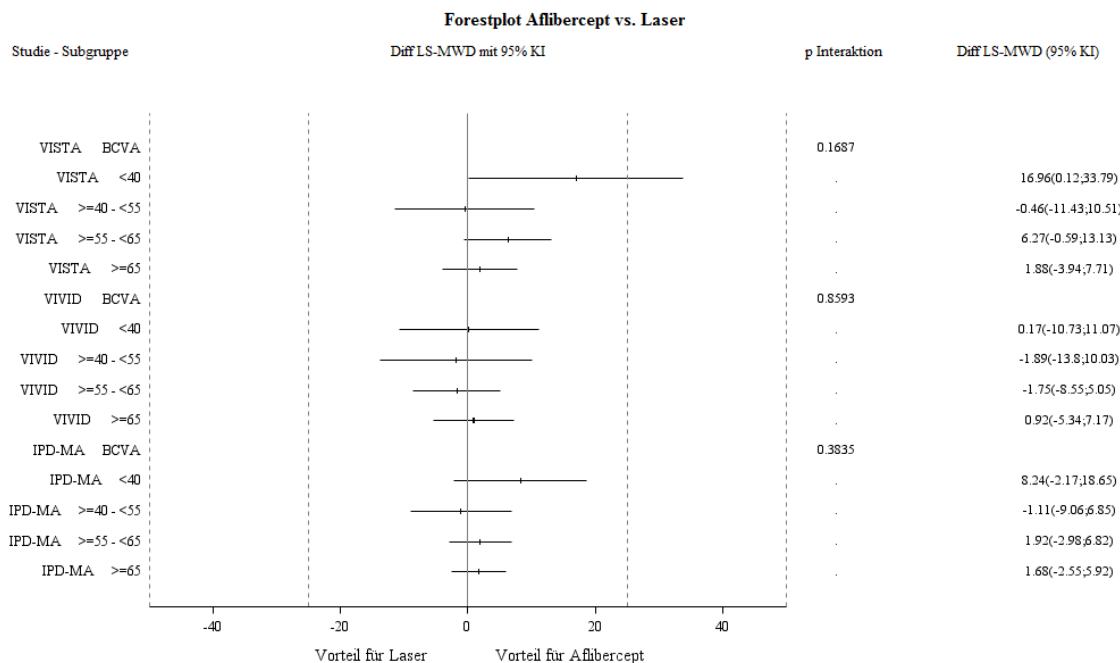


Abbildung 108: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

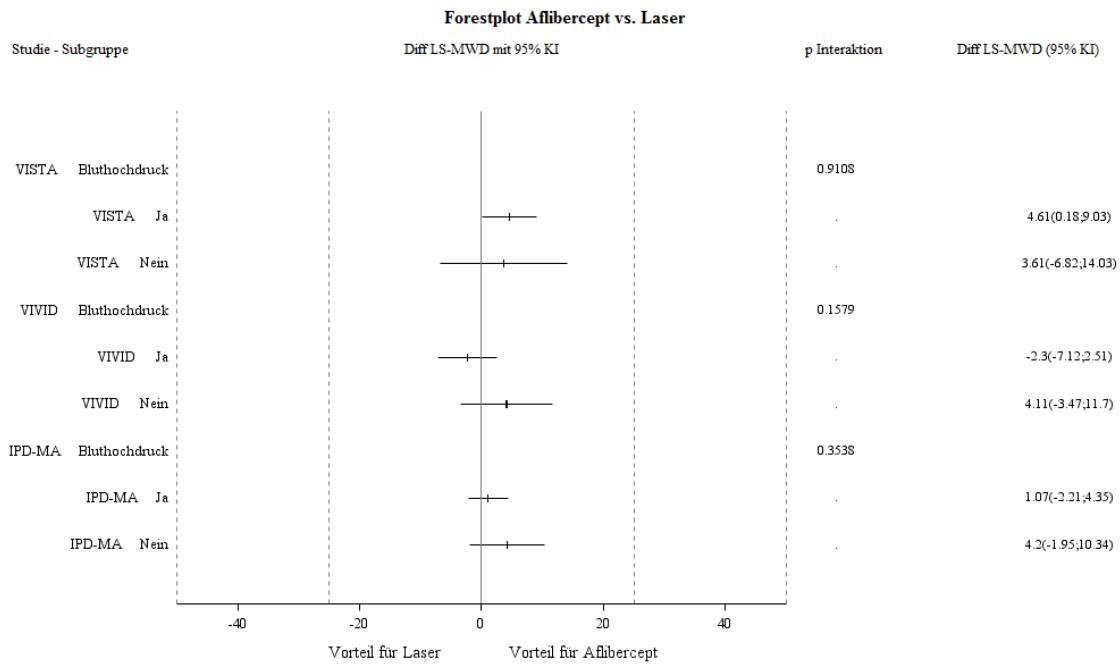


Abbildung 109: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

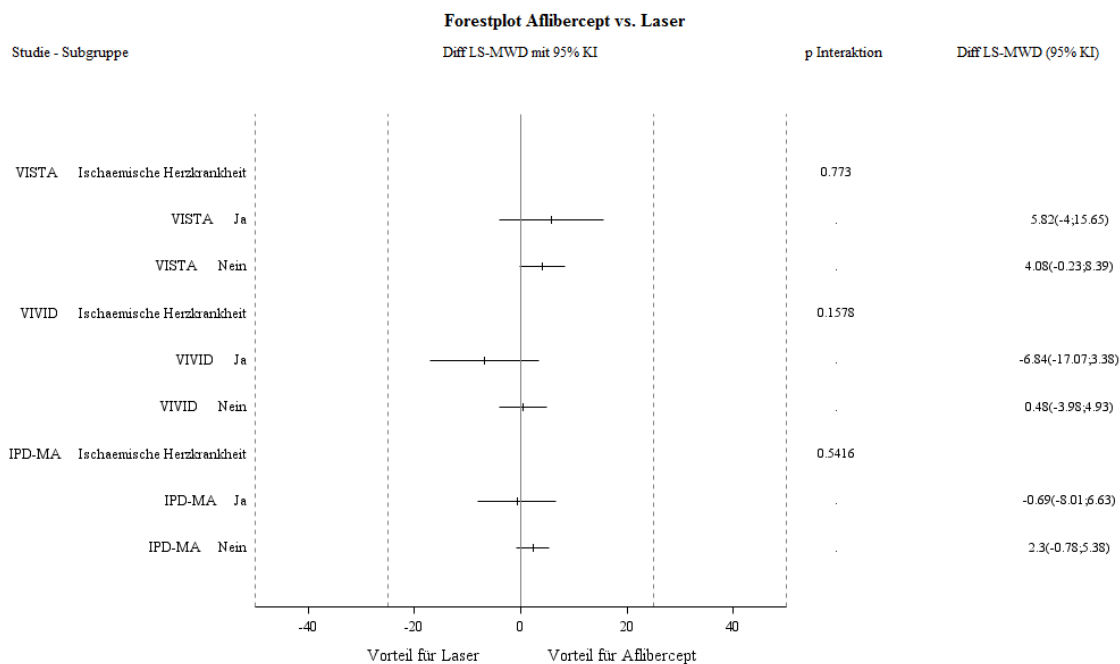


Abbildung 110: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

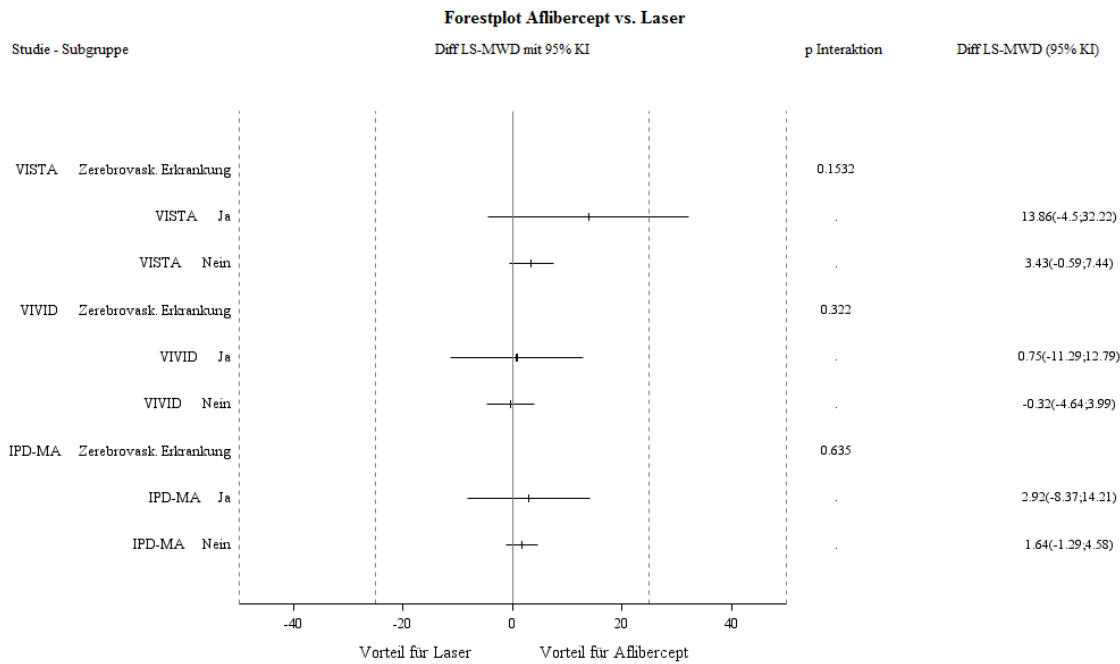


Abbildung 111: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

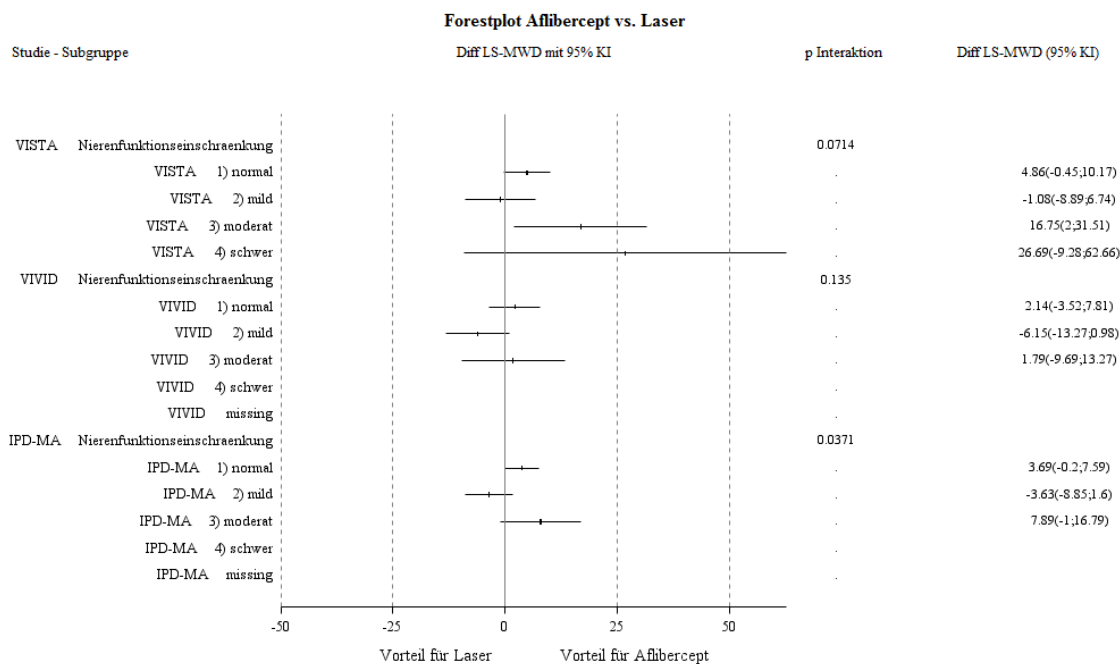


Abbildung 112: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)



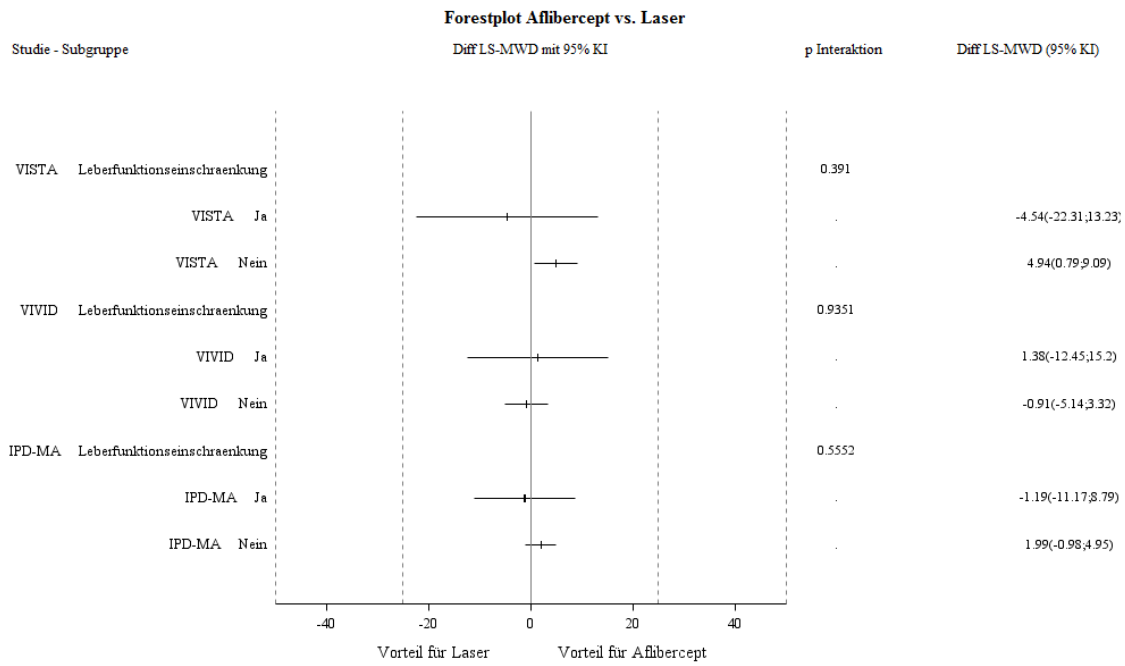


Abbildung 113: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht</b>										
Männlich	164	69,3 (22,5)	74,6 (22,3)	4,6 (1,3)	153	73,7 (21,0)	78,4 (20,9)	5,5 (1,3)	-0,9 [-4,6; 2,8] 0,6338	0,1991
Weiblich	117	63,9 (22,6)	71,7 (22,6)	7,7 (1,6)	118	64,2 (25,0)	68,9 (22,6)	4,8 (1,6)	2,9 [-1,6; 7,4] 0,2012	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter</b>										
<55	39	70,6 (23,3)	79,1 (21,8)	8,4 (2,8)	40	72,5 (22,9)	77,7 (21,9)	6,0 (2,7)	2,4 [-5,3; 10,1] 0,5309	0,7672
≥55 bis <65	104	63,6 (23,8)	73,2 (21,4)	8,7 (1,5)	114	69,0 (22,5)	74,3 (22,1)	5,9 (1,4)	2,8 [-1,3; 6,8] 0,175	
≥65 bis <75	111	67,8 (21,5)	71,8 (22,5)	3,3 (1,7)	93	71,6 (22,0)	75,0 (20,8)	4,3 (1,8)	-1,0 [-5,9; 3,9] 0,6763	
≥75	27	72,4 (20,8)	73,0 (26,4)	3,5 (4,3)	24	59,2 (30,0)	65,3 (26,3)	2,9 (4,6)	0,6 [-12,3; 13,4] 0,9284	

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung</b>										
Weiß	227	67,7 (23,2)	74,7 (22,3)	6,5 (1,1)	225	70,1 (24,0)	74,8 (22,4)	5,4 (1,1)	1,1 [-2,0; 4,2] 0,4866	0,8284
Schwarz oder Afroamerikanisch	19	75,9 (20,2)	80,7 (20,2)	7,3 (9,3)	16	60,2 (20,7)	69,8 (23,6)	(-)	(-)	
Asiatisch	30	58,1 (18,1)	61,4 (21,1)	6,9 (5,7)	26	70,2 (18,0)	71,5 (18,9)	10,6 (4,8)	-3,7 [-18,9; 11,4] 0,6224	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ethnizität</b>										
Nicht Hispanisch oder Latino	253	67,0 (22,4)	73,8 (22,0)	6,3 (1,0)	246	70,4 (22,4)	74,4 (22,0)	4,6 (1,1)	1,7 [-1,2; 4,6] 0,2602	0,0333
Hispanisch oder Latino	28	68,2 (24,8)	69,9 (25,9)	-2,7 (6,1)	22	56,3 (28,2)	70,3 (23,3)	11,6 (10,2)	-14,3 [-38,1; 9,5] 0,2325	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>										
≤8%	184	66,9 (22,6)	73,6 (22,4)	5,81 (1,2)	192	71,4 (23,0)	75,9 (21,4)	5,3 (1,2)	0,5 [-2,8; 3,9] 0,7601	0,8508
>8%	97	67,4 (22,8)	73,2 (22,5)	6,17 (1,8)	77	64,7 (23,7)	70,2 (23,7)	5,0 (2,0)	1,2 [-4,2; 6,6]	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
									0,6703	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach BCVA</b>										
<40 (20/160)	24	61,6 (21,1)	65,8 (27,6)	4,1 (4,4)	18	62,0 (24,3)	57,9 (26,7)	-5,0 (5,4)	9,1 [-5,0; 23,2] 0,199	0,2476
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	50	60,4 (23,5)	66,4 (23,2)	5,7 (2,6)	44	60,2 (23,9)	69,0 (19,5)	8,5 (2,8)	-2,8 [-10,3; 4,7] 0,4652	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	101	68,0 (22,5)	75,8 (21,1)	7,5 (1,7)	89	67,2 (24,0)	72,4 (22,9)	5,1 (1,8)	2,4 [-2,5; 7,3] 0,337	
≥65 (≥20/50)	106	70,6 (22,1)	76,2 (21,2)	4,7 (1,4)	120	75,8 (20,7)	80,0 (19,9)	5,1 (1,3)	-0,4 [-4,3; 3,5] 0,8309	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>										
Ja	230	66,8 (22,5)	73,0 (22,5)	5,7 (1,1)	214	69,0 (23,8)	74,5 (22,1)	6,1 (1,2)	-0,4 [-3,6; 2,9] 0,8225	0,2395
Nein	51	68,5 (23,2)	75,4 (22,2)	7,0 (2,2)	57	71,4 (21,1)	73,4 (22,3)	3,0 (2,1)	4,1 [-2,0; 10,1] 0,1864	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach ischämischer Herzkrankheit in der Anamnese</b>										
Ja	60	65,2 (21,6)	69,4 (24,2)	5,7 (2,6)	64	61,4 (25,0)	67,6 (25,9)	6,3 (2,6)	-0,6	0,5785

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
									[-7,9; 6,6] 0,8613	
Nein	221	67,6 (22,9)	74,5 (21,8)	6,1 (1,1)	207	72,0 (22,2)	76,3 (20,4)	5,1 (1,1)	1,1 [-1,9; 4,1] 0,4722	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach zerebrovaskulärer Erkrankung in der Anamnese</b>										
Ja	30	61,4 (22,3)	68,1 (21,4)	5,8 (3,7)	29	64,8 (23,9)	67,4 (25,4)	4,2 (3,8)	1,5 [-9,1; 12,1] 0,7732	0,6005
Nein	251	67,8 (22,6)	74,1 (22,5)	5,8 (1,0)	242	70,1 (23,2)	75,1 (21,6)	5,3 (1,1)	0,5 [-2,4; 3,4] 0,7133	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	159	69,3 (22,5)	76,6 (19,7)	6,7 (1,3)	159	72,6 (22,5)	76,2 (22,5)	4,4 (1,3)	2,3 [-1,3; 5,7] 0,2066	0,5141
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	80	65,0 (22,9)	69,8 (24,6)	4,2 (2,1)	85	68,3 (22,6)	72,7 (21,8)	5,0 (2,0)	-0,8 [-6,5; 5,0] 0,7861	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	30	62,4 (22,4)	69,0 (22,7)	8,6 (3,2)	22	52,1 (24,4)	66,9 (17,3)	12,3 (3,8)	-3,7 [-13,8; 6,4] 0,4659	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert <sup>b</sup>	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	6	61,8 (23,0)	63,9 (38,3)	4,4 (6,6)	4	76,0 (23,7)	70,8 (36,3)	(-)	(-)	
Fehlend	3	72,22 (33,68)	72,22 (33,68)	0 (-)	-	-	-	-	-	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
Ja	14	75,6 (22,0)	75,9 (24,5)	-0,0 (4,0)	10	79,2 (15,8)	81,3 (13,8)	1,5 (4,9)	-1,6 [-14,9; 11,7] 0,8047	0,5823
Nein	267	66,6 (22,6)	73,3 (22,3)	6,2 (1,0)	261	69,2 (23,5)	74,0 (22,3)	5,3 (1,1)	0,9 [-2,0; 3,8] 0,5482	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren,</p> <p>c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen, Dieser p-Wert ist zweiseitig.</p>										

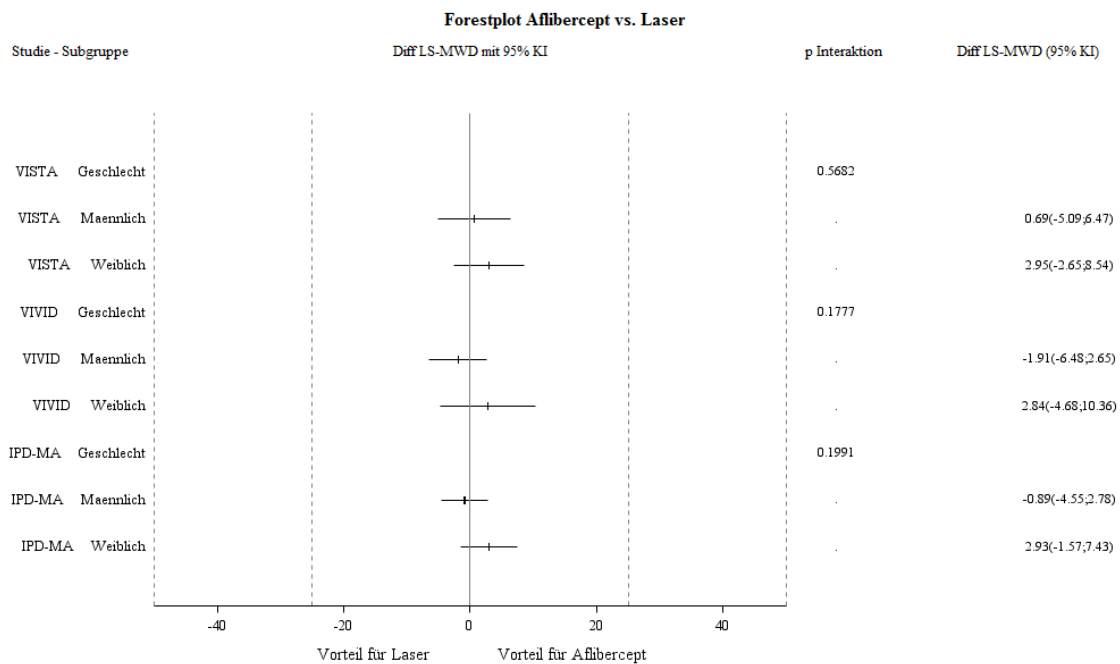


Abbildung 114: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

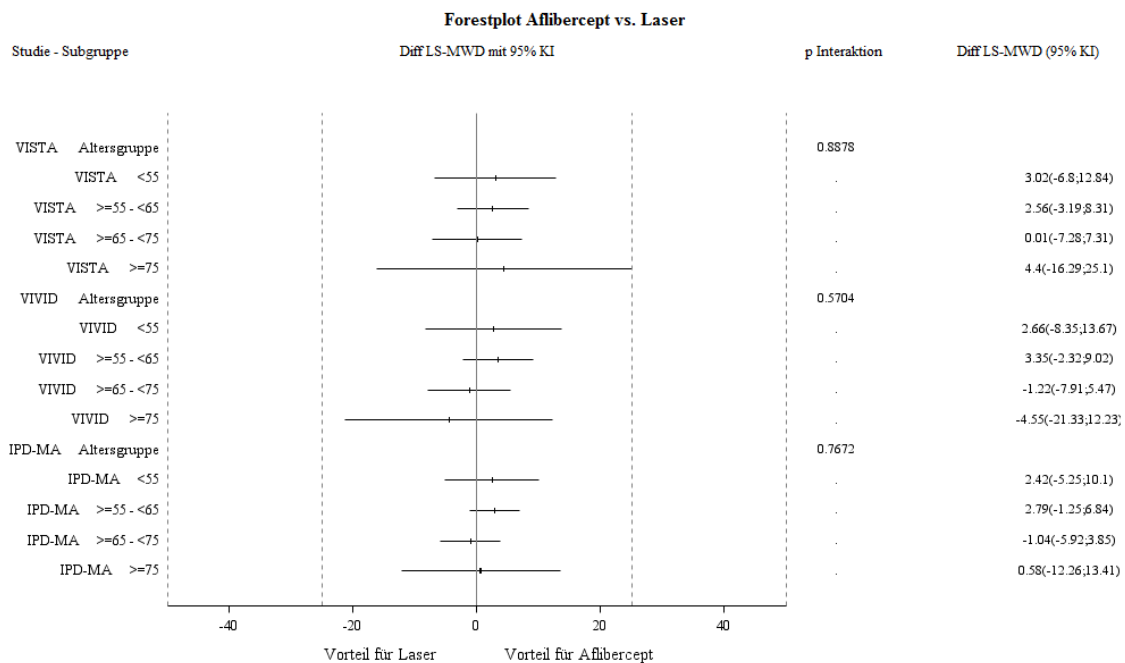


Abbildung 115: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

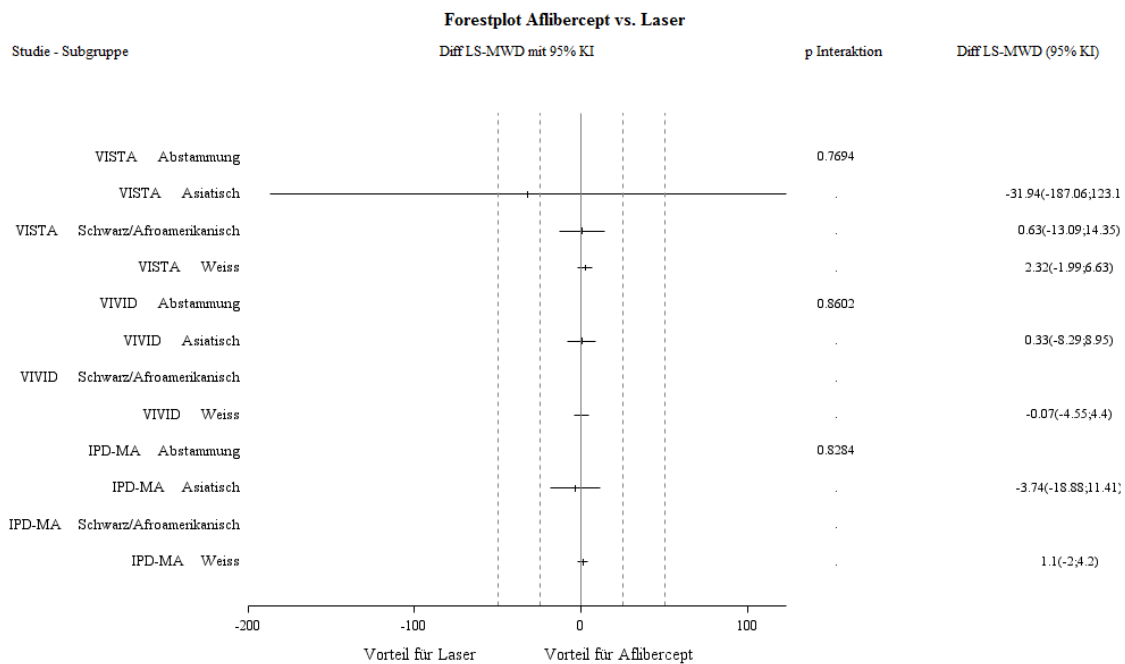


Abbildung 116: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

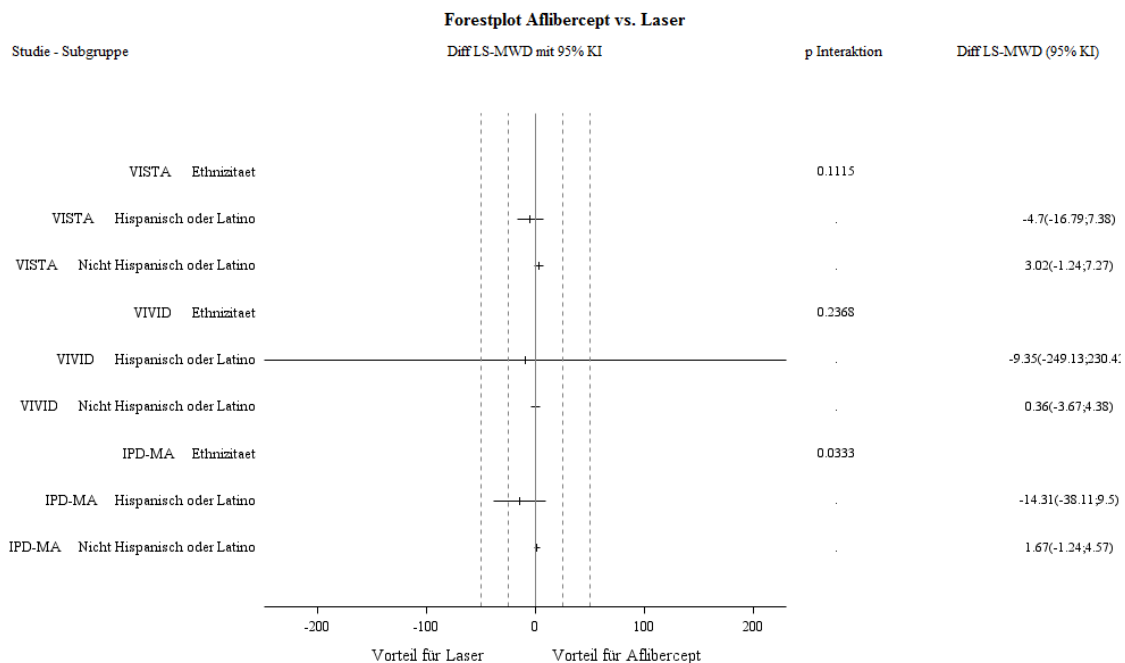


Abbildung 117: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)



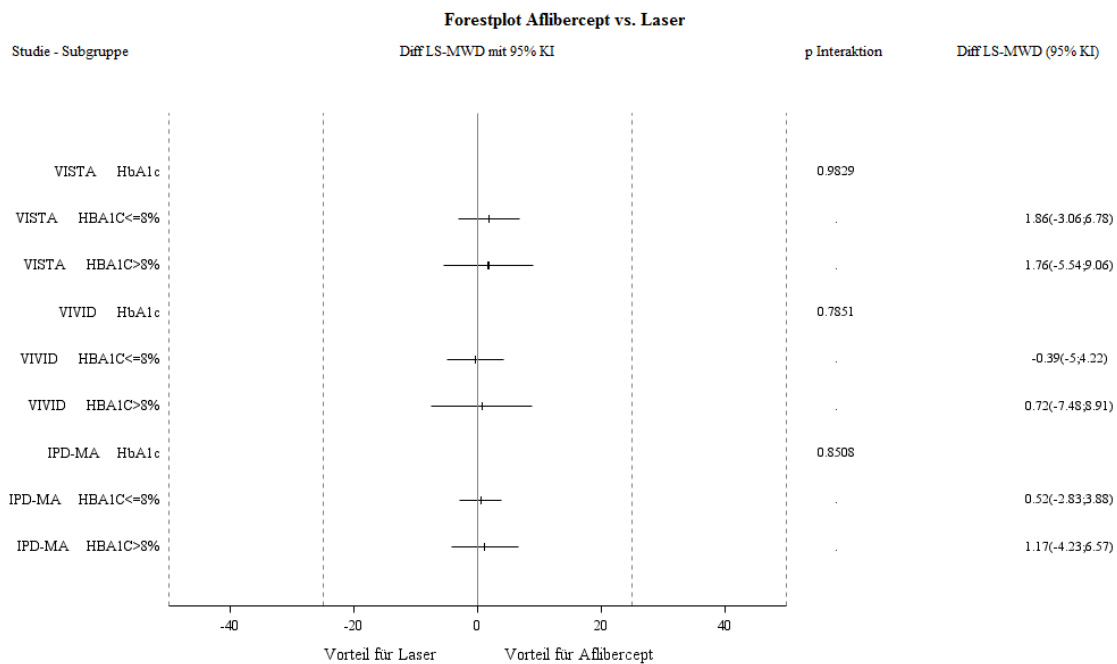


Abbildung 118: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

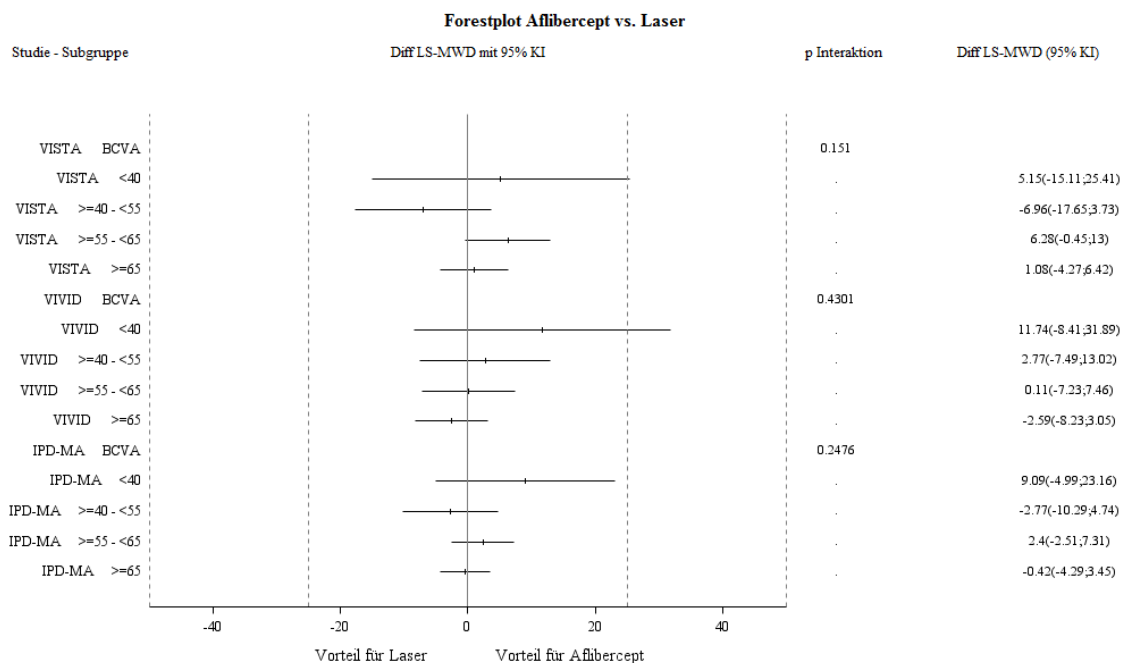


Abbildung 119: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

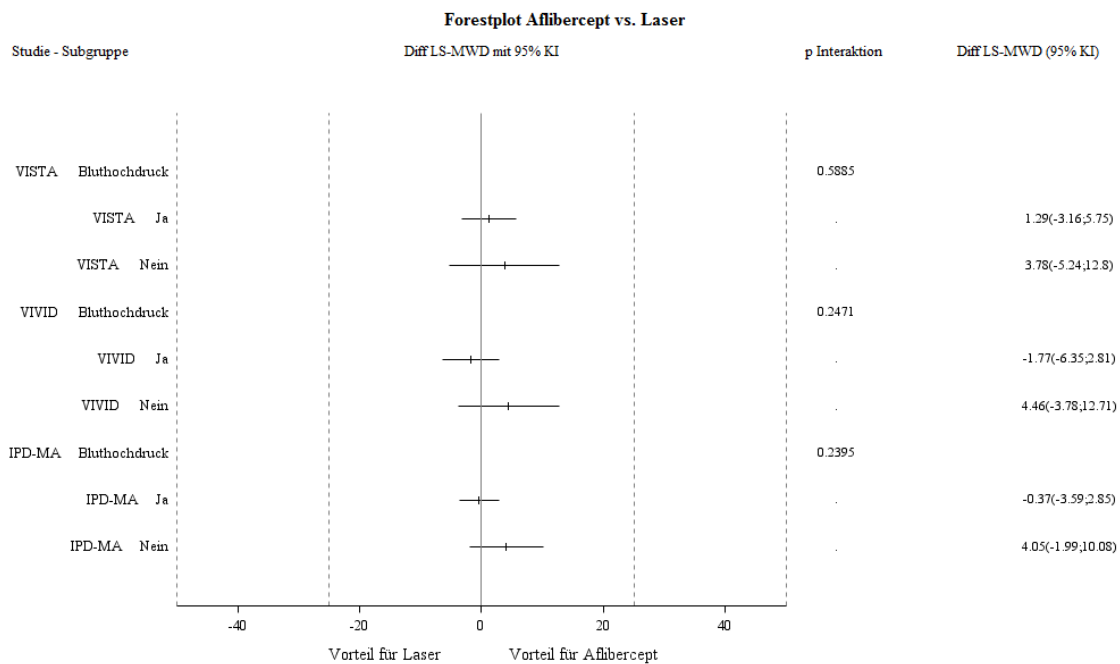


Abbildung 120: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

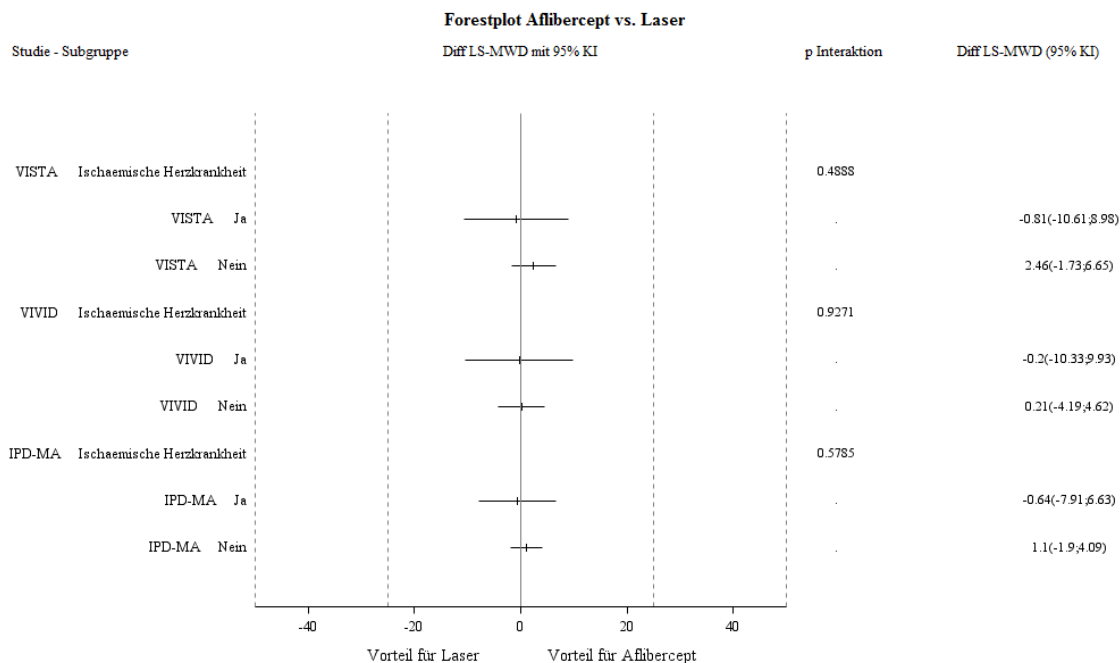


Abbildung 121: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

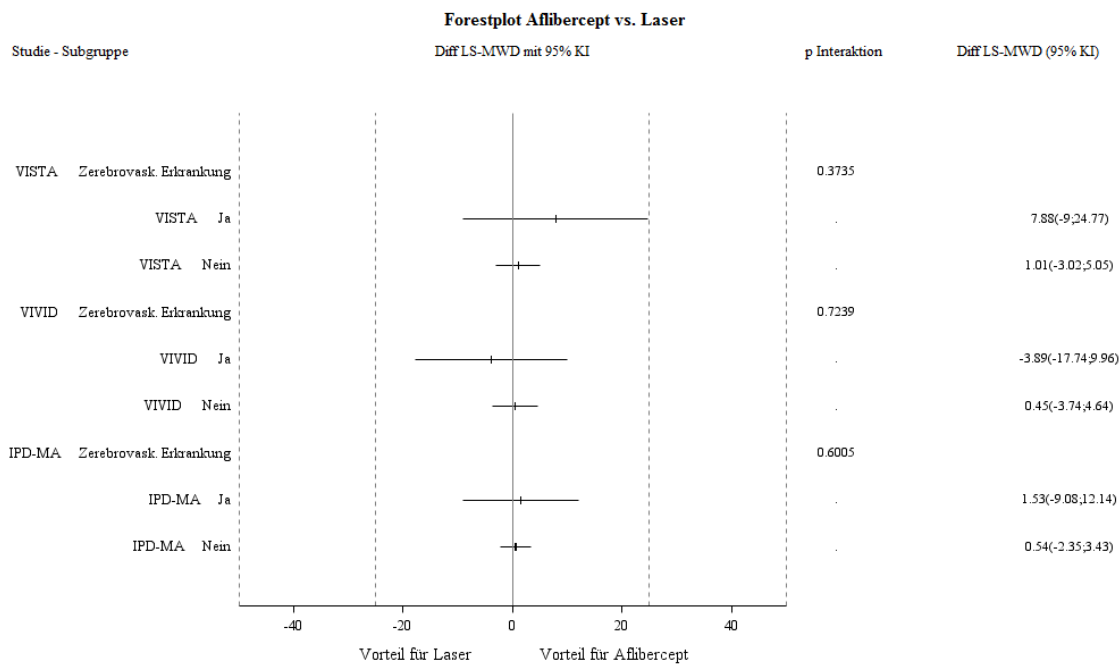


Abbildung 122: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

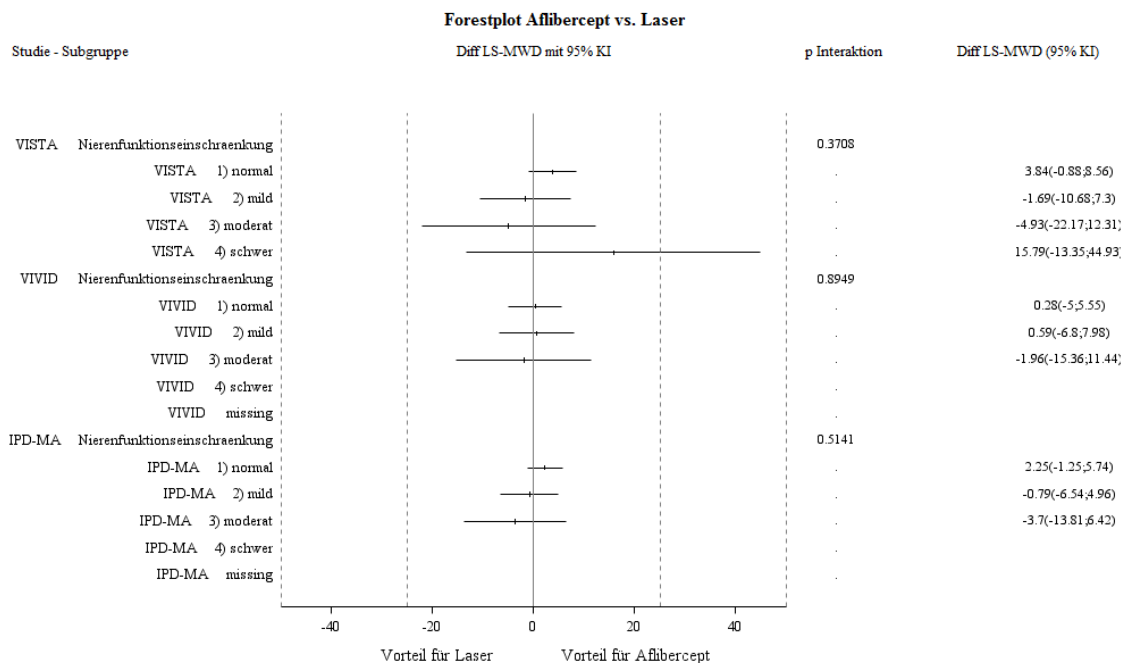


Abbildung 123: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

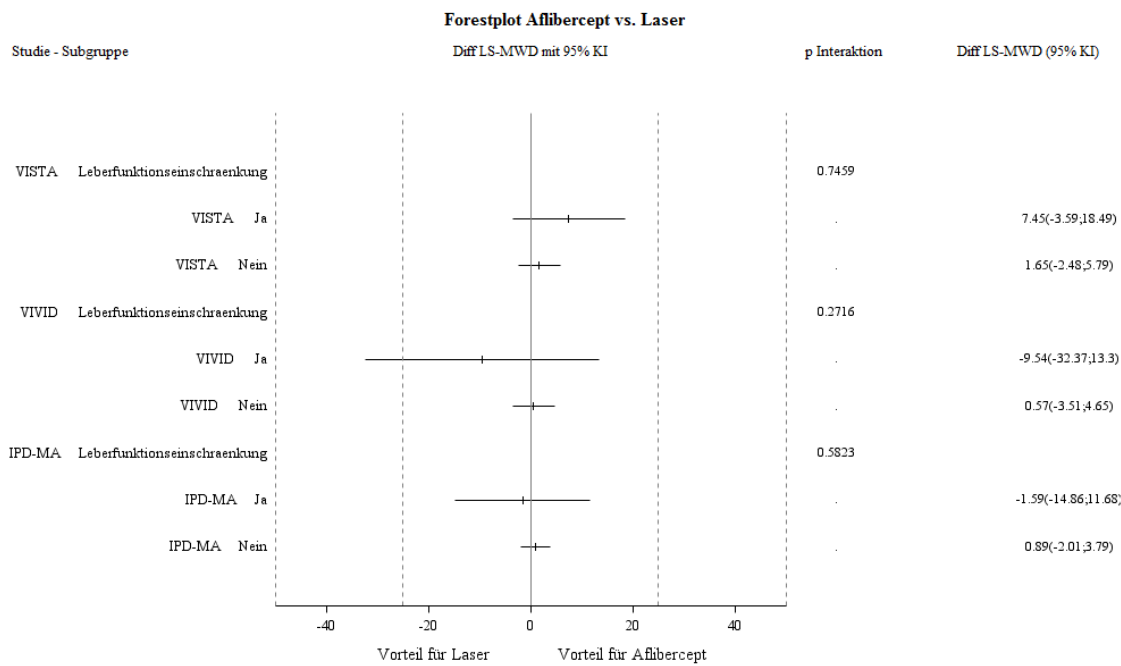


Abbildung 124: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht</b>										
Männlich	164	0,82 (0,22)	0,84 (0,18)	0,03 (0,01)	153	0,80 (0,25)	0,80 (0,25)	0,00 (0,01)	0,03 [-0,01; 0,07] 0,1371	0,2639
Weiblich	117	0,79 (0,19)	0,78 (0,21)	-0,01 (0,02)	118	0,78 (0,23)	0,77 (0,24)	-0,01 (0,02)	0,00 [-0,05; 0,05] 0,959	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter</b>										
<55	39	0,81 (0,21)	0,84 (0,20)	0,03 (0,04)	40	0,84 (0,18)	0,77 (0,31)	-0,05 (0,04)	0,08 [-0,03; 0,19] 0,1625	0,3383
≥55 bis <65	104	0,80 (0,23)	0,81 (0,21)	0,01 (0,02)	114	0,80 (0,21)	0,78 (0,25)	-0,01 (0,02)	0,02 [-0,03; 0,08] 0,4419	
≥65 bis <75	111	0,80 (0,19)	0,80 (0,19)	0,01 (0,02)	93	0,78 (0,27)	0,81 (0,22)	0,02 (0,02)	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,6351	
≥75	27	0,86 (0,16)	0,85 (0,14)	0,02 (0,03)	24	0,72 (0,31)	0,76 (0,29)	0,01 (0,03)	0,01 [-0,08; 0,10] 0,8532	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung</b>										
Weiß	227	0,80 (0,20)	0,81 (0,20)	0,01 (0,01)	225	0,79 (0,24)	0,77 (0,26)	-0,02 (0,01)	0,03 [-0,01; 0,07] 0,0984	0,3712
Schwarz oder Afroamerikanisch	19	0,86 (0,21)	0,85 (0,14)	0,08 (0,12)	16	0,69 (0,27)	0,76 (0,28)	-	-	
Asiatisch	30	0,84 (0,22)	0,84 (0,22)	-0,04 (0,06)	26	0,91 (0,17)	0,92 (0,10)	0,04 (0,05)	-0,08 [-0,23; 0,07] 0,2947	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ethnizität</b>										
Nicht Hispanisch oder Latino	253	0,81 (0,21)	0,81 (0,19)	0,01 (0,01)	246	0,80 (0,23)	0,79 (0,25)	-0,01 (0,01)	0,02 [-0,02; 0,05] 0,3629	0,3337
Hispanisch oder Latino	28	0,82 (0,15)	0,82 (0,23)	0,05 (0,08)	22	0,77 (0,29)	0,72 (0,28)	-0,02 (0,13)	0,07 [-0,23; 0,38] 0,6317	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>										
≤8%	184	0,82 (0,21)	0,83 (0,20)	0,02 (0,01)	192	0,79 (0,24)	0,80 (0,25)	0,00 (0,01)	0,02 [-0,02; 0,06] 0,4058	0,8082
>8%	97	0,78 (0,20)	0,79 (0,19)	0,00 (0,02)	77	0,78 (0,23)	0,76 (0,24)	-0,02 (0,02)	0,02 [-0,03; 0,08] 0,4148	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen, stratifiziert nach BCVA</b>										
<40 (20/160)	24	0,82 (0,20)	0,81 (0,15)	0,00 (0,04)	18	0,75 (0,32)	0,64 (0,39)	-0,09 (0,05)	0,09 [-0,04; 0,22] 0,1503	0,09585
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	50	0,79 (0,22)	0,78 (0,24)	-0,01 (0,03)	44	0,78 (0,19)	0,73 (0,28)	-0,05 (0,04)	0,04 [-0,06; 0,14] 0,4112	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	101	0,82 (0,19)	0,85 (0,16)	0,05 (0,02)	89	0,78 (0,25)	0,80 (0,23)	0,01 (0,02)	0,03 [-0,02; 0,09] 0,1917	
≥65 (≥20/50)	106	0,81 (0,22)	0,80 (0,21)	-0,01 (0,02)	120	0,81 (0,24)	0,82 (0,21)	0,01 (0,02)	-0,02 [-0,06; 0,03] 0,4349	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>										
Ja	230	0,80 (0,21)	0,81 (0,19)	0,02 (0,01)	214	0,77 (0,25)	0,77 (0,26)	0,00 (0,01)	0,02 [-0,01; 0,06] 0,2285	0,4431

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
Nein	51	0,86 (0,15)	0,83 (0,22)	-0,05 (0,03)	57	0,88 (0,15)	0,85 (0,18)	-0,03 (0,03)	-0,02 [-0,10; 0,06] 0,5986	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen, stratifiziert nach ischämischer Herzkrankheit in der Anamnese</b>										
Ja	60	0,75 (0,26)	0,75 (0,23)	0,02 (0,03)	64	0,66 (0,31)	0,71 (0,29)	0,03 (0,03)	-0,01 [-0,09; 0,07] 0,8037	0,3856
Nein	221	0,82 (0,18)	0,83 (0,18)	0,01 (0,01)	207	0,83 (0,20)	0,81 (0,23)	-0,02 (0,01)	0,02 [-0,01; 0,06] 0,1629	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen, stratifiziert nach zerebrovaskulärer Erkrankung in der Anamnese</b>										
Ja	30	0,67 (0,28)	0,77 (0,23)	0,09 (0,04)	29	0,69 (0,26)	0,71 (0,22)	0,03 (0,04)	0,05 [-0,07; 0,17] 0,3916	0,4271
Nein	251	0,82 (0,19)	0,82 (0,19)	0,00 (0,01)	242	0,80 (0,23)	0,80 (0,25)	-0,01 (0,01)	0,01 [-0,02; 0,05] 0,4751	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	159	0,80 (0,21)	0,82 (0,20)	0,02 (0,02)	159	0,79 (0,25)	0,77 (0,28)	-0,02 (0,02)	0,04 [-0,01; 0,08] 0,0857	0,5433
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	80	0,81 (0,21)	0,82 (0,19)	0,01 (0,02)	85	0,80 (0,24)	0,81 (0,21)	0,01 (0,02)	0,00 [-0,06; 0,05] 0,8943	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	30	0,81 (0,21)	0,80 (0,22)	-0,01 (0,03)	22	0,82 (0,23)	0,82 (0,18)	0,00 (0,04)	0,00 [-0,10; 0,09] 0,9281	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	6	0,89 (0,12)	0,86 (0,12)	0,00 (0,08)	4	0,79 (0,16)	0,81 (0,22)	-	-	
Fehlend	3	0,87 (0,14)	0,78 (0,20)	-0,09 (0,12)	-	-	-	-		

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
Ja	14	0,72 (0,32)	0,79 (0,16)	0,05 (0,05)	10	0,79 (0,16)	0,73 (0,25)	-0,02 (0,06)	0,07 [-0,10; 0,24] 0,3792	0,23
Nein	267	0,81 (0,20)	0,82 (0,20)	0,01 (0,01)	261	0,79 (0,24)	0,79 (0,25)	0,00 (0,01)	0,01 [-0,02; 0,05] 0,4367	



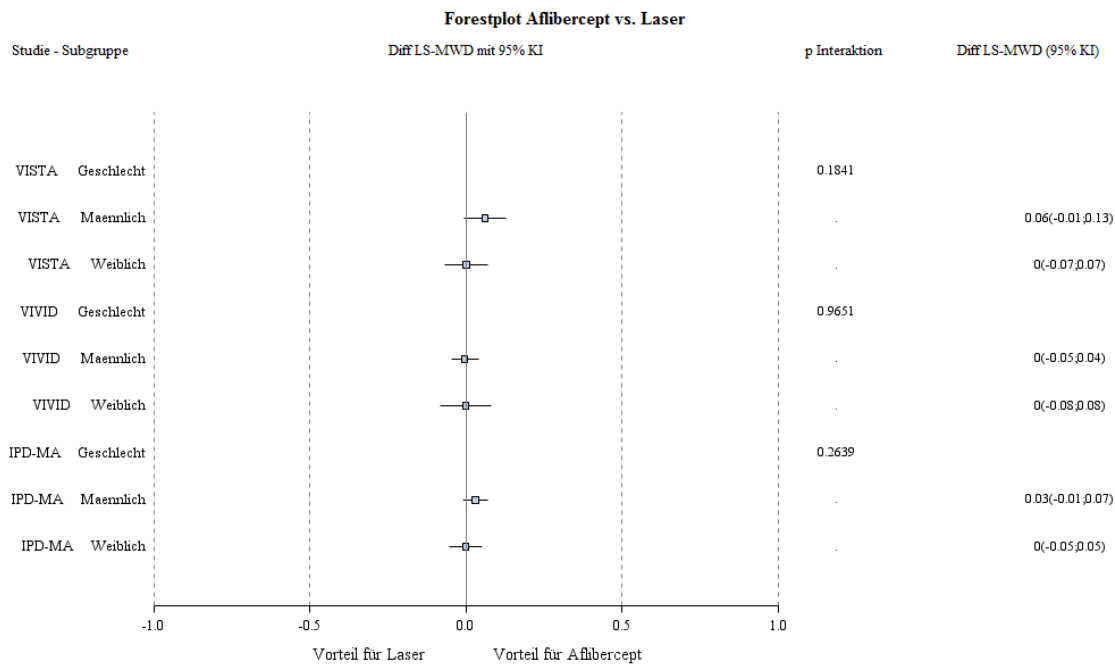


Abbildung 125: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

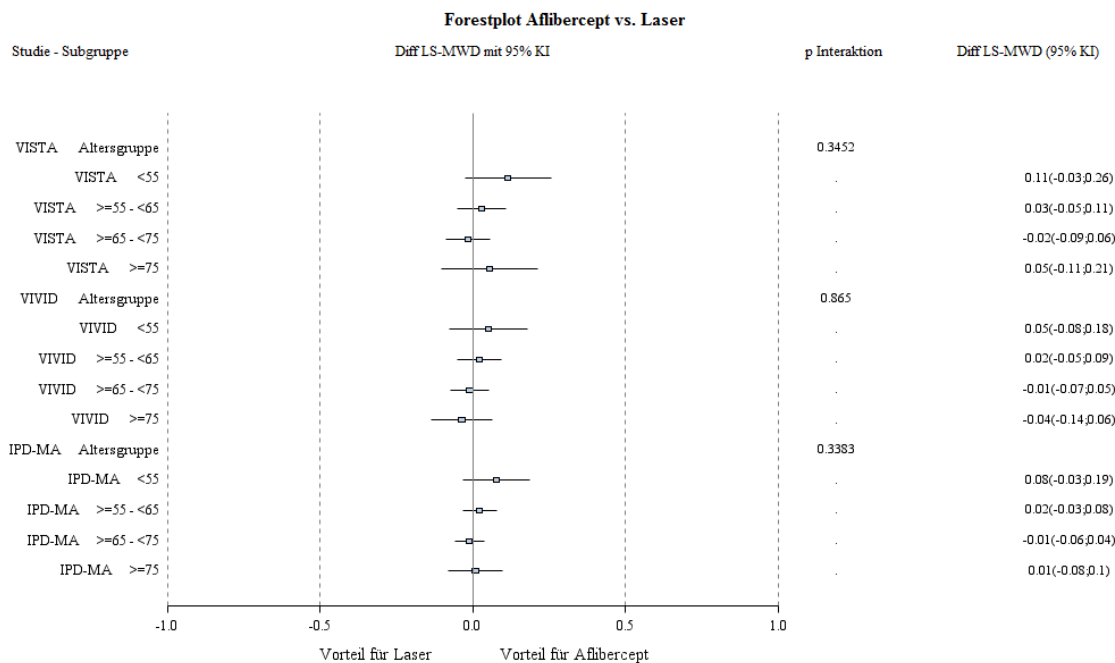


Abbildung 126: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

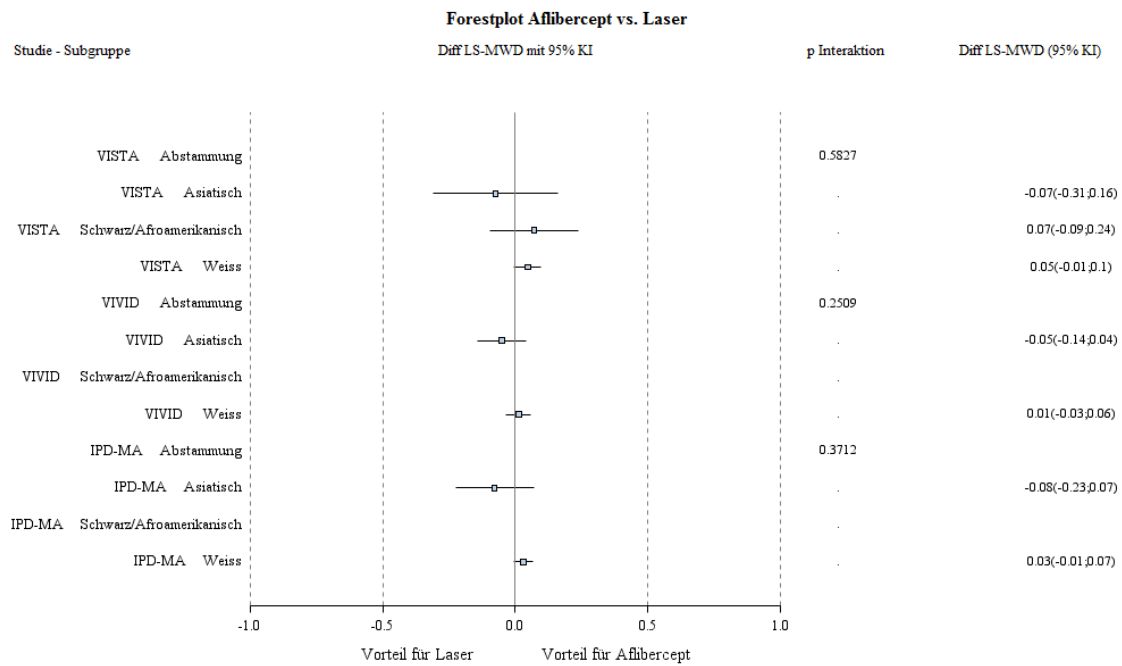


Abbildung 127: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

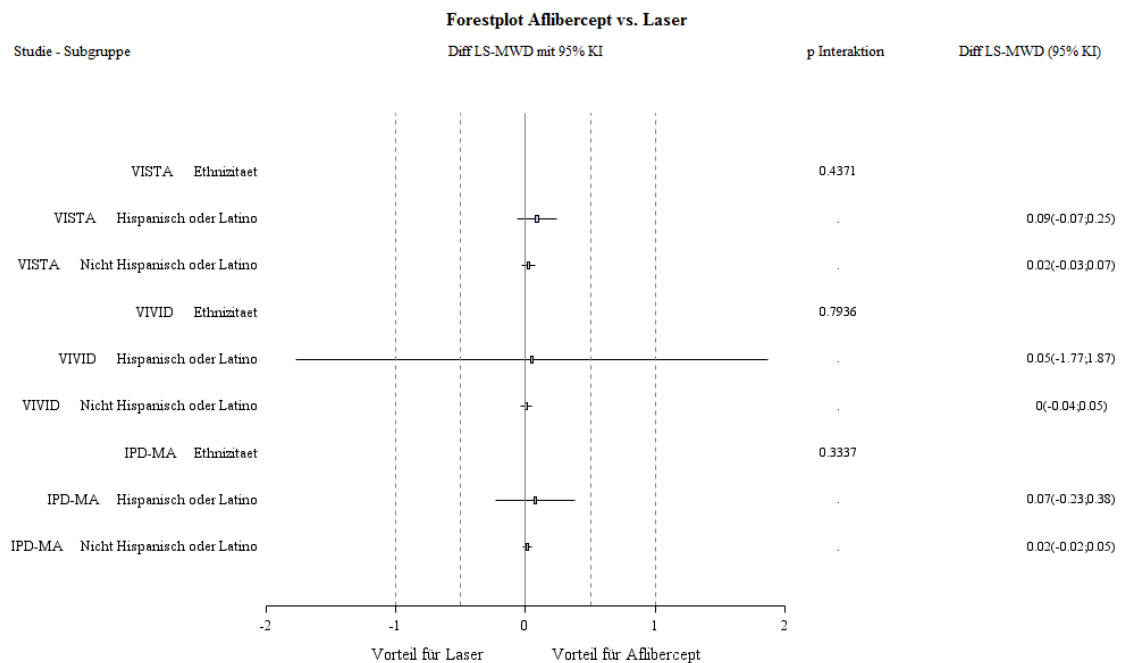


Abbildung 128: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

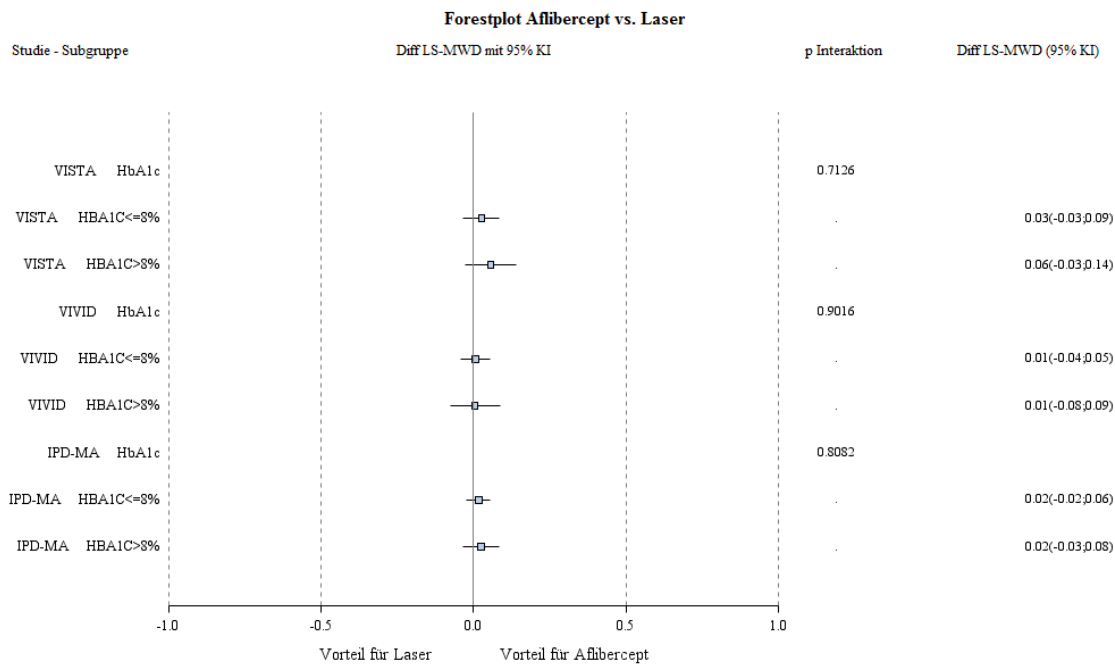


Abbildung 129: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

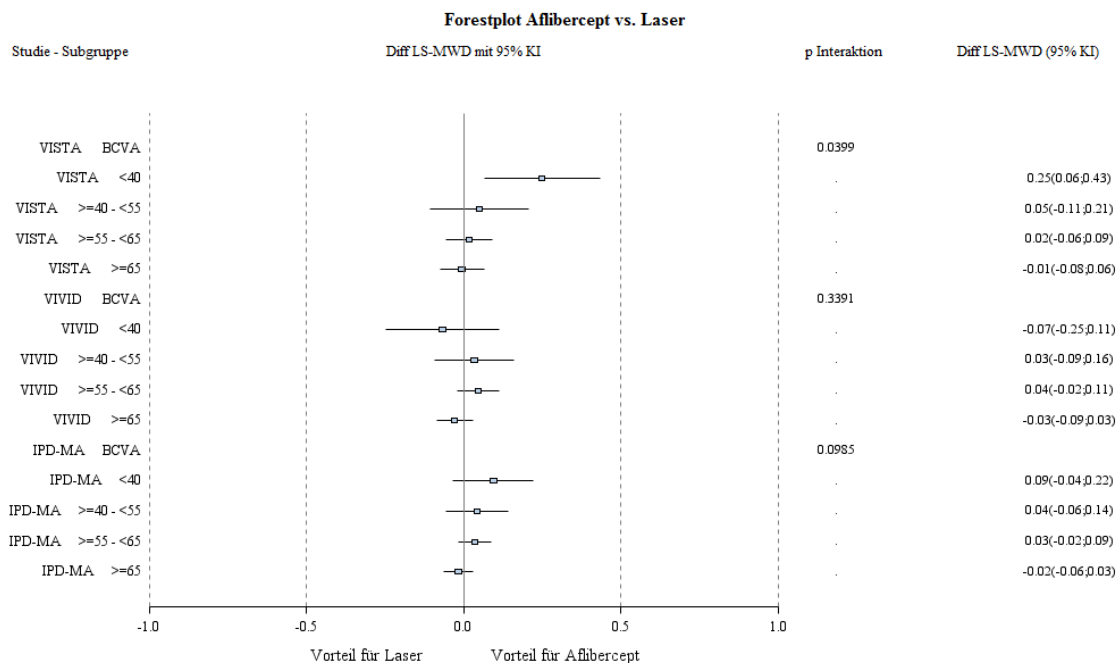


Abbildung 130: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

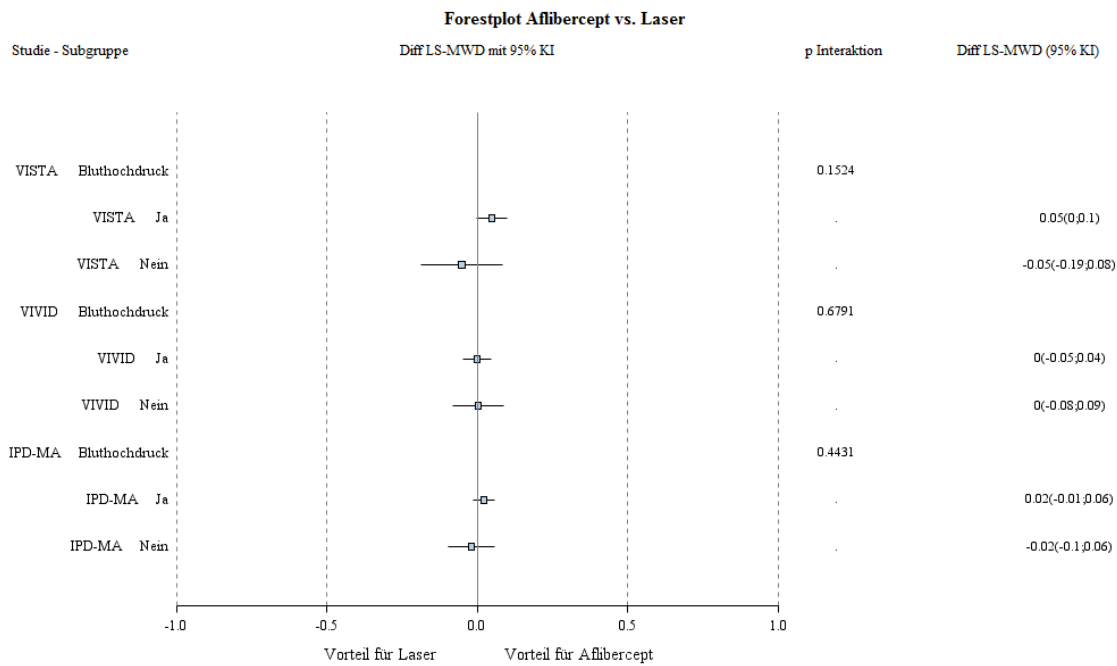


Abbildung 131: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

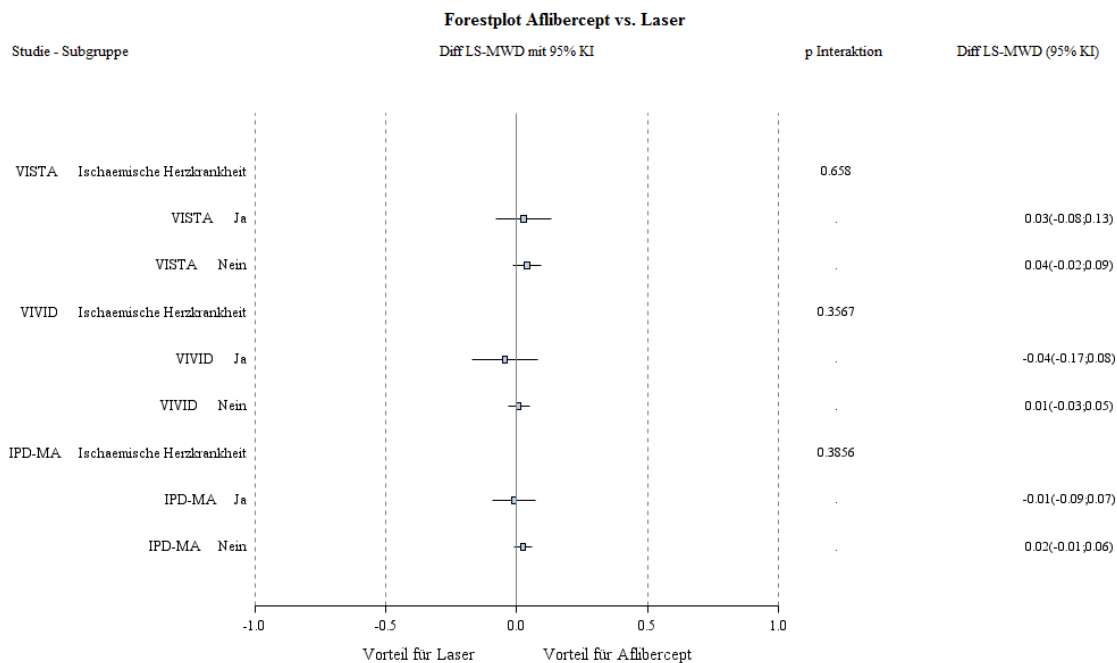


Abbildung 132: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

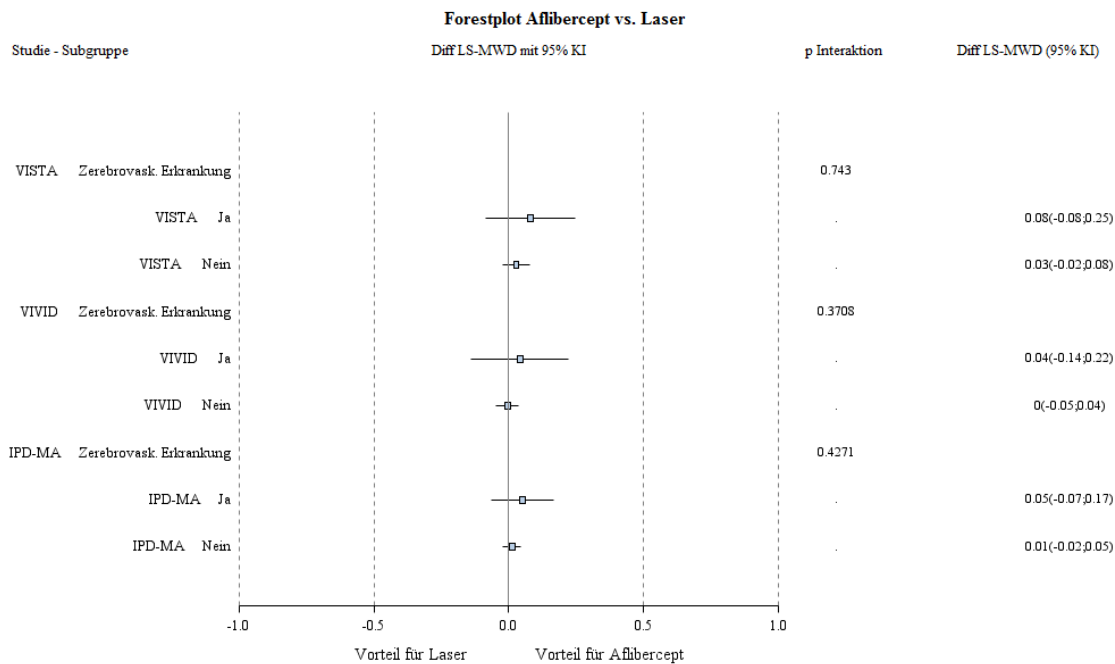


Abbildung 133: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

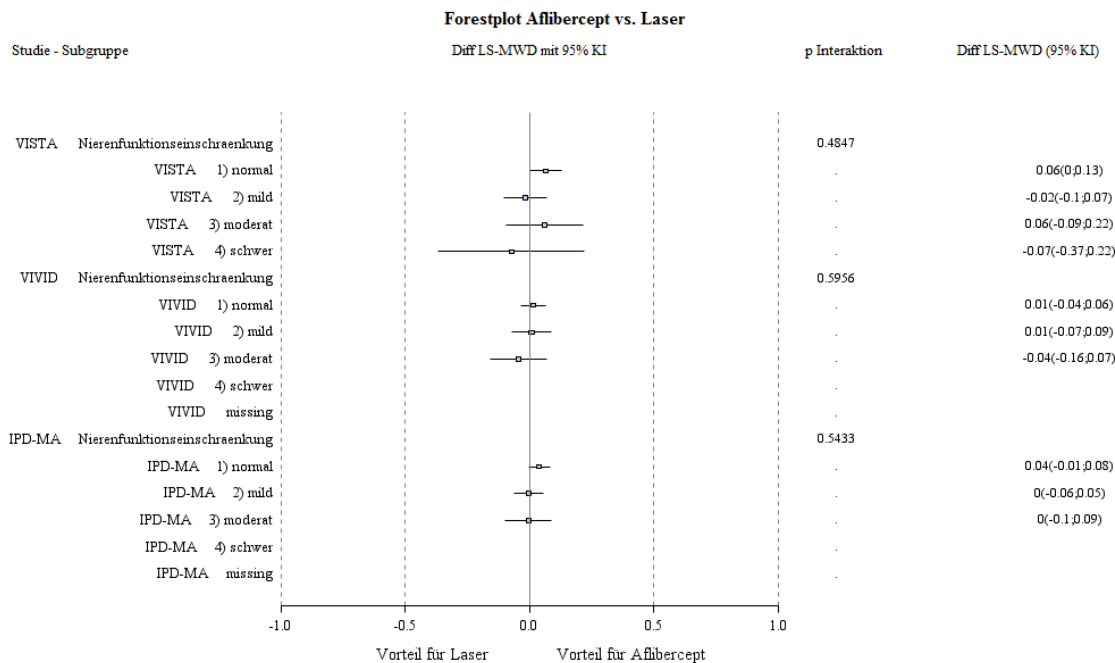


Abbildung 134: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

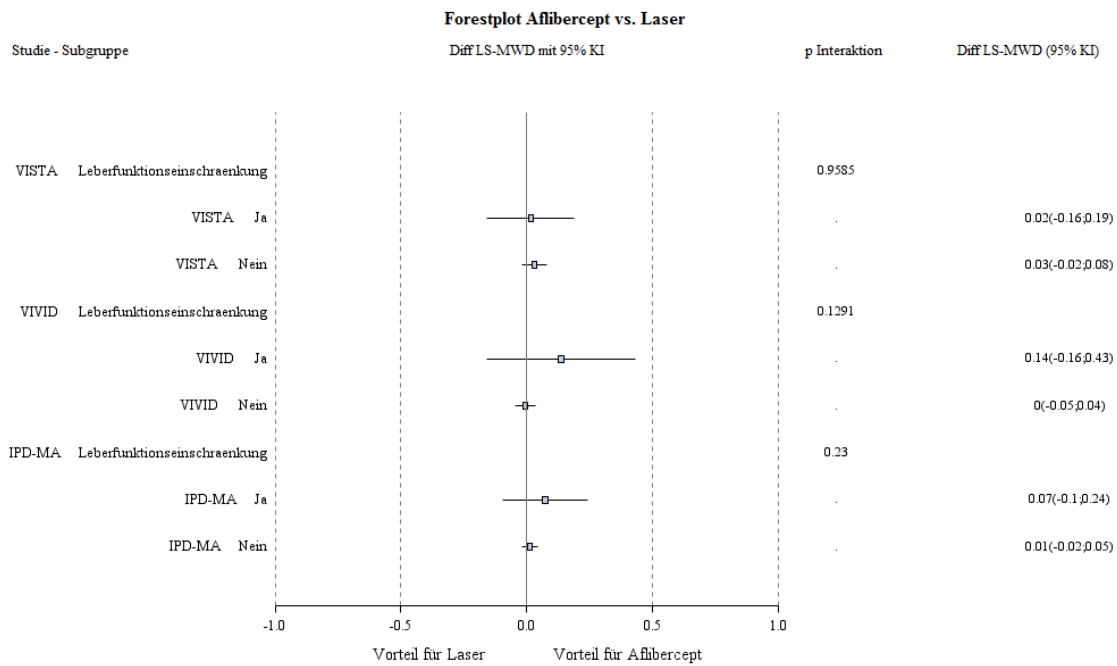


Abbildung 135: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ – IPD Meta-Analyse der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht</b>										
Männlich	163	71,4 (18,5)	73,4 (17,0)	1,6 (1,1)	153	73,7 (17,9)	73,9 (18,5)	0,8 (1,1)	0,9 [-2,2; 3,9] 0,5794	0,5035
Weiblich	116	71,2 (18,4)	73,0 (16,9)	2,5 (1,6)	117	71,0 (19,9)	70,5 (20,2)	-0,2 (1,6)	2,6 [-1,8; 7,0] 0,2466	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter</b>										
<55	38	70,8 (19,1)	72,1 (20,0)	1,1 (2,7)	39	75,4 (15,2)	71,9 (23,1)	-1,3 (2,6)	2,4 [-5,1; 9,8] 0,5341	0,2058
≥55 bis <65	103	70,4 (18,0)	72,6 (16,3)	1,8 (1,4)	114	72,0 (19,8)	73,4(17,7)	2,2 (1,4)	-0,4 [-4,2; 3,5] 0,8423	
≥65 bis <75	111	72,5 (18,3)	73,9 (17,0)	1,4 (1,4)	93	72,8 (19,5)	73,6 (19,3)	0,9 (1,6)	0,5 [-3,7; 4,6] 0,8312	
≥75	27	70,7 (20,5)	74,5 (15,4)	4,2 (3,1)	24	69,5 (16,7)	64,4 (19,1)	-5,7 (3,3)	9,9 [0,8; 19,0] 0,0343	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung</b>										
Weiß	226	70,6 (18,3)	73,0 (16,9)	2,2 (1,0)	224	72,1 (18,9)	72,1 (19,5)	0,6 (1,0)	1,5 [-1,4; 4,4] 0,299	0,6548
Schwarz oder Afroamerikanisch	18	81,9 (12,6)	78,4 (17,1)	-4,8 (9,5)	16	76,3 (17,5)	70,6 (25,7)	-	-	
Asiatisch	30	70,8 (22,1)	72,0 (17,4)	-4,1 (4,2)	26	75,8 (16,3)	77,2 (11,4)	2,9 (3,5)	-6,9 [-18,0; 4,1]	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
									0,2129	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ethnizität</b>										
Nicht Hispanisch oder Latino	251	71,3 (18,6)	73,4 (17,2)	1,8 (0,9)	245	72,4 (18,5)	73,0 (18,6)	0,9 (1,0)	0,9 [-1,8; 3,5] 0,5217	0,3391
Hispanisch oder Latino	28	71,3 (17,0)	71,9 (15,3)	-1,7 (5,5)	22	72,4 (22,4)	66,1 (26,1)	2,1 (9,4)	-3,8 [-25,7; 18,2] 0,7309	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS nach 52 Wochen, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>										
≤8%	182	73,2 (18,2)	75,0 (16,4)	1,7 (1,0)	192	73,6 (17,5)	72,9 (18,3)	-0,4 (1,0)	2,1 [-0,8; 5,0] 0,1516	0,4101
>8%	97	67,8 (18,6)	70,0 (17,7)	1,7 (1,8)	76	69,4 (21,7)	71,0 (21,8)	2,3 (2,0)	-0,5 [-5,8; 4,8] 0,8436	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS nach 52 Wochen, stratifiziert nach BCVA</b>										
<40 (20/160)	23	69,6 (25,7)	65,3 (22,4)	-3,6 (3,9)	18	64,1 (24,6)	58,9 (32,2)	-2,3 (4,7)	-1,3 [-13,6; 11,1] 0,8357	0,2429
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	50	66,1 (20,7)	71,1 (20,0)	3,6 (2,5)	44	70,6 (16,0)	67,6 (18,1)	-1,8 (2,7)	5,5 [-1,9; 12,8] 0,1412	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	100	72,7 (17,1)	74,5 (14,7)	2,2 (1,5)	89	72,3 (18,3)	71,5 (18,7)	-0,6 (1,6)	2,8 [-1,4; 7,0] 0,1932	
≥65 (≥20/50)	106	72,8 (16,4)	74,8 (15,7)	1,5 (1,3)	119	74,7 (18,9)	77,0 (16,1)	2,8 (1,2)	-1,3 [-4,7; 2,1] 0,4582	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS nach 52 Wochen, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>										
Ja	229	71,0 (18,9)	72,6 (17,2)	1,6 (1,0)	213	71,4 (18,7)	71,5 (19,4)	0,7 (1,1)	0,9 [-1,9; 3,8] 0,524	0,6162



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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
Nein	50	72,78 (16,5)	76,2 (15,7)	2,4 (2,3)	57	76,7 (18,6)	75,9 (18,5)	0,51 (2,1)	1,9 [-4,3; 8,1] 0,5465	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS nach 52 Wochen, stratifiziert nach ischämischer Herzkrankheit in der Anamnese</b>										
Ja	60	65,9 (20,0)	70,1 (19,2)	5,2 (2,3)	64	63,5 (19,7)	64,1 (21,6)	0,7 (2,3)	4,5 [-2,0;11,0] 0,1713	0,1879
Nein	219	72,8 (17,8)	74,1 (16,2)	0,7 (1,0)	206	75,3 (17,6)	75,0 (17,8)	0,4 (1,0)	0,3 [-2,5; 3,0] 0,8394	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS nach 52 Wochen, stratifiziert nach zerebrovaskulärer Erkrankung in der Anamnese</b>										
Ja	30	62,4 (22,0)	64,3 (22,0)	2,1 (3,3)	29	61,7 (20,4)	62,5 (20,6)	1,4 (3,3)	0,7 [-8,7; 10,0] 0,8887	0,9822
Nein	249	72,4 (17,7)	74,3 (16,0)	1,6 (0,9)	241	73,8 (18,2)	73,6 (18,8)	0,3 (1,0)	1,3 [-1,3; 4,0] 0,3264	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS nach 52 Wochen, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	157	72,3 (17,8)	74,5 (16,7)	2,4 (1,2)	159	71,2 (21,0)	73,3 (20,3)	2,3 (1,2)	0,1 [-3,2; 3,5] 0,9381	0,2824
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	80	70,0 (18,4)	71,9 (17,0)	0,5 (1,6)	84	75,3 (15,1)	73,5 (16,1)	-0,6 (1,5)	1,1 [-3,3; 5,5] 0,636	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	30	68,4 (22,4)	70,6 (18,7)	1,9 (3,2)	22	70,3 (13,2)	62,6 (19,2)	-7,8 (3,7)	9,6 [-0,2; 19,5] 0,0546	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	6	75,2 (23,2)	70,2 (16,7)	0,2 (12,1)	4	76,0 (20,5)	68,8 (33,8)	-	-	
Fehlend	3	73,0 (20,7)	78,3 (17,6)	5,3 (2,5)	-	-	-	-	-	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS nach 52 Wochen, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>										

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs, Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert <sup>b</sup>	
Ja	14	70,4 (21,2)	73,4 (18,9)	4,2 (4,0)	10	64,4 (21,9)	71,9 (16,7)	5,7 (4,8)	-1,4 [-14,6; 11,8] 0,8232	0,6724
Nein	265	71,4 (18,3)	73,2 (16,9)	1,6 (0,9)	260	72,8 (18,6)	72,5 (19,4)	0,2 (1,0)	1,4 [-1,3; 4,0] 0,3073	

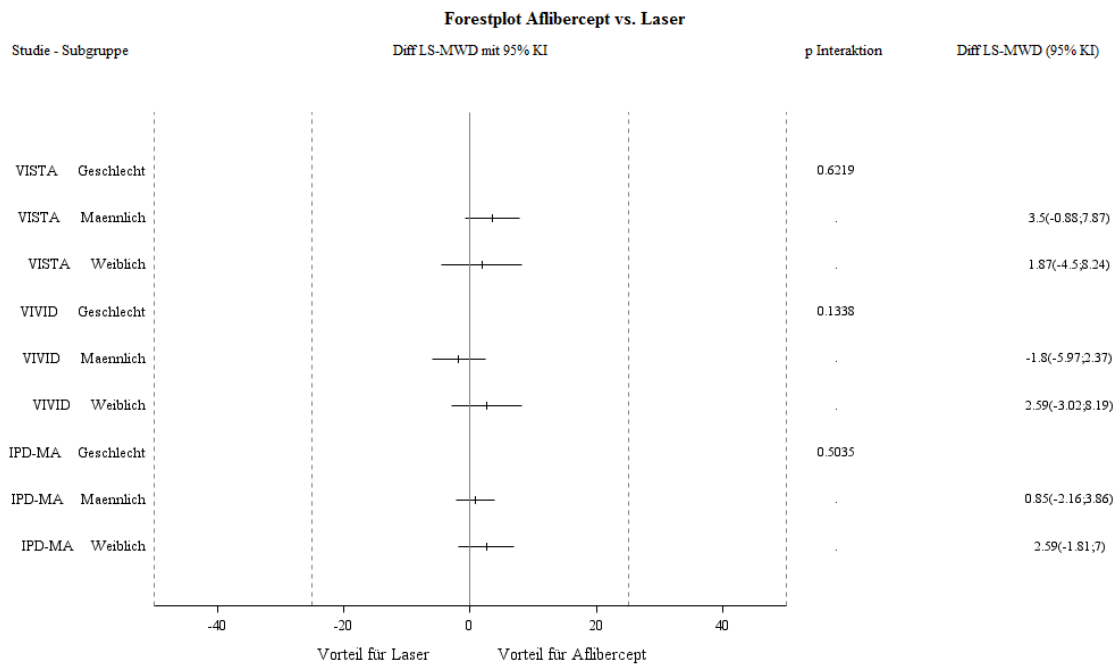


Abbildung 136: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

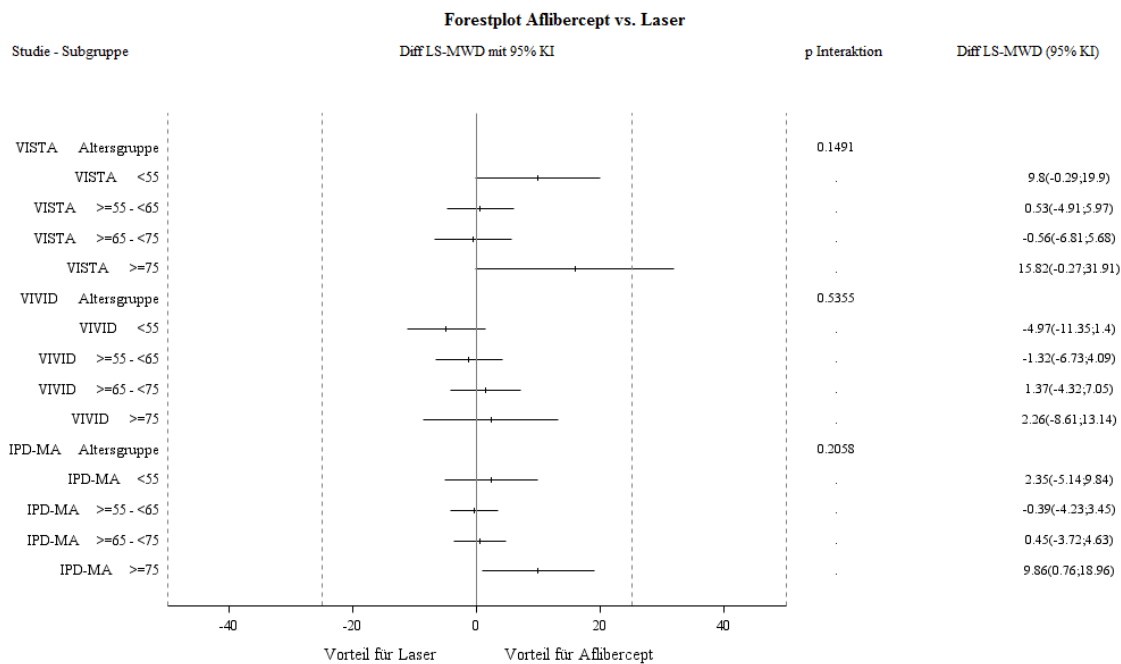


Abbildung 137: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ- VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

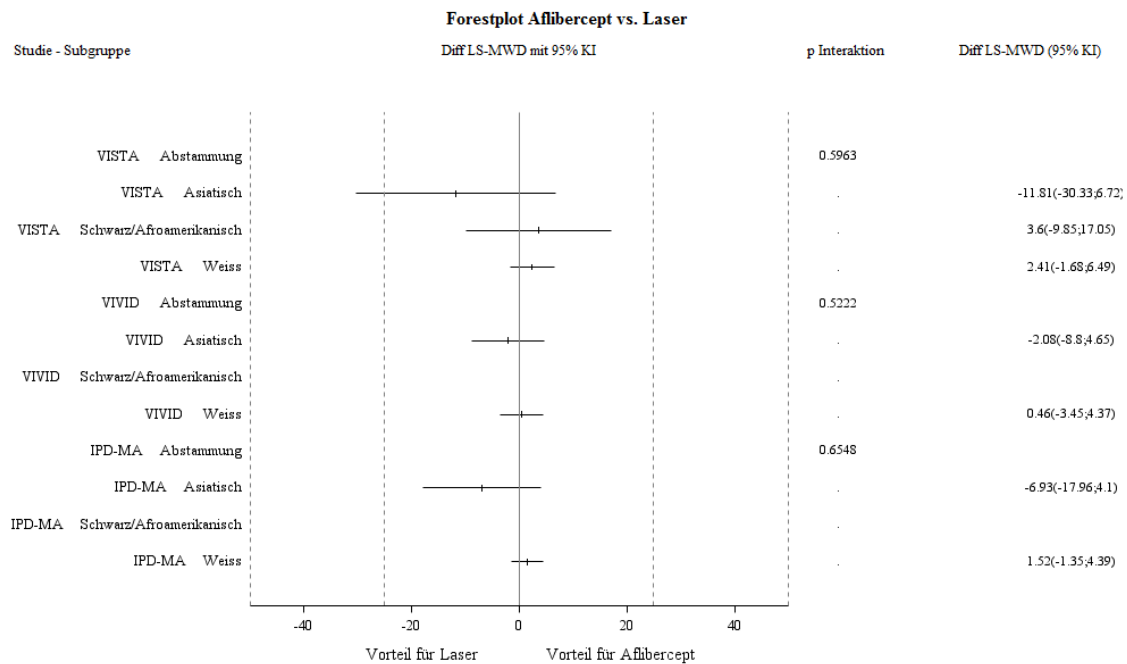


Abbildung 138: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

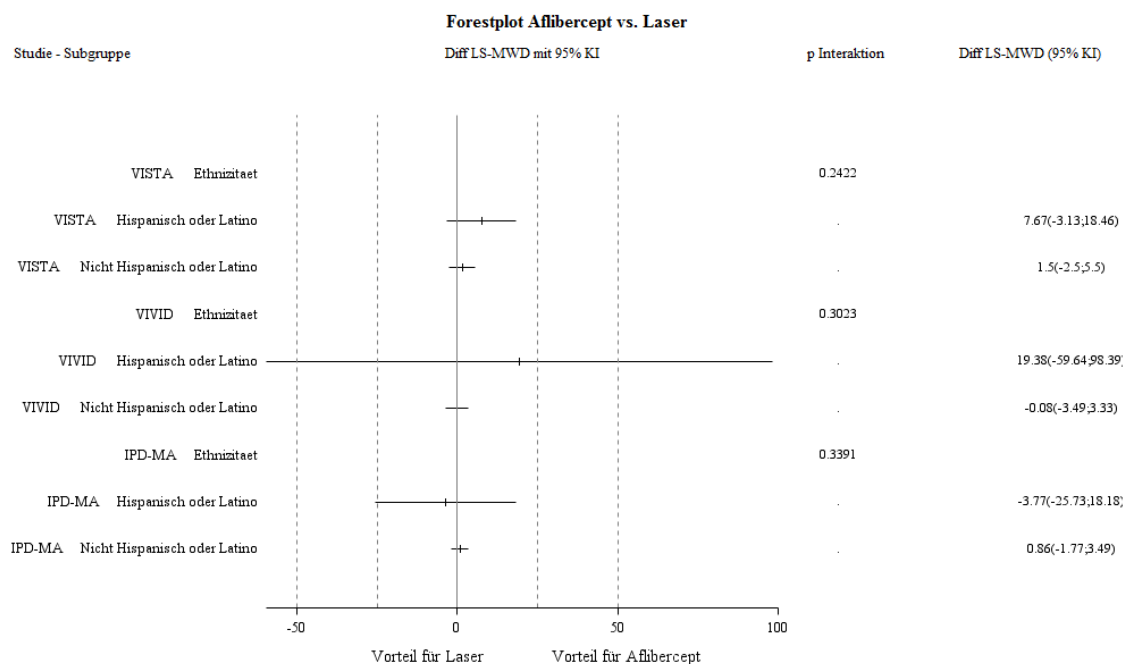


Abbildung 139: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

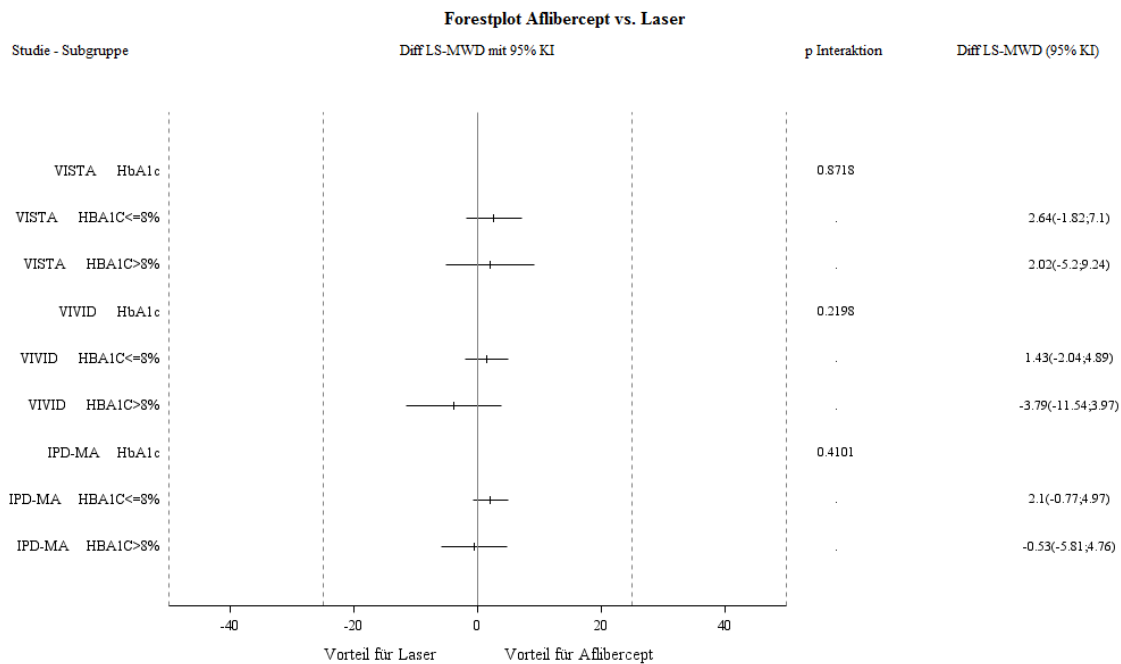


Abbildung 140: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

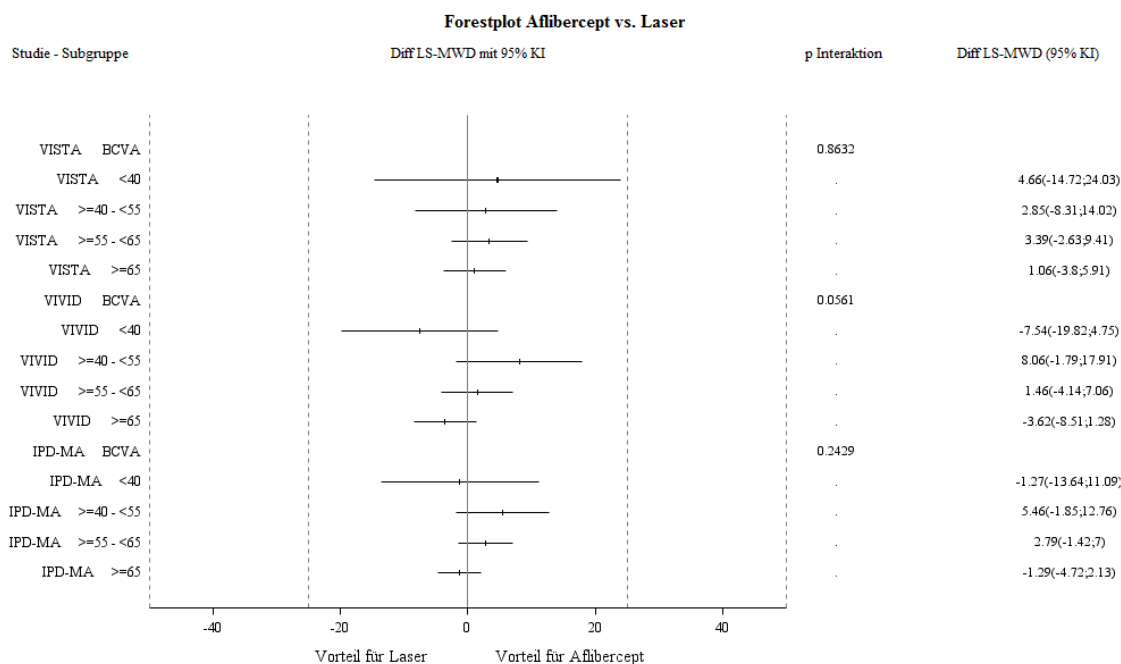


Abbildung 141: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

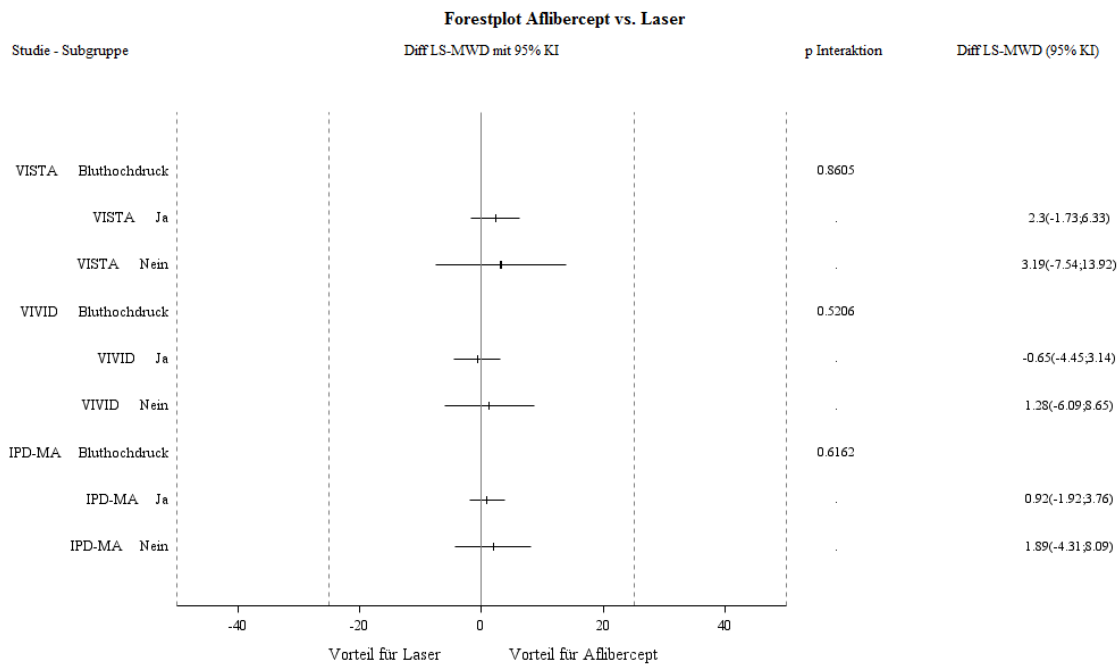


Abbildung 142: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

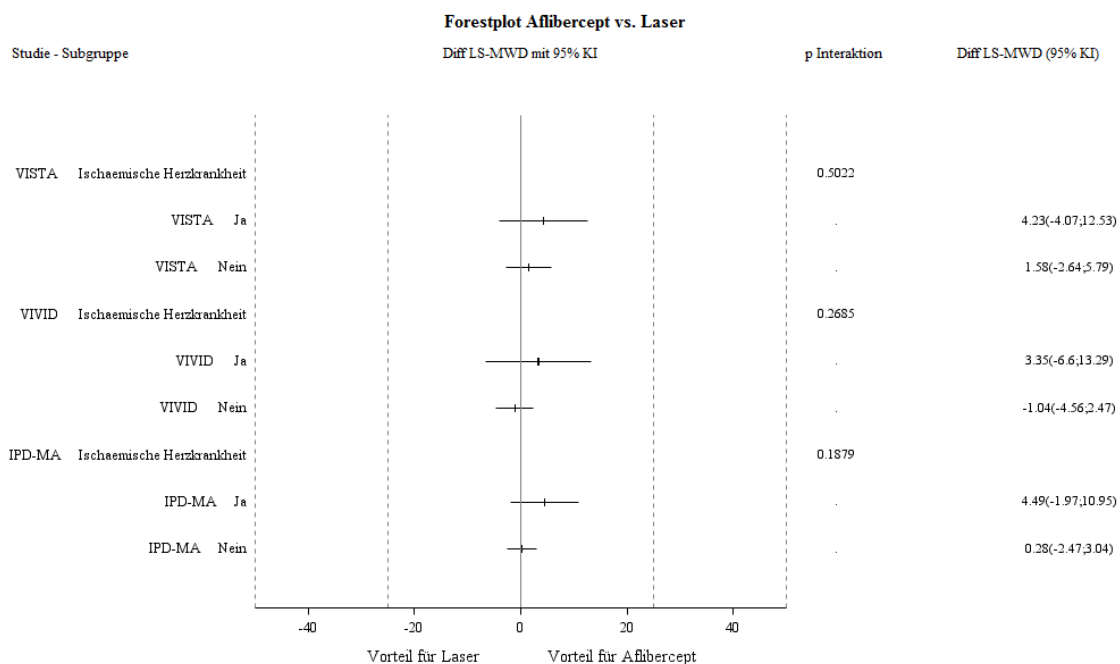


Abbildung 143: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

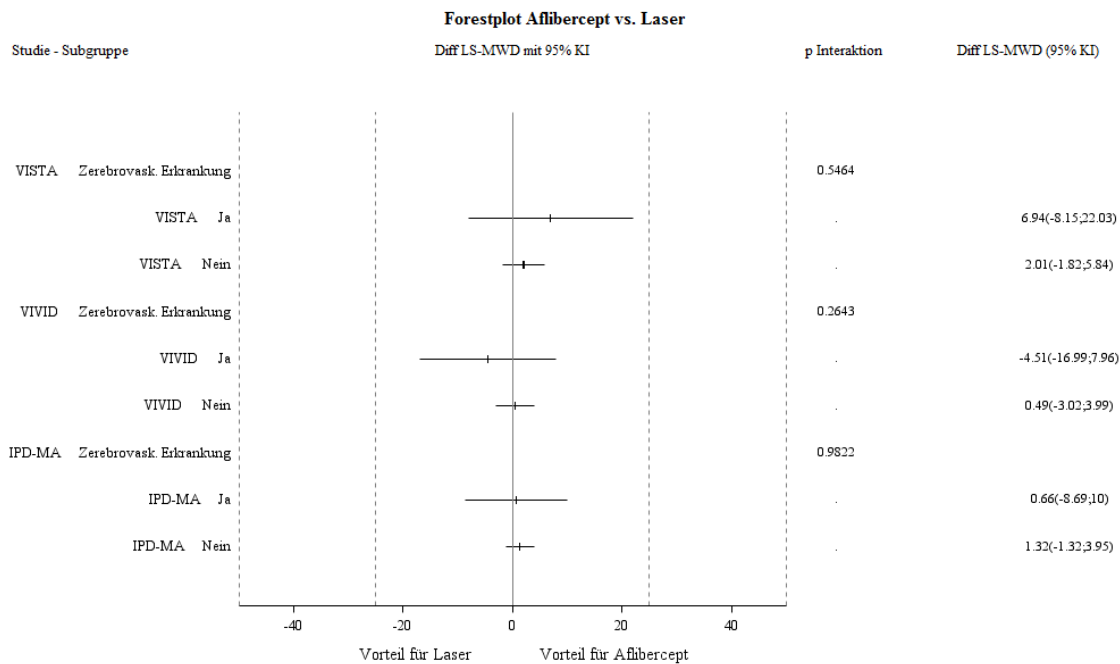


Abbildung 144: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

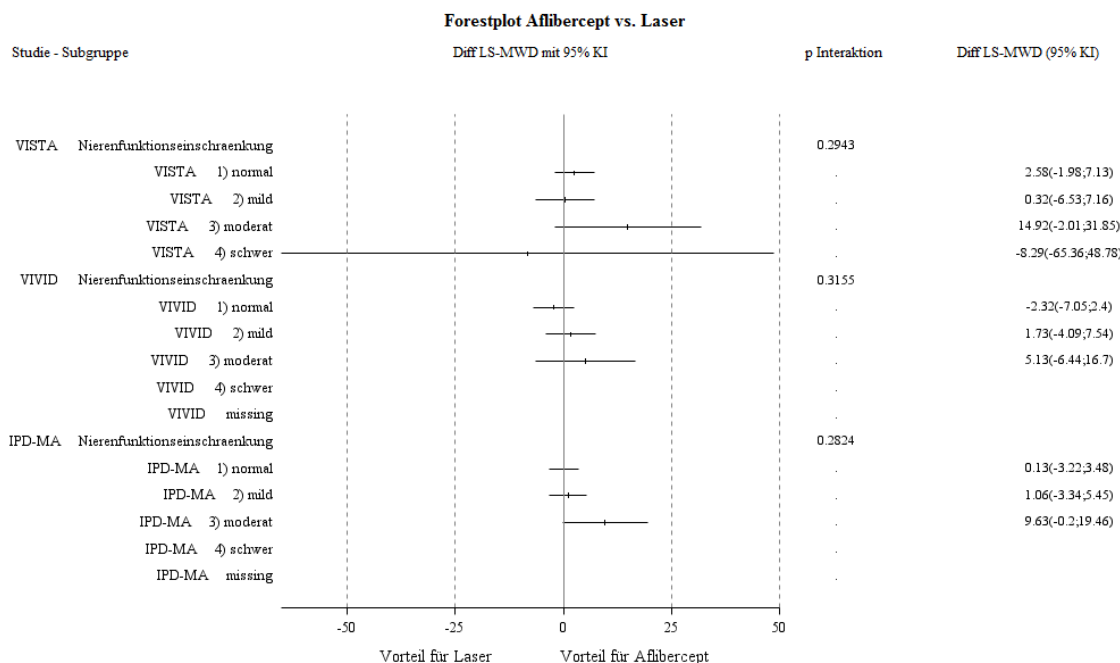


Abbildung 145: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

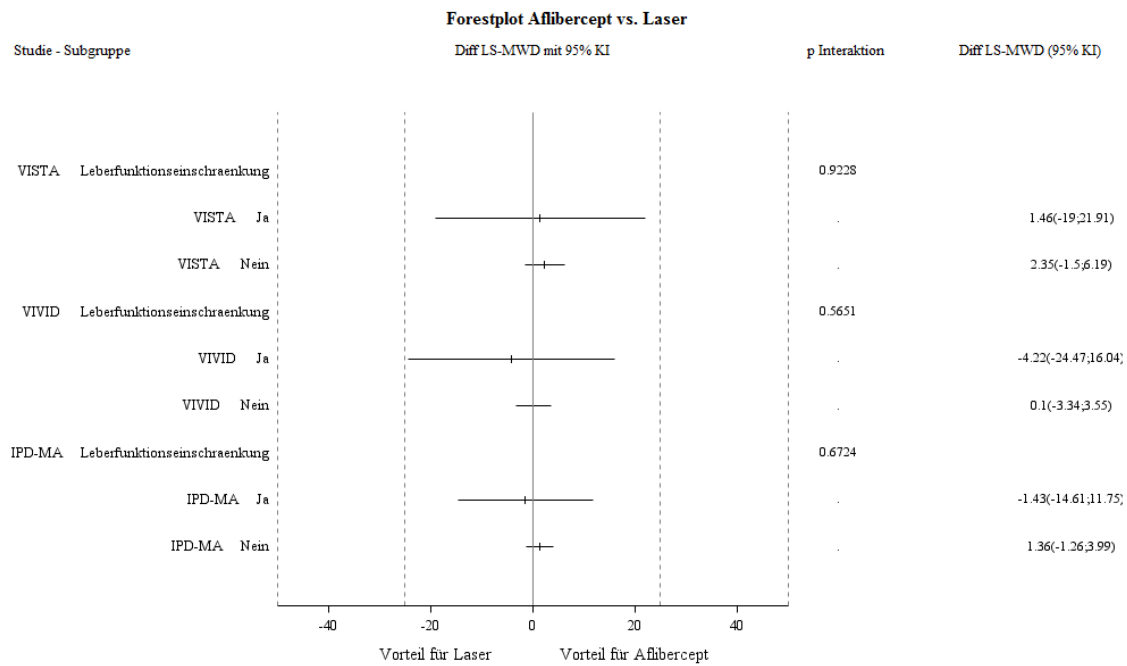


Abbildung 146: Forest-Plot der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)



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

**4.3.1.3.9 Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit – RCT**

Tabelle 4-91: Subgruppenanalyse „Unerwünschte Ereignisse“ - IPD Meta-Analyse der RCT VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht</b>								
Männlich	167	152 (91,0)	164	146 (89,0)	1,25 [0,88; 1,77]	1,02 [0,98; 1,06]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,1382 0,1725 0,1690
Weiblich	120	111 (92,5)	123	116 (94,3)	0,74 [0,63; 0,87]	0,98 [0,98; 0,99]	0,02 [0,01; 0,02]	
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter</b>								
<55	39	35 (89,7)	41	38 (92,7)	0,69 [0,39; 1,23]	0,97 [0,92; 1,01]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,3916 0,3916 0,3916
≥55 bis <65	106	99 (93,4)	123	110 (89,4)	1,67 [1,49; 1,87]	1,04 [1,03; 1,05]	-0,04 [-0,05; -0,03]	
≥65 bis <75	115	105 (91,3)	98	90 (91,8)	0,93 [0,58; 1,50]	0,99 [0,96; 1,03]	0,01 [-0,03; 0,04]	
≥75	27	24 (88,9)	25	24 (96,0)	0,42 [0,33; 0,54]	0,94 [0,92; 0,95]	0,06 [0,05; 0,08]	
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Abstammung</b>								
Weiß	232	212 (91,4)	238	221 (92,9)	0,82 [0,59; 1,13]	0,98 [0,96; 1,01]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,2839 0,2524 0,2479
Schwarz oder Afroamerikanisch	20	19 (95,0)	17	17 (100,0)	0,69 [0,51; 0,95]	0,98 [0,98; 0,99]	0,02 [0,01; 0,02]	

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Asiatisch	30	27 (90,0)	28	21 (75,0)	2,74 [2,47; 3,04]	1,19 [1,17; 1,21]	-0,14 [-0,15; -0,13]	
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnizität</b>								
Nicht Hispanisch oder Latino	258	239 (92,6)	262	238 (90,8)	1,27 [1,02; 1,57]	1,02 [1,00; 1,04]	-0,02 [-0,04; 0,00]	0,1472
Hispanisch oder Latino	29	24 (82,8)	22	22 (100,0)	0,23 [0,10; 0,52]	0,87 [0,85; 0,89]	0,13 [0,11; 0,14]	0,1836 0,1793
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>								
≤8%	186	169 (90,9)	197	177 (89,9)	1,12 [0,75; 1,67]	1,01 [0,97; 1,05]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,2844
>8%	101	94 (93,1)	88	83 (94,3)	0,81 [0,78; 0,84]	0,99 [0,98; 0,99]	0,01 [0,01; 0,01]	0,3491 0,3433
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach BCVA</b>								
<40 (20/160)	24	24 (100,0)	23	20 (87,0)	4,65 [2,67; 8,09]	1,11 [1,06; 1,17]	-0,10 [-0,14; -0,06]	
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	51	45 (88,2)	46	43 (93,5)	0,57 [0,27; 1,21]	0,95 [0,90; 1,01]	0,05 [-0,01; 0,10]	0,3916
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	103	97 (94,2)	94	83 (88,3)	2,14 [1,15; 3,99]	1,07 [1,01; 1,12]	-0,06 [-0,11; -0,01]	0,3916 0,3916
≥65 (≥20/50)	109	97 (89,0)	124	116 (93,6)	0,56 [0,53; 0,59]	0,95 [0,93; 0,97]	0,05 [0,03; 0,06]	
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>								
Ja	235	215 (91,5)	227	206 (90,8)	1,10	1,01	-0,01	0,2467

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
					[0,82; 1,46]	[0,98; 1,04]	[-0,03; 0,02]	0,2797
Nein	52	48 (92,3)	60	56 (93,3)	0,91 [0,75; 1,11]	0,99 [0,98; 1,01]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,2765
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>								
Ja	63	58 (92,1)	66	62 (93,9)	0,75 [0,60; 0,93]	0,98 [0,97; 0,99]	0,02 [0,01; 0,03]	0,1203
Nein	224	205 (91,5)	221	200 (90,5)	1,13 [0,85; 1,52]	1,01 [0,98; 1,04]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,1376 0,1357
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>								
Ja	32	28 (87,5)	30	29 (96,7)	0,28 [0,11; 0,74]	0,90 [0,82; 1,00]	0,09 [0,00; 0,18]	0,2475
Nein	255	235 (92,2)	257	233 (90,7)	1,21 [0,77; 1,91]	1,02 [0,97; 1,06]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,2453 0,2456
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	162	154 (95,1)	166	153 (92,2)	1,64 [1,58; 1,69]	1,03 [1,03; 1,04]	-0,03 [-0,03; -0,02]	
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	82	68 (82,9)	92	85 (92,4)	0,42 [0,19; 0,93]	0,90 [0,83; 0,97]	0,09 [0,02; 0,16]	0,3916
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	30	30 (100,0)	24	19 (79,2)	10,26 [5,77; 18,27]	1,23 [1,12; 1,35]	-0,18 [-0,26; -0,11]	0,3916 0,3916
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	7	6 (85,7)	4	4 (100,0)	0,66 [0,31; 1,40]	0,94 [0,82; 1,07]	0,05 [-0,06; 0,16]	

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Fehlend	3	2 (66,7)	-	-	-	-	-	
<b>Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
Ja	14	13 (92,8)	11	11 (100,0)	1,02 [0,47; 2,20]	1,00 [0,93; 1,07]	0,00 [-0,06; 0,06]	0,9151 0,9192
Nein	273	250 (91,6)	276	251 (90,9)	1,08 [0,79; 1,49]	1,01 [0,98; 1,04]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,9188
a: Patienten in der Analysepopulation b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								

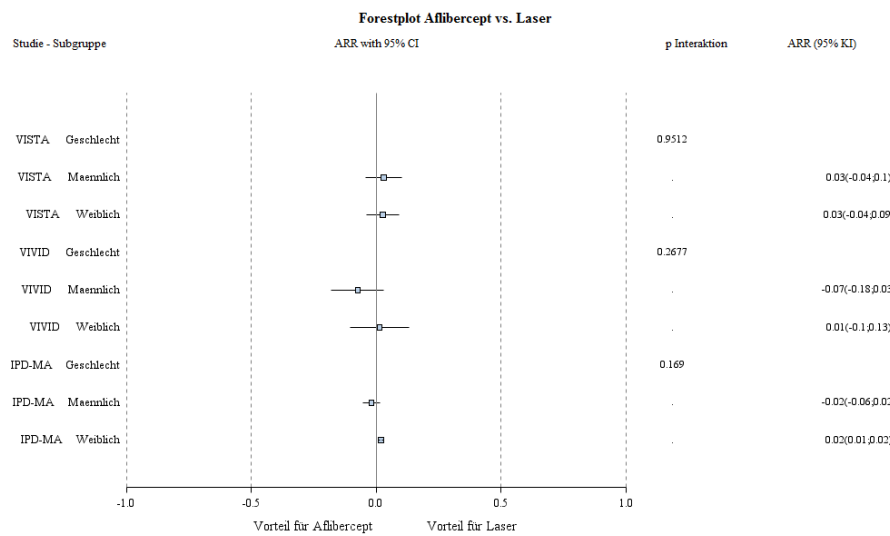
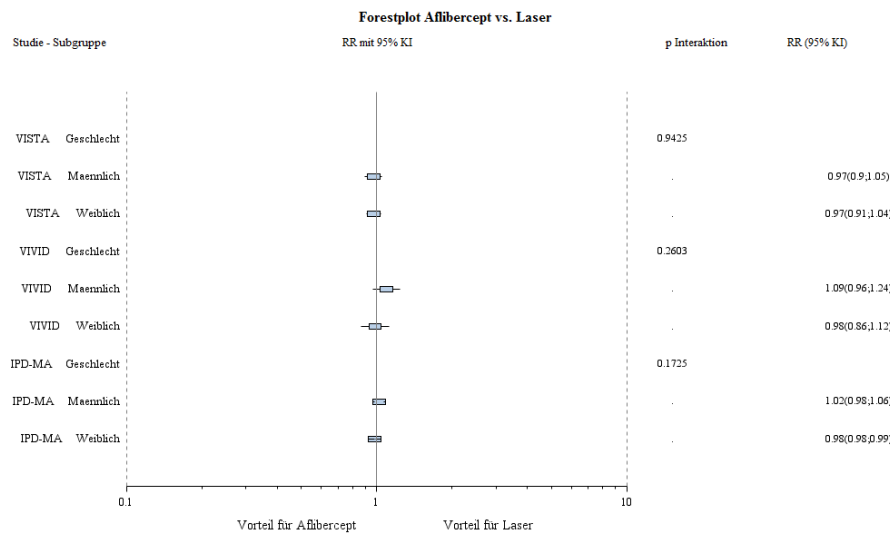
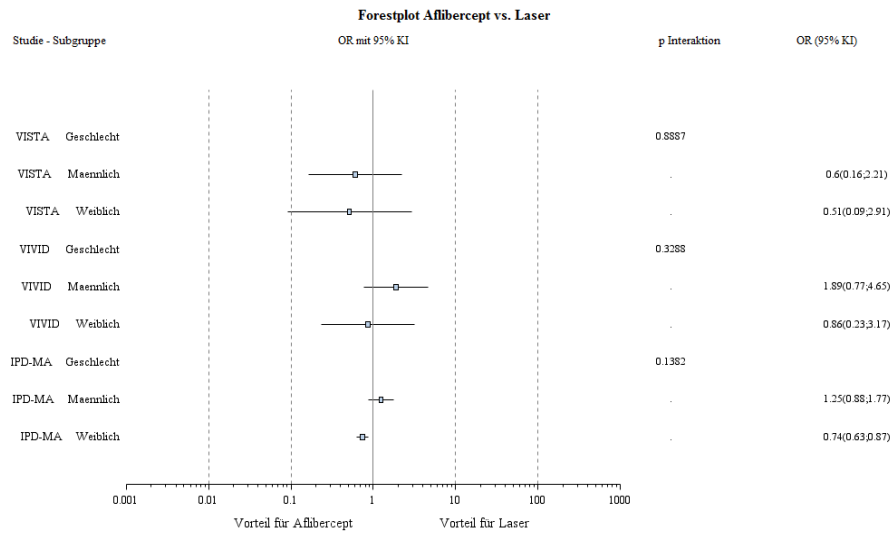


Abbildung 147: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

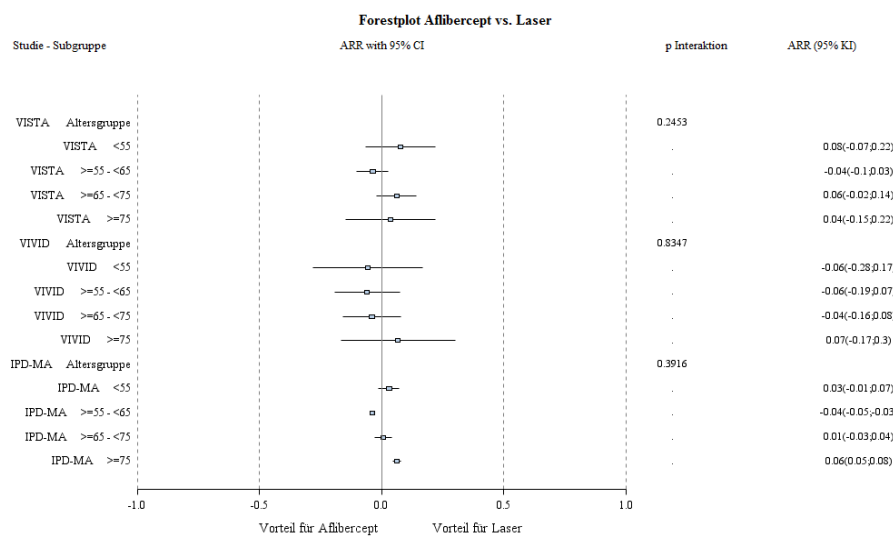
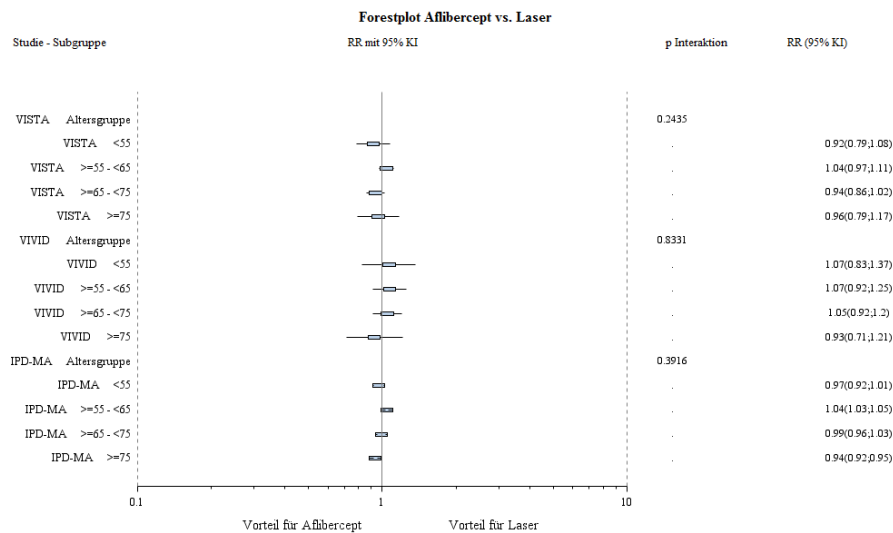
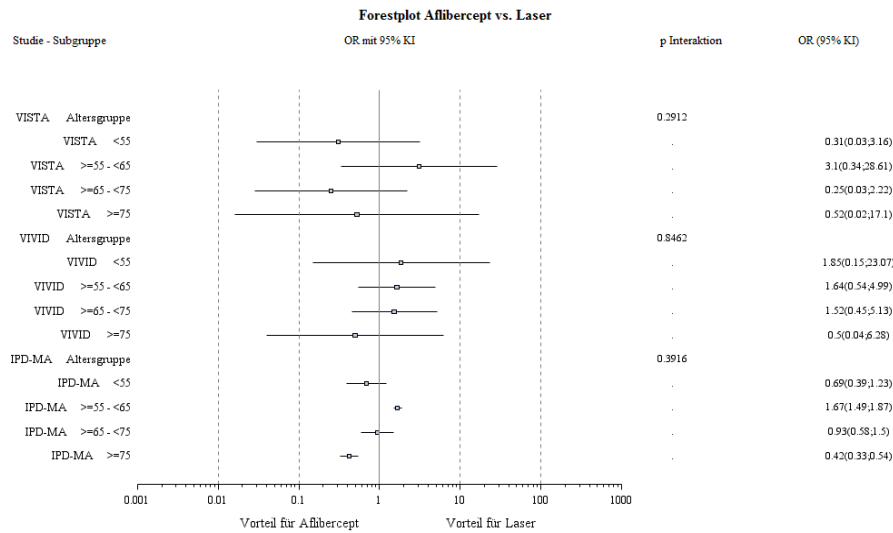


Abbildung 148: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

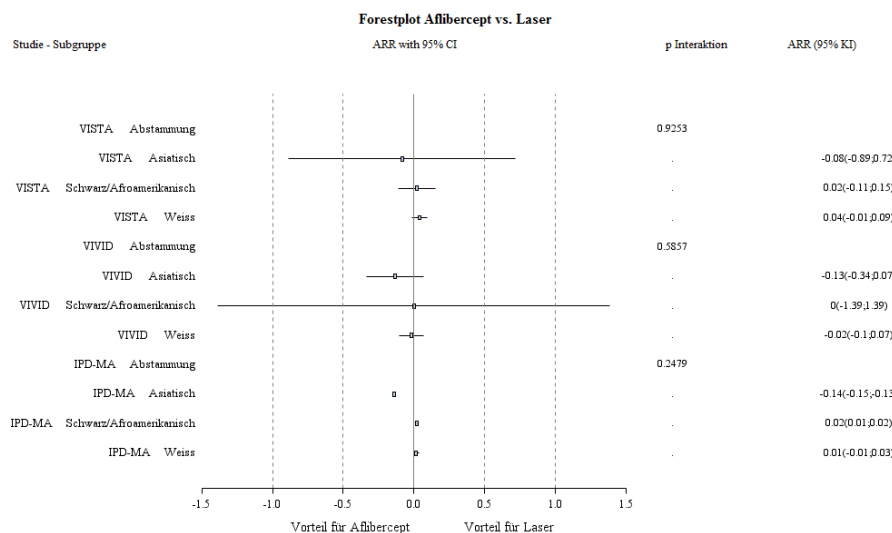
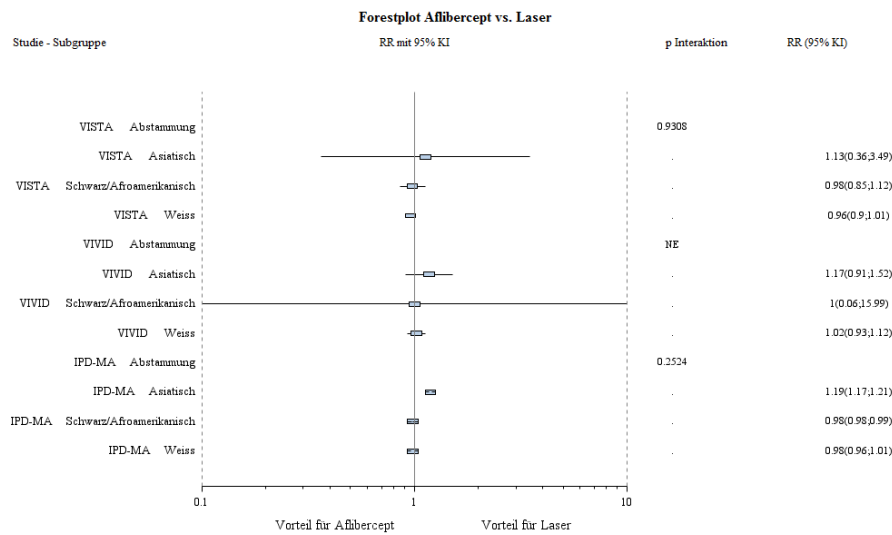
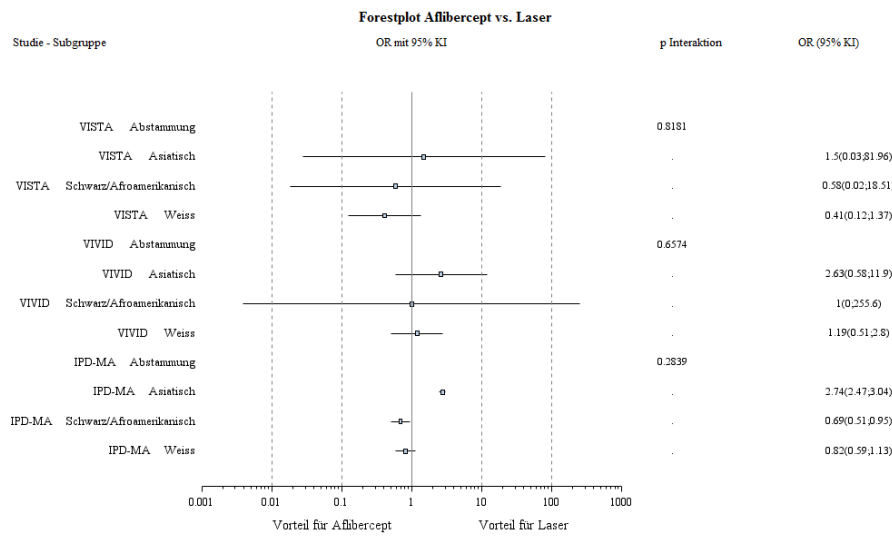


Abbildung 149: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

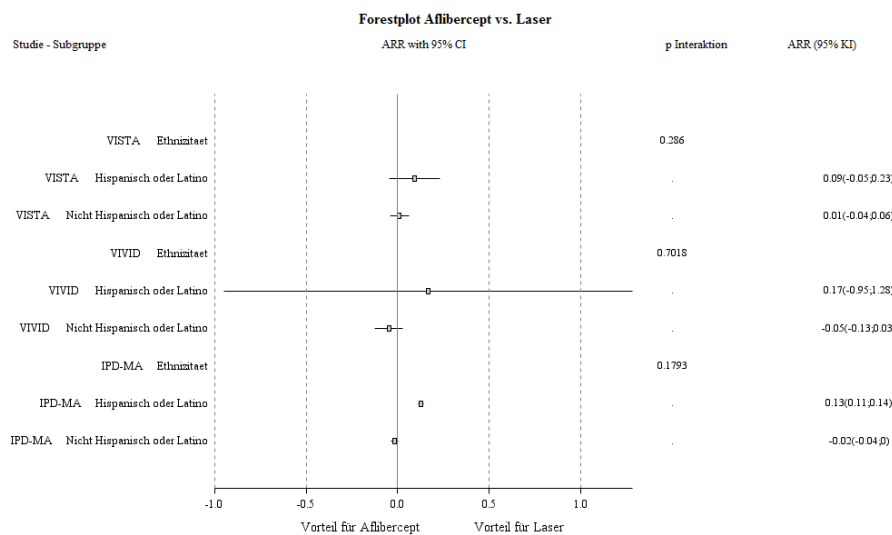
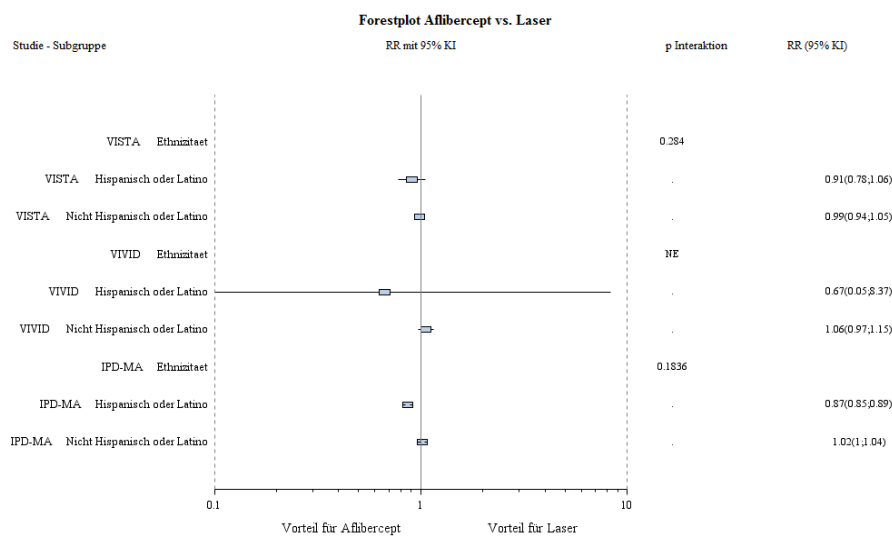
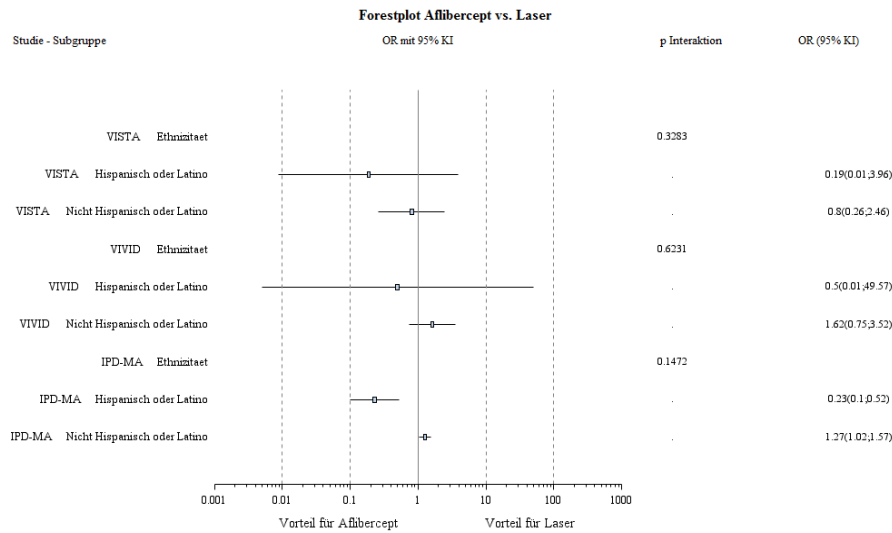


Abbildung 150: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)



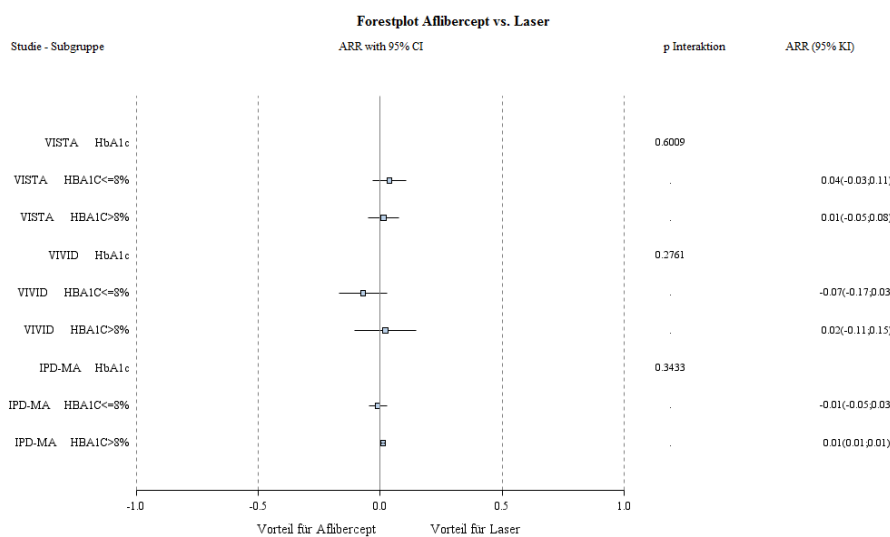
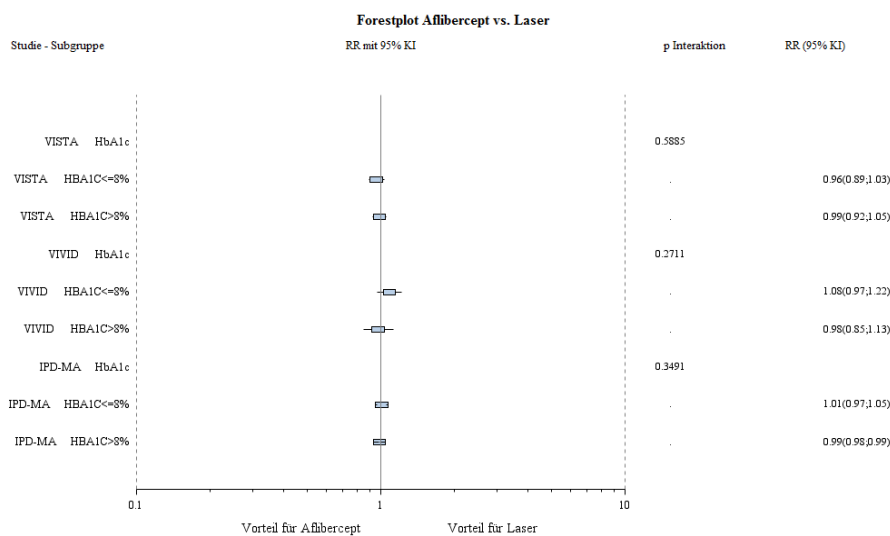
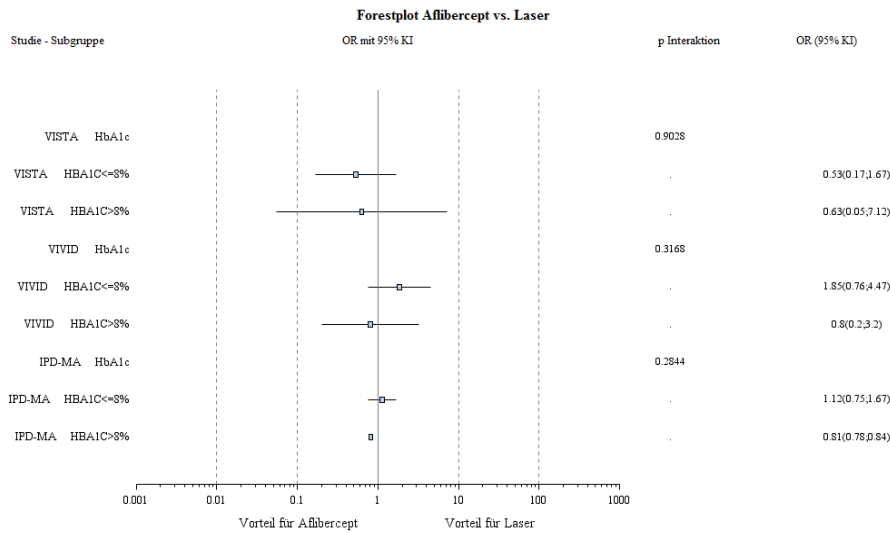


Abbildung 151: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

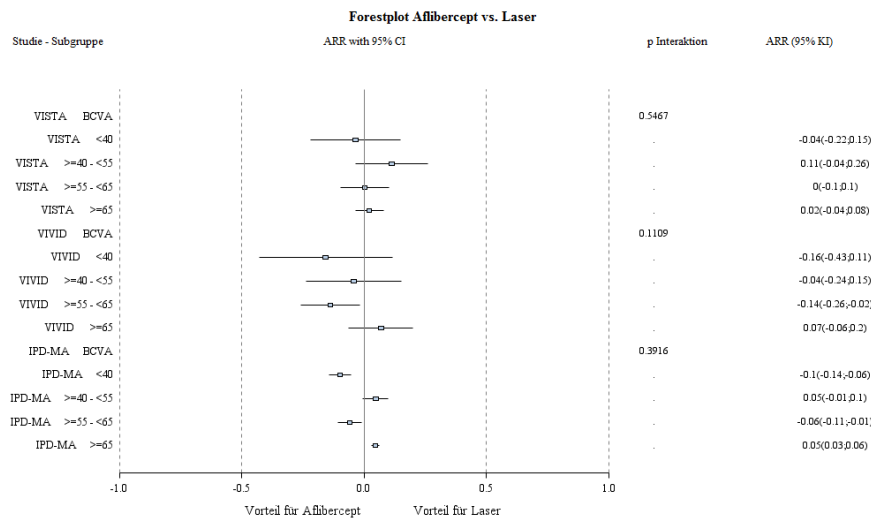
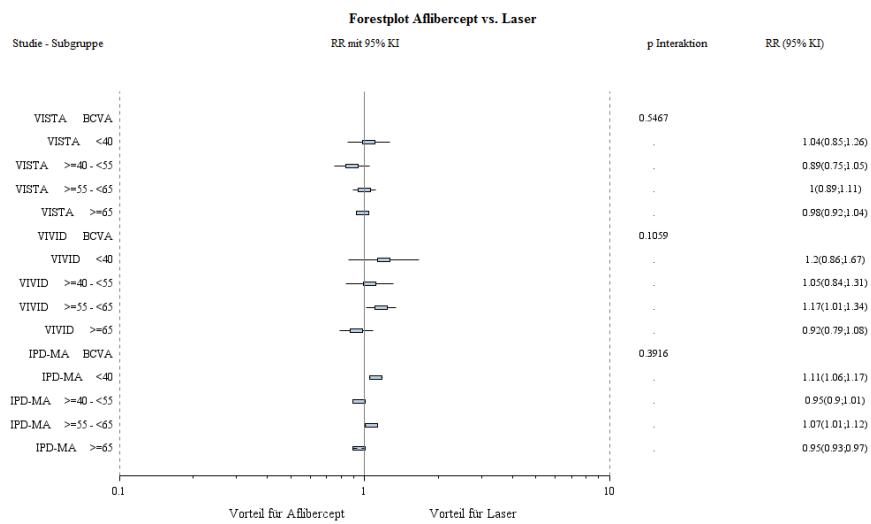
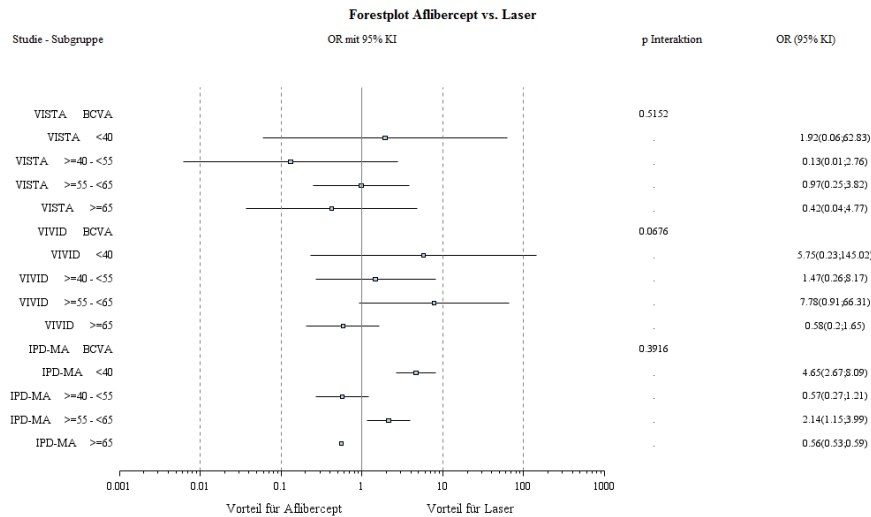


Abbildung 152: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

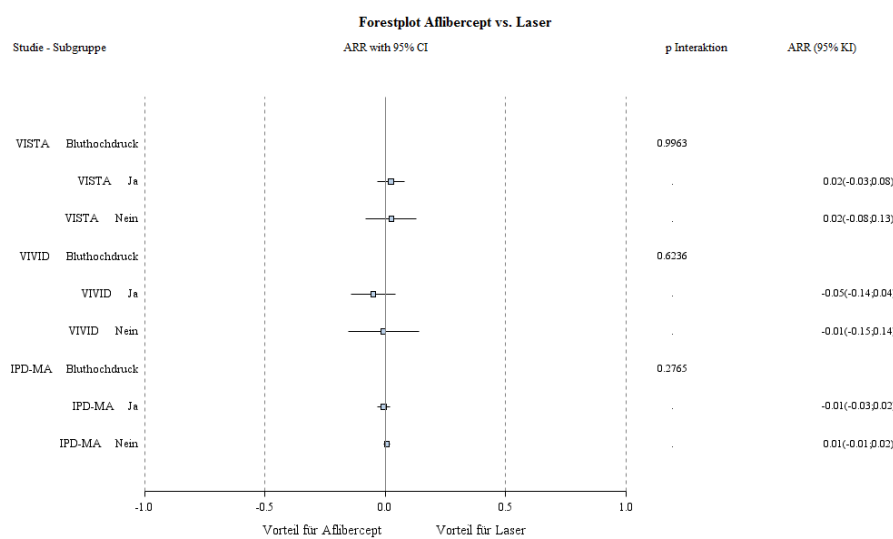
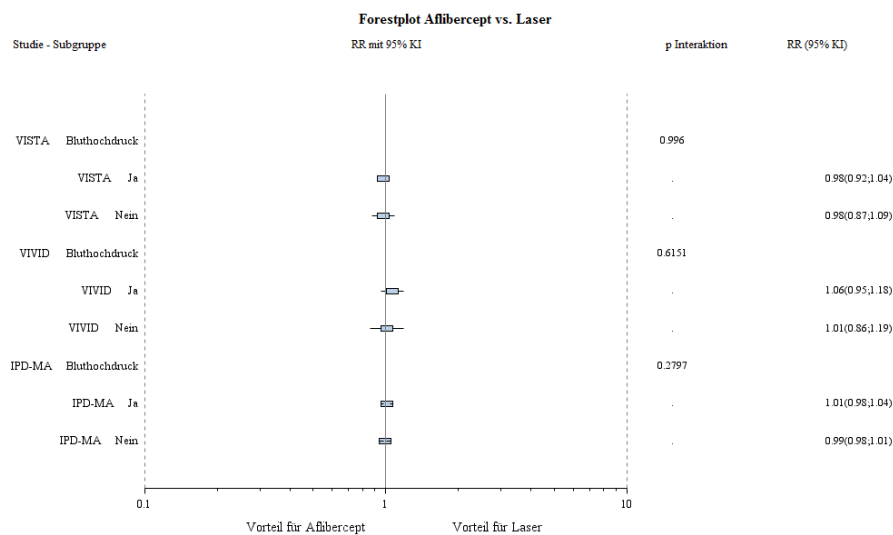
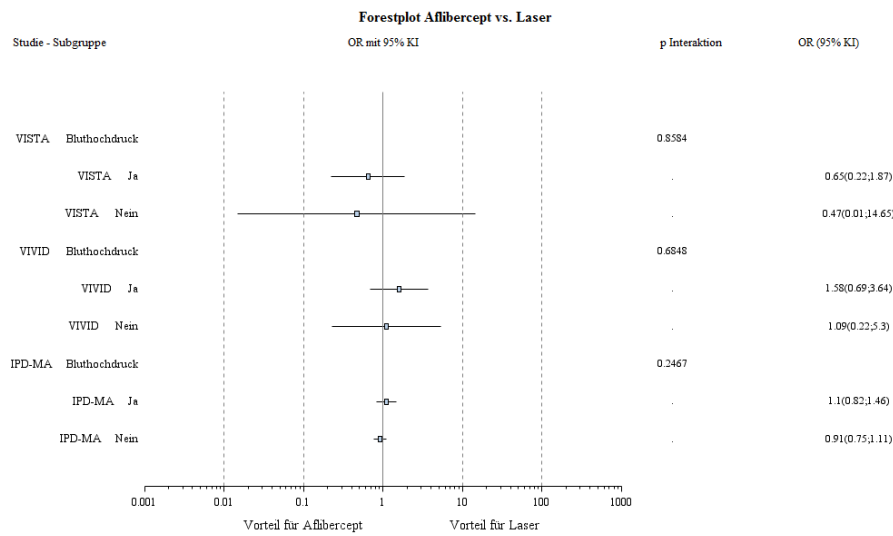


Abbildung 153: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

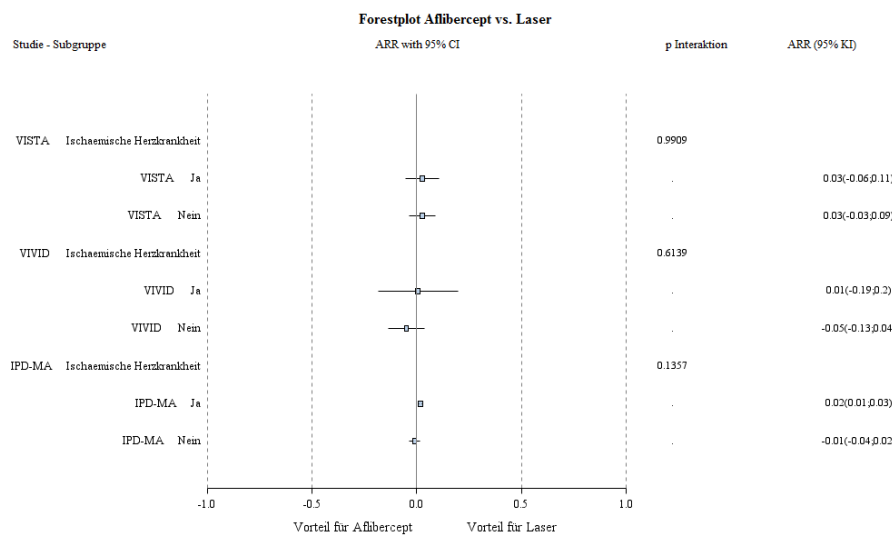
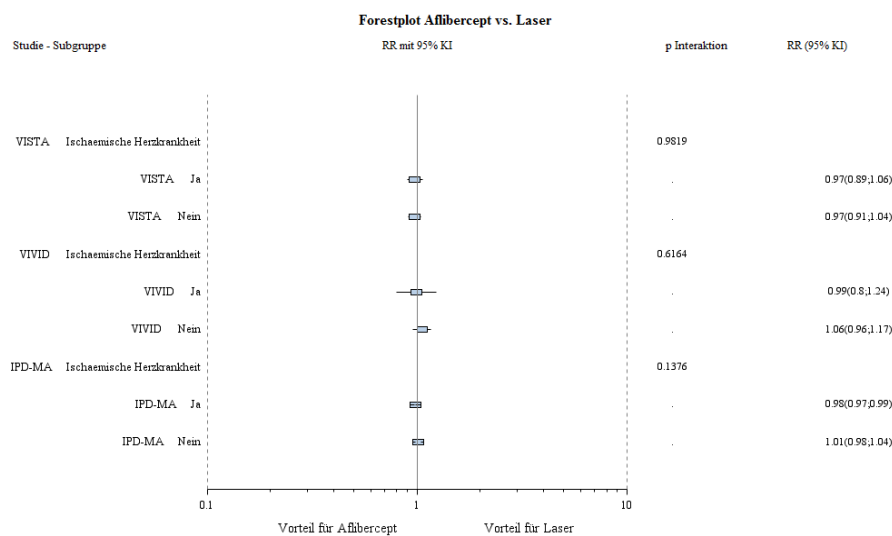
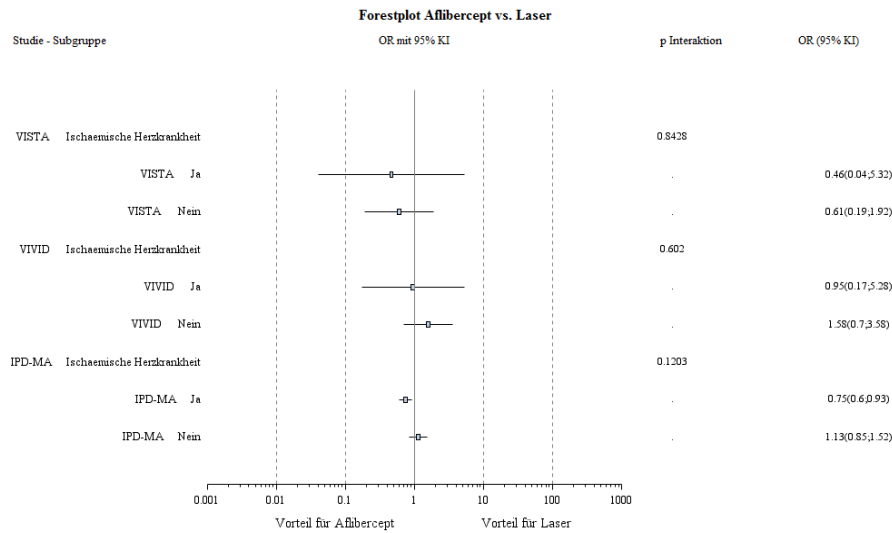


Abbildung 154: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach ischämischer Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

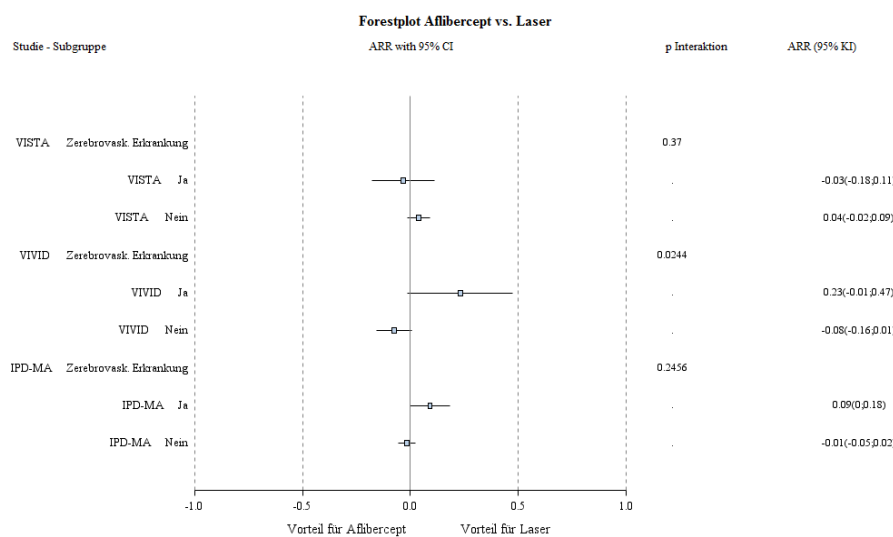
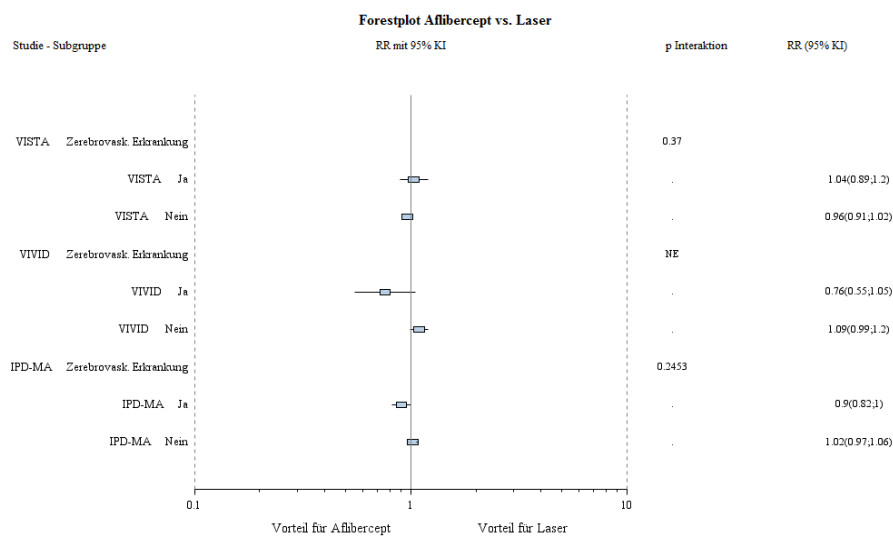
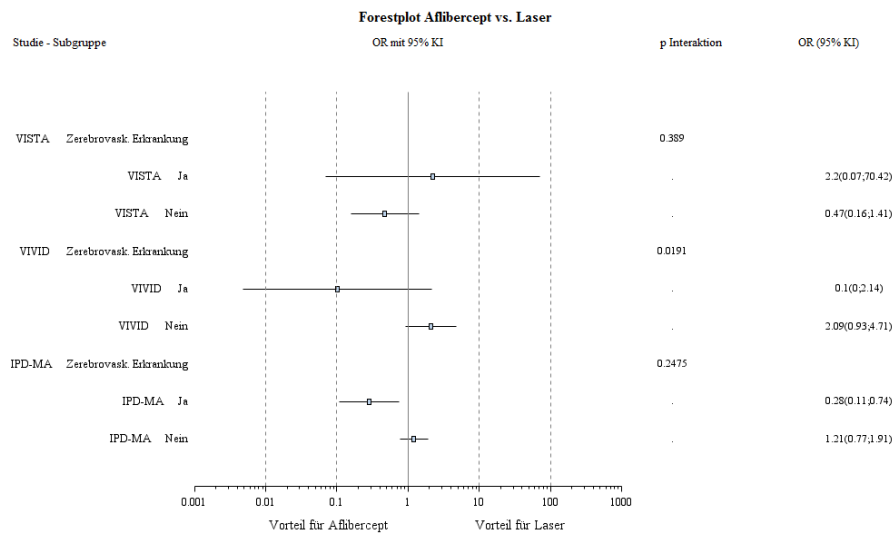


Abbildung 155: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

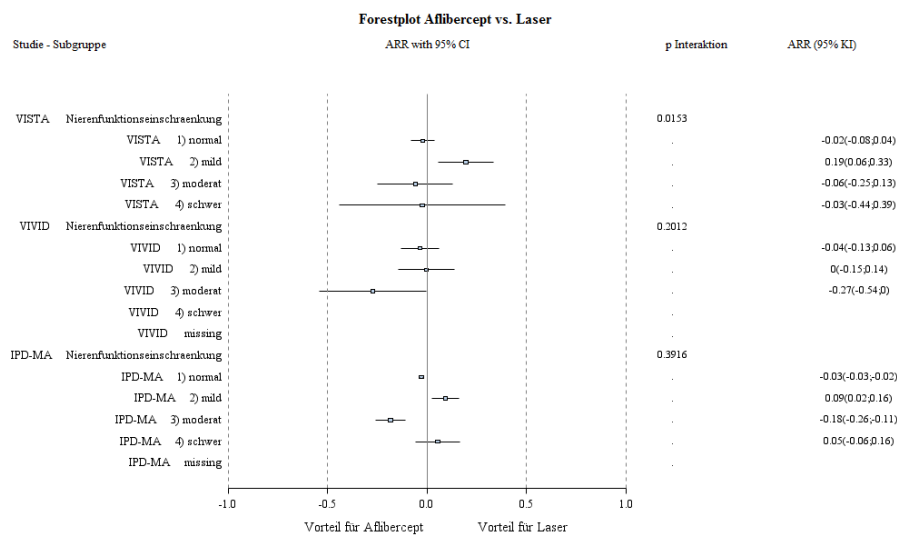
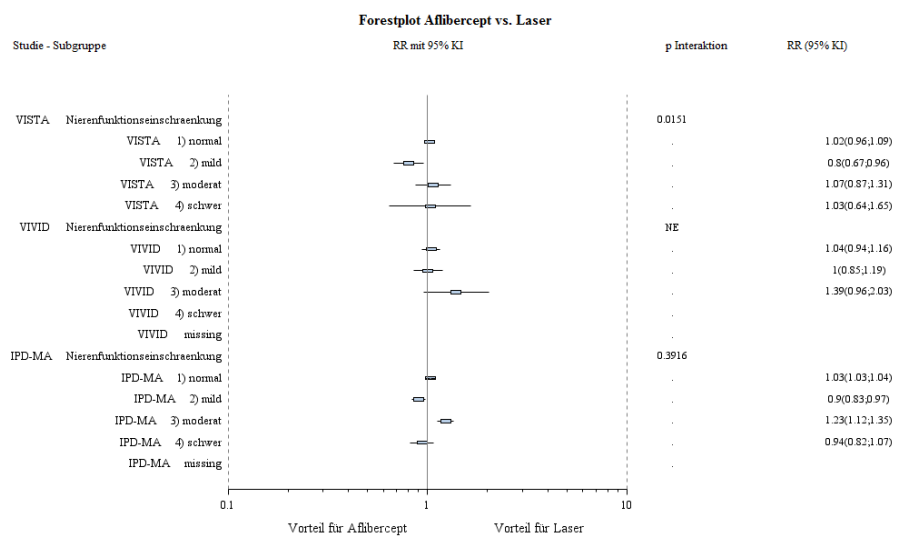
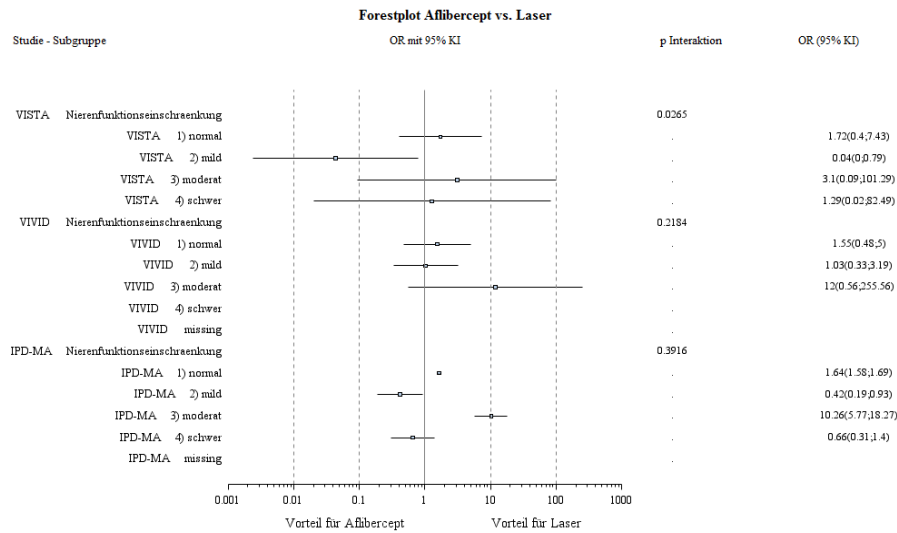


Abbildung 156: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

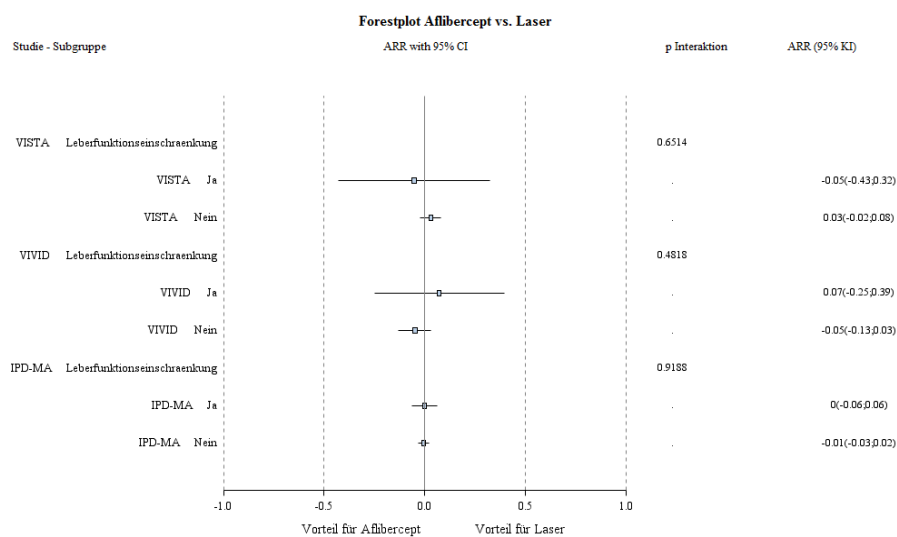
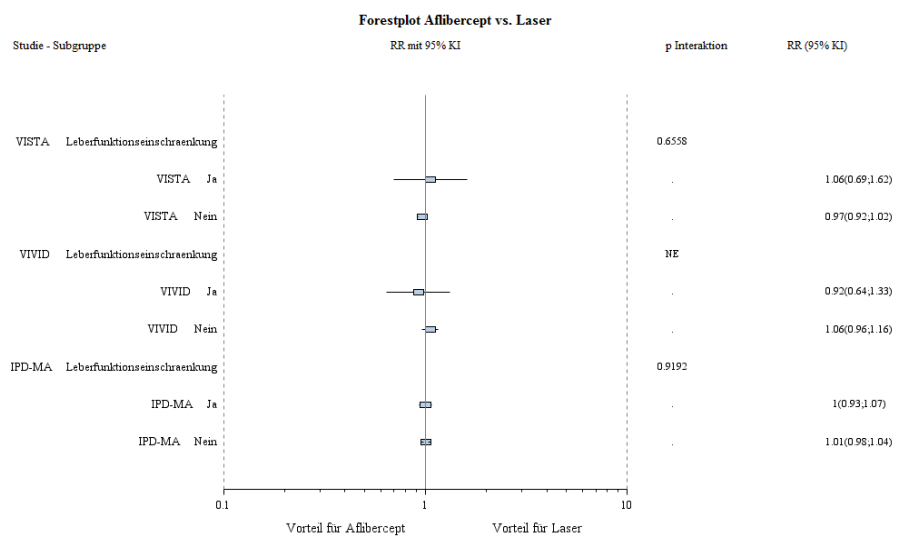
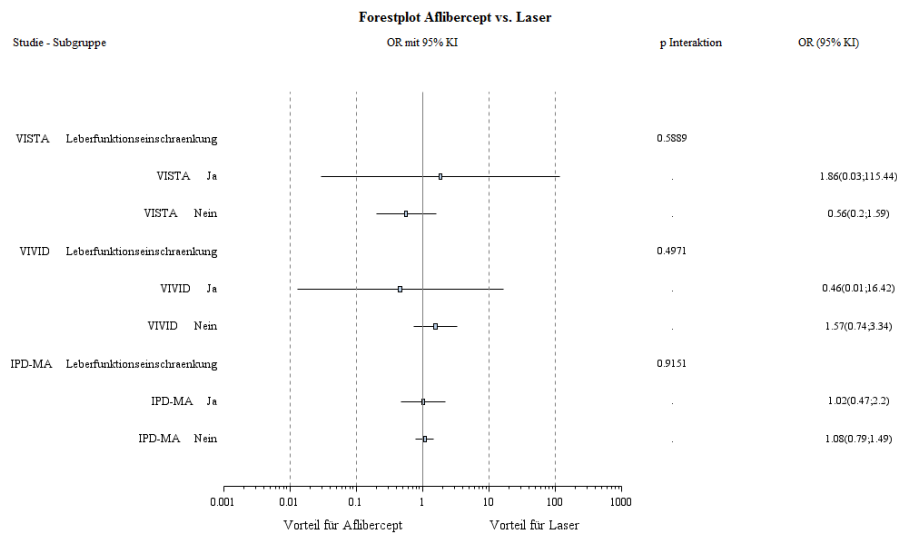


Abbildung 157: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

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

Tabelle 4-92: Subgruppenanalyse „Okulare UE“ - IPD Meta-Analyse der RCT VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>Okulare UE stratifiziert nach Geschlecht</b>								
Männlich	167	91 (54,5)	164	106 (64,6)	0,66 [0,47; 0,91]	0,84 [0,75; 0,95]	0,10 [0,02; 0,18]	0,2718 0,2460
Weiblich	120	76 (63,3)	123	79 (64,2)	0,96 [0,83; 1,12]	0,99 [0,93; 1,04]	0,01 [-0,03; 0,04]	
<b>Okulare UE, stratifiziert nach Alter</b>								
<55	39	24 (61,5)	41	28 (68,3)	0,74 [0,46; 1,21]	0,90 [0,75; 1,08]	0,07 [-0,05; 0,18]	0,2636 0,2636 0,2636
≥55 bis <65	106	59 (55,7)	123	84 (68,3)	0,58 [0,47; 0,72]	0,82 [0,76; 0,87]	0,13 [0,08; 0,17]	
≥65 bis <75	115	65 (56,5)	98	59 (60,2)	0,86 [0,86; 0,86]	0,94 [0,94; 0,94]	0,04 [0,04; 0,04]	
≥75	27	19 (70,4)	25	14 (56,0)	1,87 [1,03; 3,39]	1,26 [1,00; 1,59]	-0,14 [-0,28; 0,00]	
<b>Okulare UE, stratifiziert nach Abstammung</b>								
Weiß	232	135 (58,2)	238	161 (67,6)	0,67 [0,61; 0,73]	0,86 [0,83; 0,89]	0,09 [0,07; 0,12]	0,2609 0,2630 0,2615
Schwarz oder Afroamerikanisch	20	12 (60,0)	17	10 (58,8)	1,06 [1,05; 1,07]	1,02 [1,02; 1,03]	-0,01 [-0,02; -0,01]	
Asiatisch	30	15 (50,0)	28	11 (39,3)	1,55 [1,30; 1,83]	1,27 [1,15; 1,41]	-0,11 [-0,15; -0,07]	
<b>Okulare UE, stratifiziert nach Ethnizität</b>								
Nicht Hispanisch oder Latino	258	152 (58,9)	262	164 (62,6)	0,86 [0,80; 0,92]	0,94 [0,92; 0,97]	0,04 [0,02; 0,05]	0,1324 0,1263 0,1300
Hispanisch oder Latino	29	15 (51,7)	22	19 (86,4)	0,19 [0,17; 0,21]	0,61 [0,58; 0,63]	0,34 [0,32; 0,35]	



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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>Okulare UE, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>								
≤8%	186	111 (59,7)	197	120 (60,9)	0,95 [0,79; 1,14]	0,98 [0,91; 1,05]	0,01 [-0,03; 0,06]	0,1111 0,1140 0,1121
>8%	101	56 (55,5)	88	63 (71,6)	0,49 [0,49; 0,5]	0,77 [0,76; 0,79]	0,16 [0,15; 0,17]	
<b>Okulare UE, stratifiziert nach BCVA</b>								
<40 (20/160)	24	16 (66,7)	23	14 (60,9)	1,29 [1,01; 1,63]	1,10 [1,01; 1,18]	-0,06 [-0,11; -0,01]	0,2636 0,2636 0,2636
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	51	32 (62,8)	46	26 (56,5)	1,30 [1,26; 1,33]	1,11 [1,10; 1,12]	-0,06 [-0,07; -0,06]	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	103	67 (65,1)	94	65 (69,2)	0,83 [0,78; 0,88]	0,94 [0,92; 0,96]	0,04 [0,03; 0,05]	
≥65 (≥20/50)	109	52 (47,7)	124	80 (64,5)	0,50 [0,37; 0,67]	0,74 [0,65; 0,84]	0,17 [0,10; 0,24]	
<b>Okulare UE, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>								
Ja	235	134 (57,0)	227	143 (63,0)	0,78 [0,73; 0,83]	0,91 [0,88; 0,93]	0,06 [0,04; 0,08]	0,7171 0,9638 0,8259
Nein	52	33 (63,5)	60	42 (70,0)	0,74 [0,54; 1,02]	0,91 [0,83; 1,00]	0,07 [0,00; 0,13]	
<b>Okulare UE, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>								
Ja	63	38 (60,3)	66	42 (63,6)	0,87 [0,82; 0,92]	0,95 [0,93; 0,97]	0,03 [0,02; 0,05]	0,3097 0,2871 0,3012
Nein	224	129 (57,6)	221	143 (64,7)	0,74 [0,63; 0,87]	0,89 [0,84; 0,95]	0,07 [0,03; 0,11]	
<b>Okulare UE, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>								
Ja	32	18 (56,3)	30	20 (66,7)	0,64 [0,42; 0,98]	0,84 [0,73; 0,98]	0,10 [0,01; 0,20]	0,5337 0,5192 0,5284
Nein	255	149 (58,4)	257	165 (64,2)	0,78 [0,66; 0,93]	0,91 [0,85; 0,97]	0,06 [0,02; 0,10]	

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>Okulare UE, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	162	102 (63,0)	166	116 (69,9)	0,73 [0,58; 0,93]	0,90 [0,83; 0,98]	0,07 [0,02; 0,12]	0,3916 0,3916 0,3916
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	82	35 (42,7)	92	56 (60,9)	0,48 [0,34; 0,68]	0,70 [0,58; 0,85]	0,18 [0,10; 0,27]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	30	22 (73,3)	24	10 (41,7)	3,85 [2,49; 5,96]	1,76 [1,62; 1,92]	-0,32 [-0,40; -0,24]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	7	5 (71,4)	4	2 (50,0)	3,80 [1,78; 8,11]	1,58 [1,35; 1,85]	-0,29 [-0,42; -0,17]	
Fehlend	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Okulare UE, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
Ja	14	8 (57,1)	11	9 (81,8)	0,34 [0,23; 0,50]	0,72 [0,66; 0,78]	0,22 [0,16; 0,29]	0,1223 0,1213 0,1218
Nein	273	159 (58,2)	276	176 (63,8)	0,79 [0,71; 0,88]	0,91 [0,88; 0,95]	0,06 [0,03; 0,08]	
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								

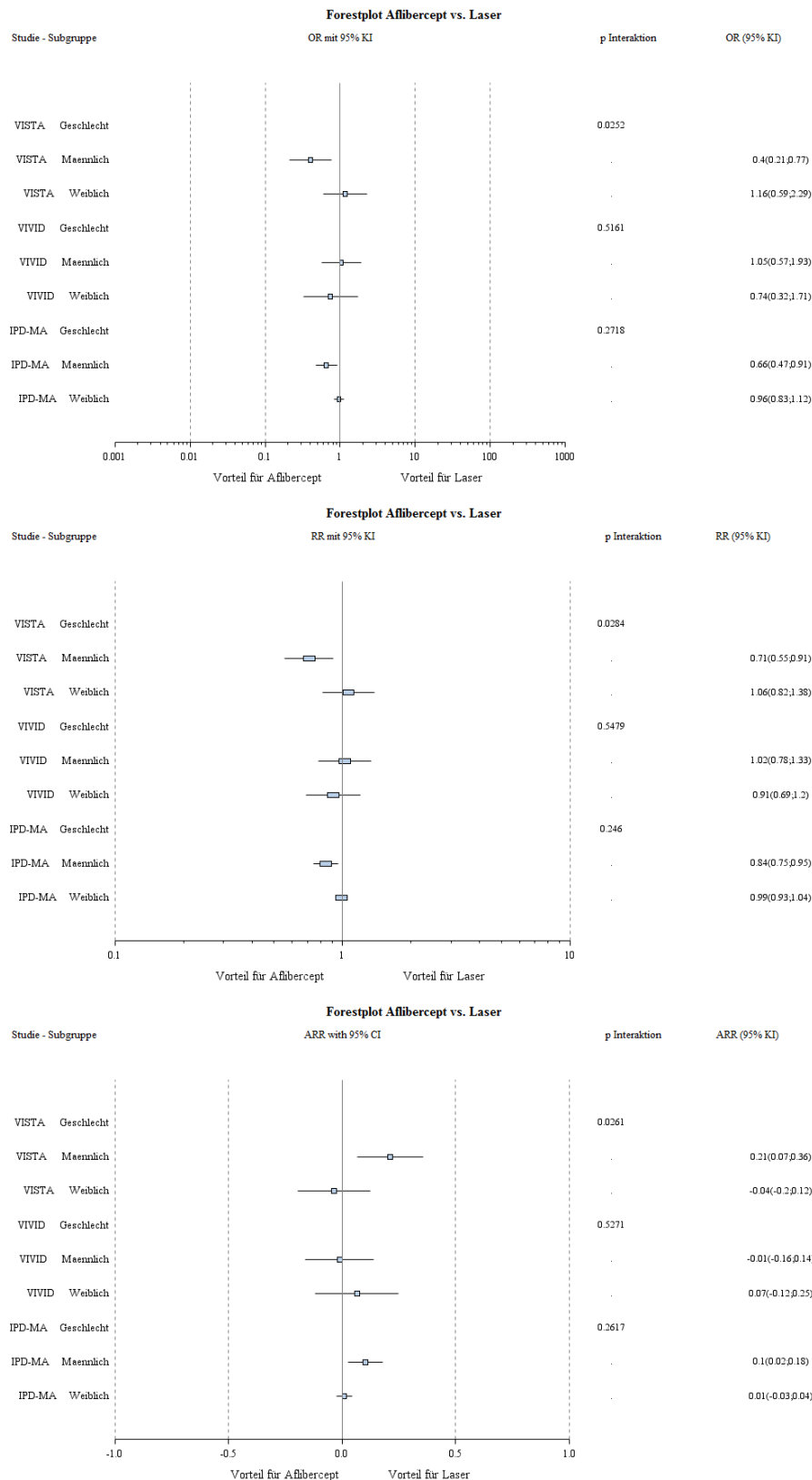


Abbildung 158: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

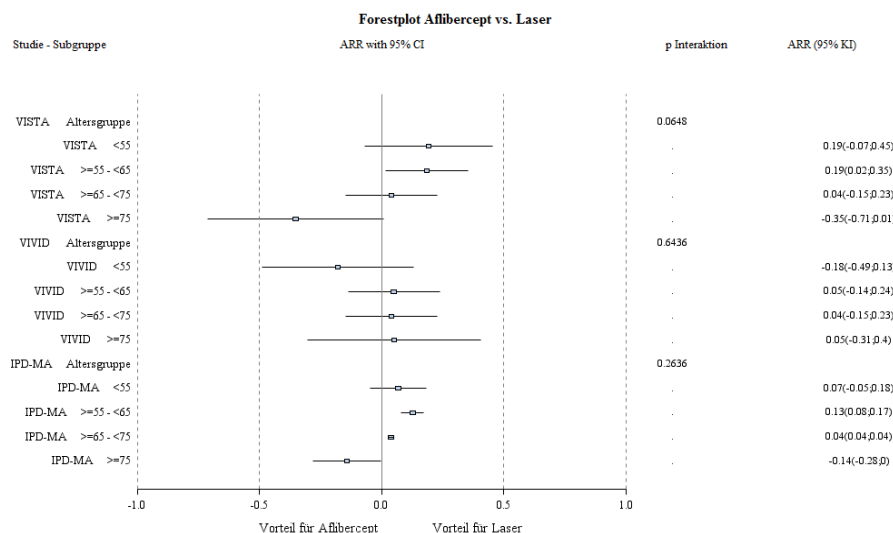
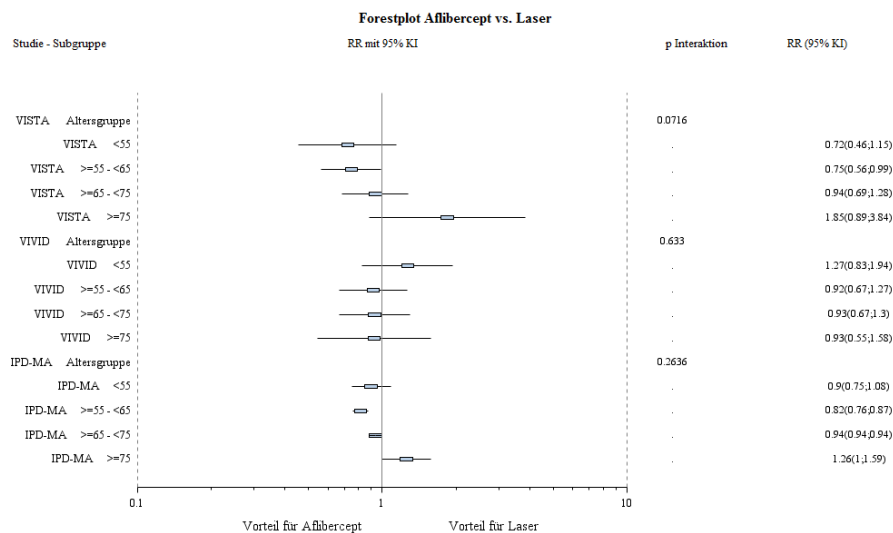
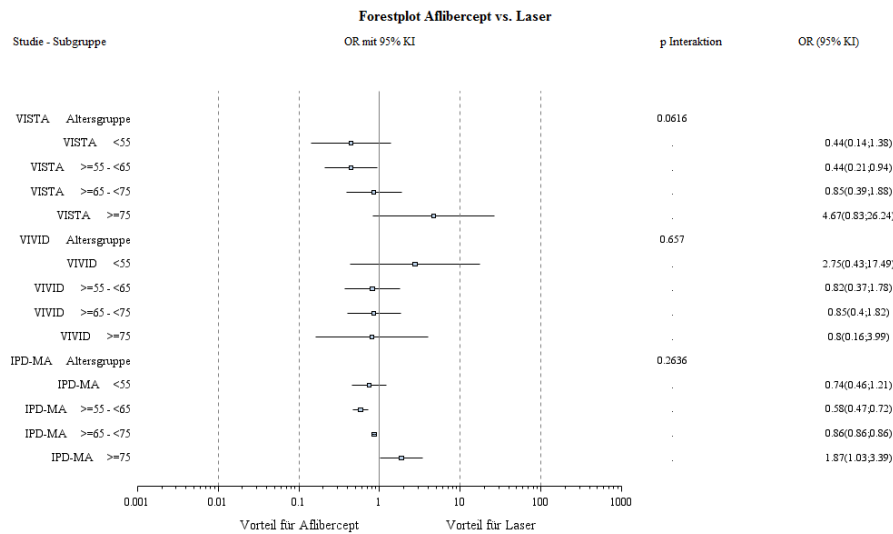


Abbildung 159: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

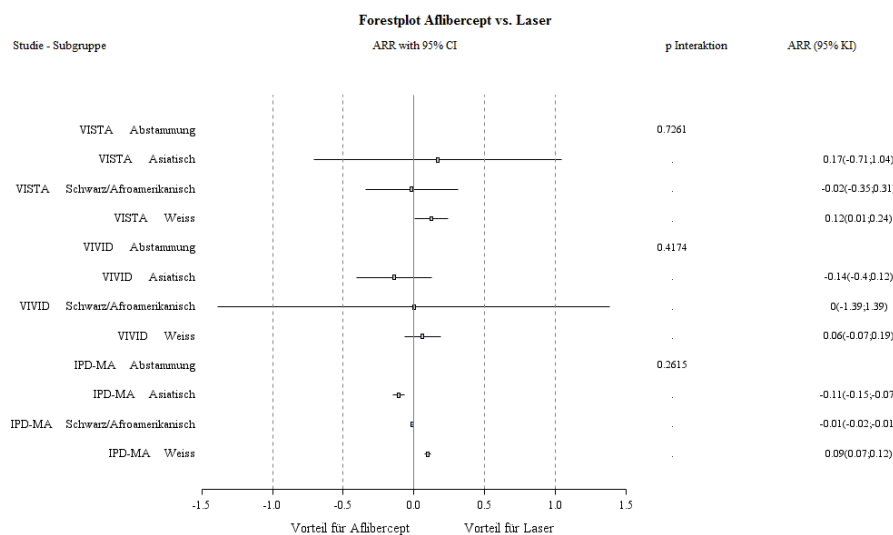
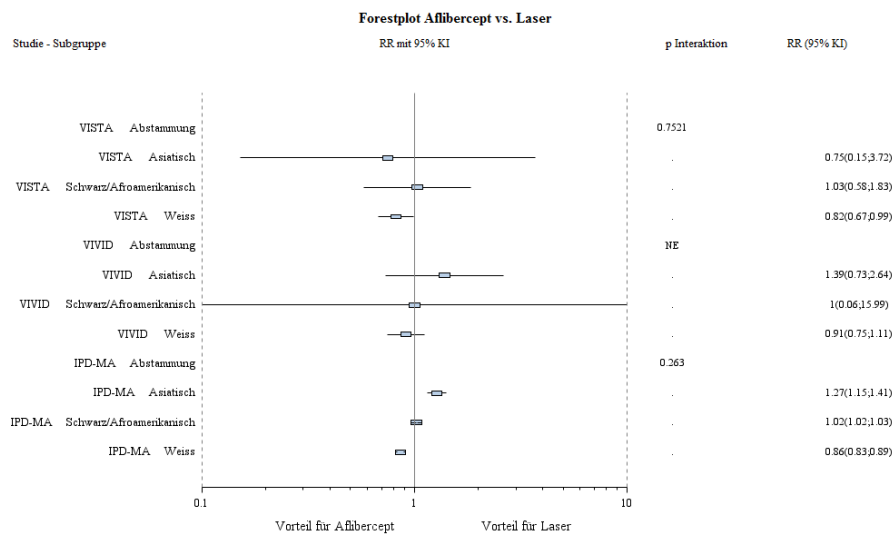
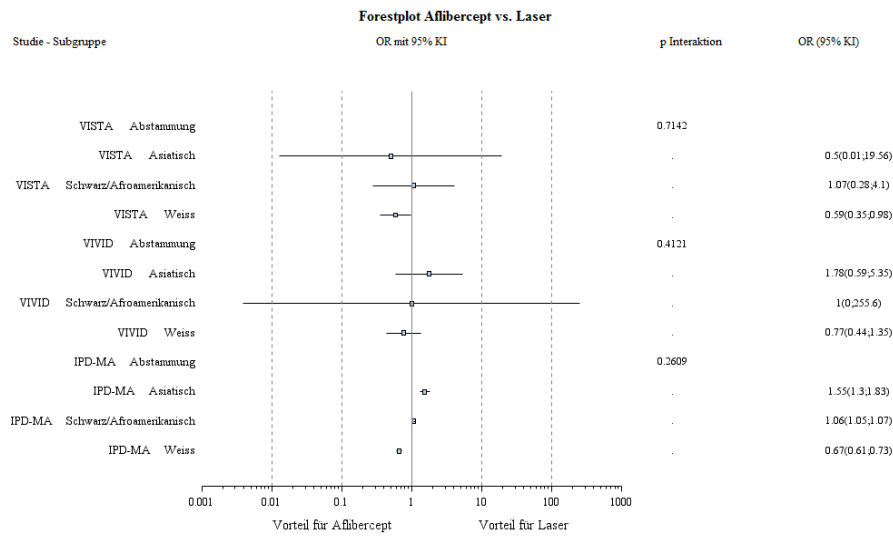


Abbildung 160: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

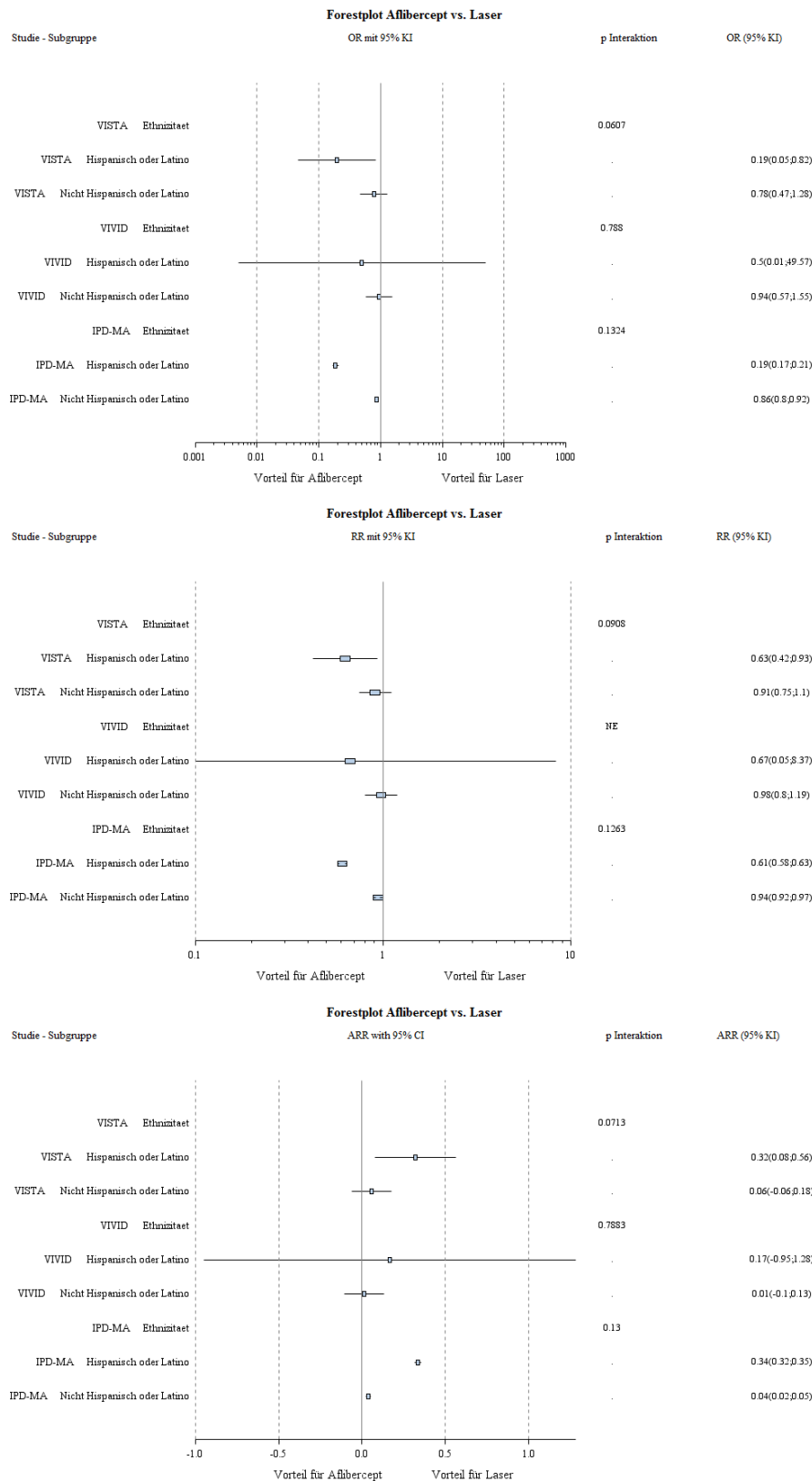


Abbildung 161: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

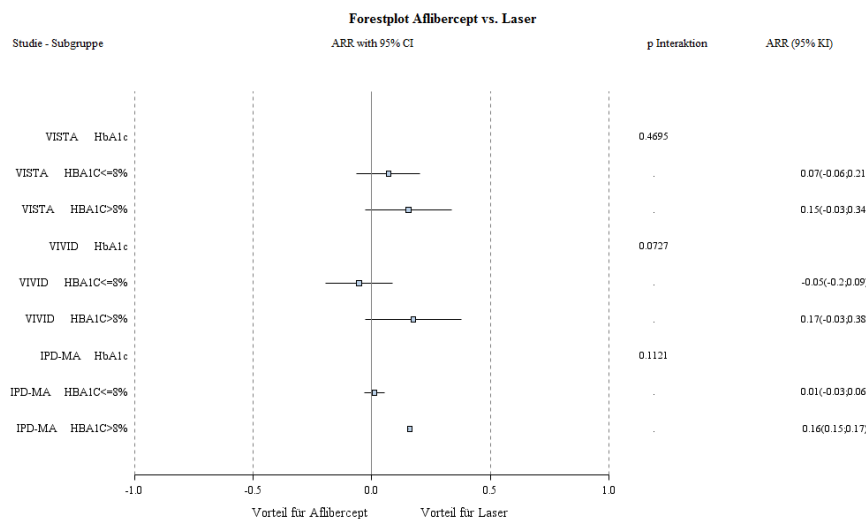
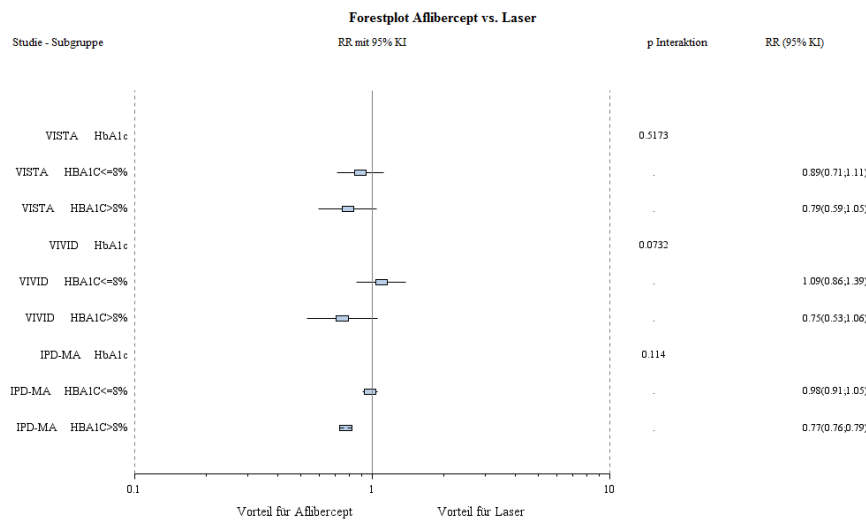
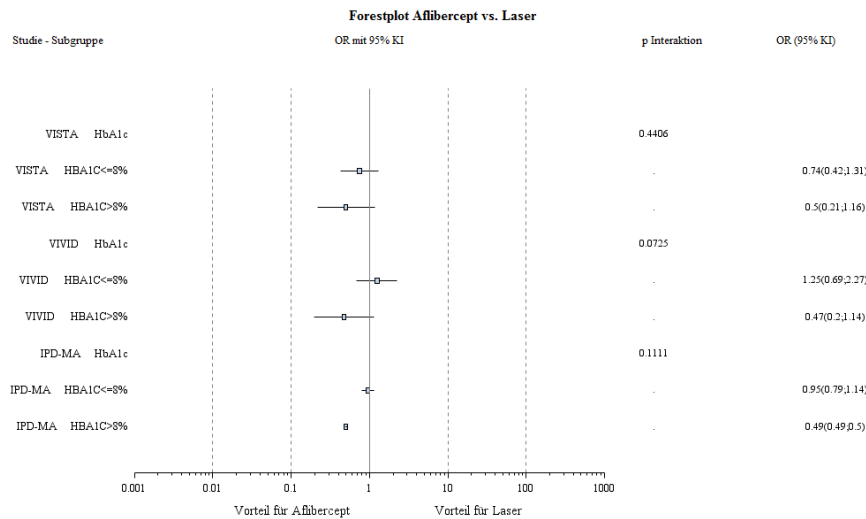


Abbildung 162: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

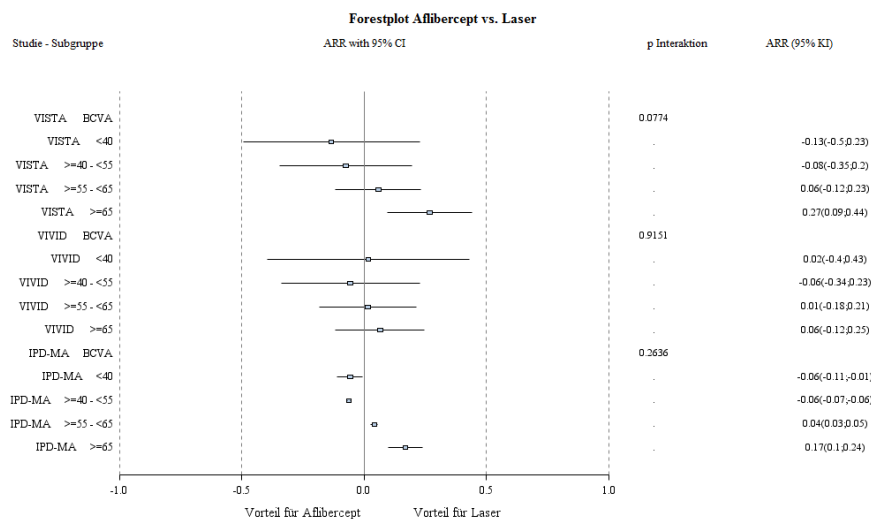
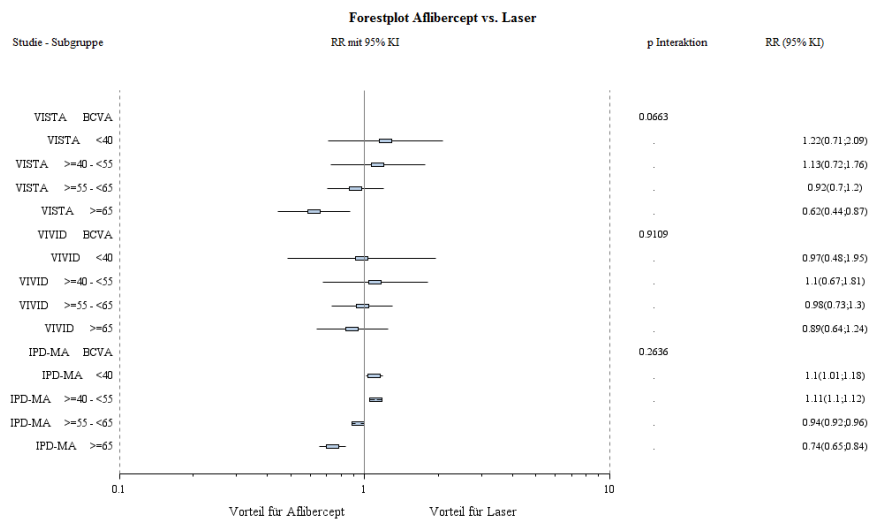
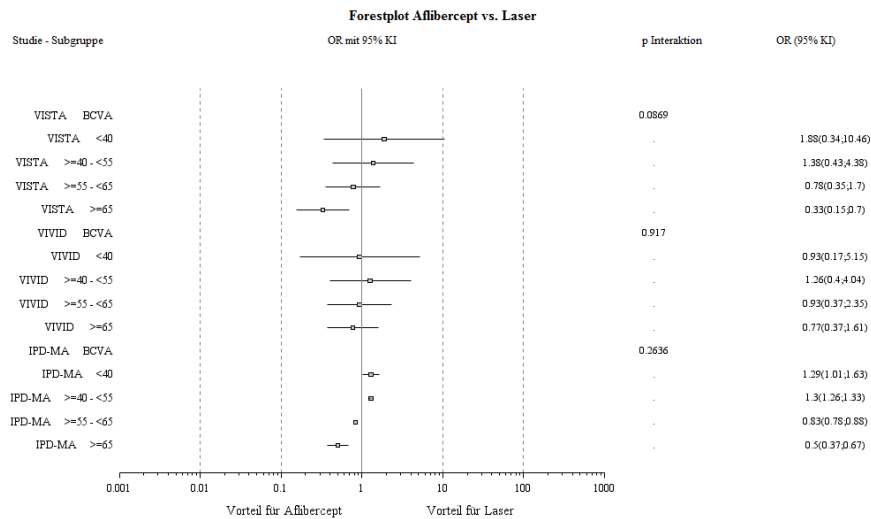


Abbildung 163: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)



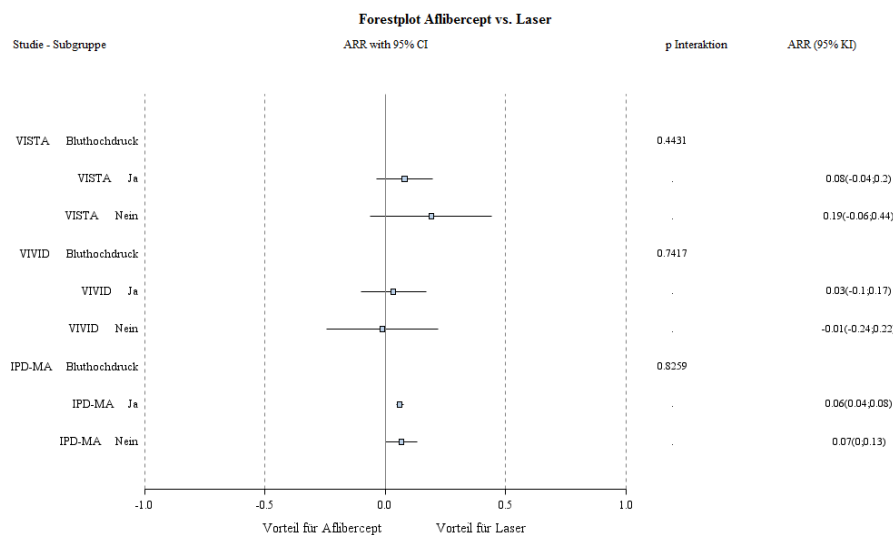
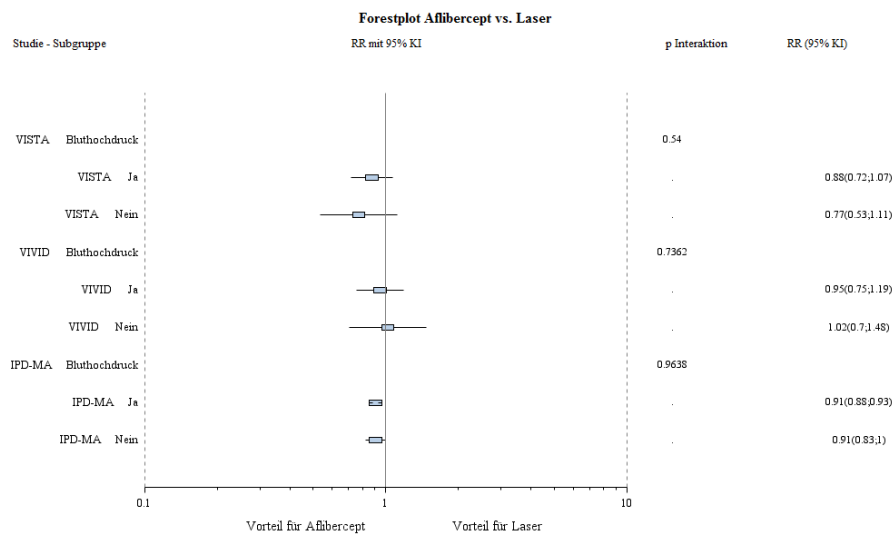
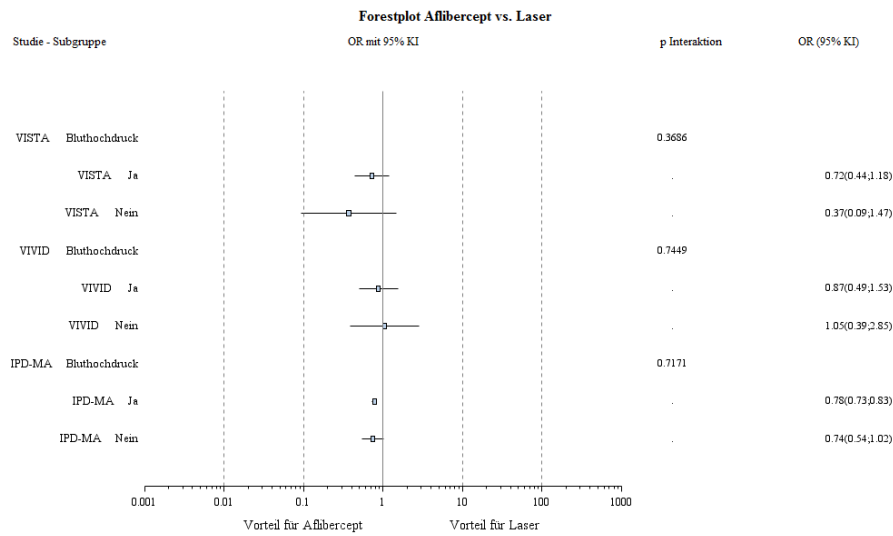


Abbildung 164: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

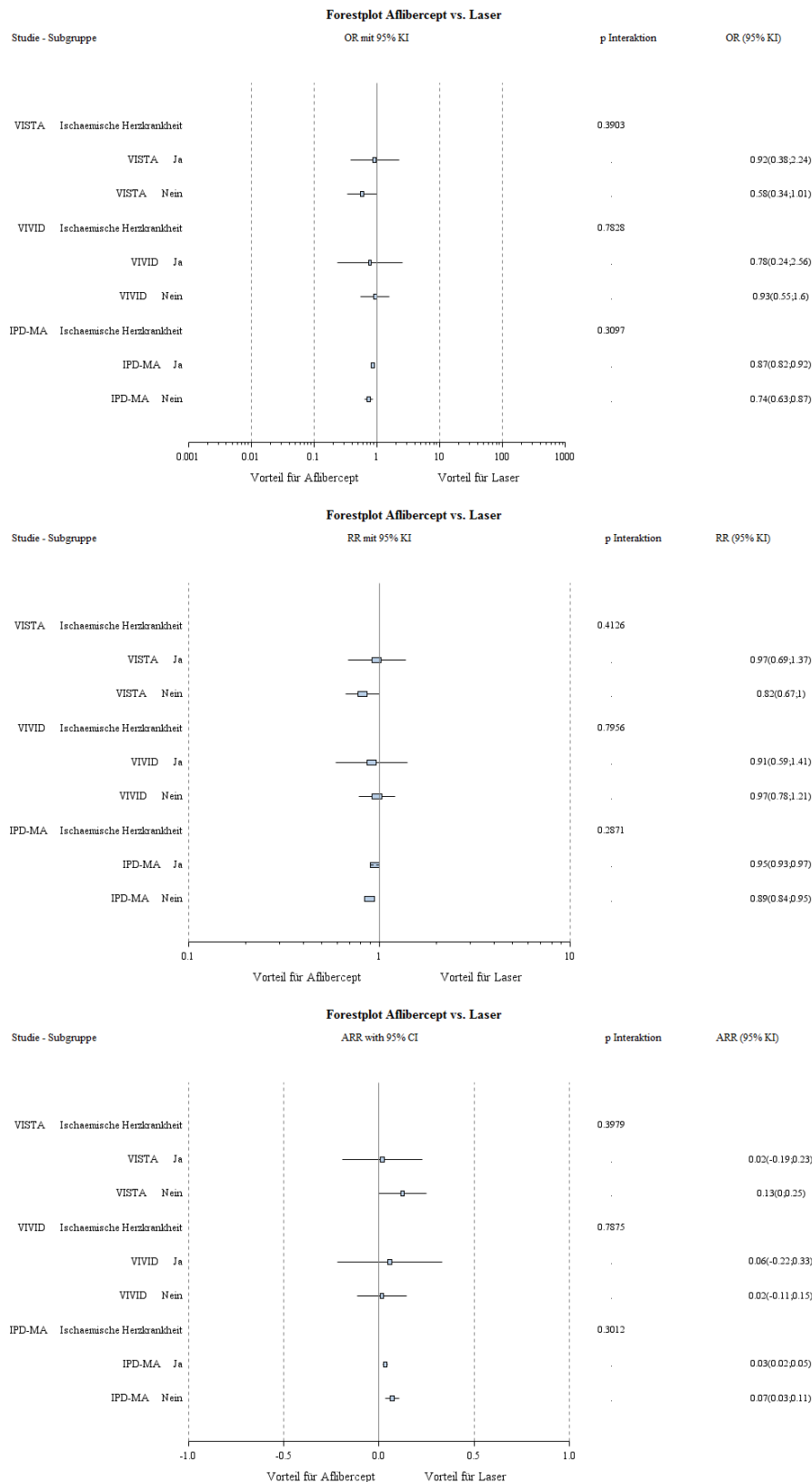


Abbildung 165: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

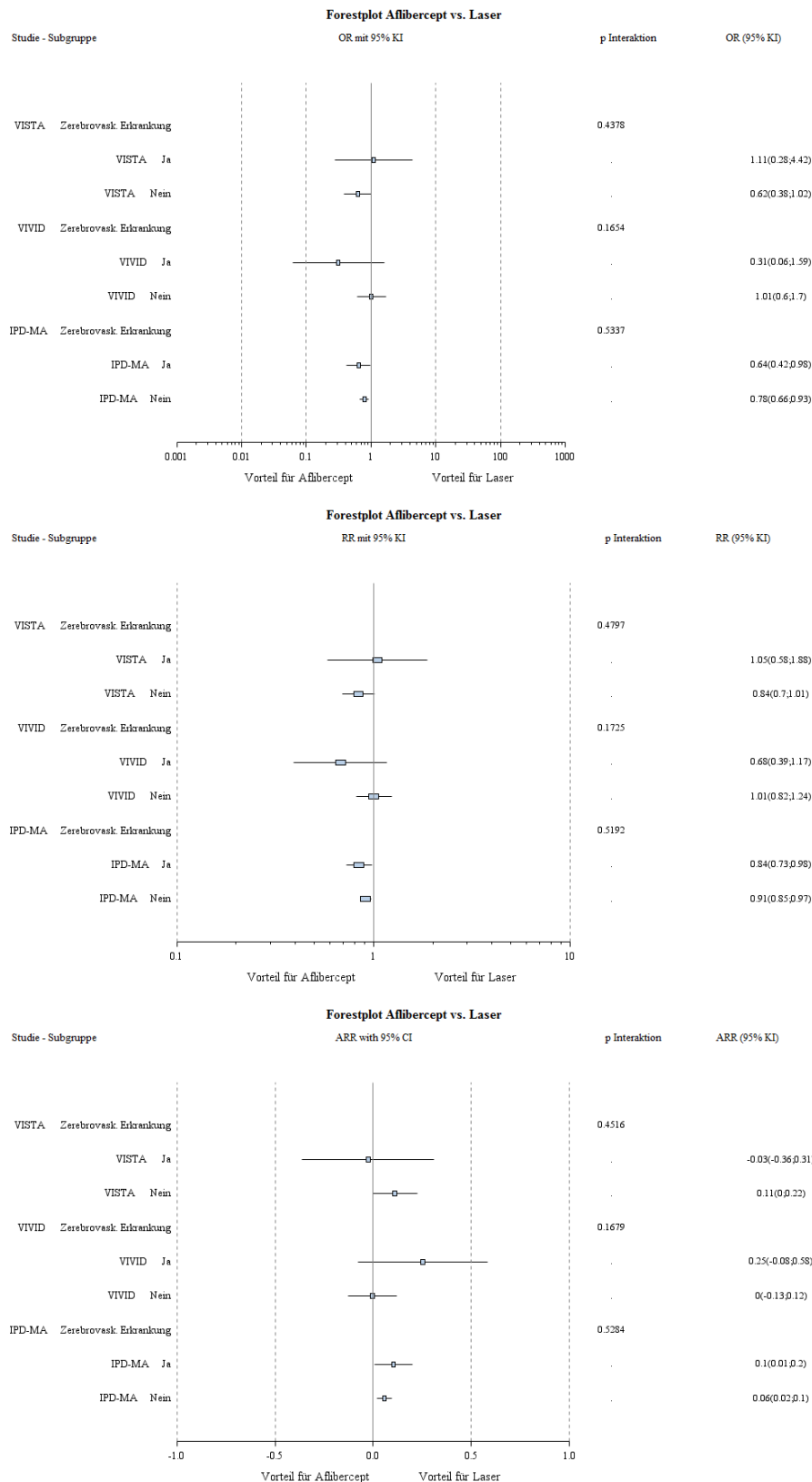


Abbildung 166: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese- RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

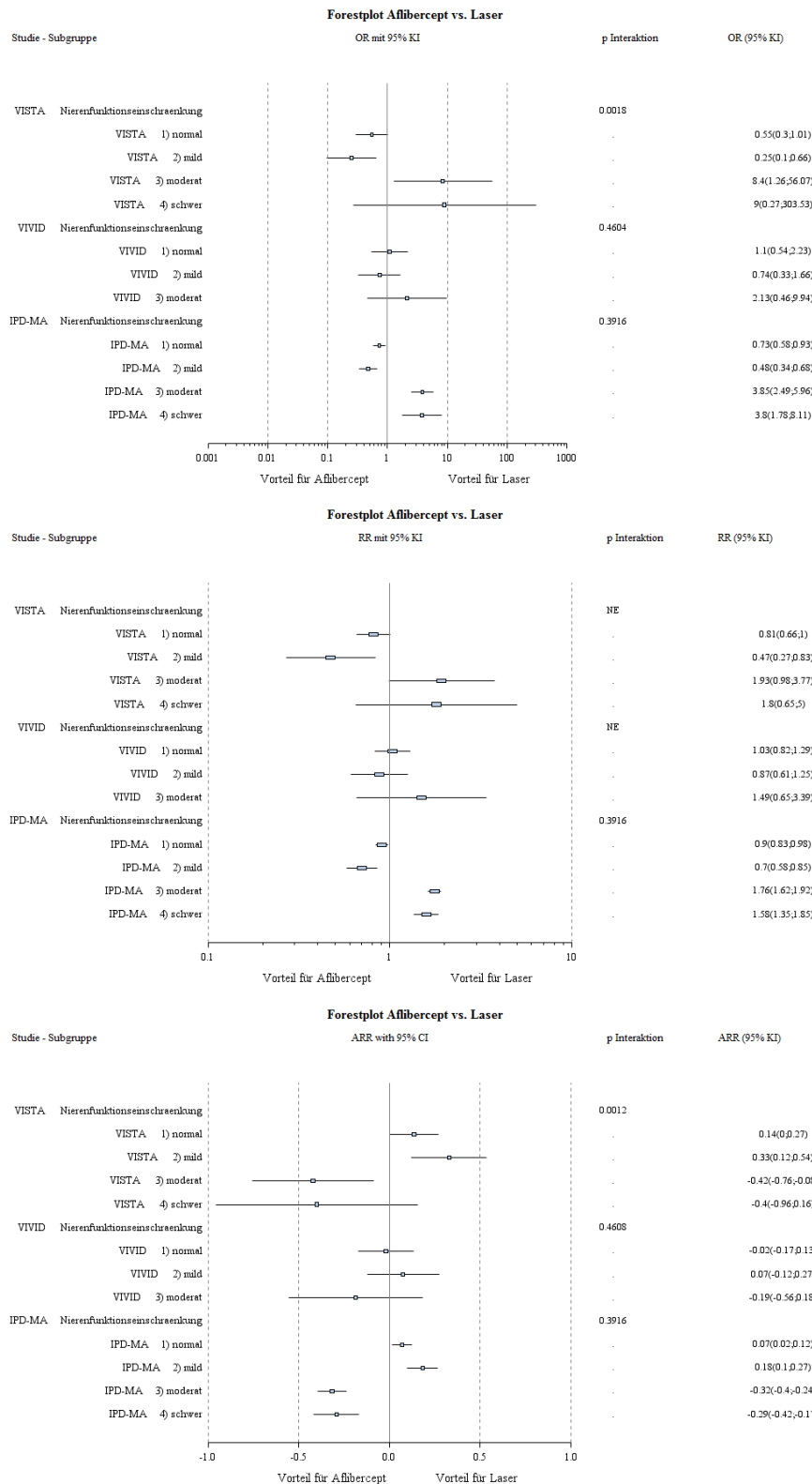


Abbildung 167: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

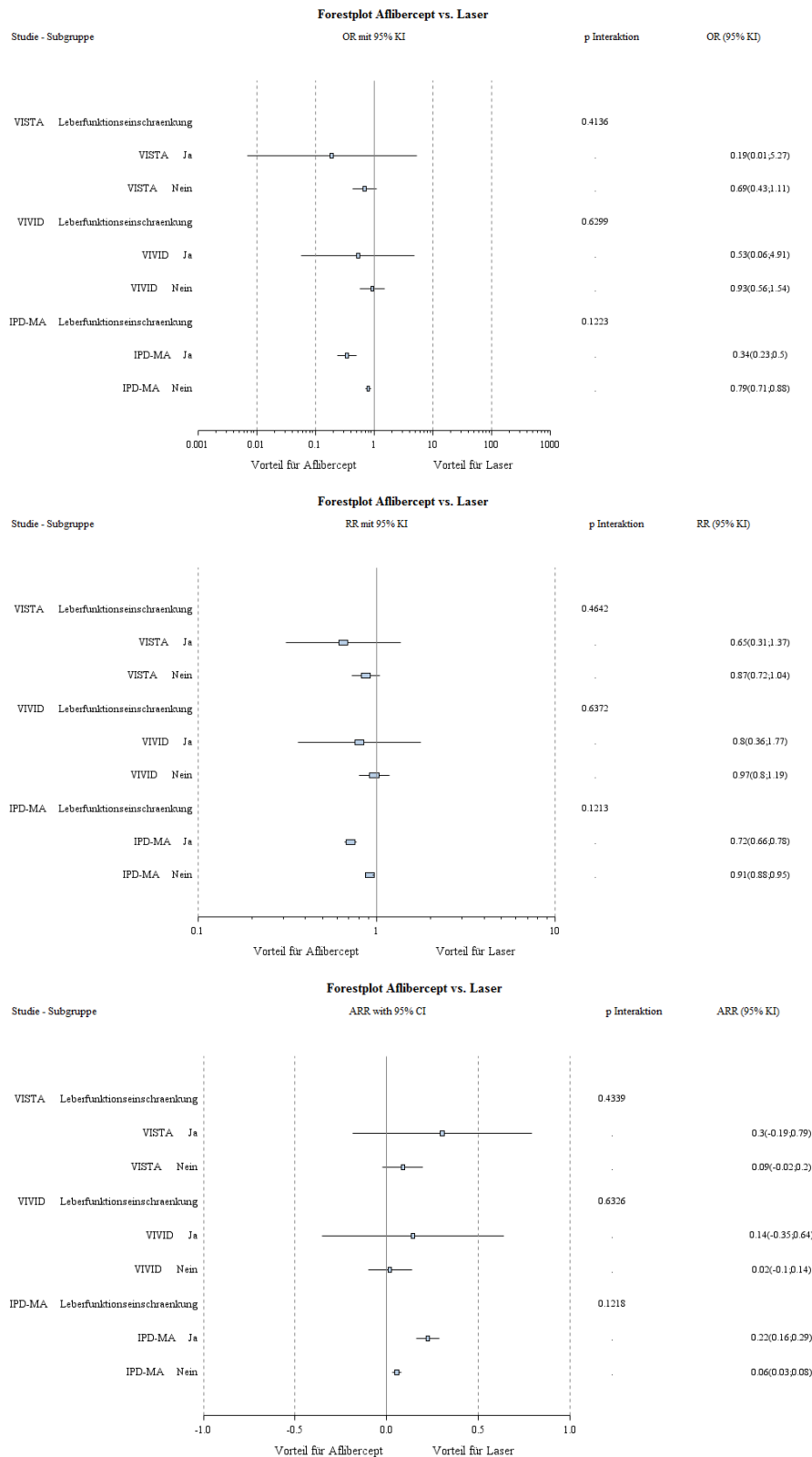


Abbildung 168: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

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

Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse „Nicht-okulare UE“ - IPD Meta-Analyse der RCT VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>Nicht-okulare UE stratifiziert nach Geschlecht</b>								
Männlich	167	123 (73,7)	164	121 (73,8)	0,99 [0,75; 1,32]	1,00 [0,93; 1,08]	0,00 [-0,05; 0,06]	0,1750 0,1602 0,1658
Weiblich	120	94 (78,3)	123	92 (74,8)	1,22 [0,79; 1,87]	1,05 [0,93; 1,17]	-0,04 [-0,12; 0,05]	
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach Alter</b>								
<55	39	29 (74,4)	41	34 (82,9)	0,60 [0,38; 0,94]	0,90 [0,84; 0,96]	0,09 [0,03; 0,14]	0,2636 0,2636 0,2636
≥55 bis <65	106	76 (71,7)	123	86 (69,9)	1,09 [0,71; 1,67]	1,03 [0,90; 1,17]	-0,02 [-0,11; 0,07]	
≥65 bis <75	115	91 (79,1)	98	72 (73,5)	1,37 [1,24; 1,52]	1,08 [1,04; 1,12]	-0,06 [-0,08; -0,03]	
≥75	27	21 (77,8)	25	21 (84,0)	0,67 [0,33; 1,36]	0,93 [0,81; 1,06]	0,06 [-0,05; 0,17]	
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach Abstammung</b>								
Weiß	232	173 (74,6)	238	180 (75,6)	0,94 [0,69; 1,29]	0,99 [0,91; 1,06]	0,01 [-0,05; 0,07]	0,2312 0,2545 0,2521
Schwarz oder Afroamerikanisch	20	17 (85,0)	17	15 (88,2)	0,79 [0,73; 0,85]	0,97 [0,96; 0,97]	0,03 [0,02; 0,04]	
Asiatisch	30	23 (76,7)	28	15 (53,6)	2,85 [2,29; 3,53]	1,43 [1,34; 1,53]	-0,23 [-0,28; -0,19]	
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach Ethnizität</b>								
Nicht Hispanisch oder Latino	258	196 (76,0)	262	192 (73,3)	1,15 [0,83; 1,60]	1,04 [0,95; 1,13]	-0,03 [-0,09; 0,04]	0,1334 0,1227 0,1250
Hispanisch oder Latino	29	21 (72,4)	22	20 (90,9)	0,24 [0,21; 0,28]	0,82 [0,79; 0,86]	0,17 [0,14; 0,19]	

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>								
≤8%	186	135 (72,6)	197	147 (74,6)	0,90 [0,69; 1,18]	0,97 [0,91; 1,04]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,1315 0,1204 0,1241
>8%	101	82 (81,2)	88	65 (73,9)	1,53 [0,93; 2,51]	1,10 [0,97; 1,25]	-0,07 [-0,17; 0,02]	
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach BCVA</b>								
<40 (20/160)	24	19 (79,2)	23	14 (60,9)	2,44 [1,33; 4,48]	1,30 [0,99; 1,70]	-0,18 [-0,34; -0,03]	0,2636 0,2636 0,2636
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	51	39 (76,5)	46	35 (76,1)	1,02 [0,54; 1,93]	1,01 [0,86; 1,17]	0,00 [-0,12; 0,11]	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	103	75 (72,82)	94	69 (73,4)	0,97 [0,59; 1,61]	0,99 [0,87; 1,13]	0,01 [-0,09; 0,10]	
≥65 (≥20/50)	109	84 (77,1)	124	95 (76,6)	1,03 [1,01; 1,04]	1,01 [1,00; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,00]	
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>								
Ja	235	177 (75,3)	227	166 (73,1)	1,12 [0,75; 1,68]	1,03 [0,92; 1,15]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,3767 0,3987 0,3911
Nein	52	40 (76,9)	60	47 (78,3)	0,92 [0,84; 1,01]	0,98 [0,97; 1,00]	0,01 [0,00; 0,03]	
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>								
Ja	63	48 (76,2)	66	59 (89,4)	0,38 [0,23; 0,61]	0,85 [0,82; 0,89]	0,13 [0,09; 0,17]	0,1041 0,1028 0,1025
Nein	224	169 (75,4)	221	154 (69,7)	1,34 [0,99; 1,80]	1,08 [0,98; 1,19]	-0,06 [-0,12; 0,01]	
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>								
Ja	32	23 (71,9)	30	27 (90,0)	0,28 [0,16; 0,51]	0,80 [0,70; 0,91]	0,18 [0,09; 0,28]	0,1638 0,1751 0,1715
Nein	255	194 (76,1)	257	186 (72,4)	1,21 [0,80; 1,85]	1,05 [0,93; 1,18]	-0,04 [-0,12; 0,05]	

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	162	125 (77,2)	166	125 (75,3)	1,11 [0,83; 1,48]	1,02 [0,95; 1,10]	-0,02 [-0,07; 0,04]	0,3916 0,3916 0,3916
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	82	56 (68,3)	92	66 (71,7)	0,85 [0,55; 1,31]	0,95 [0,85; 1,07]	0,03 [-0,05; 0,12]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	30	27 (90,0)	24	17 (70,8)	3,39 [1,39; 8,25]	1,26 [1,07; 1,47]	-0,18 [-0,31; -0,06]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	7	6 (85,7)	4	4 (100,0)	0,66 [0,31; 1,40]	0,94 [0,82; 1,07]	0,05 [-0,06; 0,16]	
Fehlend	3	1 (33,3)	-	-	-	-	-	
<b>Nicht-okulare UE, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
Ja	14	12 (85,7)	11	10 (90,9)	0,77 [0,58; 1,03]	0,97 [0,94; 1,00]	0,03 [0,00; 0,06]	0,2756
Nein	273	205 (75,1)	276	203 (73,6)	1,08 [0,77; 1,53]	1,02 [0,93; 1,12]	-0,02 [-0,08; 0,05]	0,3680 0,3415
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								



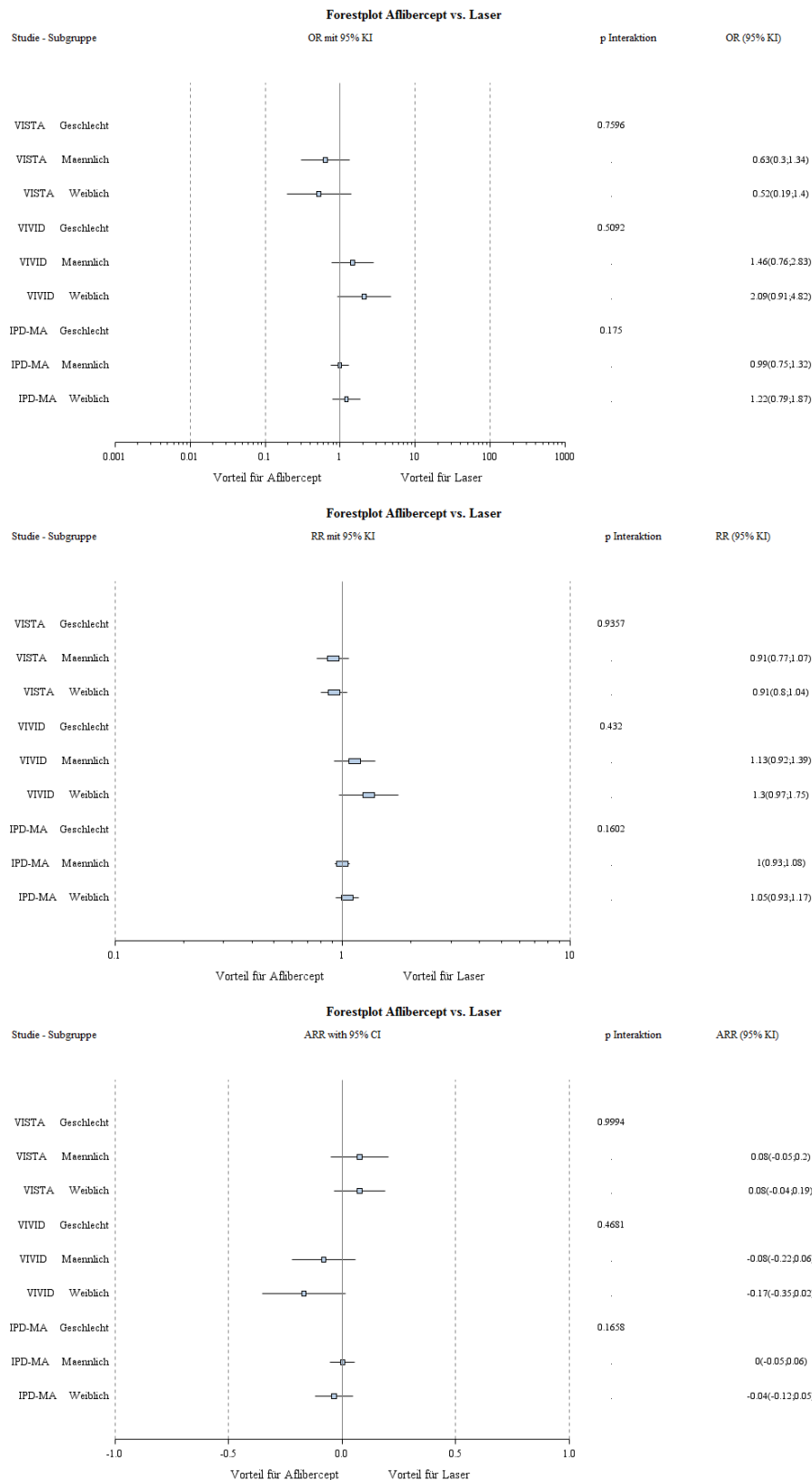


Abbildung 169: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

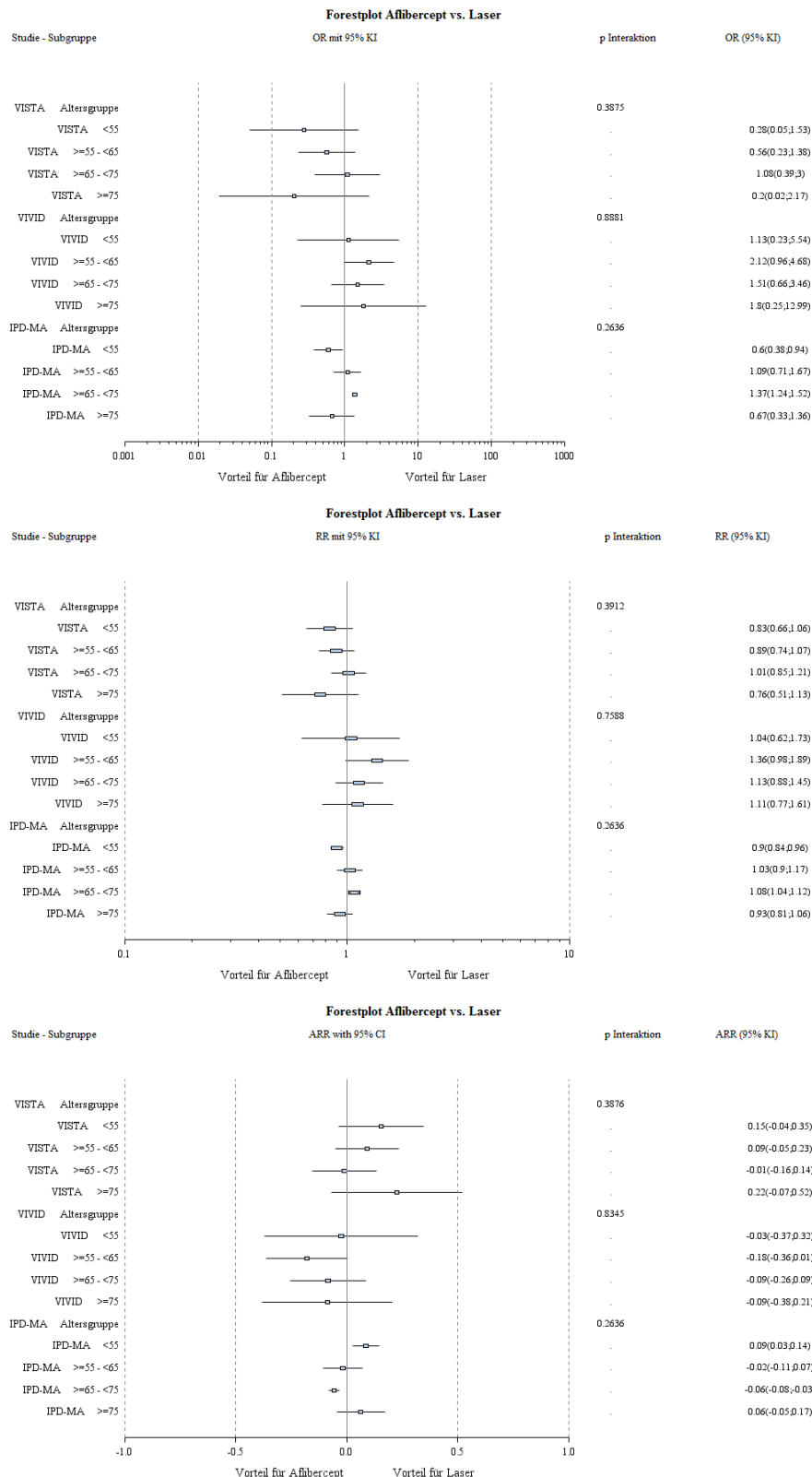


Abbildung 170: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

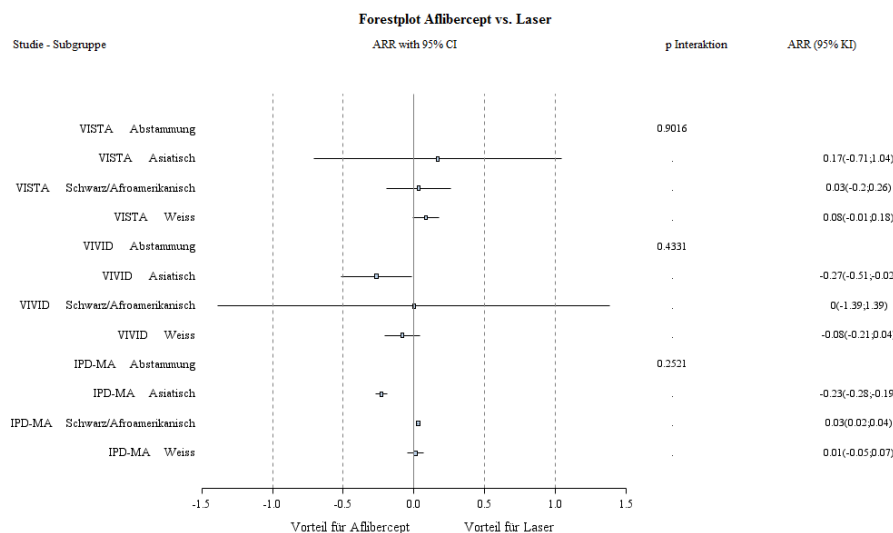
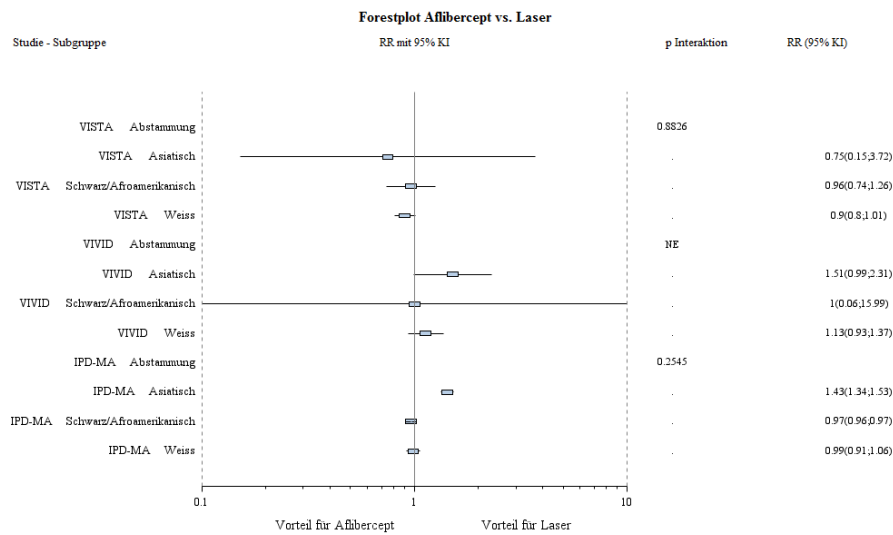
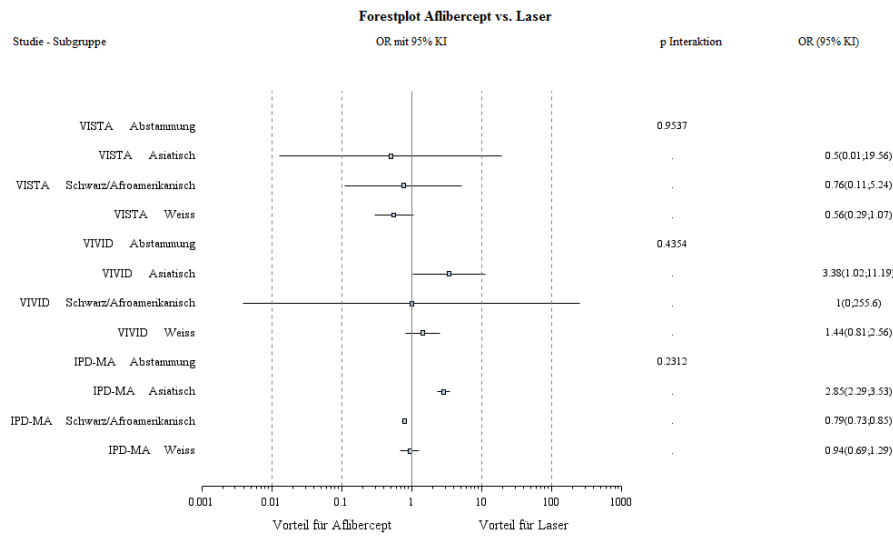


Abbildung 171: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

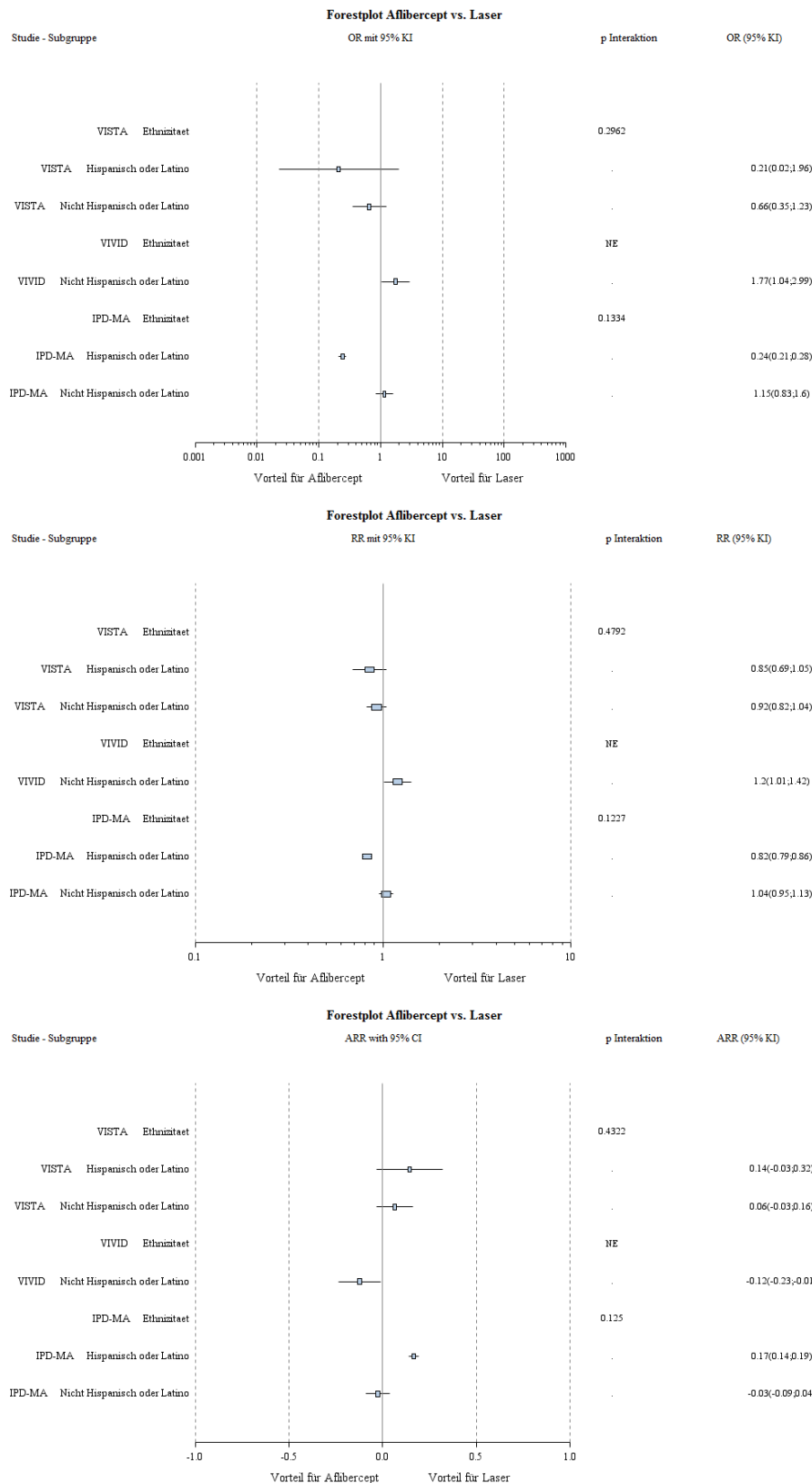


Abbildung 172: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

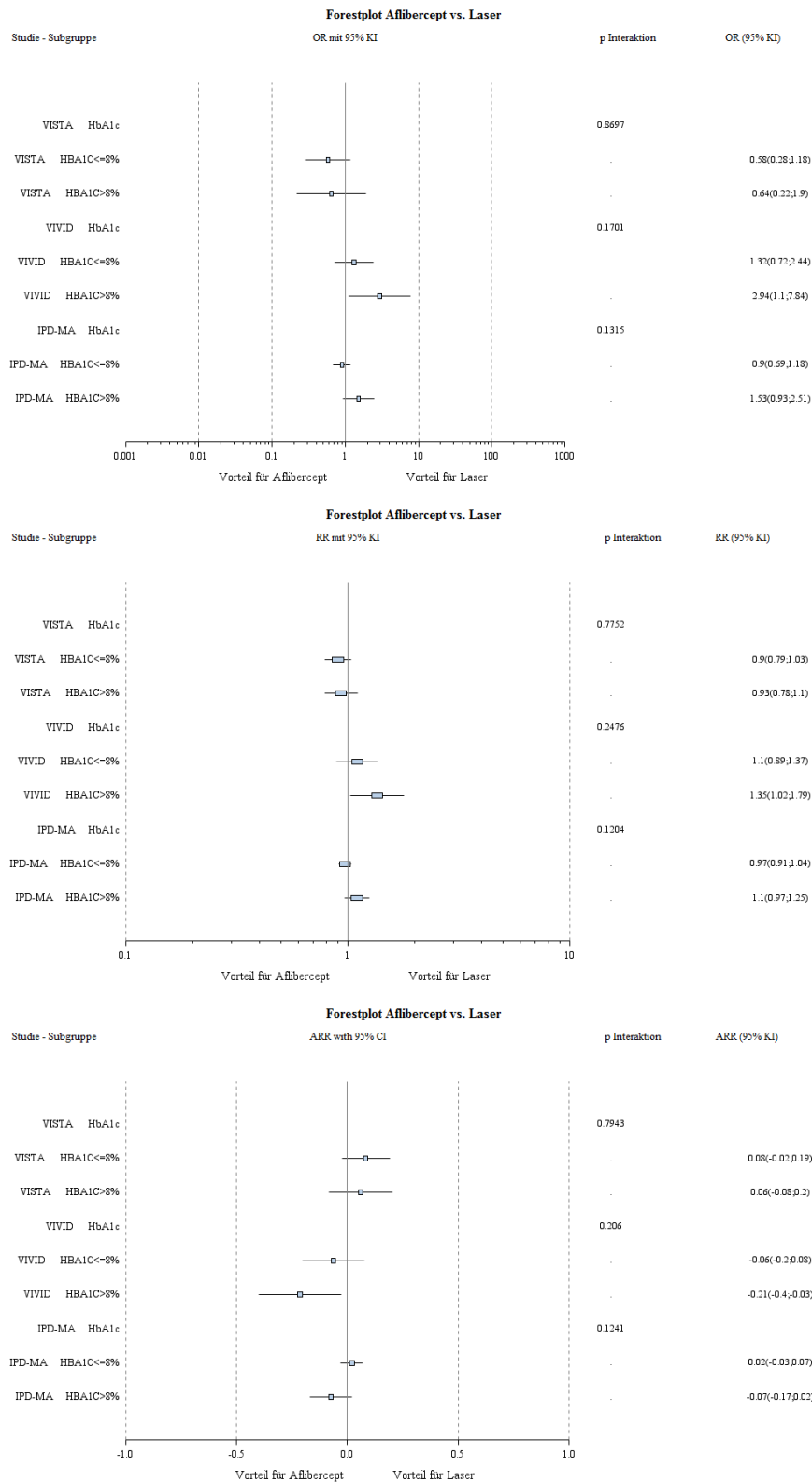


Abbildung 173: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

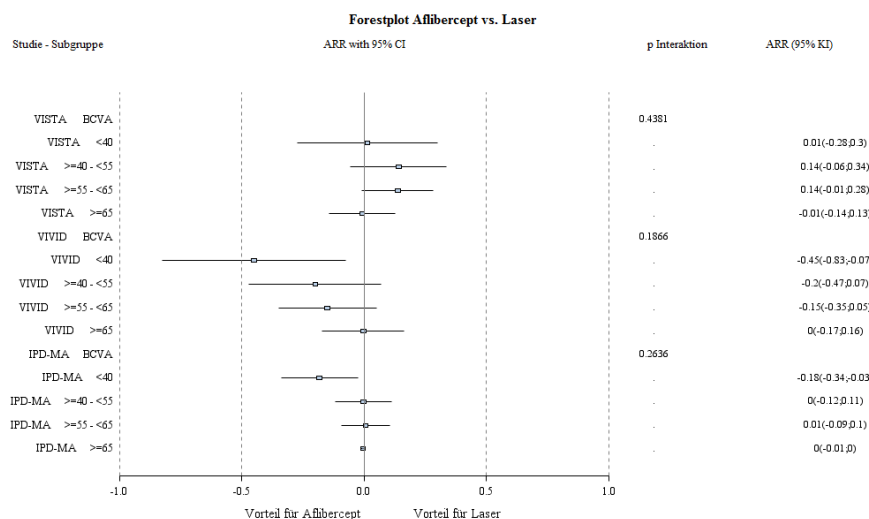
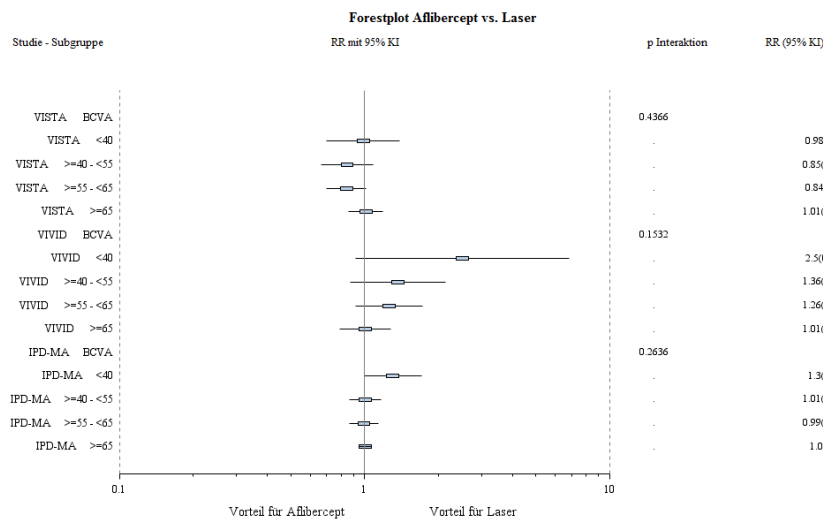
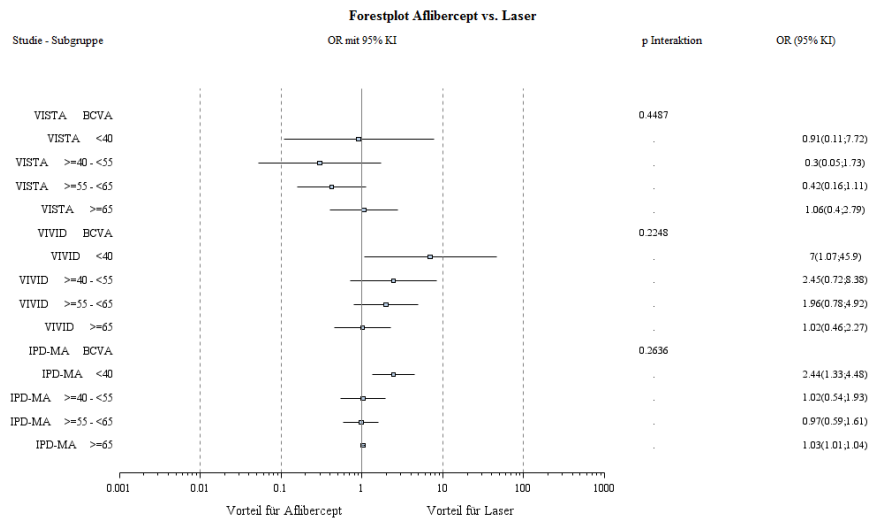


Abbildung 174: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

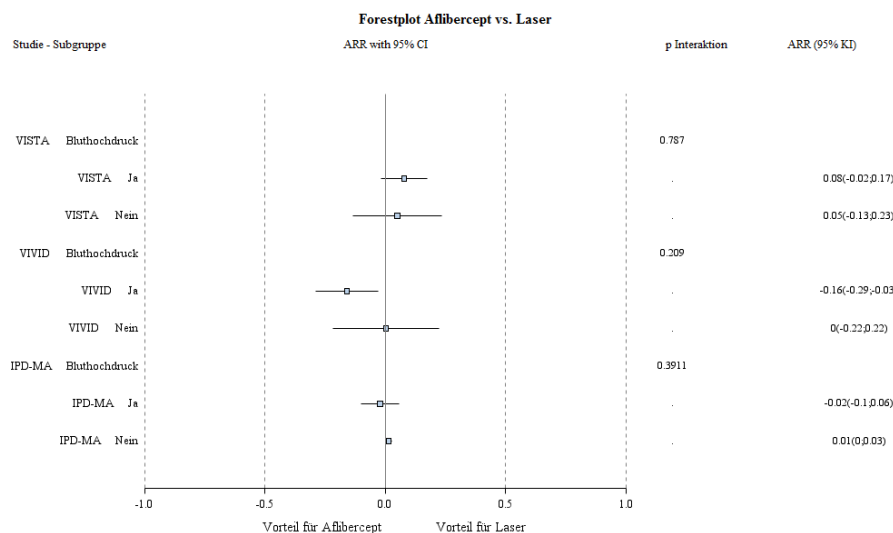
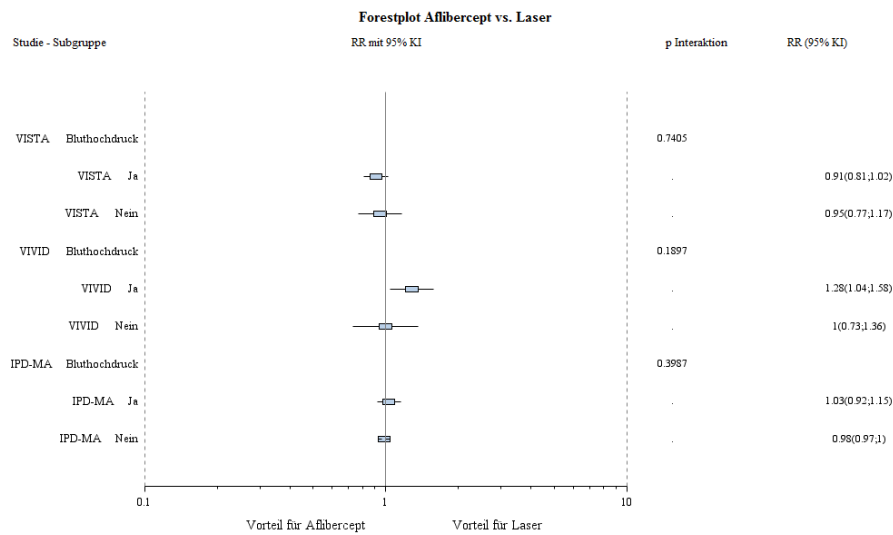
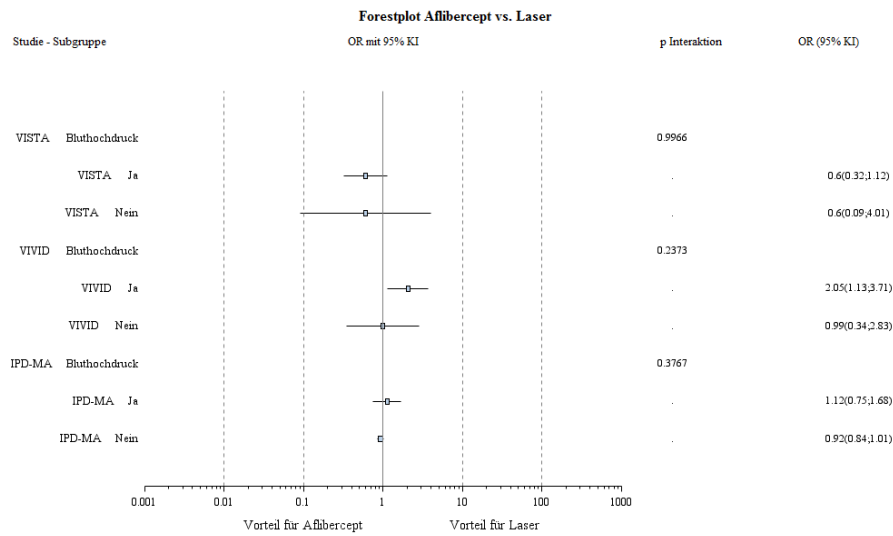


Abbildung 175: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

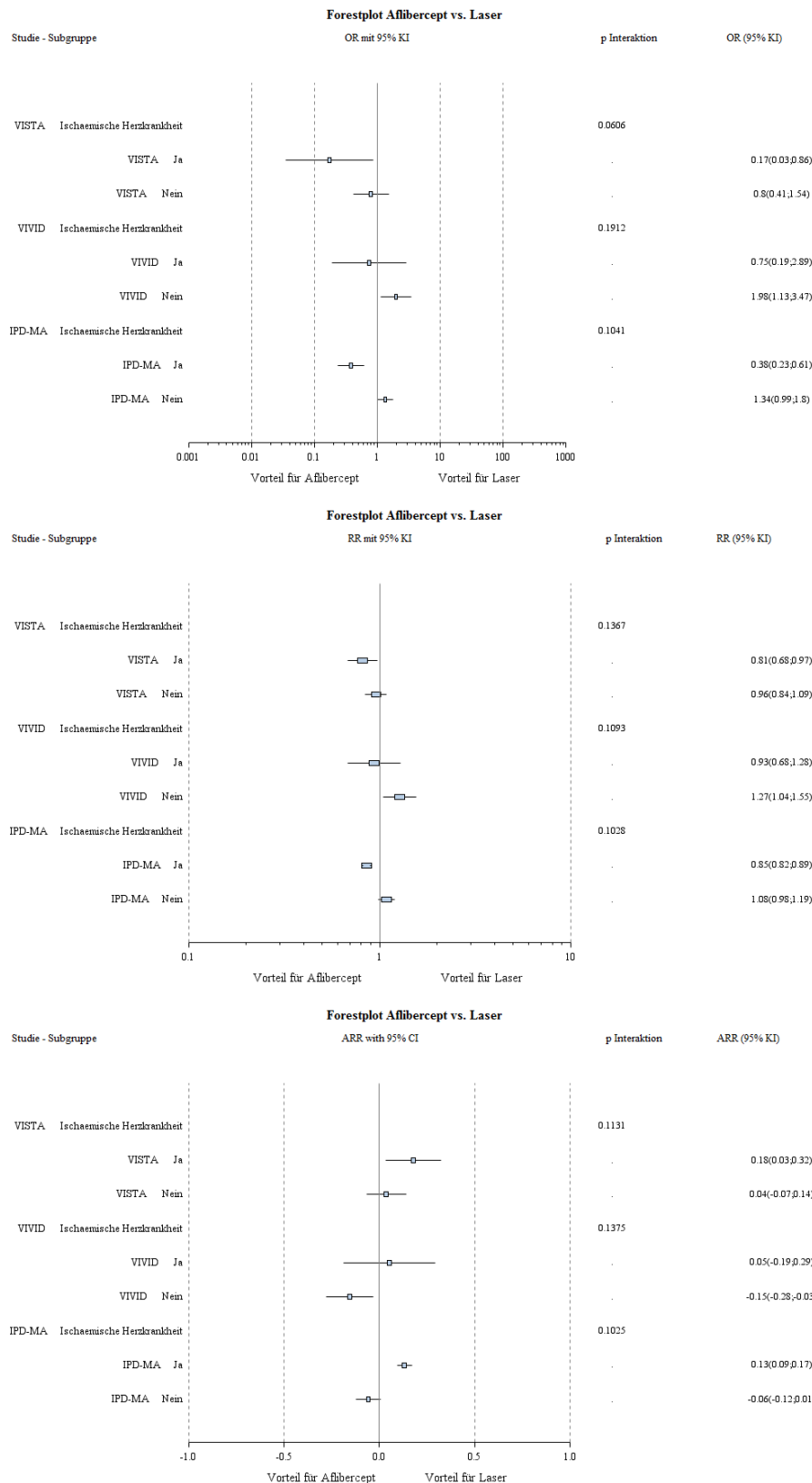


Abbildung 176: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)



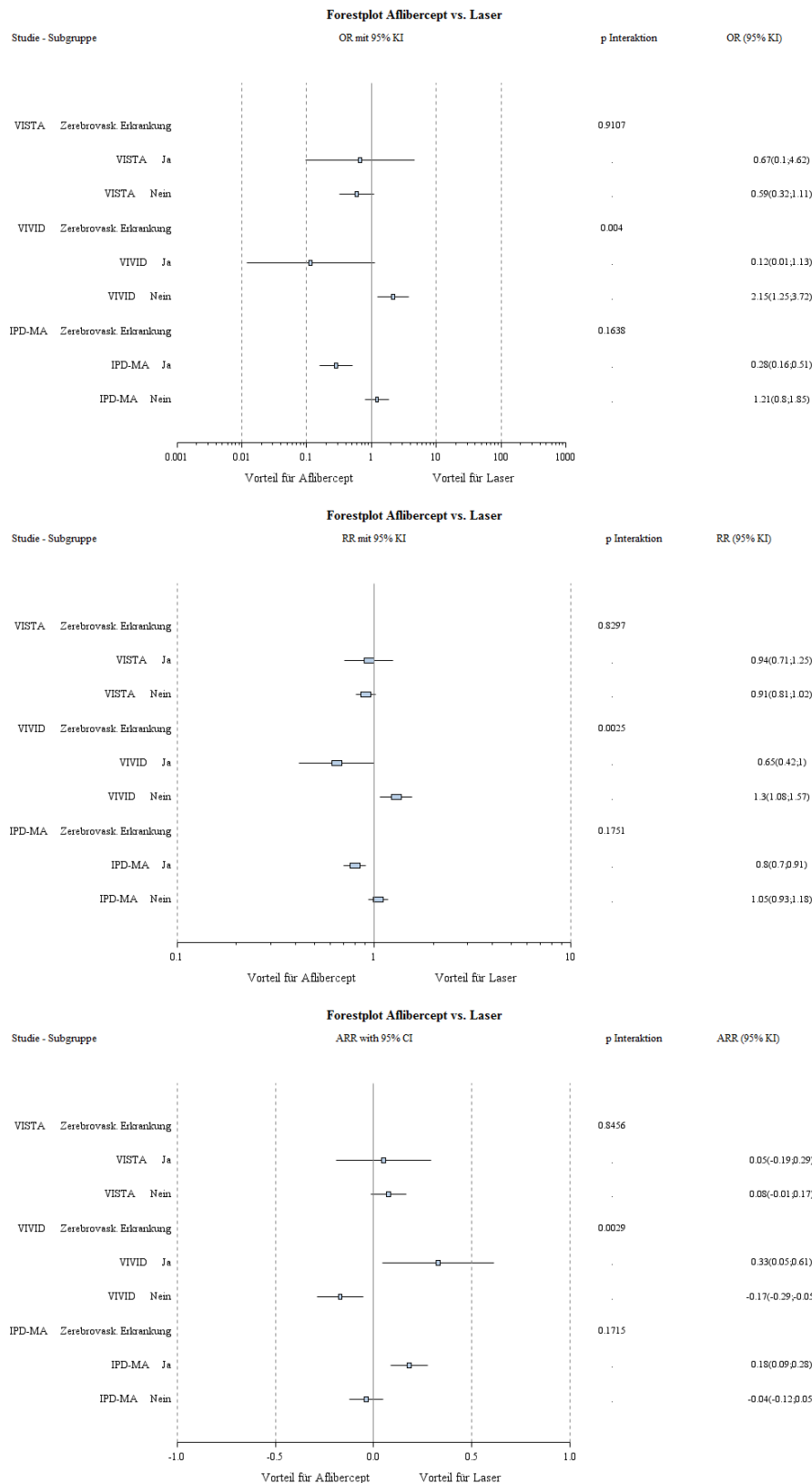


Abbildung 177: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

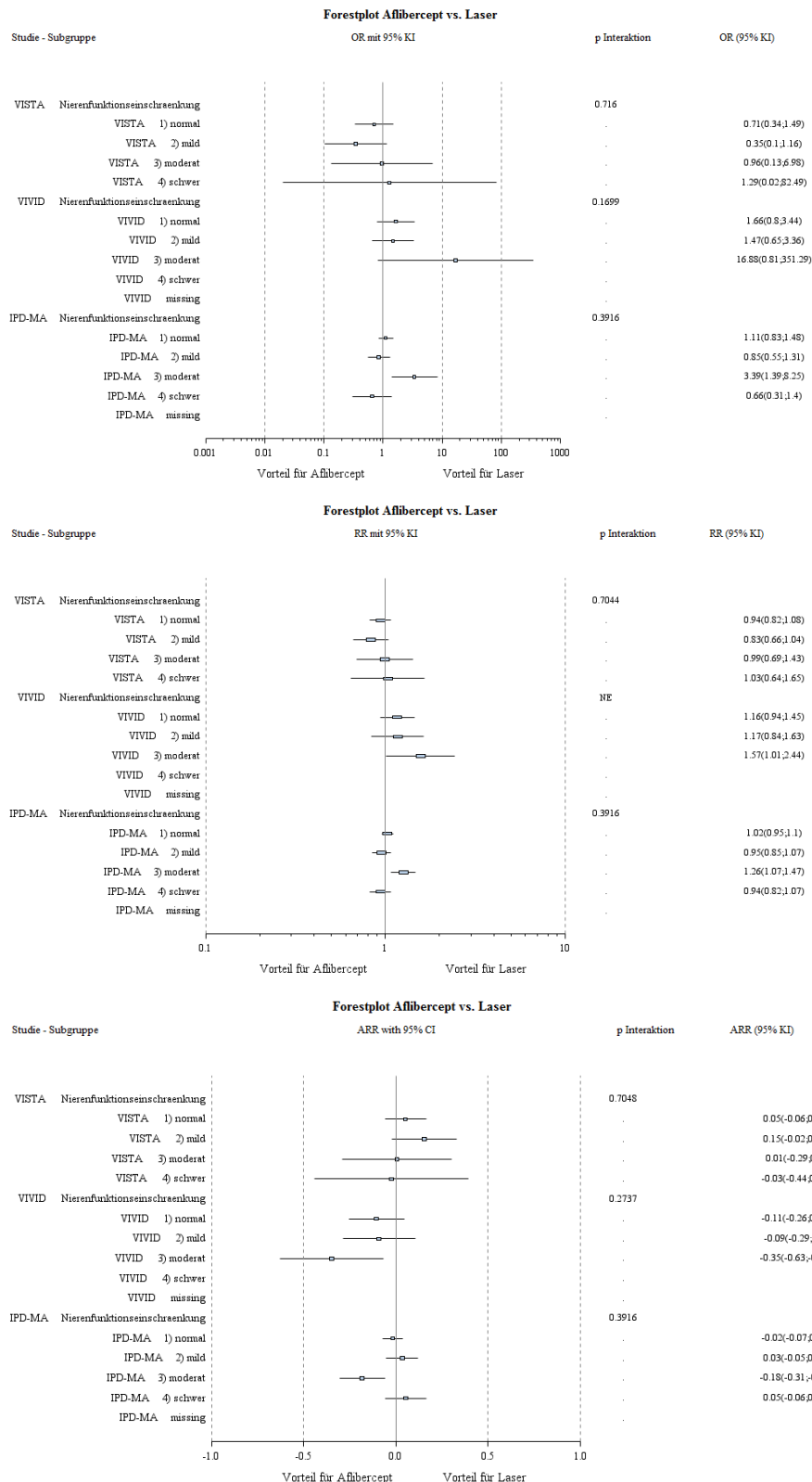


Abbildung 178: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

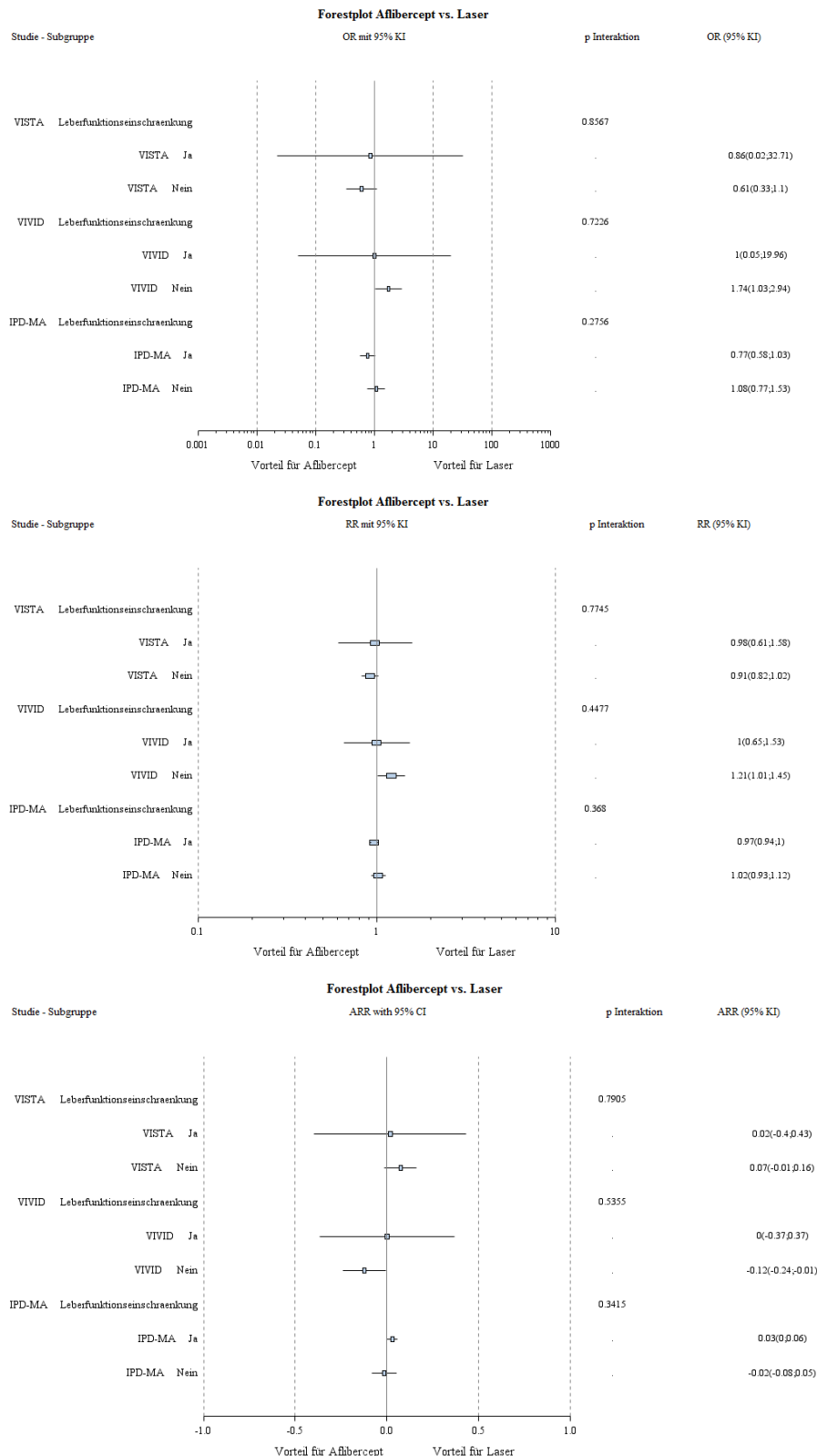


Abbildung 179: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

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

Tabelle 4-94: Subgruppenanalyse „Schwerwiegende UE (SUE)“ - IPD Meta-Analyse der RCT VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>SUE, stratifiziert nach Geschlecht</b>								
Männlich	167	45 (27,0)	164	44 (26,8)	1,01 [0,79; 1,28]	1,00 [0,84; 1,20]	0,00 [-0,05; 0,05]	0,1131 0,1118 0,1155
Weiblich	120	27 (22,5)	123	34 (27,6)	0,76 [0,68; 0,85]	0,81 [0,76; 0,87]	0,05 [0,03; 0,08]	
<b>SUE, stratifiziert nach Alter</b>								
<55	39	9 (23,1)	41	13 (31,7)	0,65 [0,55; 0,76]	0,73 [0,64; 0,83]	0,09 [0,06; 0,11]	0,2636 0,2636 0,2636
≥55 bis <65	106	26 (24,5)	123	29 (23,6)	1,05 [0,71; 1,56]	1,04 [0,77; 1,40]	-0,01 [-0,08; 0,06]	
≥65 bis <75	115	32 (27,8)	98	28 (28,6)	0,96 [0,87; 1,07]	0,97 [0,90; 1,05]	0,01 [-0,02; 0,03]	
≥75	27	5 (18,5)	25	8 (32,0)	0,48 [0,40; 0,58]	0,58 [0,50; 0,67]	0,13 [0,11; 0,16]	
<b>SUE, stratifiziert nach Abstammung</b>								
Weiß	232	63 (27,2)	238	68 (28,6)	0,93 [0,71; 1,23]	0,95 [0,78; 1,16]	0,01 [-0,04; 0,07]	0,4288 0,4523 0,3921
Schwarz oder Afroamerikanisch	20	6 (30,0)	17	7 (41,2)	0,67 [0,58; 0,79]	0,77 [0,70; 0,86]	0,9 [0,05; 0,13]	
Asiatisch	30	2 (6,7)	28	3 (10,7)	0,58 [0,56; 0,60]	0,61 [0,59; 0,63]	0,04 [0,04; 0,05]	
<b>SUE, stratifiziert nach Ethnizität</b>								
Nicht Hispanisch oder Latino	258	66 (25,6)	262	71 (27,1)	0,92 [0,77; 1,12]	0,94 [0,82; 1,08]	0,02 [-0,02; 0,05]	0,1176 0,1184 0,1161
Hispanisch oder Latino	29	6 (20,7)	22	7 (31,8)	0,58 [0,55; 0,61]	0,67 [0,64; 0,70]	0,11 [0,10; 0,11]	
<b>SUE, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>								

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
≤8%	186	41 (22,0)	197	50 (25,4)	0,83 [0,66; 1,05]	0,87 [0,73; 1,03]	0,03 [-0,01; 0,08]	0,1446 0,1578 0,1273
>8%	101	31 (30,7)	88	27 (30,7)	1,00 [0,86; 1,16]	1,00 [0,90; 1,11]	0,00 [-0,03; 0,03]	
<b>SUE, stratifiziert nach BCVA</b>								
<40 (20/160)	24	4 (16,7)	23	7 (30,4)	0,65 [0,39; 1,09]	0,73 [0,49; 1,09]	0,08 [-0,01; 0,17]	0,3916 0,3916 0,3916
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	51	17 (33,3)	46	14 (30,43)	1,14 [0,77; 1,70]	1,10 [0,83; 1,45]	-0,03 [-0,11; 0,05]	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	103	21 (20,4)	94	23 (24,5)	0,79 [0,57; 1,10]	0,83 [0,65; 1,06]	0,04 [-0,02; 0,10]	
≥65 (≥20/50)	109	30 (27,5)	124	34 (27,4)	1,01 [0,93; 1,09]	1,00 [0,95; 1,07]	0,00 [-0,02; 0,02]	
<b>SUE, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>								
Ja	235	61 (26,0)	227	67 (29,5)	0,84 [0,70; 1,00]	0,88 [0,78; 0,99]	0,04 [0,00; 0,07]	0,1087 0,1144 0,1027
Nein	52	11 (21,2)	60	11 (18,3)	1,20 [0,95; 1,50]	1,15 [0,96; 1,38]	-0,03 [-0,06; 0,01]	
<b>SUE, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>								
Ja	63	23 (36,5)	66	30 (45,5)	0,69 [0,64; 0,74]	0,80 [0,75; 0,86]	0,09 [0,08; 0,10]	0,1744 0,2296 0,1384
Nein	224	49 (21,9)	221	48 (21,7)	1,01 [0,75; 1,36]	1,01 [0,80; 1,27]	0,00 [-0,05; 0,05]	
<b>SUE, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>								
Ja	32	14 (43,8)	30	9 (30,0)	1,81 [1,26; 2,61]	1,46 [1,23; 1,72]	-0,14 [-0,24; -0,04]	0,2012 0,2087 0,1950
Nein	255	58 (22,8)	257	69 (26,9)	0,80 [0,60; 1,07]	0,85 [0,68; 1,05]	0,04 [-0,02; 0,10]	
<b>SUE, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	162	40 (24,7)	166	48 (28,9)	0,81 [0,74; 0,88]	0,85 [0,80; 0,91]	0,04 [0,02; 0,06]	0,2636 0,2636 0,2636
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	82	15 (18,3)	92	22 (23,9)	0,71 [0,54; 0,95]	0,76 [0,63; 0,93]	0,06 [-0,01; 0,12]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	30	12 (40,0)	24	6 (25,0)	2,00 [1,26; 3,17]	1,60 [1,14; 2,24]	-0,15 [-0,24; -0,06]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	7	4 (57,1)	4	2 (50,0)	1,33 [1,19; 1,50]	1,14 [1,09; 1,20]	-0,07 [-0,10; -0,04]	
Fehlend	3	1 (33,3)	-	-	-	-	-	
<b>SUE, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
Ja	14	7 (50,0)	11	4 (36,4)	1,75 [1,59; 1,93]	1,37 [1,26; 1,50]	-0,14 [-0,16; -0,12]	0,1034 0,1069 0,1026
Nein	273	65 (23,8)	276	74 (26,8)	0,85 [0,70; 1,05]	0,89 [0,77; 1,03]	0,03 [-0,01; 0,07]	
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								

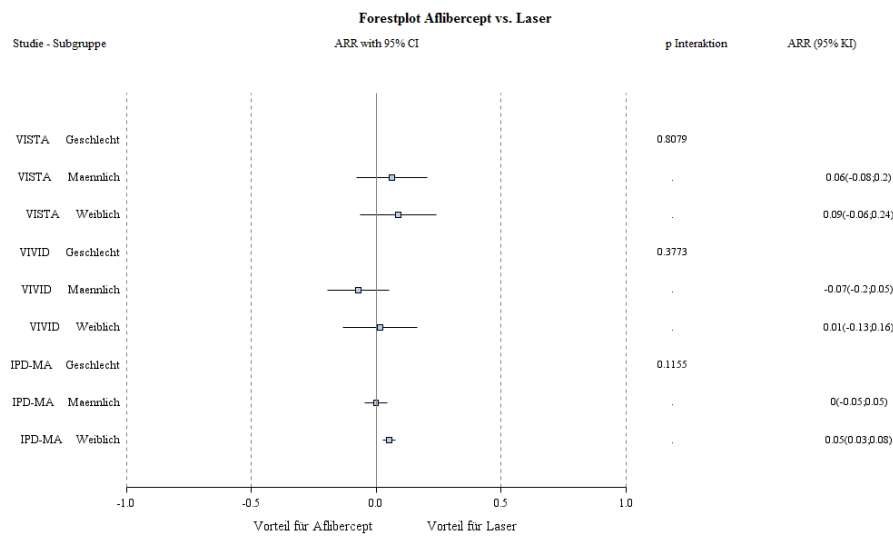
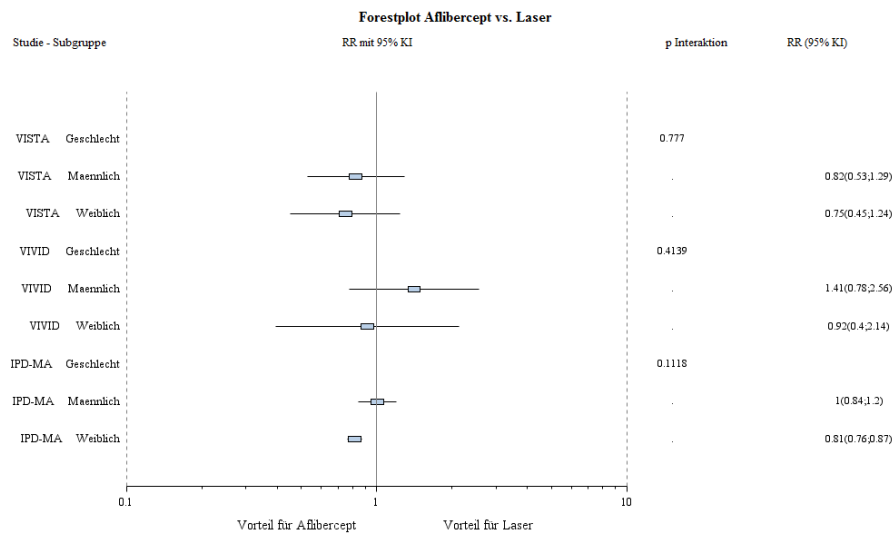
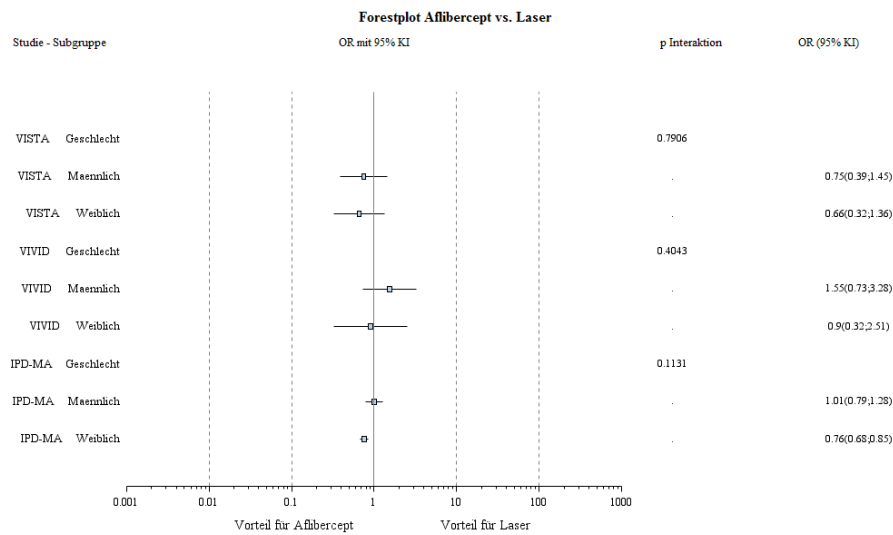


Abbildung 180: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

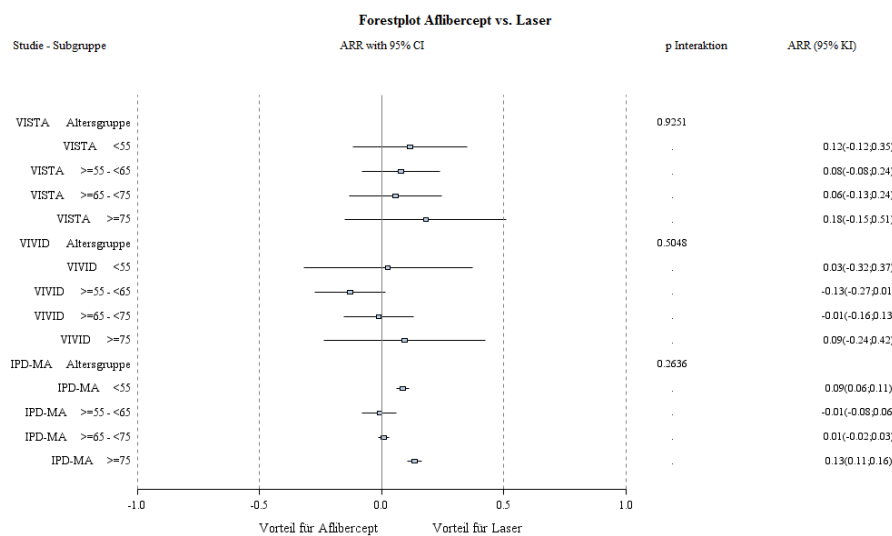
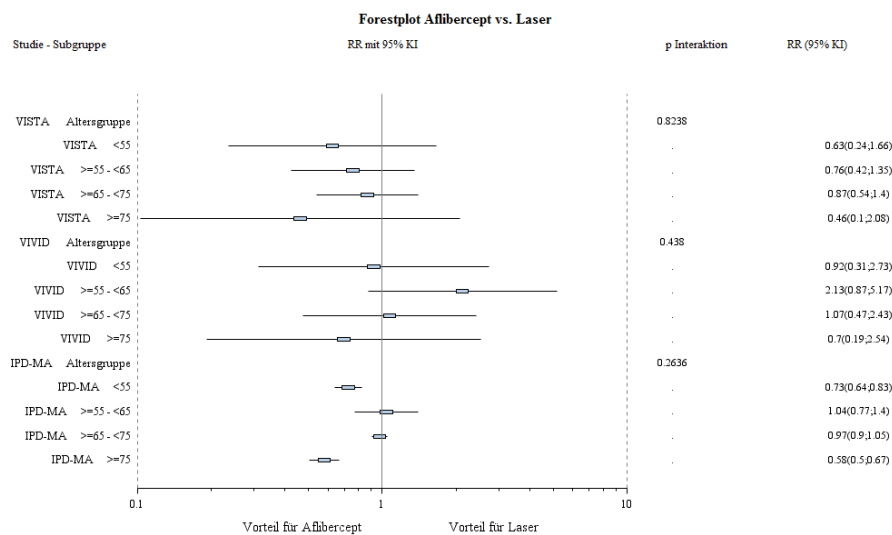
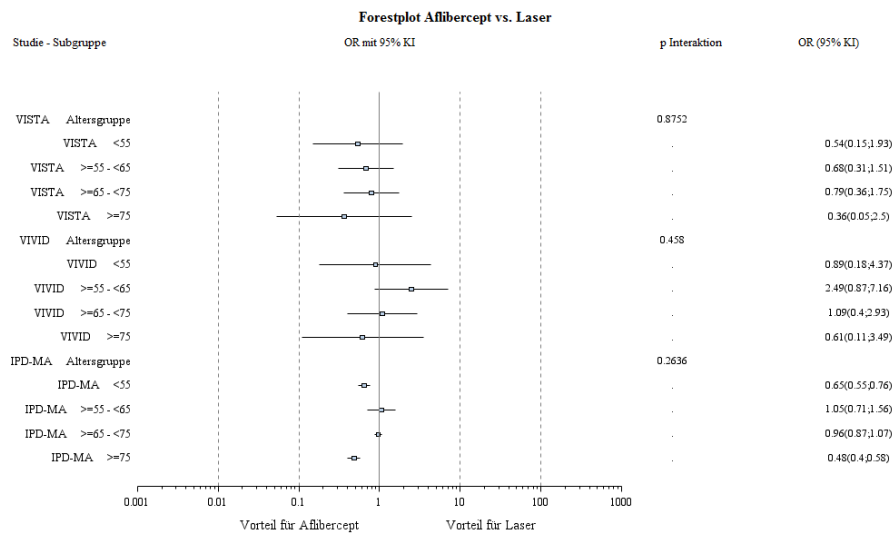


Abbildung 181: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)



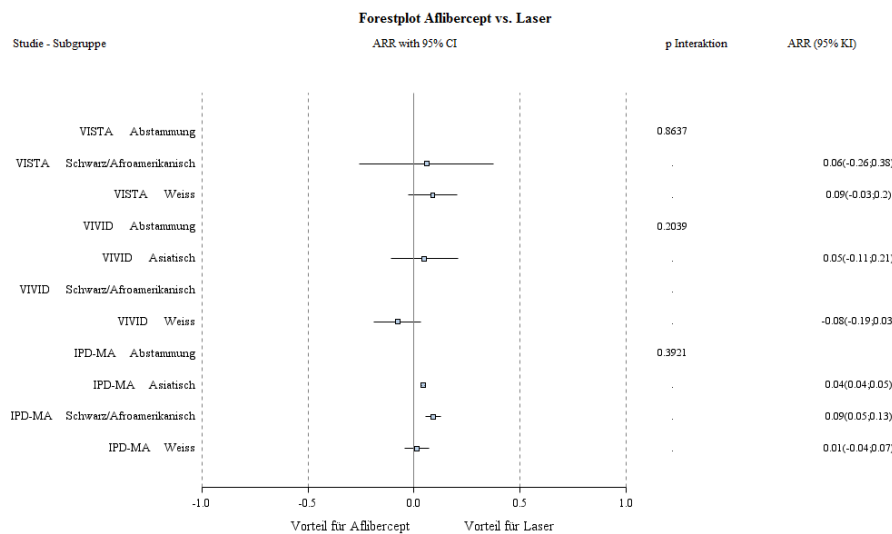
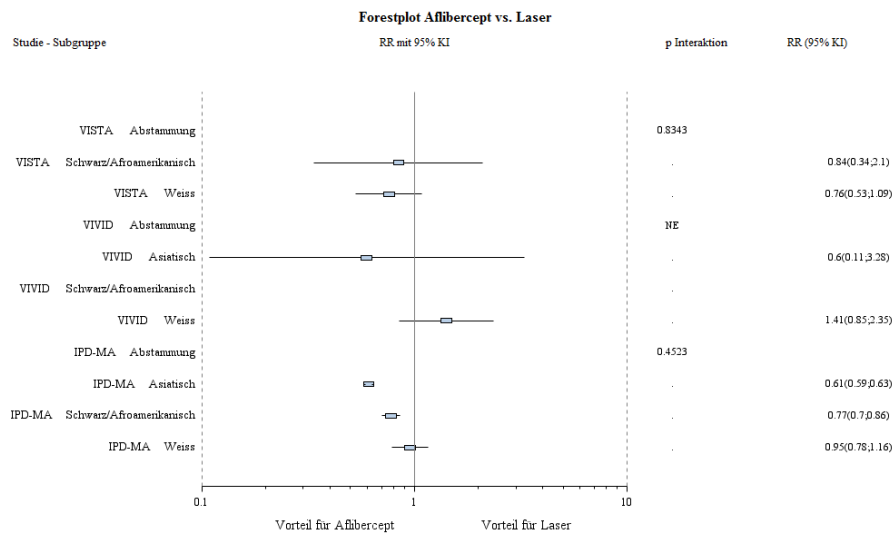
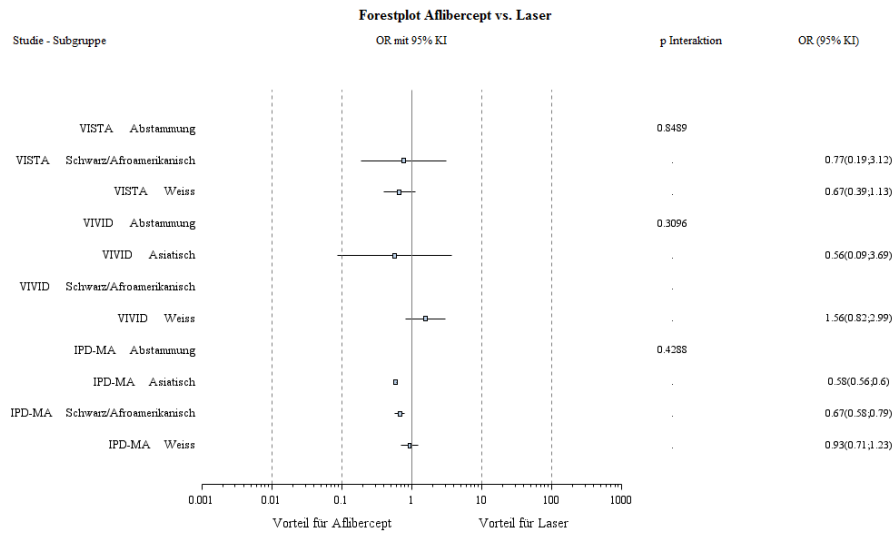


Abbildung 182: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

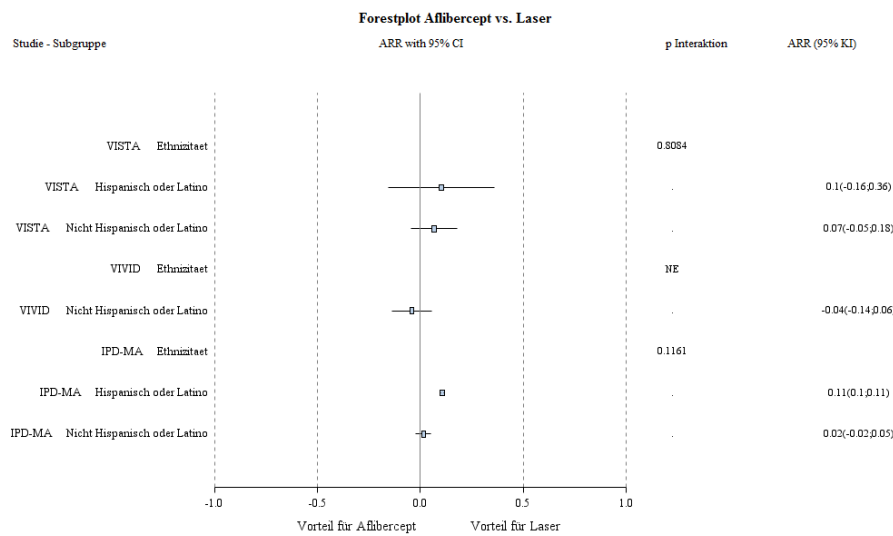
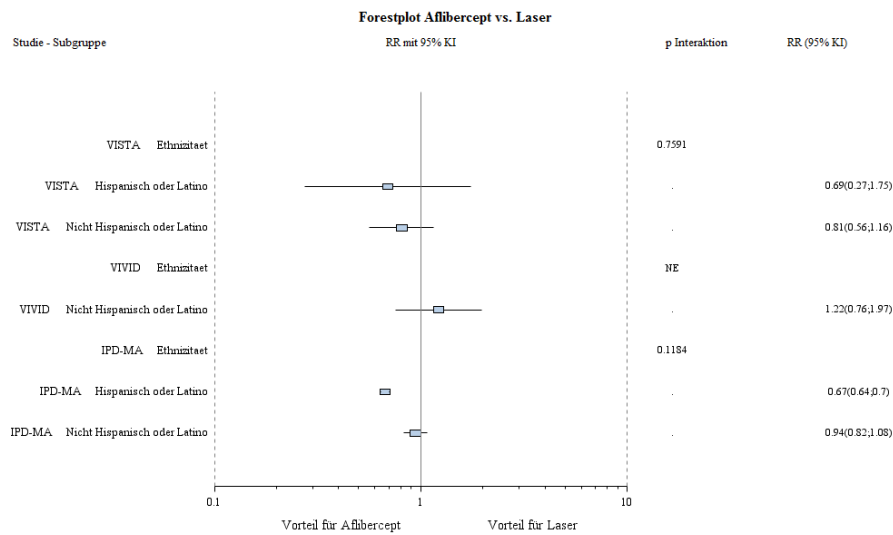
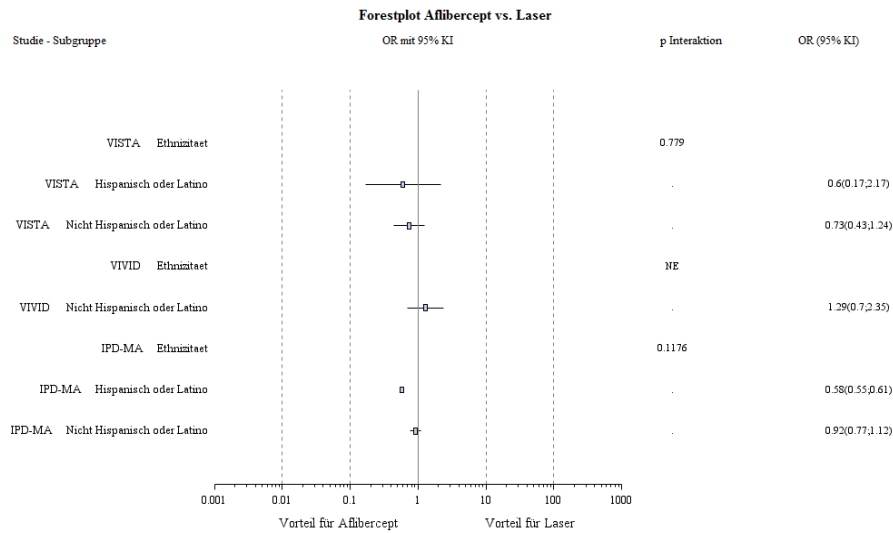


Abbildung 183: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

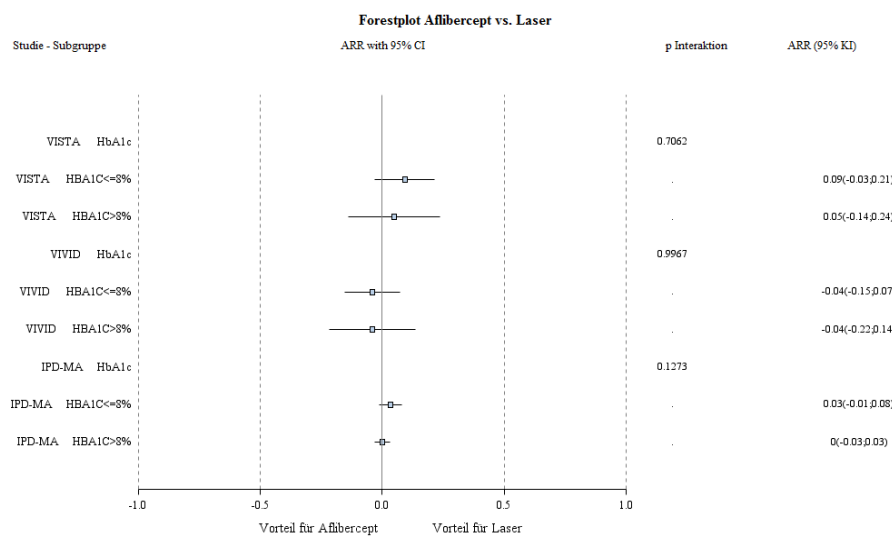
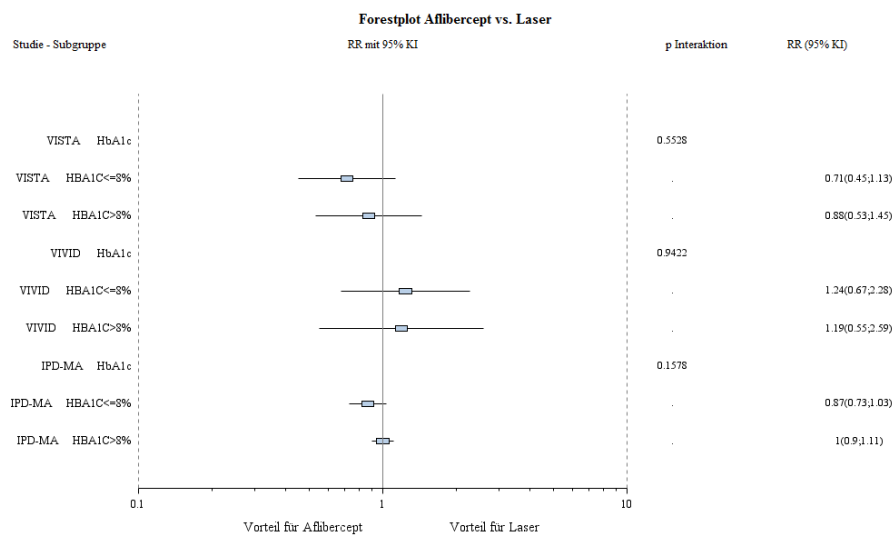
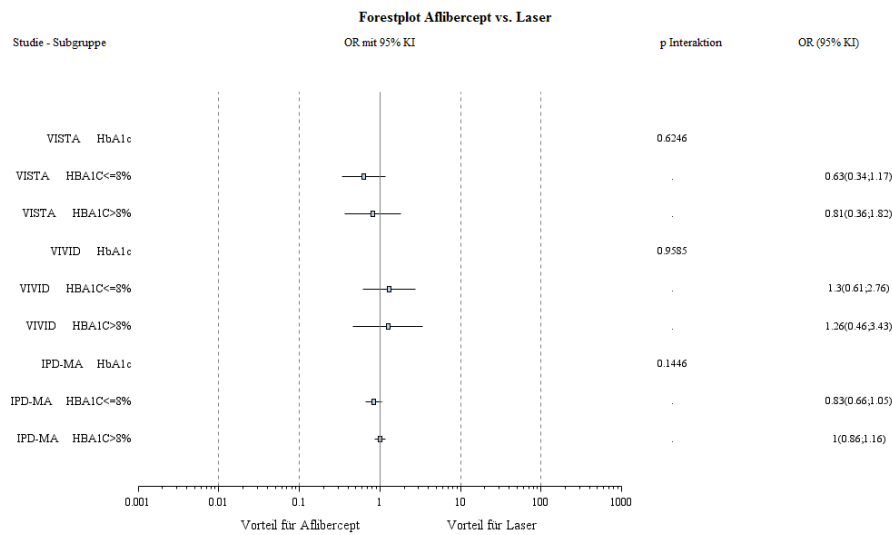


Abbildung 184: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

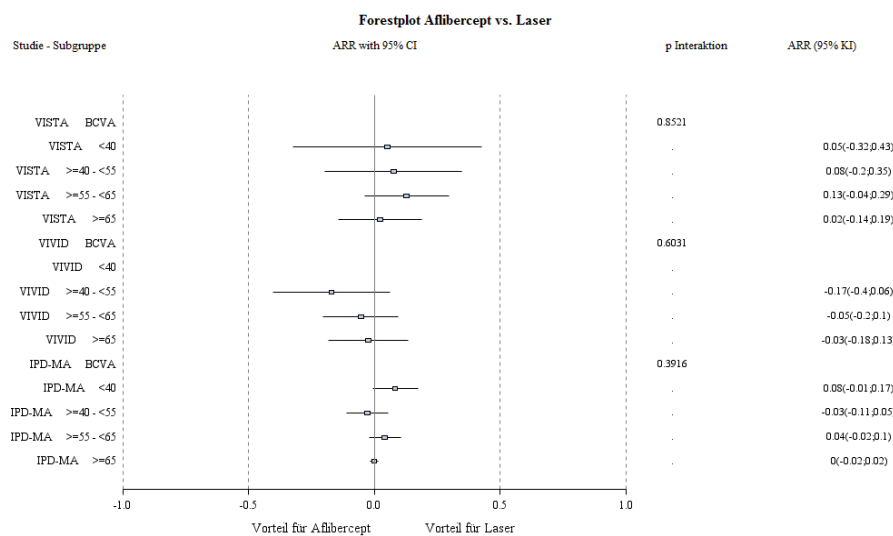
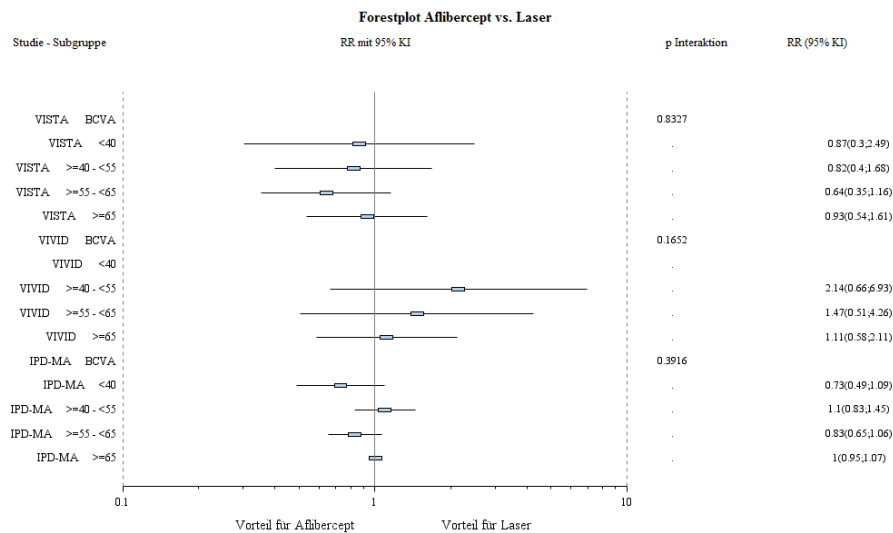
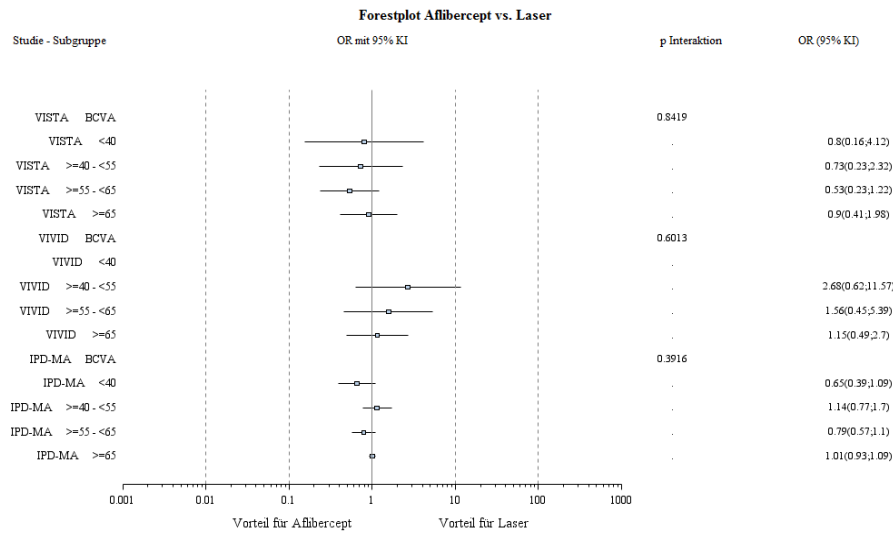


Abbildung 185: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

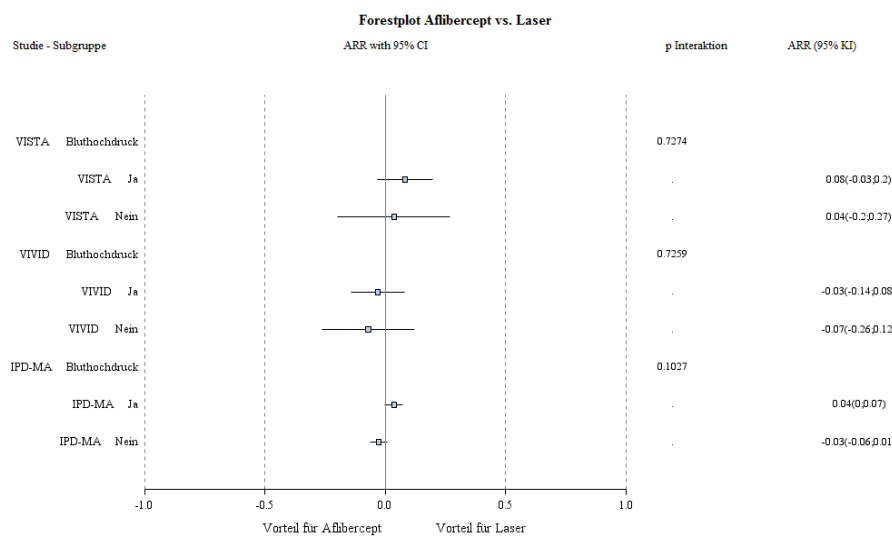
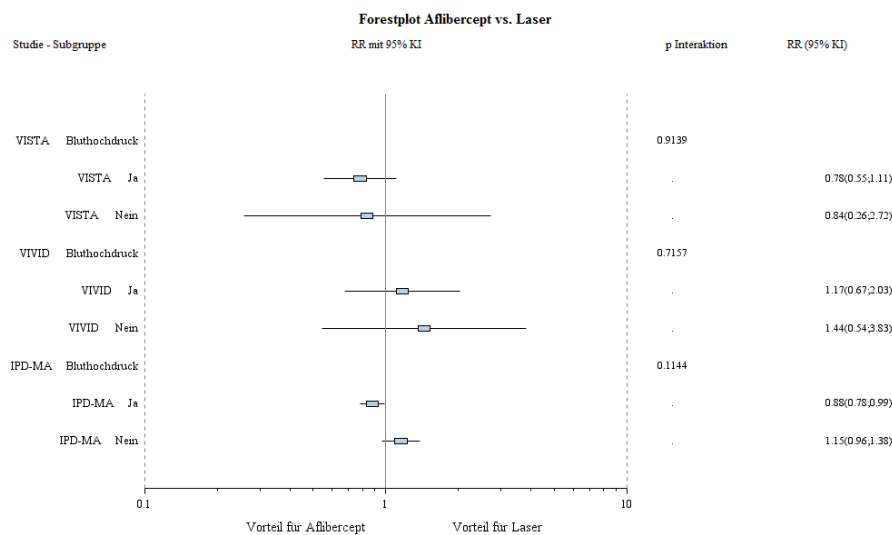
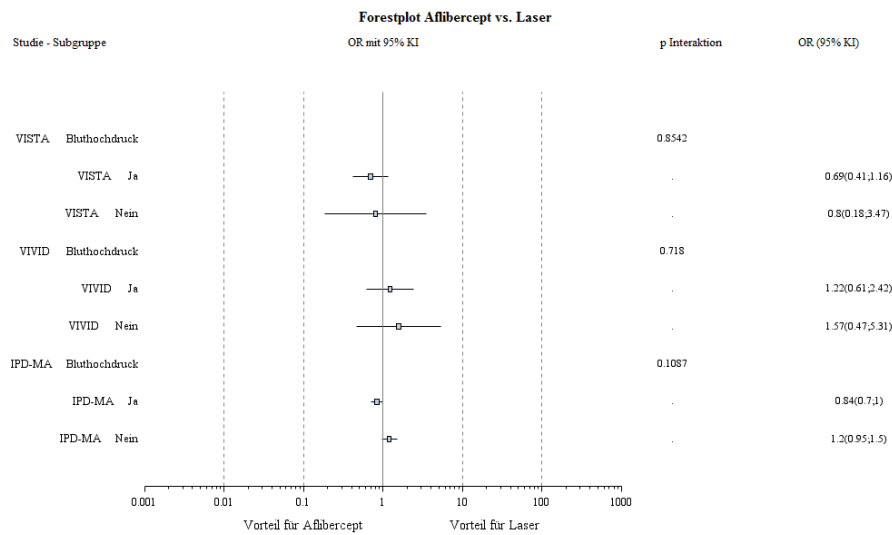


Abbildung 186: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

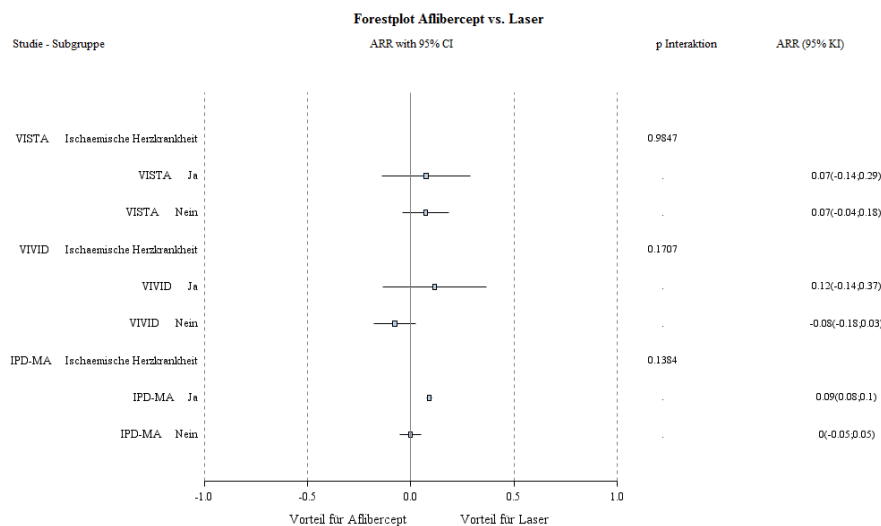
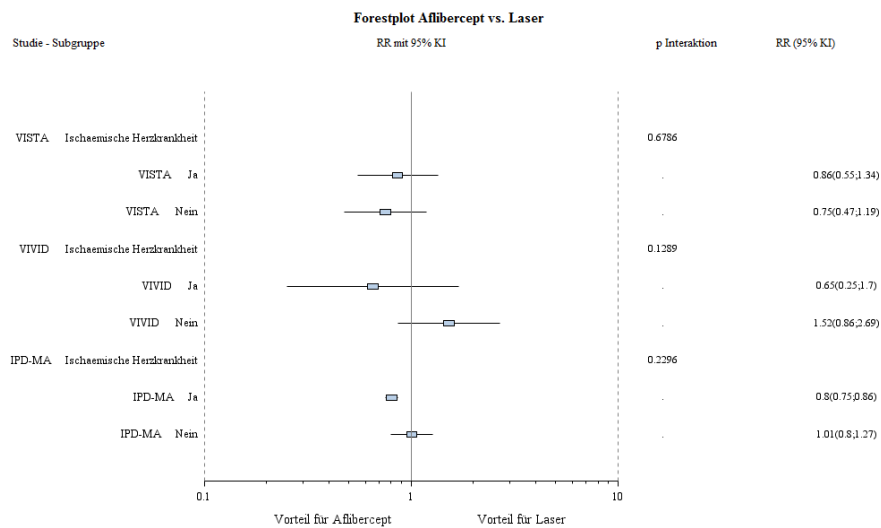
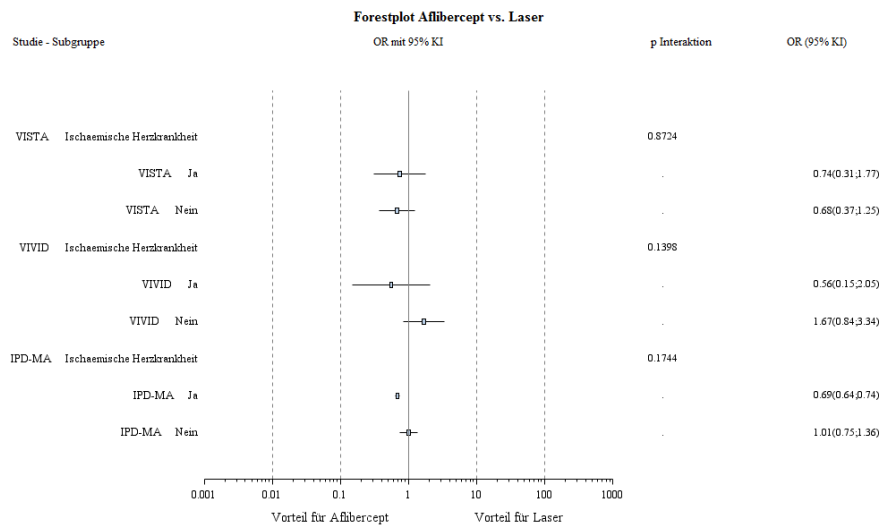


Abbildung 187: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

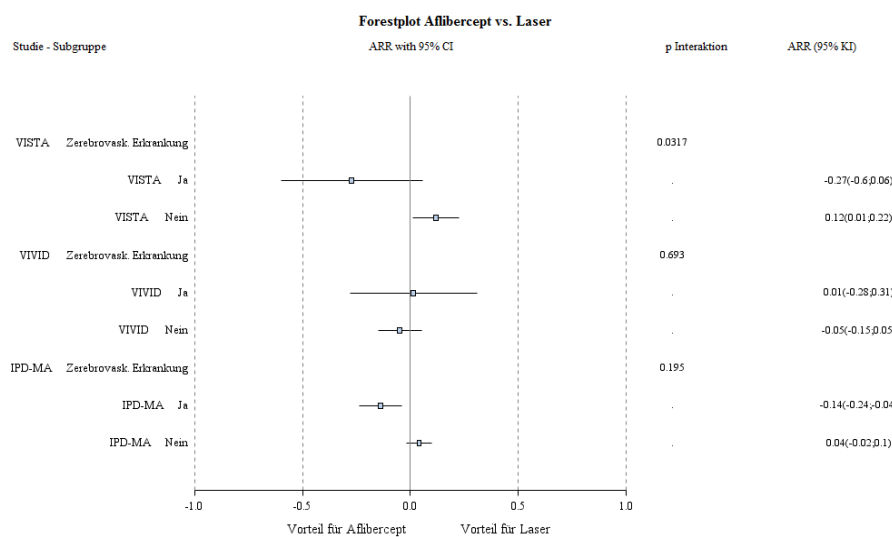
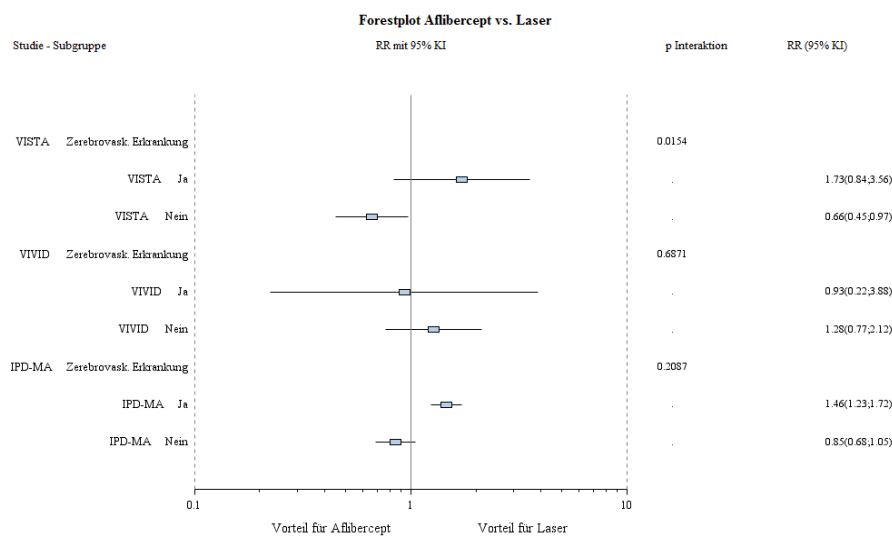
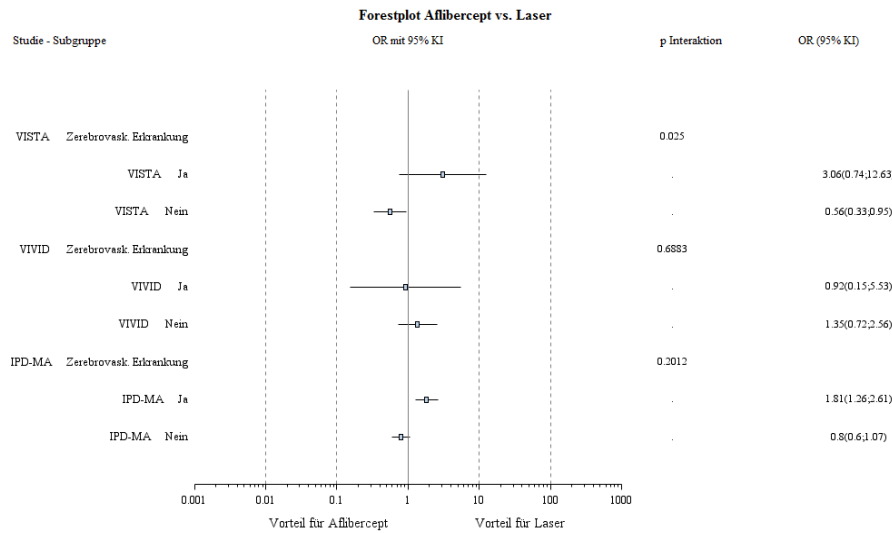


Abbildung 188: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

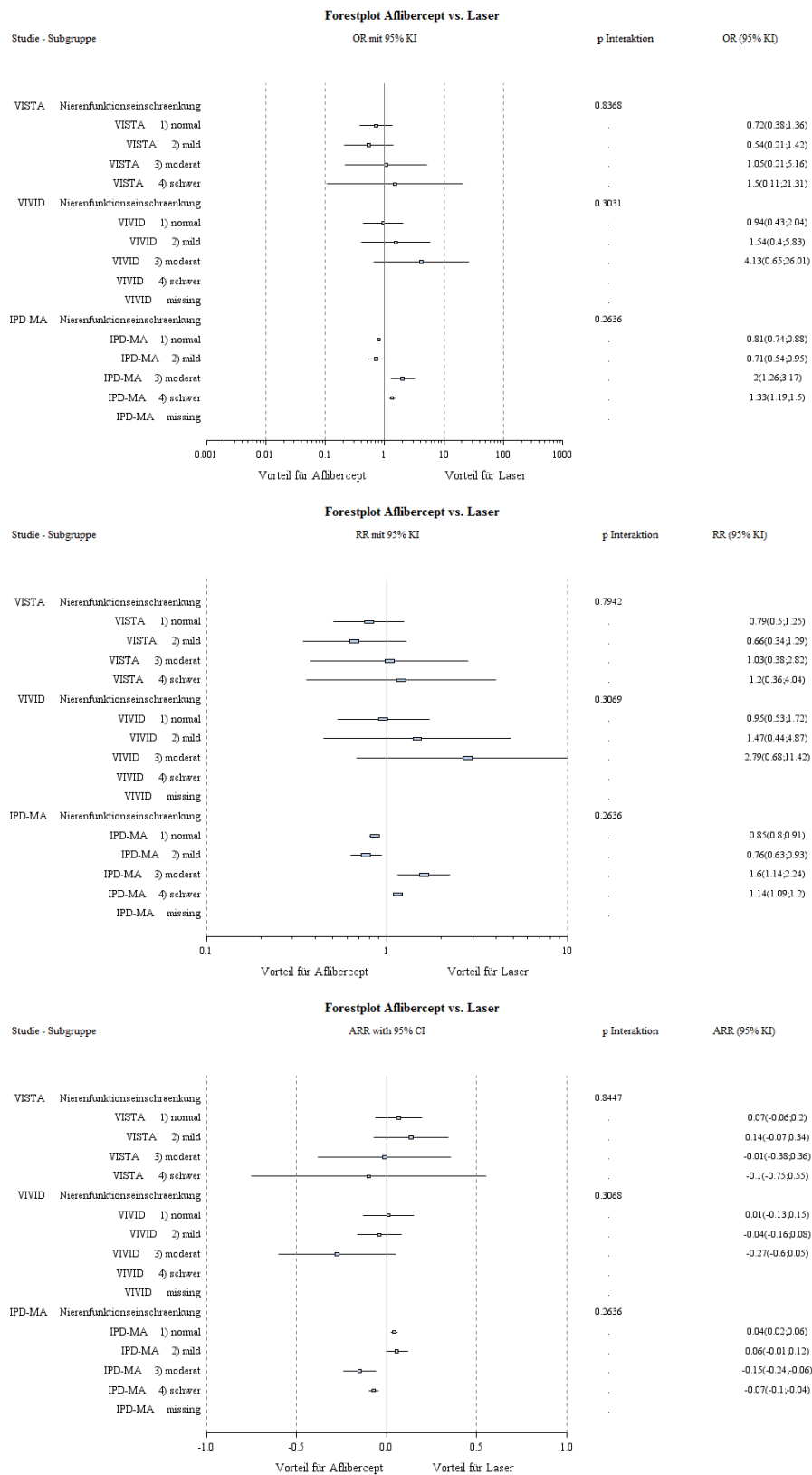


Abbildung 189: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)



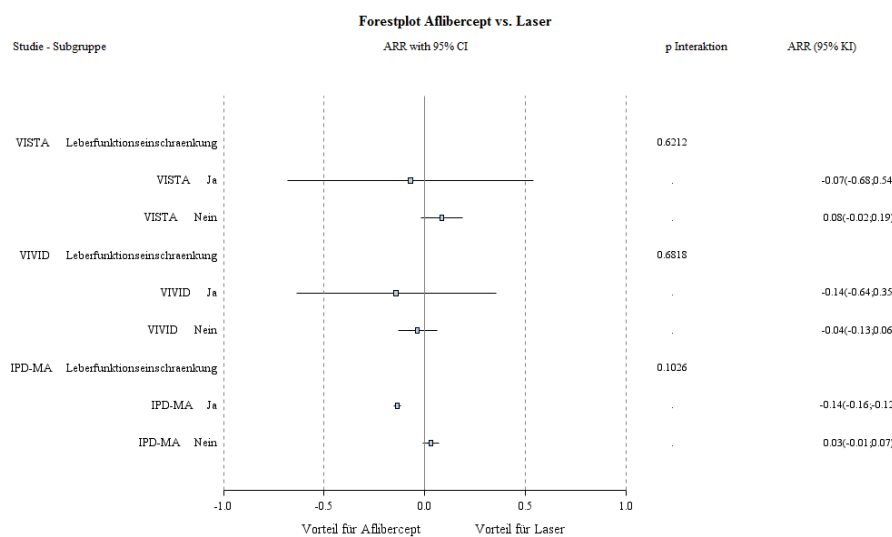
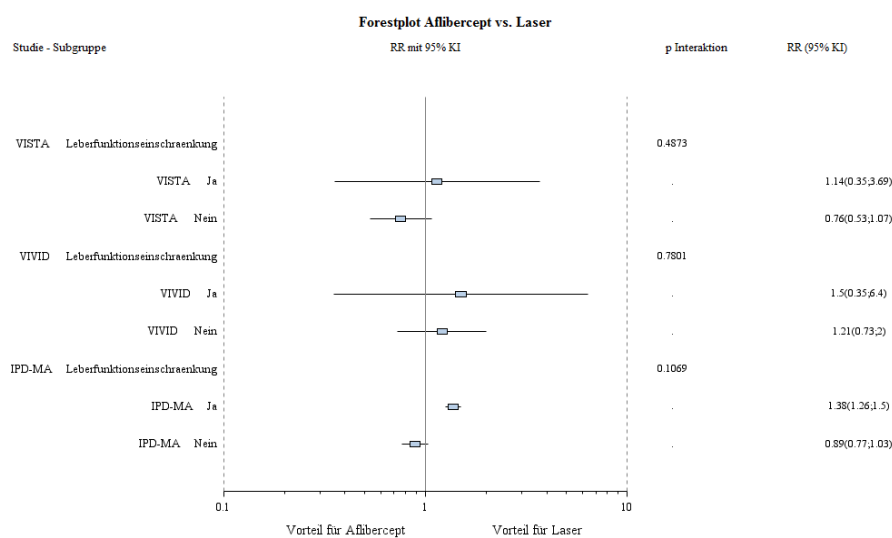
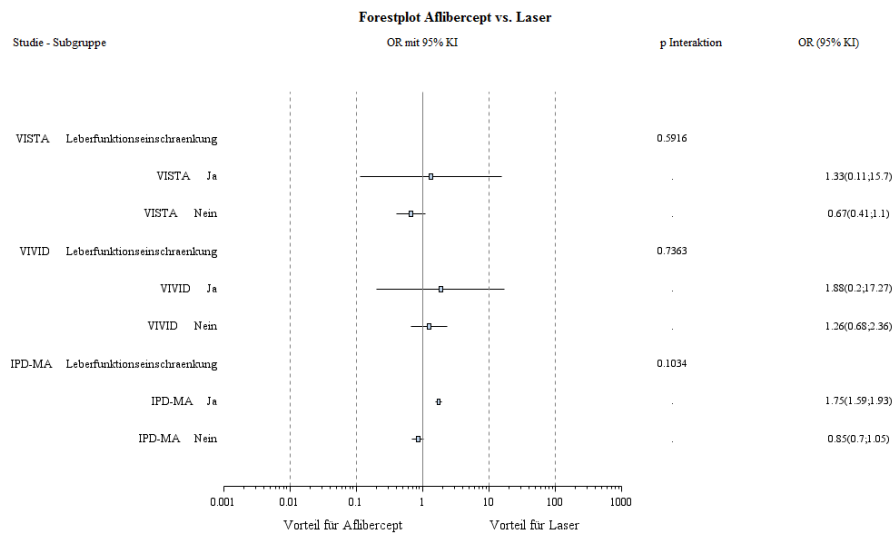


Abbildung 190: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

**Schwerwiegende okuläre unerwünschte Ereignisse (Okuläre SUE)**

Die Inzidenz von okulären schwerwiegenden UE war insgesamt niedrig (N<20). Auf Subgruppenanalysen der IPD Meta-Analyse wurde daher verzichtet.

**Schwerwiegende nicht-okuläre unerwünschte Ereignisse (Nicht-okuläre SUE)**

Tabelle 4-95: Subgruppenanalyse „Schwerwiegende nicht-okuläre UE (Nicht-okuläre SUE)“ - IPD Meta-Analyse der RCT VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>Nicht-okuläre SUE, stratifiziert nach Geschlecht</b>								
Männlich	167	41 (24,6)	164	38 (23,2)	1,08 [0,86; 1,35]	1,06 [0,89; 1,26]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,1165 0,1140 0,1237
Weiblich	120	23 (19,2)	123	27 (22,0)	0,84 [0,77; 0,92]	0,87 [0,82; 0,93]	0,03 [0,01; 0,05]	
<b>Nicht-okuläre SUE, stratifiziert nach Alter</b>								
<55	39	8 (20,5)	41	10 (24,4)	0,80 [0,79; 0,81]	0,84 [0,83; 0,85]	0,04 [0,04; 0,04]	0,2636 0,2636 0,2636
≥55 bis <65	106	20 (18,9)	123	23 (18,7)	1,01 [0,61; 1,66]	1,01 [0,67; 1,51]	0,00 [-0,08; 0,07]	
≥65 bis <75	115	31 (27,0)	98	25 (25,5)	1,08 [1,02; 1,14]	1,06 [1,01; 1,11]	-0,01 [-0,02; -0,01]	
≥75	27	5 (18,5)	25	7 (28,0)	0,58 [0,43; 0,80]	0,66 [0,52; 0,84]	0,09 [0,04; 0,15]	
<b>Nicht-okuläre SUE, stratifiziert nach Abstammung</b>								
Weiß	232	57 (24,6)	238	56 (23,5)	1,06 [0,84; 1,33]	1,04 [0,87; 1,25]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,2596 0,2597 0,2596
Schwarz oder Afroamerikanisch	20	4 (20,0)	17	6 (35,3)	0,45 [0,44; 0,46]	0,56 [0,56; 0,57]	0,16 [0,15; 0,17]	
Asiatisch	30	2 (6,7)	28	3 (10,7)	0,58 [0,56; 0,60]	0,61 [0,59; 0,63]	0,04 [0,04; 0,05]	

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach Ethnizität</b>								
Nicht Hispanisch oder Latino	258	58 (22,5)	262	59 (22,5)	1,00 [0,82; 1,21]	1,00 [0,86; 1,16]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,1195 0,1199
Hispanisch oder Latino	29	6 (20,7)	22	6 (27,3)	0,72 [0,68; 0,76]	0,78 [0,75; 0,82]	0,06 [0,05; 0,07]	
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub></b>								
≤8%	186	37 (19,9)	197	42 (21,3)	0,92 [0,79; 1,06]	0,93 [0,83; 1,05]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,1372 0,1275
>8%	101	27 (26,7)	88	22 (25,0)	1,09 [0,83; 1,44]	1,07 [0,87; 1,32]	-0,02 [-0,07; 0,03]	
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach BCVA</b>								
<40 (20/160)	24	3 (12,5)	23	6 (26,1)	0,57 [0,33; 0,96]	0,64 [0,42; 0,98]	0,09 [0,01; 0,18]	0,3916 0,3916 0,3916
≥40 bis <55 (≥20/160 bis 20/80)	51	14 (27,5)	46	13 (28,3)	0,96 [0,70; 1,31]	0,97 [0,78; 1,21]	0,01 [-0,06; 0,07]	
≥55 bis <65 (≥20/80 bis 20/50)	103	19 (18,5)	94	18 (19,2)	0,96 [0,67; 1,37]	0,96 [0,72; 1,29]	0,01 [-0,05; 0,06]	
≥65 (≥20/50)	109	28 (25,7)	124	28 (22,6)	1,19 [1,14; 1,23]	1,14 [1,10; 1,18]	-0,03 [-0,04; -0,02]	
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese</b>								
Ja	235	56 (23,8)	227	58 (25,6)	0,91 [0,77; 1,09]	0,93 [0,82; 1,06]	0,02 [-0,02; 0,05]	0,1028 0,1025
Nein	52	8 (15,4)	60	7 (11,7)	1,38 [1,16; 1,63]	1,32 [1,13; 1,54]	-0,04 [-0,05; -0,02]	
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese</b>								
Ja	63	21 (33,3)	66	26 (39,4)	0,77 [0,66; 0,89]	0,85 [0,76; 0,95]	0,06 [0,03; 0,09]	0,2282 0,2608 0,1847
Nein	224	43 (19,2)	221	39 (17,7)	1,11	1,09	-0,02	

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

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
					[0,79; 1,55]	[0,82; 1,43]	[-0,06; 0,03]	
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese</b>								
Ja	32	12 (37,5)	30	8 (26,7)	1,65 [1,00; 2,71]	1,41 [1,05; 1,88]	-0,11 [-0,23; 0,01]	0,3099
Nein	225	52 (20,4)	257	57 (22,2)	0,90 [0,66; 1,22]	0,92 [0,72; 1,17]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,3185 0,2966
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
Kreatinin-Clearance >80ml/min (normal)	162	35 (21,6)	166	37 (22,3)	0,96 [0,94; 0,98]	0,97 [0,95; 0,98]	0,01 [0,00; 0,01]	0,2636 0,2636 1
Kreatinin-Clearance >50 bis 80ml/min (mild)	82	13 (15,9)	92	21 (22,8)	0,64 [0,46; 0,89]	0,69 [0,55; 0,88]	0,07 [0,00; 0,14]	
Kreatinin-Clearance >30 bis 50ml/min (moderat)	30	11 (36,7)	24	5 (20,8)	2,20 [1,44; 3,35]	1,76 [1,30; 2,39]	-0,16 [-0,24; -0,08]	
Kreatinin-Clearance ≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwer)	7	4 (57,1)	4	2 (50,0)	1,33 [1,19; 1,50]	1,14 [1,09; 1,20]	-0,07 [-0,10; -0,04]	
Fehlend	3	1 (33,3)	-	-	-	-	-	
<b>Nicht-okulare SUE, stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese</b>								
Ja	14	7 (50,0)	11	4 (36,4)	1,75 [1,59; 1,93]	1,37 [1,26; 1,50]	-0,14 [-0,16; -0,12]	0,1039
Nein	273	57 (20,9)	276	61 (22,1)	0,93 [0,76; 1,14]	0,94 [0,81; 1,10]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,1094 0,1025
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								

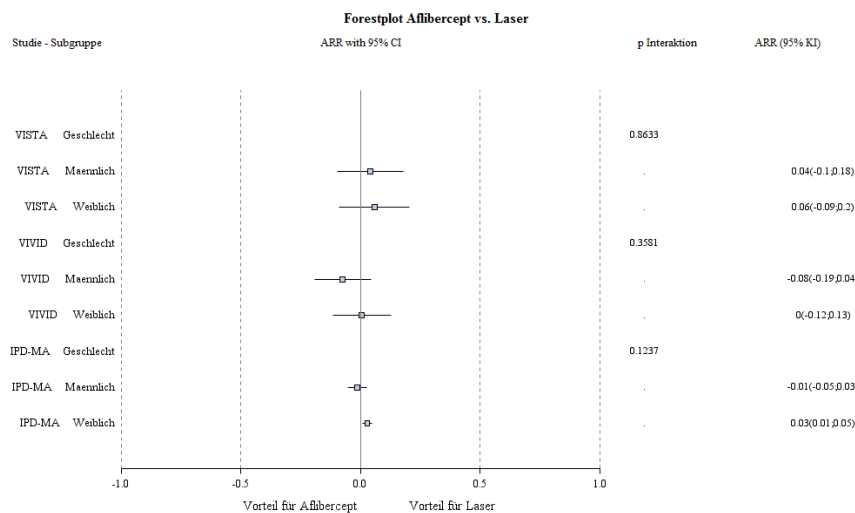
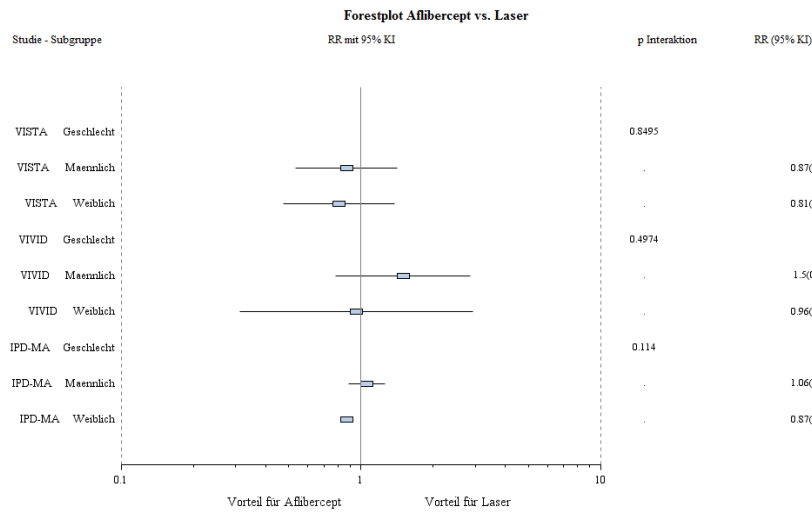
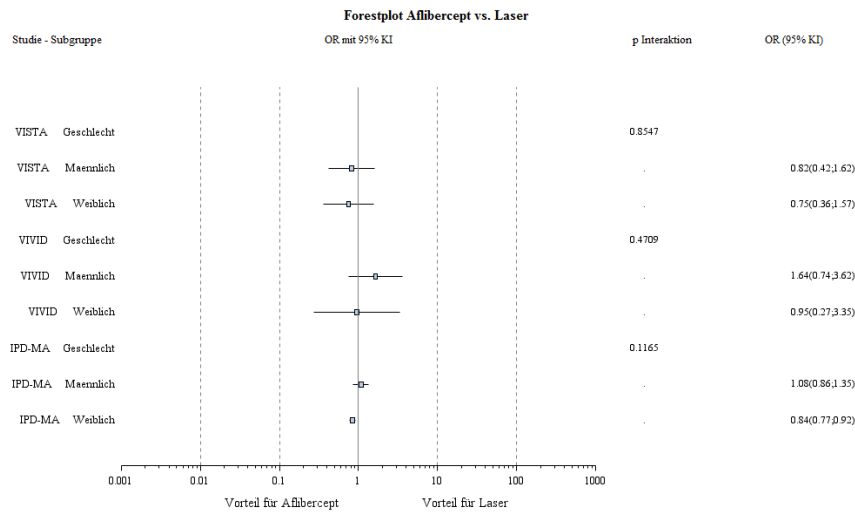


Abbildung 191: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

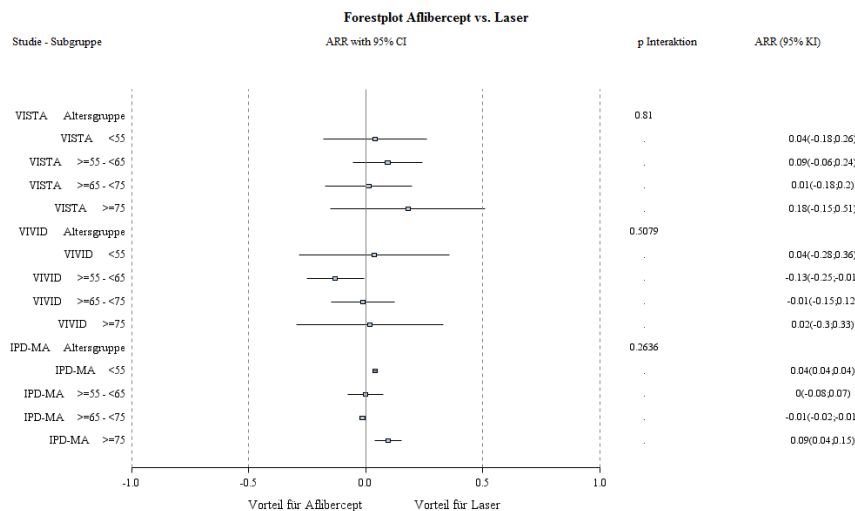
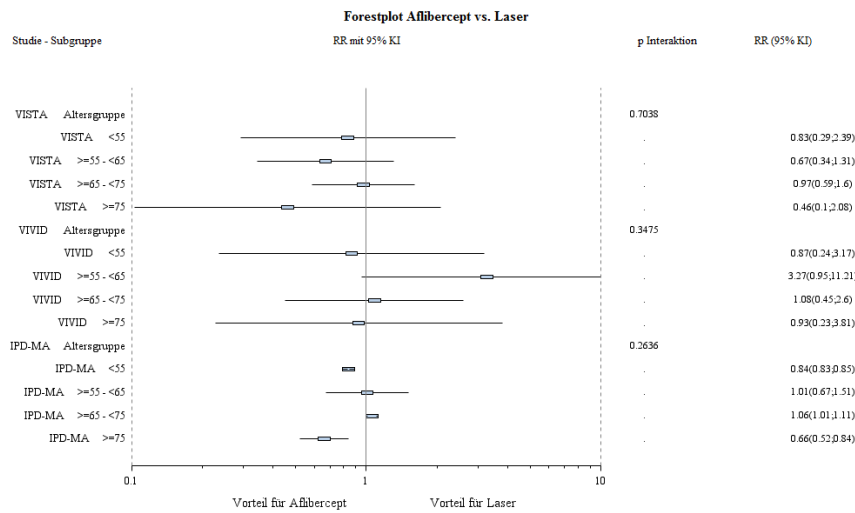
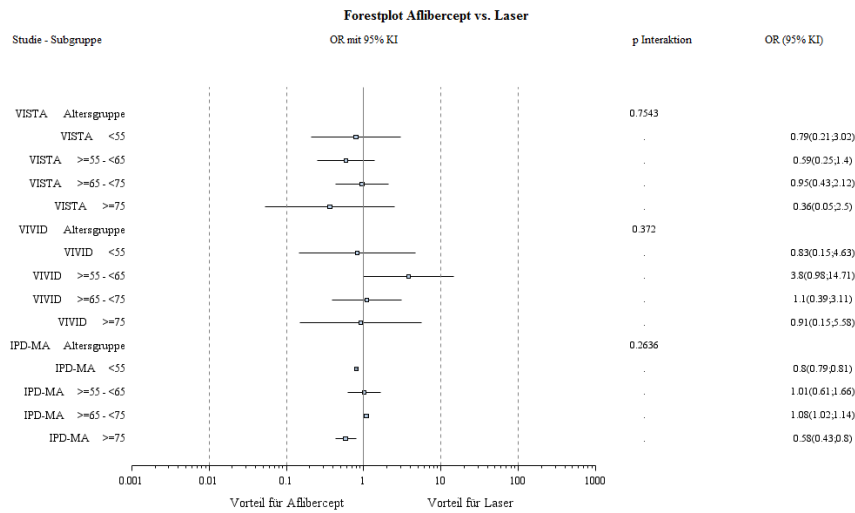


Abbildung 192: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

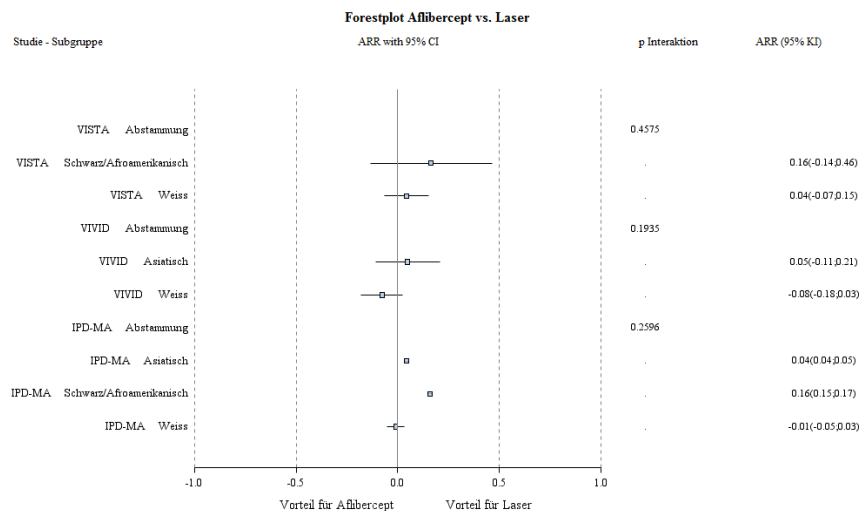
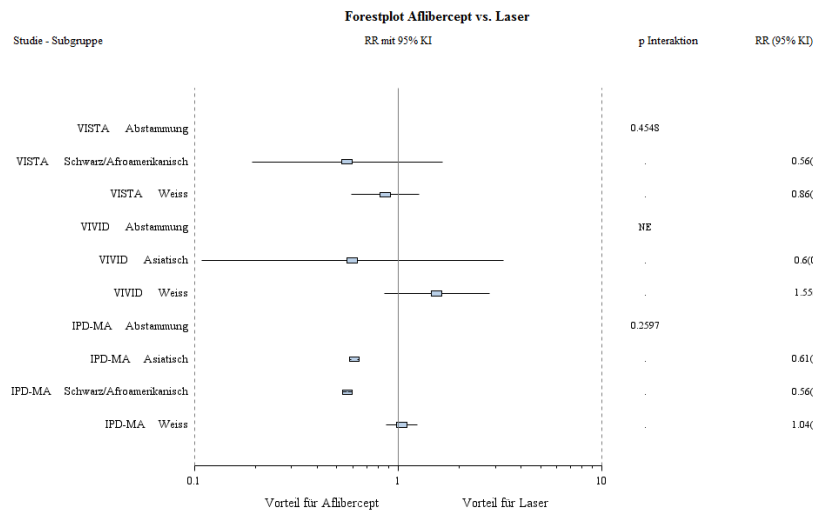
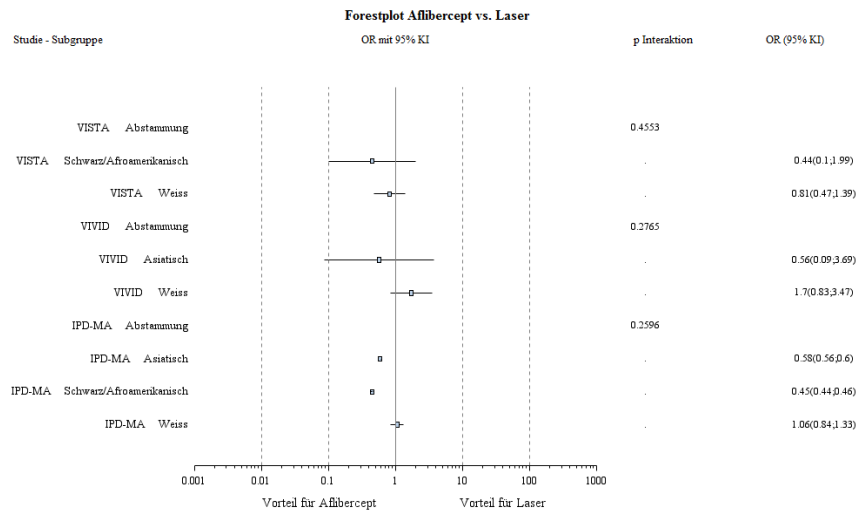


Abbildung 193: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Abstammung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

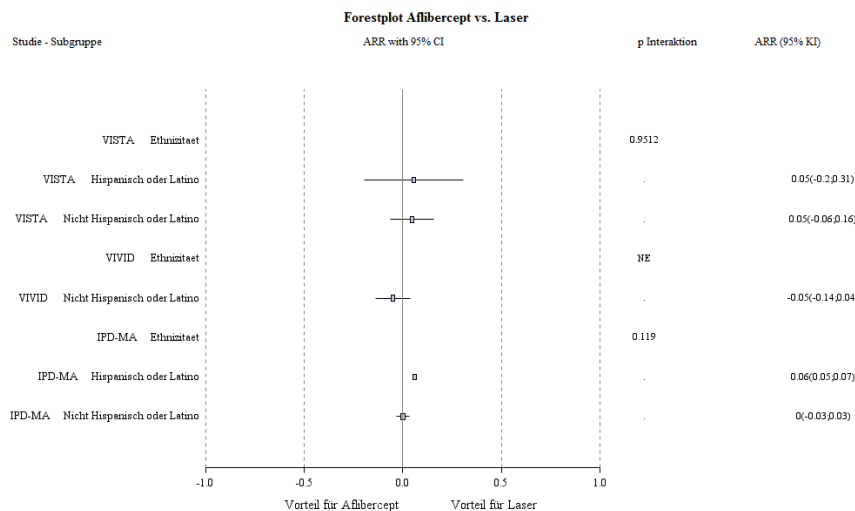
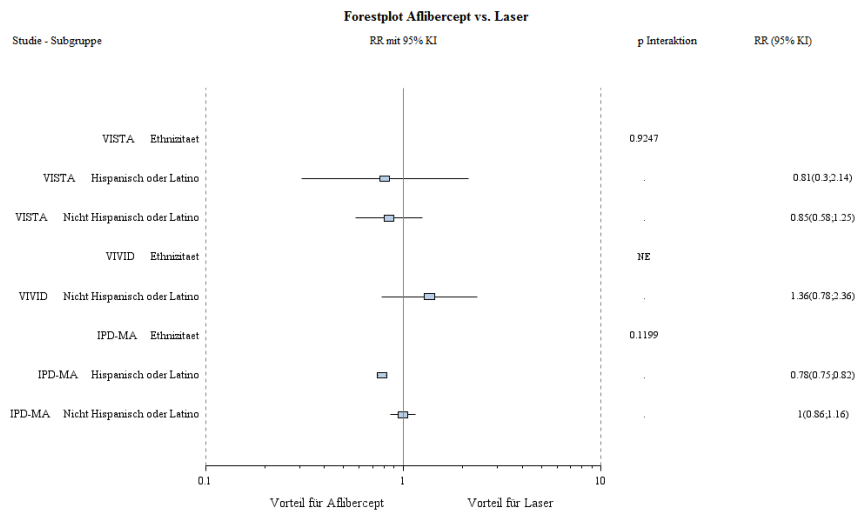
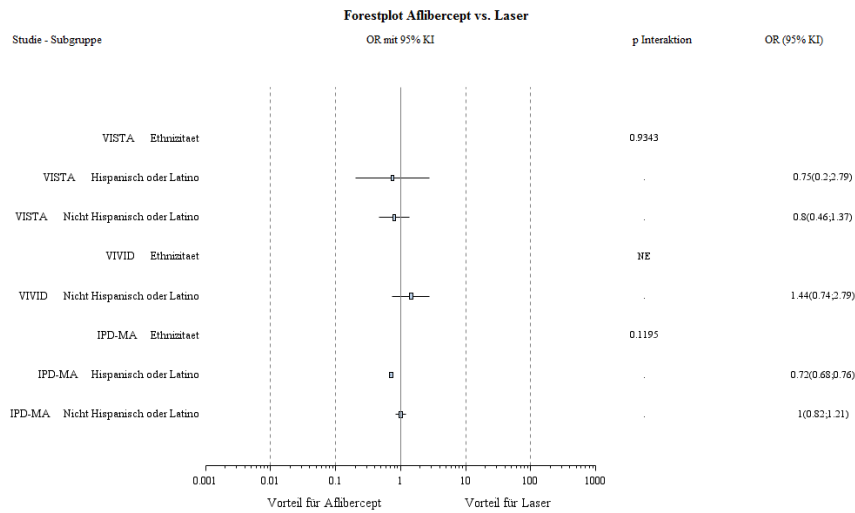


Abbildung 194: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Ethnizität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)



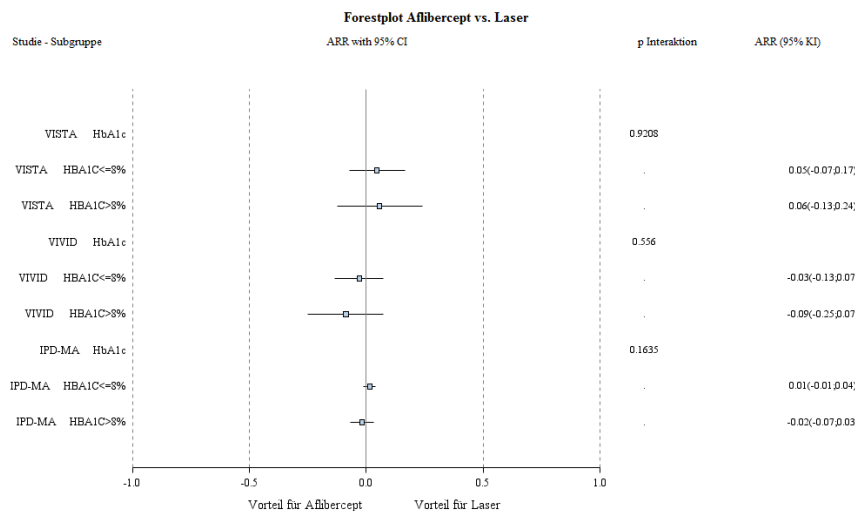
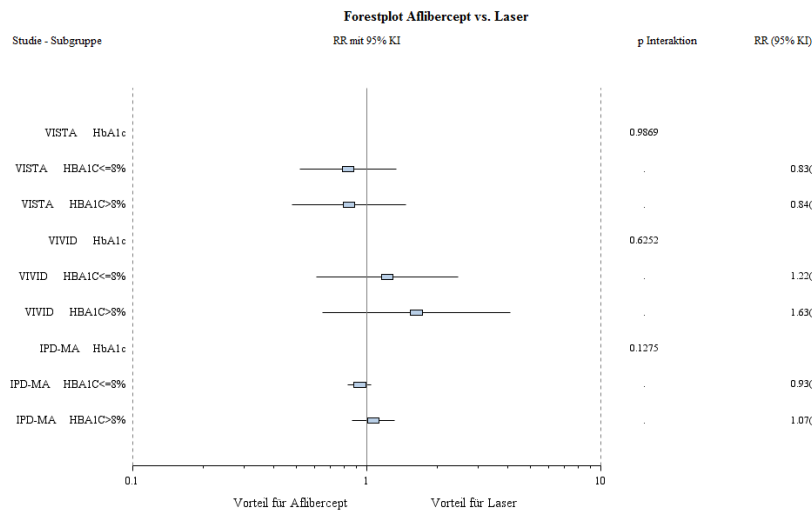
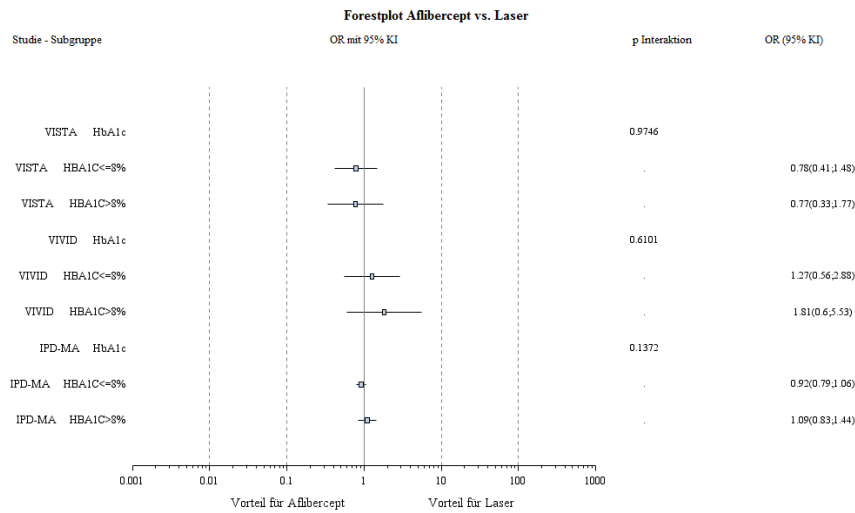


Abbildung 195: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub> - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

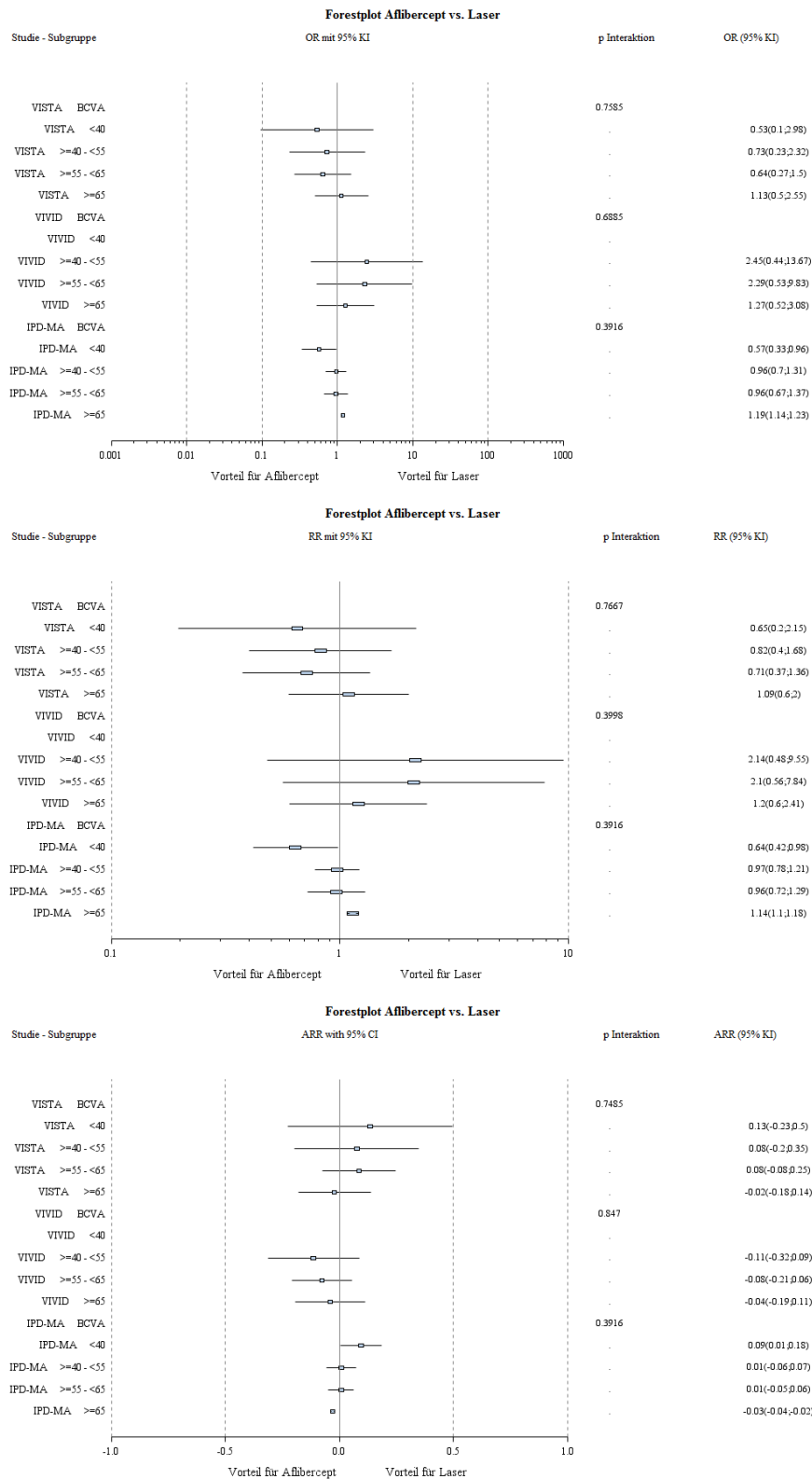


Abbildung 196: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach BCVA - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

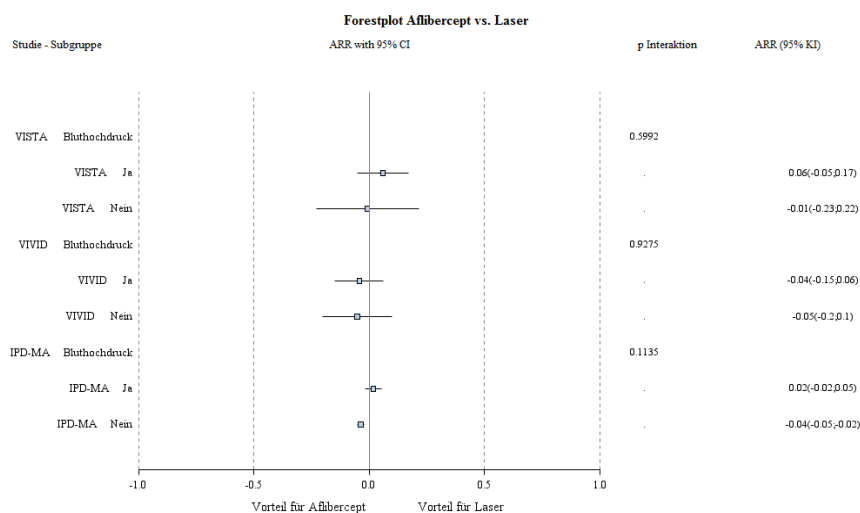
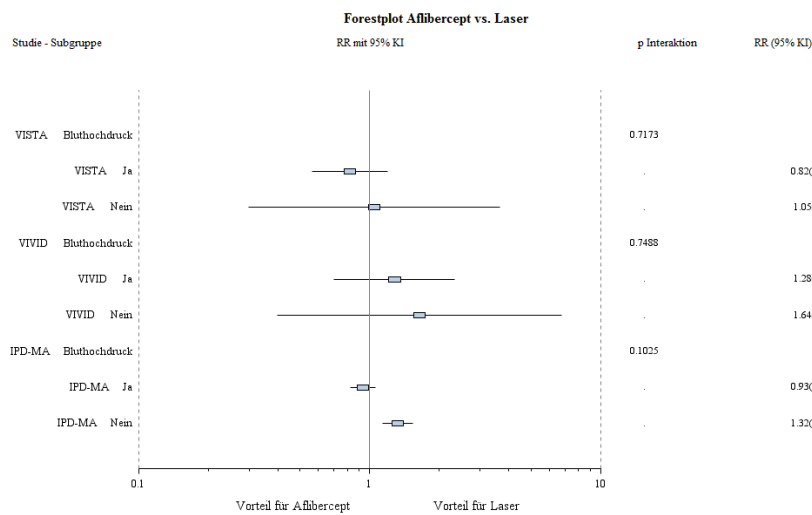
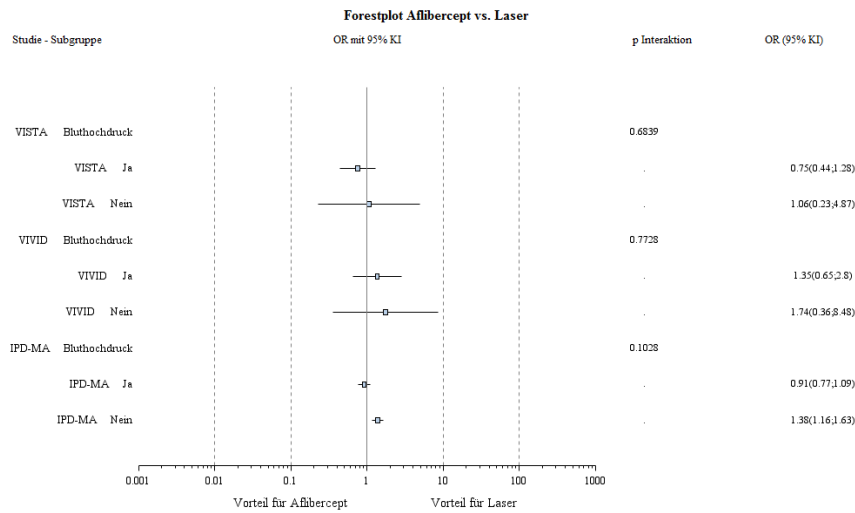


Abbildung 197: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Bluthochdruck in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

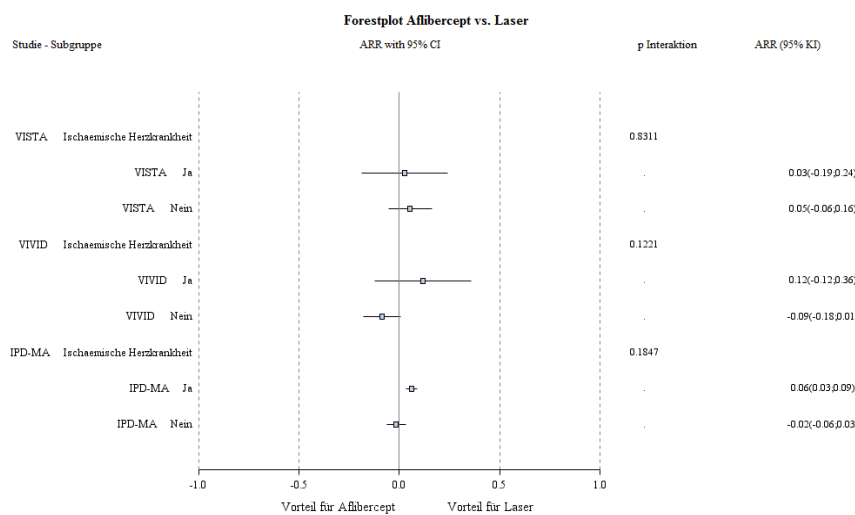
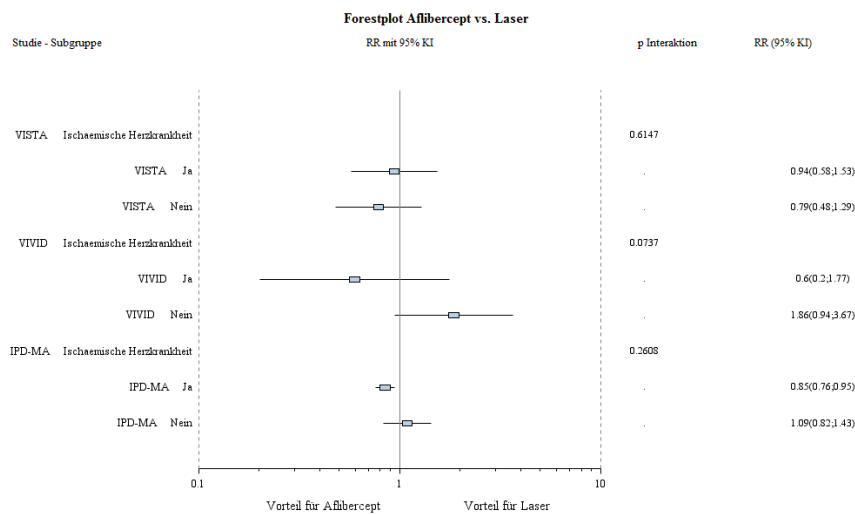
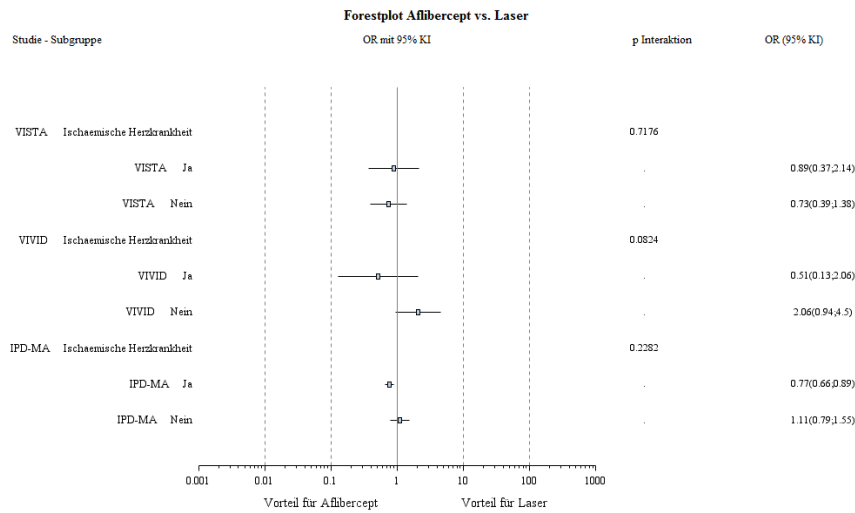


Abbildung 198: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

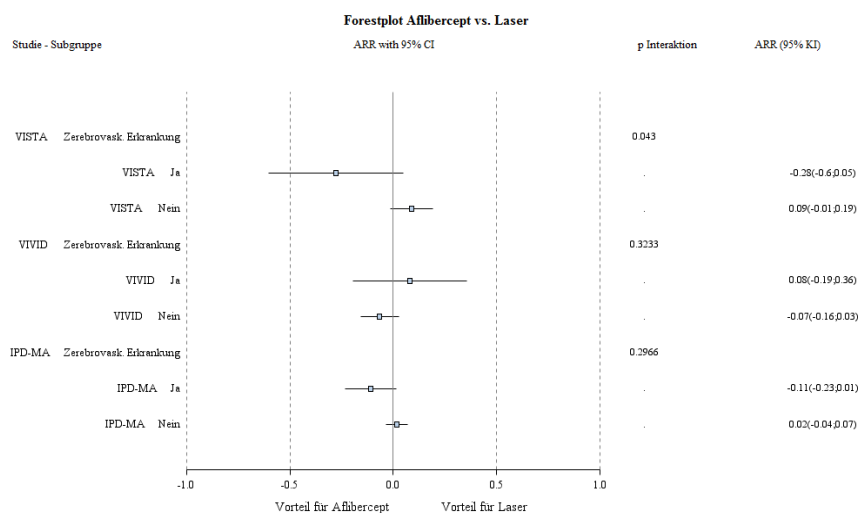
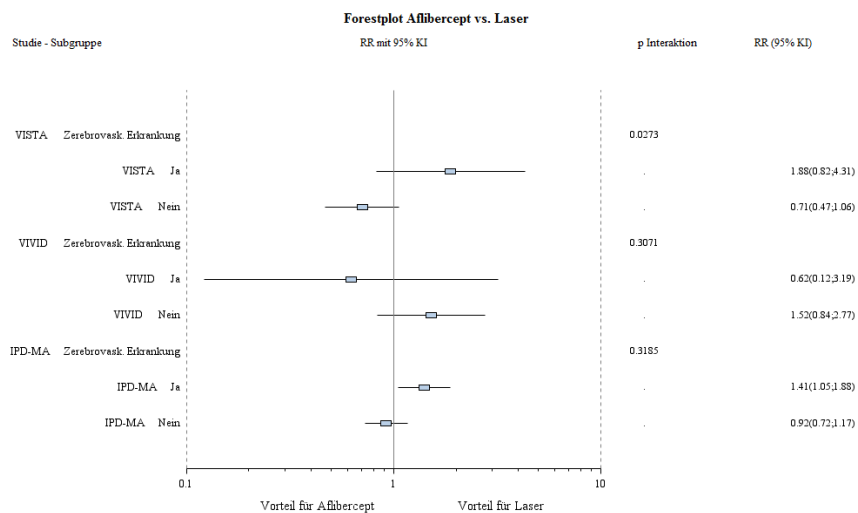
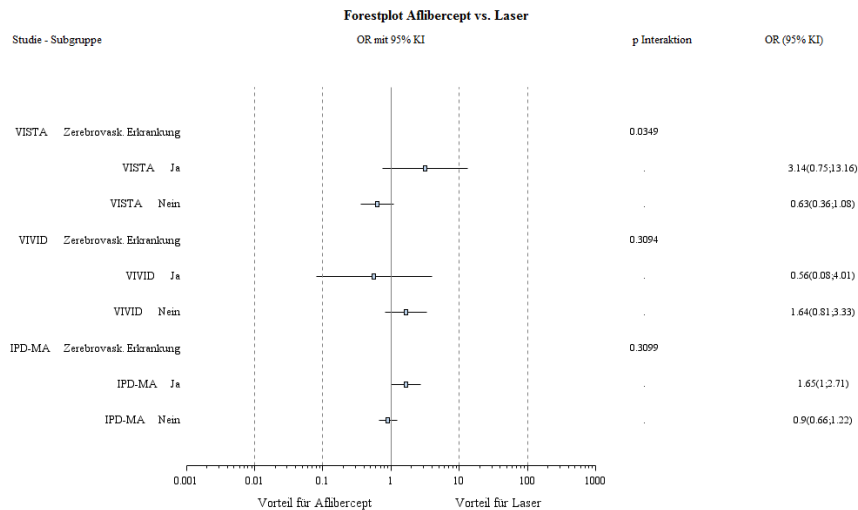


Abbildung 199: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

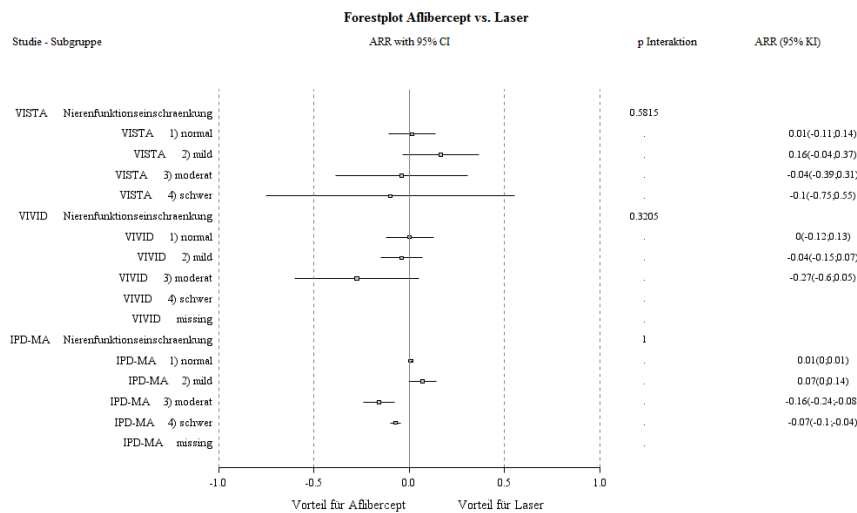
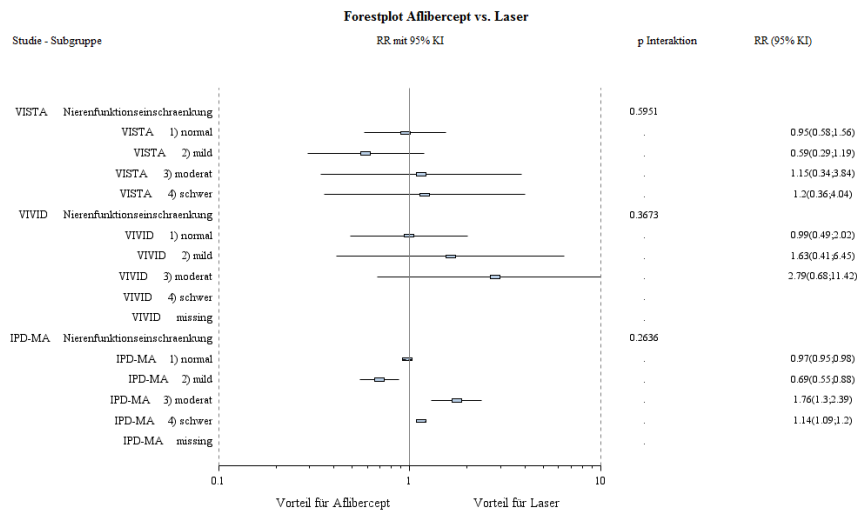
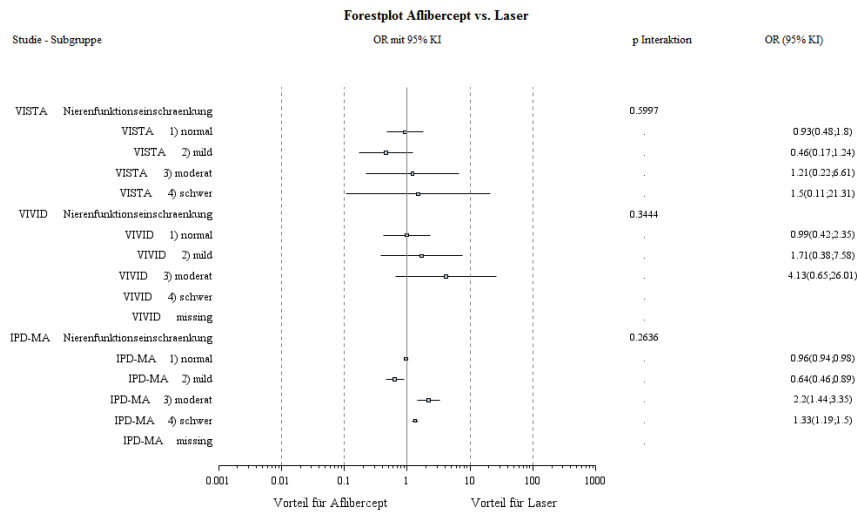


Abbildung 200: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Nierenfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

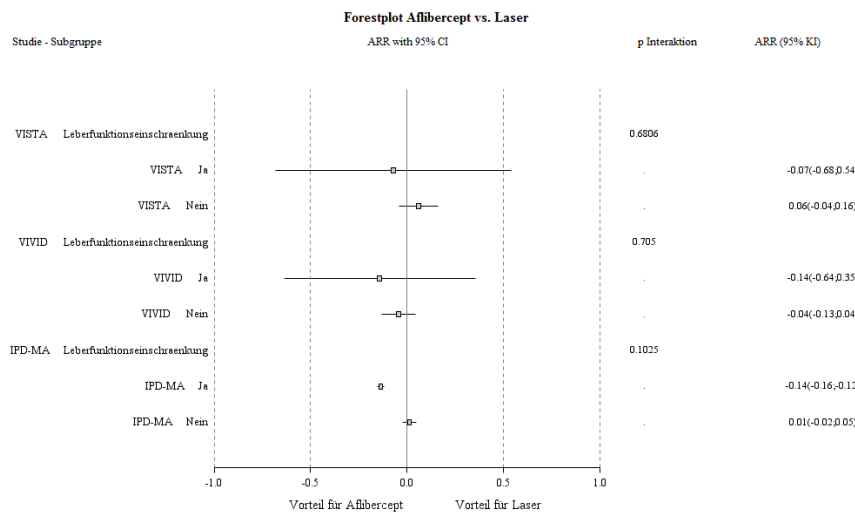
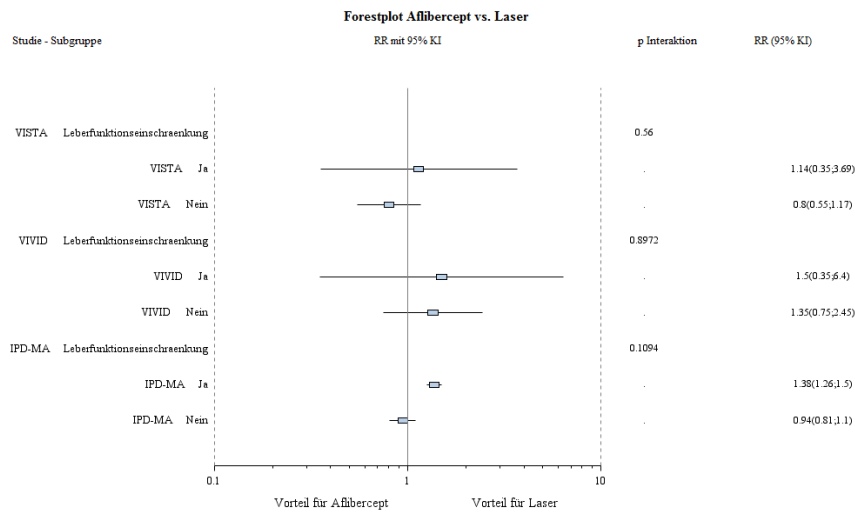
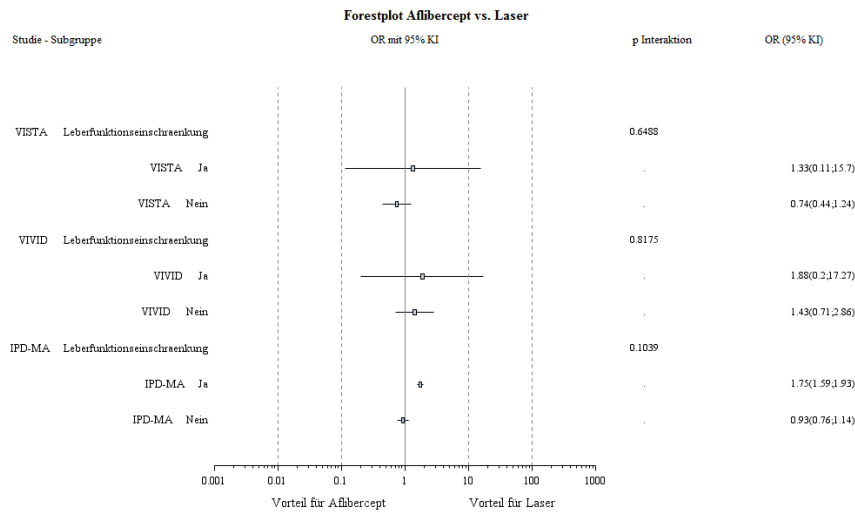


Abbildung 201: Forest-Plots der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse des OR, RR und ARR für „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Leberfunktionseinschränkung in der Anamnese - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (95% KI)

#### 4.3.1.3.4 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 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wurde die Wirksamkeit der zweimonatlichen (nach anfänglich fünf monatlichen Gaben) Verabreichung von 2Q8 Aflibercept gegenüber der Laserkoagulation basierend auf den Empfehlungen nach ETDRS aus den Aflibercept Zulassungsstudien VISTA und VIVID anhand patientenrelevanter Wirksamkeitsparameter dargestellt. Dazu gehörten die Patientenanteile mit einer vordefinierten Verbesserung der Sehschärfe, die Veränderung der Sehschärfe im Studienverlauf sowie die Veränderung der (visusbezogenen) Lebensqualität. Weiterhin wurden die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und die Gesamtmortalität als Sicherheitsparameter erhoben.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Auswertung aus den Daten der Zulassungsstudien VISTA und VIVID sowie die entsprechenden Meta-Analysen auf Basis aggregierter Daten dargestellt.

#### 4.3.1.3.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Analysen anhand der Gesamtpopulation

##### Mortalität

Tabelle 4-96: Zusammenfassung der Sicherheitsergebnisse von Aflibercept für den Endpunkt zur Mortalität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept	Laser	Effektmaße: 2Q8 Aflibercept vs. Laser		
	Patienten n (%)	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
<b>Gesamtmortalität</b>					
VISTA	0 (0)	1 (0,6)	0,34 [0,01; 8,30]	0,34 [0,01; 8,23]	0,01 [-0,02; 0,04]
VIVID	4 (3)	1 (0,8)	4,03 [0,44; 36,54]	3,94 [0,45; 34,80]	-0,02 [-0,07; 0,02]
Meta-Analyse <sup>a</sup>	4 (1,4)	2 (0,7)	1,55 [0,14; 16,56]	1,54 [0,15; 15,99]	-0,01 [-0,04; 0,03]

a: auf Basis aggregierter Daten



Sowohl in der VISTA- als auch in der VIVID-Studie war die Anzahl der Todesfälle verhältnismäßig gering. Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Aflibercept und der Lasertherapie.

### **Morbidität**

Tabelle 4-97: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse von Aflibercept für die Endpunkte zur Veränderung der BCVA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert
<b>Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert</b>					
VISTA	151	10,6 (0,7)	154	0,1 (1,0)	10,5 [8,1; 12,8]; <0,0001
VIVID	135	10,0 (0,9)	132	0,9 (1,0)	9,1 [6,7; 11,4]; <0,0001
Meta-Analyse <sup>b</sup>					9,9 [8,1; 11,6]; <0,0001
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert</b>					
VISTA	151	9,4 (0,52)	154	1,3 (0,83)	8,1 [6,3; 10,0]; <0,0001
VIVID	135	8,2 (0,64)	132	1,1 (0,79)	7,1 [5,3; 8,9]; <0,0001
Meta-Analyse <sup>b</sup>					7,6 [6,2; 9,0]; <0,0001
a: Patienten in der Analysepopulation					
b: auf Basis aggregierter Daten der Mittelwertdifferenzen (LS-MWD)					

Sowohl für die „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ als auch die „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ zeigten sich für die Studien VISTA und VIVID statistisch und klinisch signifikante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit Aflibercept (siehe Tabelle 4-97). Die Gruppe 2Q8 Aflibercept zeigte in der Meta-Analyse in Woche 52 eine mittlere Verbesserung von 9,9 bzw. eine mittlere durchschnittliche Verbesserung von 7,6 ETDRS Buchstaben im Vergleich zu Laser.

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse von Aflibercept für die Endpunkte mit Responder-Analysen nach vordefinierten Schwellenwerten - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept	Laser	Effektmaße: 2Q8 Aflibercept vs. Laser
--	-----------------	-------	--

	Patienten n (%)	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</b>					
VISTA	47 (31,1)	12 (7,8)	5,35 [2,70; 10,58]	3,99 [2,21; 7,23]	-0,23 [-0,32; -0,15]
VIVID	45 (33,3)	12 (9,1)	5,00 [2,50; 9,998]	3,67 [2,03; 6,61]	-0,24 [-0,33; -0,15]
Meta-Analyse <sup>a</sup>	92 (32,2)	24 (8,4)	5,17 [3,18; 8,41]	3,83 [2,52; 5,81]	-0,24 [-0,30; -0,17]
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</b>					
VISTA	88 (58,3)	30 (19,5)	5,77 [3,45; 9,65]	2,99 [2,11; 4,24]	-0,39 [-0,48; -0,28]
VIVID	72 (53,3)	34 (25,8)	3,29 [1,97; 5,52]	2,07 [1,49; 2,88]	-0,28 [-0,38; -0,16]
Meta-Analyse <sup>a</sup>	160 (55,9)	64 (22,4)	4,36 [2,52; 7,56]	2,48 [1,73; 3,56]	-0,33 [-0,44; -0,22]
<b>Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</b>					
VISTA	1 (0,7)	14 (9,1)	0,07 [0,01; 0,51]	0,07 [0,01; 0,55]	0,08 [0,04; 0,14]
VIVID	0 (0,0)	14 (10,6)	0,03 [0,002; 0,51]	0,03 [0,002; 0,56]	0,11 [0,06; 0,17]
Meta-Analyse <sup>a</sup>	1 (0,3)	28 (9,8)	0,05 [0,01; 0,27]	0,06 [0,01; 0,29]	0,09 [0,06; 0,13]
<b>Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</b>					
VISTA	2 (1,3)	26 (16,9)	0,07 [0,02; 0,28]	0,08 [0,02; 0,32]	0,16 [0,09; 0,22]
VIVID	3 (2,2)	21 (15,9)	0,12 [0,03; 0,41]	0,14 [0,04; 0,46]	0,14 [0,07; 0,21]
Meta-Analyse <sup>a</sup>	5 (1,7)	47 (16,4)	0,09 [0,04; 0,24]	0,11 [0,04; 0,27]	0,15 [0,10; 0,19]
<i>a. auf Basis aggregierter Daten</i>					

Für die Endpunkte „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ sowie „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ lagen für alle drei Effektmasse jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Aflibercept vor (siehe Tabelle 4-98). Beim Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ lag ein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien vor, wobei die Effektschätzer jeweils in beiden Studien gleichgerichtet waren.

Für die Endpunkte „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ sowie „Anteil an Patienten mit einer

Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ lagen ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Aflibercept vor. Eine Heterogenität zwischen den beiden Studien wurde in beiden Endpunkten nicht aufgezeigt.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)

Tabelle 4-99: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse von Aflibercept für die Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebesqualität - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept		Laser		2Q8 Aflibercept vs. Laser
	N <sup>a</sup>	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI]; p-Wert
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen</b>					
VISTA	147	6,5 (1,0)	151	4,1 (1,1)	2,4 [-0,3; 5,2]; 0,084
VIVID	134	3,0 (0,9)	120	2,2 (0,9)	0,8 [-1,6; 3,2]; 0,503
Meta-Analyse <sup>b</sup>	281		271		1,5 [-0,4; 3,3]; 0,13
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen</b>					
VISTA	146	8,1 (1,4)	151	3,7 (1,6)	4,4 [-0,4; 8,4]; 0,032
VIVID	134	1,6 (1,6)	120	2,8 (1,5)	-1,2 [-5,2; 2,8]; 0,554
Meta-Analyse <sup>b</sup>	280		271		1,6 [-3,9; 7,1]; 0,56
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen</b>					
VISTA	147	6,5 (1,5)	151	4,9 (1,4)	1,7 [-2,3; 5,6]; 0,407
VIVID	134	0,3 (1,6)	120	0,7 (1,5)	-0,4 [-4,2; 3,6]; 0,850
Meta-Analyse <sup>b</sup>	281		271		0,7 [-2,3; 3,6]; 0,66
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf EQ-5D nach 52 Wochen</b>					
VISTA	146	0,01 (0,02)	151	-0,02 (0,02)	0,03 [-0,02; 0,08]; 0,179
VIVID	134	0,01 (0,01)	120	0,01 (0,02)	0,00 [-0,04; 0,04]; 0,924
Meta-Analyse <sup>b</sup>	280		271		0,02 [-0,02; 0,05]; 0,45

Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf EQ-VAS nach 52 Wochen					
VISTA	146	-0,1 (1,4)	151	-2,5 (1,3)	2,4 [-1,3; 6,1]; 0,208
VIVID	134	3,5 (1,2)	120	3,7 (1,2)	-0,1 [-3,5; 3,2]; 0,937
Meta-Analyse <sup>b</sup>	280		271		0,95 [-1,6; 3,5]; 0,46
a: Patienten in der Analysepopulation					
b: auf Basis aggregierter Daten der Mittelwertdifferenzen (LS-MWD)					

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist ein patientenrelevanter und allgemein anerkannter Studienendpunkt. Das NEI VFQ-25 ist ein Standardinstrument zur Erhebung der visusbezogenen Lebensqualität. Seine Ergebnisse korrelieren gut mit der beidäugigen Sehschärfe (siehe Tabelle 4-99).

Sowohl für den Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25, für die beiden NEI VFQ Subskalen sowie für den EQ-5D und EQ-VAS bestand eine numerische, statistisch nicht signifikante Überlegenheit in der Behandlung mit 2Q8 Aflibercept versus Laser.

Der adjustierte Unterschied betrug im Gesamtscores NEI VFQ-25 1,5 ([-0,4; 3,3], p=0,13), in der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe 1,6 ([-3,9; 7,1], p=0,56) und in der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne 0,7 ([-2,3; 3,6], p=0,66). Die mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-VAS lag bei 0,95 ([-1,6; 3,5], p=0,46).

### Unerwünschte Ereignisse und Verträglichkeit

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der Sicherheitsergebnisse von Aflibercept für die Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen / Verträglichkeit - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	2Q8 Aflibercept	Laser	Effektmaße: 2Q8 Aflibercept vs. Laser		
	Patienten n (%)	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
<b>UE</b>					
VISTA	142 (93,4)	148 (96,1)	0,58 [0,20; 1,63]	0,97 [0,92; 1,02]	0,03 [-0,03; 0,08]
VIVID	121 (89,6)	114 (85,7)	1,44 [0,69; 3,01]	1,05 [0,96; 1,14]	-0,04 [-0,12; 0,04]
Meta-Analyse <sup>a</sup>	263 (91,6)	262 (91,3)	0,98 [0,40; 2,38]	1,0 [0,93; 1,08]	0,00 [-0,07; 0,07]
<b>Okulare UE</b>					
VISTA	87 (57,2)	103 (66,9)	0,66 [0,42; 1,05]	0,86 [0,72; 1,02]	0,10 [-0,01; 0,20]

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

VIVID	80 (59,3)	82 (61,7)	0,90 [0,55; 1,48]	0,96 [0,79; 1,17]	0,02 [-0,09; 0,14]
Meta-Analyse <sup>a</sup>	167 (58,2)	185 (64,5)	0,77 [0,55; 1,08]	0,90 [0,79; 1,03]	0,06 [-0,02; 0,14]
<b>Nicht-okulare UE</b>					
VISTA	119 (78,3)	132 (85,7)	0,60 [0,33; 1,09]	0,91 [0,82; 1,02]	0,07 [-0,01; 0,16]
VIVID	98 (72,6)	81 (60,9)	1,70 [1,02; 2,84]	1,19 [1,00; 1,41]	-0,12 [-0,23; -0,00]
Meta-Analyse <sup>a</sup>	228 (79,4)	221 (77,0)	1,02 [0,37; 2,83]	1,04 [0,79; 1,36]	-0,02 [-0,21; 0,17]
<b>SUE</b>					
VISTA	42 (27,6)	54 (35,1)	0,71 [0,44; 1,15]	0,79 [0,56; 1,10]	0,07 [-0,03; 0,18]
VIVID	30 (22,2)	24 (18,0)	1,30 [0,71; 2,36]	1,23 [0,76; 1,99]	-0,04 [-0,14; 0,05]
Meta-Analyse <sup>a</sup>	72 (25,1)	78 (27,2)	0,93 [0,52; 1,69]	0,95 [0,62; 1,47]	0,01 [-0,10; 0,13]
<b>Okulare SUE</b>					
VISTA	2 (1,3)	6 (3,9)	0,33 [0,07; 1,66]	0,34 [0,07; 1,65]	0,03 [-0,01; 0,06]
VIVID	3 (2,2)	6 (4,5)	0,48 [0,12; 1,96]	0,49 [0,13; 1,93]	0,02 [-0,02; 0,07]
Meta-Analyse <sup>a</sup>	5 (1,7)	12 (4,2)	0,41 [0,14; 1,18]	0,42 [0,15; 1,18]	0,02 [-0,00; 0,05]
<b>Nicht-okulare SUE</b>					
VISTA	39 (25,7)	47 (30,5)	0,79 [0,48; 1,30]	0,84 [0,59; 1,21]	0,05 [-0,05; 0,15]
VIVID	25 (18,5)	18 (13,5)	1,45 [0,75; 2,81]	1,37 [0,78; 2,39]	-0,05 [-0,14; 0,04]
Meta-Analyse <sup>a</sup>	64 (22,3)	65 (22,6)	1,03 [0,57; 1,87]	1,02 [0,64; 1,64]	0,00 [-0,10; 0,09]
<b>UE, die zum Studienabbruch führen</b>					
VISTA	2 (1,3)	3 (1,9)	0,76 [0,17; 3,43]	0,76 [0,17; 3,34]	0,01 [-0,03; 0,04]
VIVID	4 (3,0)	8 (6,0)	0,36 [0,09; 1,37]	0,37 [0,10; 1,36]	0,04 [-0,01; 0,09]
Meta-Analyse <sup>a</sup>	6 (2,1)	12 (4,2)	0,50 [0,18; 1,36]	0,51 [0,19; 1,35]	0,02 [-0,01; 0,05]
<b>Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß der Anti Platelet Trialists' Collaboration (APTCC)</b>					
VISTA	6 (3,9)	6 (3,9)	1,01 [0,32; 3,22]	1,01 [0,33; 3,07]	0,00 [-0,04; 0,04]

VIVID	4 (3,0)	2 (1,5)	2,00 [0,36; 11,11]	1,97 [0,37; 10,58]	-0,01; [-0,05; 0,02]
Meta-Analyse <sup>a</sup>	10 (3,5)	8 (2,8)	1,25 [0,48; 3, 26]	1,24 [0,49; 3,13]	-0,01 [-0,04; 0,02]
a.auf Basis aggregierter Daten					

Bei sämtlichen unerwünschten Ereignissen, die in diesem Abschnitt beschrieben werden, mit Ausnahme der Kategorie „UE“, handelt es sich um unerwünschte Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und nicht später als 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation [aktiv oder Schein] beobachtet wurden. Dagegen sind bei der Kategorie „UE“ insgesamt alle unerwünschten Ereignisse nach Studienabschluß erfasst, sowohl solche vor der ersten Applikation des Medikaments wie auch solche während der Behandlung.

Eine mittelmäßige bis substanzielle Heterogenität bestand zwischen den Einzelstudien VISTA und VIVID bei den nicht-okulären UE, den nicht-okulären SUE und somit auch für die SUE. Bei den anderen Endpunkten bestand keine Heterogenität zwischen den Studien.

Insgesamt zeigte sich, dass die Inzidenzen über alle aufgeführten UE zwischen der Behandlung mit Aflibercept und Laser vergleichbar waren.

Unerwünschte Ereignisse (UE): Die Mehrzahl der Patienten (91,6% in der 2Q8 Afliberceptgruppe gegenüber 91,3% in der Lasergruppe) erlitt im Studienverlauf bis Woche 52 mindestens ein UE (siehe Tabelle 4-100).

Okulare UE: Die Inzidenz okulärer UE im Studienaue war mit 64,5% in der Lasergruppe etwas höher als unter 2Q8 Aflibercept (58,2%). Medikamentenbedingte UE im Studienaue traten unter Aflibercept (2,8%) und Laser (1,0%) fast gleich häufig auf.

Nicht-okulare UE: Die Inzidenz nicht-okulärer UE war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und betraf 79,4% der Patienten in der 2Q8 Afliberceptgruppe und 77,0% der Patienten in der Lasergruppe (siehe Tabelle 4-100).

SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) im Studienaue traten bei 25,1% der Patienten in der 2Q8 Afliberceptgruppe und bei 27,2% in der Lasergruppe auf. Drei Patienten (1,0%) in der Gruppe 2Q8 und ein Patient in der Lasergruppe erlitten ein medikamentenbedingtes SUE. Bei zwei Patienten (0,7%) in der 2Q8 Afliberceptgruppe wurde ein auf die Injektionsprozedur zurückzuführendes SUE berichtet. Unter Laserbehandlung trat bei zwei Patienten (0,7%) ein auf die Behandlung zurückzuführendes SUE auf.

Okulare SUE im Studienaue traten häufiger im Laserarm auf (4,2%) als unter den mit Aflibercept behandelten Patienten (1,7% in 2Q8) (siehe Tabelle 4-100).

Nicht-okulare SUE: Der Anteil an Patienten mit nicht-okulären SUE zwischen den Behandlungsgruppen war vergleichbar (2Q8: 22,3%, Laser: 22,6%) (siehe Tabelle 4-100).

Zum Studienabbruch führende UE: Insgesamt brachen in beiden Studien sechs Patienten (2,1%) der Afliberceptgruppe und 12 Patienten (4,2%) der Lasergruppe die Behandlung aufgrund einer UE ab (siehe Tabelle 4-100).

APTC-Ereignisse: APTC-Ereignisse waren insgesamt selten und traten bei Aflibercept bei 3,5% und unter Laserbehandlung bei 2,8% aller Patienten vergleichbar häufig auf (siehe Tabelle 4-100).

#### **4.3.1.3.4.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Analysen anhand der vordefinierten Subgruppen**

##### **Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen**

In der IPD Meta-Analyse zeigt sich für die Unterteilung nach Geschlecht und BCVA Ausgangswert ein Hinweis bzw. einen Beleg auf Interaktion ( $p=0.1086$ , bzw.  $p=0.01$ ), die Schätzer sind allerdings in beiden Fällen gleichgerichtet, die Interaktion also rein quantitativ.

##### **Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis 52**

In der IPD Meta-Analyse zeigt sich für die Unterteilung nach Abstammung, Nierenfunktionseinschränkung und BCVA Ausgangswert ein Hinweis auf Interaktion ( $p=0.1329$ ,  $p=0,1622$ , bzw.  $p=0.064$ ), die Schätzer sind allerdings in allen drei Fällen gleichgerichtet, die Interaktion also rein quantitativ.

##### **Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben**

In der IPD Meta-Analyse zeigt sich für die Unterteilung nach HbA1c, BCVA Ausgangswert, und Altersgruppe in allen drei Effektmaßen einen Hinweis auf Interaktion, die Schätzer sind allerdings gleichgerichtet, die Interaktion also rein quantitativ.

##### **Anteil Patienten mit Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben**

In der IPD Meta-Analyse zeigt sich für die Unterteilung nach Geschlecht, Bluthochdruck und ischämischer Herzerkrankung in der Anamnese, der Leberfunktionseinschränkung und im BCVA Ausgangswert in allen drei Effektmaßen einen Hinweis auf Interaktion, die Schätzer sind allerdings gleichgerichtet, die Interaktion also rein quantitativ.

##### **NEI VFQ-25 Gesamt**

In der IPD Meta-Analyse zeigt sich für die Unterteilung nach Altersgruppe ( $p=0.1820$ ) und Ethnizität ( $p=0.0707$ ) sowie zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese ( $p=0.0514$ ) ein Hinweis auf Interaktion, für die Nierenfunktionseinschränkung ( $p=0.0195$ ) und BCVA Ausgangswert ( $p=0.0069$ ) ein Beleg für Interaktion. Für alle Subgruppen ergaben sich keine Unterschiede zwischen Aflibercept und Laser, außer für die BCVA Ausgangswert  $< 40$  und Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung sowie Ethnizität "Nicht Hispanisch oder Latino" mit signifikanten Vorteilen für Aflibercept.

### **NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne**

In der IPD Meta-Analyse zeigt sich für die Unterteilung nach Geschlecht ( $p=0.1991$ ) ein Hinweis auf Interaktion, für die Ethnizität ein Beleg für Interaktion ( $p=0.0333$ ). Für alle Subgruppen ergaben sich keine Unterschiede zwischen Aflibercept und Laser.

### **NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe**

In der IPD Meta-Analyse zeigt sich für die Unterteilung nach Ethnizität ( $p=0.1024$ ) und HbA1c ( $p=0.0927$ ) ein Hinweis auf Interaktion, für die Abstammung ( $p=0.0098$ ) und Nierenfunktionseinschränkung ( $p=0.0371$ ) ein Beleg für Interaktion. Für alle Subgruppen ergaben sich keine Unterschiede zwischen Aflibercept und Laser, außer für die Abstammung "weiss" und HbA1c $>8\%$  mit signifikanten Vorteilen für Aflibercept.

### **EQ-5D**

In der IPD Meta-Analyse zeigt sich für die Unterteilung nach BCVA Ausgangswert ein Hinweis auf Interaktion ( $p=0.0985$ ). Für alle Subgruppen ergab sich kein Unterschied zwischen Aflibercept und Laser.

### **EQ-VAS**

In der IPD Meta-Analyse zeigt sich für die Unterteilung nach Ischämischer Herzerkrankung in der Anamnese ein Hinweis auf Interaktion ( $p=0.1879$ ). Für alle Subgruppen ergab sich kein Unterschied zwischen Aflibercept und Laser.

### **UE Kategorien**

In der IPD Meta-Analyse zeigen sich höchstens Hinweise für Interaktion, die die Aussagen für die Gesamtpopulation nicht ändern.

#### **4.3.1.3.4.1.2 Fazit zur Wirksamkeit**

##### **Morbidität im Sinne der Grunderkrankung**

In den beiden beschriebenen Studien VISTA und VIVID zeigte sich für alle Endpunkte eine Überlegenheit der Behandlung mit 2Q8 Aflibercept gegenüber der Laserbehandlung. Alle Endpunkte zur Verbesserung des Gesundheitszustandes basierten auf der verblindet mit ETDRS-Tafeln erhobenen BCVA. Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte ist daher durchweg als niedrig eingestuft.

In den beiden Studien zeigte sich mit einer durchschnittlichen Besserung um 10,7 ETDRS-Buchstaben für die Gruppe 2Q8 Aflibercept in Woche 52 eine statistisch signifikant (beide Studien:  $p<0,0001$ ) größere mittlere Veränderung der BCVA als in der jeweiligen Lasergruppe.

Auch für die nachträglich berechnete „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA nach 52 Wochen“ zeigte sich ein deutlicher Unterschied zugunsten von Aflibercept.



Es zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  oder  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben, sowie ein signifikant geringerer Anteil von Patienten mit einem Verlust von  $\geq 15$  oder  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur Lasergruppe. Die Effektmaße OR, RR und ARR bestätigten den Vorteil des Behandlungsregimes 2Q8 Aflibercept gegenüber der Laserkoagulation.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Unter Behandlung mit 2Q8 Aflibercept verbesserten sich der Gesamtscore, sowie die Subskalen für Fern- und Nahaktivitäten auf dem NEI VFQ-25 in beiden Studien stärker als unter Laserbehandlung. Die Unterschiede der visusbezogenen Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Die allgemeine Lebensqualität wurde mit Hilfe des EQ-5D erhoben, zusätzlich erfolgte für beide Studien eine Nachberechnung des Scores für die EQ-VAS. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### **4.3.1.3.4.1.3 Fazit zu Sicherheit und Verträglichkeit**

#### **Gesamtmortalität**

Insgesamt verstarben in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen sechs Patienten; jeweils zwei Patienten je Behandlungsmodalität verstarben an einer Herzerkrankung. Die zwei übrigen Patienten (alle 2Q8) verstarben an malignen Neoplasien.

#### **Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit**

In beiden Studien - VISTA und VIVID - wurde die Behandlung mit Aflibercept im Allgemeinen gut vertragen. Es zeigten sich keine bedeutenden Unterschiede in der Häufigkeit okularer und nicht-okularer UE gegenüber der Laserkoagulation. Schwerwiegende okuläre unerwünschte Ereignisse (okulare SUE) traten unter der Behandlung mit Aflibercept selten auf. Die Inzidenz schwerwiegender nicht-okularer SUE war unter Behandlung mit Aflibercept oder Laser vergleichbar.

Aflibercept wurde von den Patienten generell gut vertragen und war nicht mit unerwarteten, die Sicherheit betreffenden Ereignissen assoziiert. Die Mehrzahl der Patienten aus den beiden Behandlungsgruppen 2Q8 Aflibercept und Laser erlitt im Studienverlauf bis Woche 52 mindestens ein UE. Insgesamt waren die Inzidenzen der UE wie auch der UE und SUE zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Zwischen den Aflibercept und Laser behandelten Patienten bestanden keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Gesamtinzidenz okularer und nicht-okularer UE zwischen Woche 0 und Woche 52. Die okulären UE im Studienauge entsprachen generell dem Krankheitsverlauf oder waren als Konsequenzen der Injektionsprozedur zu erwarten. Die Schwere der meisten UE wurde als leicht- bis mittelgradig eingestuft. Von insgesamt 6 Patienten, die die Studie aufgrund eines UE abbrachen, stammten 5 aus der Lasergruppe. APTC-Ereignisse waren selten und zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar häufig. Es wurden keine Veränderungen der klinischen Serumparameter, hämatologischen Parameter, der Urinanalyse, des Blutdruckes, der

Körpertemperatur oder der Herzfrequenz ermittelt, die als Behandlungseffekt interpretiert werden könnten. Insgesamt zeigte sich ein zwischen den Behandlungsarmen vergleichbares Sicherheitsprofil.

## 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 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

##### 4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

In der nachfolgenden Tabelle 4-101 sind alle RCT (Zulassungsstudien) des zu bewertenden Arzneimittels Aflibercept in der Indikation Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) bei Erwachsenen aufgeführt, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden.

Tabelle 4-101: 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
VGFT-OD-1009/14299 (VISTA)	ja	nein	laufend	144 Wochen Behandlungsphase (primärer Endpunkt nach 52 Wochen)	1. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT alle 4 Wochen [2Q4] 2. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT alle 8 Wochen [2Q8] nach initial 5 monat-

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					lichen Injektionen 3. Arm: Laserkoagulation
BAY 86-5321/91745 (VIVID)	ja	ja	laufend	144 Wochen Behandlungsphase (primärer Endpunkt nach 52 Wochen)	1. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT alle 4 Wochen [2Q4] 2. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT alle 8 Wochen [2Q8] nach initial 5 monat- lichen Injektionen 3. Arm: Laserkoagulation
BAY86-5321 (VIVID-EAST) (58)	ja	ja	laufend	48 Wochen Behandlungsphase (primärer Endpunkt nach 52 Wochen; sekundäre Endpunkte nach 52 Wochen)	1. Arm Aflibercept Behandlungsregime 1 plus Laserkoagulation 2. Arm Aflibercept Behandlungsregime 2 plus Laserkoagulation 3. Arm Laserkoagulation plus Aflibercept
BAY86-5321 (VIVID Japan) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01512966 (59)	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen Behandlungsphase (Dokumentation unerwünschter Ereignisse nach 52 Wochen, mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen)	1. Arm Aflibercept IVT alle 8 Wochen nach initial monatlichen Injektionen
VGFT-OD-0706 (DA VINCI)	ja	nein	abgeschlossen	52 Wochen Behandlungsphase (primärer Endpunkt nach 24 Wochen)	1. Arm: 0,5mg Aflibercept IVT alle 4 Wochen [0,5Q4] 2. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT alle 4 Wochen [2Q4] 3. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT alle 8 Wochen [2Q8] 4. Arm: 2,0mg Aflibercept IVT nach Bedarf [2PRN] 5. Arm:

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Laserkoagulation

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-101 hinsichtlich der an die Zulassungsbehörde übermittelten Studien in der Indikation DMÖ beruht auf den Angaben zum Studienstatus vom 06.08.2014.

Tabelle 4-102: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VIVID-EAST	Studiendaten lagen zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers noch nicht vor.
VIVID-Japan	Unpassendes Studiendesign <i>Open label</i> -Studie, <i>Single-Arm</i> -Studie ohne Kontrollgruppe
DA VINCI	Nicht fachinformationskonforme Verabreichung von Aflibercept

#### 4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die Ergebnisse aus den bibliografischen Literaturrecherchen nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept vom 24.06.2014 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library sind bereits ausführlich in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt (siehe auch Flussdiagramm Abbildung 1).

In der nachfolgenden Abbildung 202 ist das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zur Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab vom 24.06.2014 für indirekte Vergleiche dargestellt.

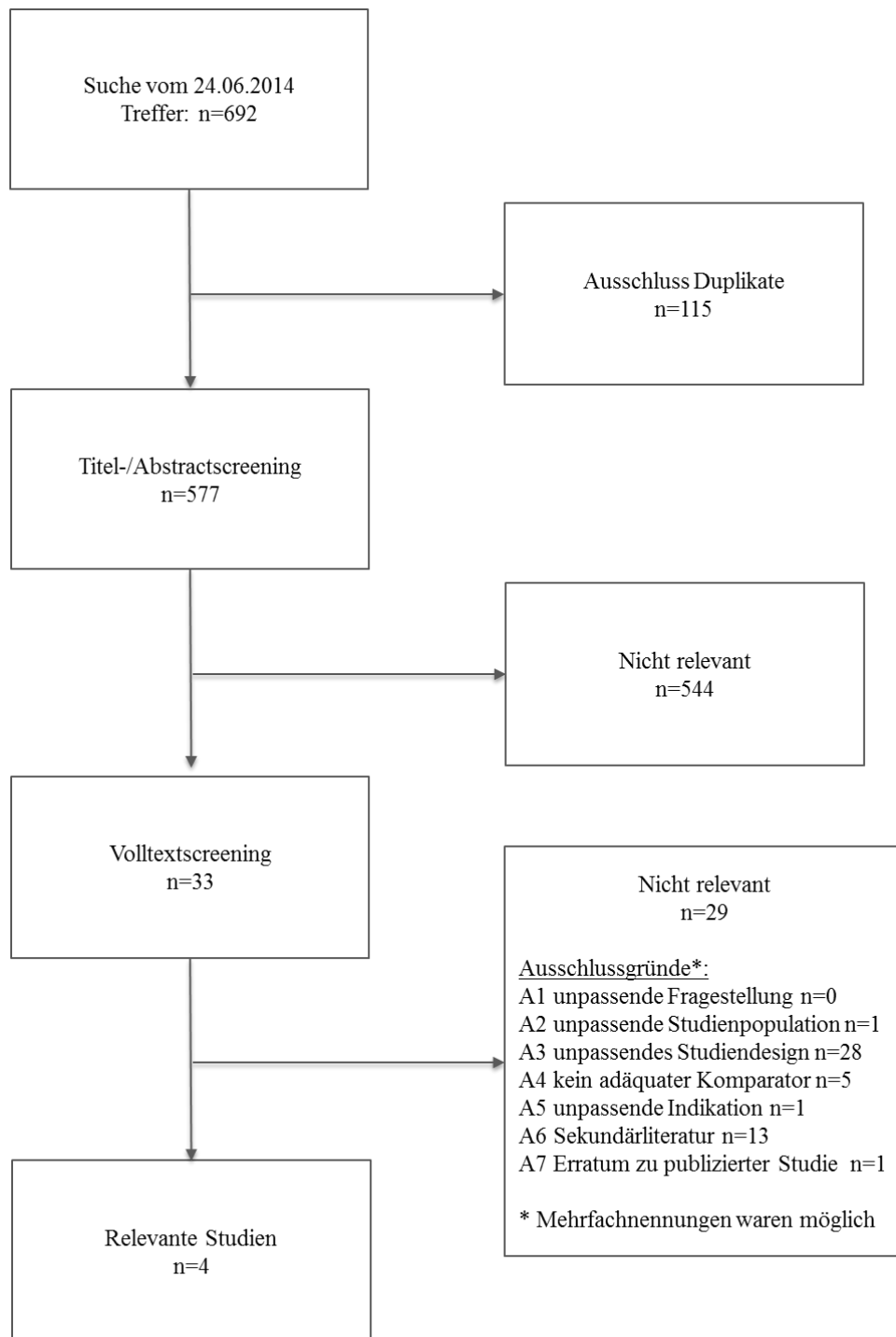


Abbildung 202: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (24.06.2014) - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab

In der bibliografischen Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Ranibizumab wurden insgesamt 692 Studien identifiziert (MEDLINE: 188, EMBASE: 430 und Cochrane Library: 74; siehe Screenshots (76-78). Nach Durchsicht auf doppelt vorliegende Treffer (Duplikate; n=115) verblieben 577 Literaturstellen, von denen 544 als nicht relevant eingestuft wurden. Von den 33 verbliebenen und im Volltext bewerteten Publikationen konnten entsprechend der definierten Ein- und Ausschlusskriterien vier Publikationen einer Studie in die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der ZVT eingeschlossen werden.

Die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund aus der bibliografischen Literaturrecherche zu Ranibizumab findet sich im Anhang 4-C in Tabelle 4-235.

#### 4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-103: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a)</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (VISTA)	clinicaltrials.gov: NCT01363440 (64)	ja	ja	laufend
A randomized, double masked, active controlled, phase III study of the efficacy and safety of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with diabetic macular edema (VIVID)	clinicaltrials.gov: NCT01331681 (65) PharmNet.Bund: EudraCT number 2010-022364-12	ja	ja	laufend
A 12 Month Core Study to Assess the Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in	clinicaltrials.gov: NCT00687804 (47) ICTRP Search Portal: EUCTR2007- 004877-24-FR	nein	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a)</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema and a 24 Month Open-label Extension Study (RESTORE)	(EUCTR2008-007467-17-FR RESTORE EXTENSION)			
Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema (REVEAL)	clinicaltrials.gov: NCT00989989 (42-45) ICTRP Search Portal: NCT00989989	nein	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Ergebnisse aus den Recherchen nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept sowie zur ZVT Ranibizumab in den jeweiligen Studienregistern für indirekte Vergleiche sind mittels Screenshots dokumentiert (Aflibercept: (4, 66-68) siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.3; Ranibizumab: (79-82).

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-103 zu den relevanten Studien aus der Suche in Studienregistern in der Indikation DMÖ beruht auf dem Stand der Informationen zum Studienstatus vom 27.06.2014 für Aflibercept und Ranibizumab.

Die Listen der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund aus der Suche in Studienregistern mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept sowie zur ZVT Ranibizumab für indirekte Vergleiche finden sich in Anhang 4-D in Tabelle 4-236 und Tabelle 4-237.

**4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-104: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert</b>						
VISTA	ja	nein	ja	ja (69)	ja (64)	ja (63) <sup>d</sup>
VIVID	ja	ja	nein	ja (70)	ja (65)	ja (63) <sup>d</sup>
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
RESTORE	ja	nein	ja	nein	ja (47)	ja (49, 83)
REVEAL	nein	nein	ja	nein	ja (42-45)	nein
<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 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> <p>d: Die Publikation wird derzeit wegen fehlender Verknüpfung von Suchschlagworten mit dem vorgeschriebenen Suchalgorithmus noch nicht aufgefunden.</p>						



#### **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.***

##### **4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Für die Studie REVEAL liegt keine Vollpublikation vor, sondern lediglich ein Abstract (50) und Daten aus dem Studienregister „clinicaltrials.gov“ (NCT00989989) (42-45). Die Studienqualität lässt sich nur eingeschränkt bewerten, da viele relevante Informationen (z. B. Generierung von Randomisierungssequenzen, Verdeckung der Zuteilung, Verblindung von Patient und medizinischem Personal, Umgang mit fehlenden Daten, Details zur Studienpopulation, usw.) nicht vorliegen. Dadurch kann die Strukturgleichheit mit den anderen eingeschlossenen Studien nicht detailliert verglichen werden. Die Studie wurde im Basisszenario eingeschlossen, um die gesamte verfügbare Evidenz zur Fragestellung zu berücksichtigen. Da es sich bei den Studien REVEAL und RESTORE um zeitlich fast parallel durchgeführte Zulassungsstudien zur gleichen Fragestellung in lediglich unterschiedlichen geografischen Regionen handelt, ist zudem davon auszugehen, dass die REVEAL-Studie qualitativ vergleichbar mit der RESTORE-Studie ist.

Tabelle 4-105: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den indirekten Vergleich

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
RESTORE	RCT, randomisiert, aktivkontrolliert, doppelblind, multizentrisch, klinische Phase III	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	<u>Studienbeginn bis Woche 52</u> 1. Arm: 0,5mg Ranibizumab initial drei aufeinanderfolgende monatliche IVT-Injektionen (Monate 0-2), gefolgt von weiteren Behandlungen in den Monaten 3-11 bei Erfüllen der Wiederbehandlungskriterien. Zusätzlich erfolgten Schein-Laserbehandlungen an Tag 1 und nachfolgend in mindestens 3-monatigem Abstand. n=116 2. Arm: 0,5mg Ranibizumab initial drei aufeinanderfolgende monatliche IVT-Injektionen	<u>Screeningphase:</u> 3-14 Tage  <u>Primäre Behandlungsphase:</u> Tag 1 bis Woche 52  <u>Erweiterungsstudie</u> bis Monat 36  <u>Studienende:</u> Januar 2012	<u>Zeitraum der Durchführung 1. Studienjahr (52 Wochen):</u> Mai 2008 bis Januar 2010  <u>Orte der Durchführung:</u> 73 Studienzentren in 10 europäischen Ländern, Australien, Kanada und der Türkei	<u>Primärer Endpunkt:</u> ▪ Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert  <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> ▪ Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert ▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCVA um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen ▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCVA um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<p>(Monate 0-2), gefolgt von weiteren Behandlungen in den Monaten 3-11 bei Erfüllen der Wiederbehandlungskriterien. Zusätzlich erfolgten aktive Laserbehandlungen an Tag 1 und nachfolgend in mindestens 3-monatigem Abstand. n=118</p> <p>3. Arm Laserbehandlung an Tag 1 und nachfolgend in mindestens 3-monatigem Abstand. Zusätzlich erfolgten initial drei aufeinanderfolgende monatliche Scheininjektionen, gefolgt von weiteren Behandlungen in den Monaten 3-11 bei Erfüllen der Wiederbehandlungs-</p>			<p><u>Sicherheitsendpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	
			kriterien. n=111 <u>Woche 52 bis Studienende:</u> 24-monatige open-label Behandlung aller Patienten in der Erweiterungsstudie mit 0,5mg Ranibizumab IVT-Injektionen PRN in monatlichem Abstand (maximale 12 Injektionen/Jahr). Zusätzliche Laserkoagulation PRN (maximal alle 12 Wochen).				
REVEAL	RCT, randomisiert, aktivkontrolliert, doppelblind, multizentrisch, klinische Phase III	Erwachsene Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	<u>Studienbeginn bis Woche 52</u> 1. Arm: 0,5mg Ranibizumab initial drei aufeinanderfolgende monatliche IVT-Injektionen (Monate 0-2), gefolgt von weiteren Behandlungen in den	<u>Primäre Behandlungsphase:</u> Tag 1 bis Woche 52  <u>Studienende:</u> August 2011	<u>Zeitraum der Durchführung:</u> September 2009 bis August 2011  <u>Orte der Durchführung:</u> 35 Studienzentren in China, Hongkong, Japan, Singapur,	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert</li> </ul> <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u>	

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<p>Monaten 3-11 wenn keine stabile Sehschärfe erreicht wurde. Bei Stabilisierung wurde die Behandlung unterbrochen und bei Bedarf wieder fortgeführt.</p> <p>Zusätzlich erfolgte an Tag 1 eine Schein-Laserbehandlung und nachfolgend PRN in mindestens 3-monatigem Abstand. n=133</p> <p>2. Arm: 0,5mg Ranibizumab initial 3 aufeinanderfolgende monatliche IVT-Injektionen (Monate 0-2), gefolgt von weiteren Behandlungen in den Monaten 3-11, wenn keine stabile Sehschärfe erreicht wurde. Bei Stabilisierung wurde</p>		<p>Südkorea, und Taiwan</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCVA um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCVA um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der BCVA um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der BCVA um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach</li> </ul>

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<p>die Behandlung unterbrochen und bei Bedarf wieder fortgeführt.</p> <p>Zusätzlich erfolgte an Tag 1 eine aktive Laserbehandlung und nachfolgend PRN in mindestens 3-monatigem Abstand. n=132</p> <p>3. Arm Laserbehandlung an Tag 1 und nachfolgend PRN in mindestens 3-monatigem Abstand. Zusätzlich erfolgten initial 3 aufeinanderfolgende monatliche Scheininjektionen, gefolgt von weiteren Behandlungen in den Monaten 3-11 bei Erfüllen der Wiederbehandlungskriterien. Falls erforderlich wurden die IVT-</p>			<p>52 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientenberichtete Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen</li> </ul> <p><u>Sicherheitsendpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit</li> </ul>

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> <b>(Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
			Scheininjektionen beendet und bei Bedarf wieder fortgeführt. n=131			

Tabelle 4-106: Charakterisierung der Interventionen – RCT für den indirekten Vergleich

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
VISTA	2,0mg Aflibercept alle 4 Wochen [2Q4] + Schein- Laserbehandlung	2,0mg Aflibercept alle 8 Wochen [2Q8] nach initial 5 monatlichen Injektionen + Schein- Laserbehandlung	Laserkoagulation an Tag 1 und bei Erfüllen der Wiederbehandlungs- kriterien (max. alle 12 Wochen) + Scheininjektionen	Ab Woche 24 Untersuchung der Patienten aller Behandlungs- arme auf Kriterien für eine Zusatzbehandlung. Bei Erfüllen dieser Kriterien erfolgt Behandlung mit aktivem Laser (max. alle 12 Wochen) in den Aflibercept-Behandlungsarmen und mit Aflibercept im Laserbehandlungsarm.
VIVID	2,0mg Aflibercept alle 4 Wochen [2Q4] + Schein- Laserbehandlung	2,0mg Aflibercept alle 8 Wochen [2Q8] nach initial 5 monatlichen Injektionen + Schein- Laserbehandlung	Laserkoagulation an Tag 1 und bei Erfüllen der Wiederbehandlungs- kriterien (max. alle 12 Wochen) + Scheininjektionen	Ab Woche 24 Untersuchung der Patienten aller Behandlungs- arme auf Kriterien für eine Zusatzbehandlung. Bei Erfüllen dieser Kriterien erfolgt Behandlung mit aktivem Laser (max. alle 12 Wochen) in den Aflibercept-Behandlungsarmen und mit Aflibercept im Laserbehandlungsarm.
RESTORE	0,5mg Ranibizumab + Schein- Laserbehandlung	0,5mg Ranibizumab + Laserkoagulation	Laserkoagulation + Scheininjektionen	Ab Woche 52 bestand im Rahmen der Erweiterungsstudie für alle Patienten die Möglichkeit der aktiven Behandlung mit 0,5mg Ranibizumab in monatlichem Abstand und zusätzlich PRN der Durchführung von Laserbehandlungen (max. alle 12 Wochen) bis Studienende nach 36 Monaten.
REVEAL	0,5mg Ranibizumab + Schein- Laserbehandlung	0,5mg Ranibizumab + Laserkoagulation	Laserkoagulation + Scheininjektionen	-



Tabelle 4-107: Charakterisierung der Auswertungspopulation – RCT für indirekte Vergleiche

<b>RESTORE und REVEAL</b>		
<b>Auswertungspopulation</b>	<b>0,5mg Ranibizumab</b>	<b>Laser</b>
Randomisiert (ITT-Population)	249 (100%)	242 (100%)
Full Analysis Set (FAS)	248 (99,6%)	238 (98,3%)
Safety Analysis Set (SAF)	248 (99,6%)	238 (98,3%)
<b>RESTORE</b>		
<b>Auswertungspopulation</b>	<b>0,5mg Ranibizumab</b>	<b>Laser</b>
Randomisiert (ITT-Population)	116 (100%)	111 (100%)
Full Analysis Set (FAS)	115 (99,1%)	110 (99,1%)
Safety Analysis Set (SAF)	115 (99,1%)	110 (99,1%)
<b>REVEAL</b>		
<b>Auswertungspopulation</b>	<b>0,5mg Ranibizumab</b>	<b>Laser</b>
Randomisiert (ITT-Population)	133 (100%)	131 (100%)
Full Analysis Set (FAS)	133 (100%)	128 (97,7%)
Safety Analysis Set (SAF)	133 (100%)	128 (97,7%)

Tabelle 4-108: Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische und Baseline-Charakteristika – RCT RESTORE und REVEAL zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (FAS)

	<b>RESTORE</b>		<b>REVEAL</b>	
	<b>0,5mg Ranibizumab  N=116</b>	<b>Laser  N=111</b>	<b>0,5mg Ranibizumab  N=133</b>	<b>Laser  N=131</b>
<b>Geschlecht (n [%])</b>				
weiblich	43 (37,1)	53 (47,7)	52 (39,1)	56 (42,7)
männlich	73 (62,9)	58 (52,3)	81 (60,9)	75 (57,3)
<b>Alter (Jahre)</b>				
Mittelwert (SD)	62,9 (9,3)	63,5 (8,8)	60,7 (9,4)	61,5 (9,7)
<b>Alter nach Kategorien (Jahre)</b>				
<55	24 (20,7)	13 (11,7)	NA	NA
≥55 bis <65	41 (35,3)	53 (47,7)	NA	NA
≥65 bis <75	40 (34,5)	31 (27,9)	NA	NA
≥75	11 (9,5)	14 (12,6)	NA	NA

	RESTORE		REVEAL	
	0,5mg Ranibizumab  N=116	Laser  N=111	0,5mg Ranibizumab  N=133	Laser  N=131
<b>Diabetestyp</b>				
Typ 1	13 (11,2)	13 (11,7)	NA	NA
Typ 2	103 (88,8)	97 (87,4)	NA	NA
Keine Angabe	0	1 (0,9)	NA	NA
<b>Zeit seit der Erstdiagnose des Diabetes (Jahre)</b>				
Mittelwert (SD)	15,2 (9,9)	12,9 (9,0)	NA	NA
<b>DMÖ-Typ<sup>a</sup></b>				
Fokal	64 (55,2)	53 (47,7)	NA	NA
Diffus	45 (38,8)	52 (46,8)	NA	NA
Keine Angabe	7 (6,0)	6 (5,4)	NA	NA
<b>Zeit seit der Erstdiagnose des DMÖ (Jahre)</b>				
Mittelwert (SD)	1,8 (2,0)	1,6 (2,0)	NA	NA
<b>Sehschärfe zu Studienbeginn</b>				
Mittelwert (SD)	64,8 (10,1)	62,4 (11,1)	NA	NA
Patienten mit Sehschärfe >73 Buchstaben (n [%])	23 (19,8)	17 (15,3)	NA	NA
<b>Zentrale Netzhautdicke (µm)</b>				
Mittelwert (SD)	426,6 (118,0)	412,4 (124,0)	NA	NA
<p>a: Fokales DMÖ: Mehr als 67% der Leckage, oder 30%-67% der Leckage, wurden von leckenden Mikroaneurysmen im gesamten Ödembereich verursacht, jedoch wurde mehr als 67% der Leckage von Mikroaneurysmen im zentralen Subfeld verursacht.</p> <p>Diffuses DMÖ: Weniger als 33% der Leckage wurde von leckenden Mikroaneurysmen verursacht. Der Rest stammte von diffus leckenden Kapillaren im gesamten Ödembereich verursacht, oder 30-67% der Leckage stammte von Mikroaneurysmen, jedoch wurden &lt;33% der Leckage von Mikroaneurysmen im zentralen Subfeld verursacht.</p>				

Tabelle 4-109: Charakterisierung der Studienpopulation: Baseline-Charakteristika im Studienauge - RCT RESTORE und REVEAL zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (FAS)

	RESTORE		REVEAL	
	0,5mg Ranibizumab  N=116	Laser  N=111	0,5mg Ranibizumab  N=133	Laser  N=131
<b>Sehschärfe zu Studienbeginn</b>				
Mittelwert (SD)	64,8 (10,1)	62,4 (11,1)	NA	NA
Patienten mit Sehschärfe >73 Buchstaben (n [%])	23 (19,8)	17 (15,3)	NA	NA
<b>Zentrale Netzhautdicke (µm)</b>				
Mittelwert (SD)	426,6 (118,0)	412,4 (124,0)	NA	NA

### RESTORE

Die anhand der Patienten des FAS ermittelten demografischen Charakteristika und die Charakteristika zu Studienbeginn der RESTORE-Studie sind in Tabelle 4-108 dargestellt. Die Studienpopulation bestand in der Auswertungspopulation aus 227 männlichen und weiblichen Patienten im Alter  $\geq 18$  Jahre mit Typ 1- (11,8%) oder Typ 2-Diabetes (87,5%). Der Großteil der Patienten war zwischen 55 und 75 Jahre alt. Die mittlere Zeit bis zur Erstdiagnose des Diabetes mellitus betrug 15,2 Jahre in der Ranibizumabgruppe und 12,9 Jahre in der Lasergruppe. Die Erstdiagnose des DMÖ lag bei allen Patienten weniger als zwei Jahre zurück, wobei mehr Patienten in allen Behandlungsgruppen an einem fokalen (Ranibizumab: 55,2%, Laser: 47,7%) als an einem diffusen DMÖ litten (Ranibizumab: 38,8%, Laser: 46,8%). Die mittlere Sehschärfe zu Studienbeginn war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und reichte von 62,4 bis 64,8 Buchstaben. Der Anteil an Patienten mit einem Buchstabenscore  $>73$  betrug 19,8% in der Ranibizumabgruppe und 15,3% in der Gruppe mit Lasertherapie. Die mittlere zentrale Netzhautdicke lag zwischen 412,4µm und 426,6µm (siehe Tabelle 4-109).

### REVEAL

Die demografischen Charakteristika der Patienten in der REVEAL-Studie sind in Tabelle 4-108 dargestellt. Das mittlere Alter der Patienten zu Studienbeginn war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und betrug 60,7 Jahre in der Ranibizumabgruppe und 61,5 Jahre in der Lasergruppe. Etwas mehr Patienten waren männlich (60,9% in der Ranibizumabgruppe und 57,3% in der Lasergruppe).

#### 4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-110: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung							Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte		
VISTA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESTORE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
REVEAL	unklar	ja	ja	ja	unklar	nein	nein	niedrig

#### RESTORE

Den vorliegenden Unterlagen der RESTORE-Studie zufolge erfolgte aufgrund einer adäquat erzeugten Randomisierungssequenz eine rein zufällige Gruppenzuteilung, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (49, 84). Sowohl die Patienten als auch die zertifizierten Untersucher waren der Behandlung und der Dosis gegenüber verblindet.

Aus den vorliegenden Unterlagen geht hervor, dass für sämtliche Analysen das ITT-Prinzip und die Daten aller Patienten analysiert wurden. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt.

#### REVEAL

Anhand der zum Zeitpunkt der Dossiererstellung vorliegenden Unterlagen für die REVEAL-Studie können keine Rückschlüsse auf eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gezogen werden, so dass diese als unklar eingestuft wird (42-45). Ebenfalls ist unklar, ob für sämtliche Analysen das ITT-Prinzip angewendet und die Daten aller Patienten analysiert wurden.

Die Patienten und auch die zertifizierten Untersucher waren der Behandlung und der Dosis gegenüber verblindet. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

#### 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 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Morbidität: Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert	Morbidität: Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert
VISTA	ja	ja	post-hoc Analyse
VIVID	ja	ja	post-hoc Analyse
RESTORE	ja	ja	ja
REVEAL	nein	ja	ja
Studie	Morbidität: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	Morbidität: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	Morbidität: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen
VISTA	ja	ja	ja
VIVID	ja	ja	ja
RESTORE	ja	ja	ja
REVEAL	ja	ja	ja
Studie	Morbidität: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) <sup>15</sup>	Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit <sup>16</sup>
VISTA	ja	ja	ja
VIVID	ja	ja	ja

<sup>15</sup> Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ setzt sich zusammen aus den Unterkategorien „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“, „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“, „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“, und „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“. Der EQ-VAS wurde im Rahmen einer post hoc Analyse ausgewertet.

<sup>16</sup> Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ setzt sich zusammen aus den Unterkategorien „Okulare unerwünschte Ereignisse“, „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“.

RESTORE	ja	ja	ja
REVEAL	ja	ja	ja

Die Analysen beschränken sich auf die Zeitspanne zwischen Woche 0 und Woche 52 der Studien VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL, da die RESTORE-Studie nach Woche 52 in allen Behandlungsarmen *open-label* mit Ranibizumab PRN fortgesetzt wurde und die REVEAL-Studie nach 52 Wochen endete.

Für die Studien VISTA und VIVID wurden nur die Daten der 2Q8 Studienarme für den indirekten Vergleich verwendet, da nur in diesem Studienarm die Behandlung dem zugelassenen Therapieregime entspricht. Die Daten der 2Q4-Studienarme werden in diesem Abschnitt nicht berücksichtigt. Für die Studien RESTORE und REVEAL wurden nur die Daten der Monotherapie-Studienarme für den indirekten Vergleich herangezogen. Die Studienarme, bei denen eine Kombinationstherapie von Ranibizumab und Lasertherapie durchgeführt wurde, sind aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der zusätzlichen Lasertherapie nicht berücksichtigt worden.

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.

#### 4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

Für den indirekten Vergleich zwischen VISTA/VIVID und RESTORE/REVEAL wurden im Folgenden die Endpunkte

##### ***Mortalität:***

- Gesamtmortalität

##### ***Morbidität:***

- Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert,
- Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert,
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen,
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen,

- Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen,
- Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen,

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL):***

- Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen,
- Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen,
- Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen,
- Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen

***Unerwünschter Ereignisse und Verträglichkeit:***

- Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE),
- Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE),
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE),
- Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge (Okulare SUE),
- Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE),

hinsichtlich Operationalisierung und Verzerrungspotenzial beschrieben.

Ein indirekter Vergleich zu den Endpunkten „Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“, „Anti-Platelet Trialists‘ Collaboration (APTC)-Ereignisse“ und „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ konnte nicht berücksichtigt werden.

Für die Kategorie „UE“ war ein indirekter Vergleich nicht möglich, da „UE“ in der RESTORE-Studie nicht berichtet und in der REVEAL-Studie nicht vergleichbar berichtet wurden. In REVEAL wurden lediglich unerwünschte Ereignisse berichtet, die keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren und die bei mindestens 5% der Patienten aufgetreten sind. Ein indirekter Vergleich der Studienergebnisse wurde aufgrund der erheblichen Heterogenität bezüglich Definition und Operationalisierung des Endpunkts „UE“ zwischen den Studien VISTA, VIVID und REVEAL nicht durchgeführt.

Ein indirekter Vergleich zu den Endpunkten „UE, die zum Studienabbruch führten“ sowie für „ATEs, die nach APTC klassifiziert wurden“, konnte nicht durchgeführt werden, da diese Kategorien in den Ranibizumab-Studien RESTORE und REVEAL nicht berichtet wurde.

EQ-5D Daten wurden bei REVEAL ohne Standardabweichung berichtet; bei RESTORE lagen lediglich die Werte für die Änderung des EQ-5D Scores ohne Angabe des genauen p-Werts oder des Ausgangs-/Endwerts vor.

#### 4.3.2.1.3.1.1 Gesamtmortalität – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Tabelle 4-112: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention (Aflibercept)	Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ranibizumab)	Brückenkompator (Lasertherapie und Scheininjektion)
2	VISTA VIVID	• •		• •
1	RESTORE		•	•

In den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung verfügbaren Unterlagen zur REVEAL-Studie wurden Todesfälle nicht berichtet.

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

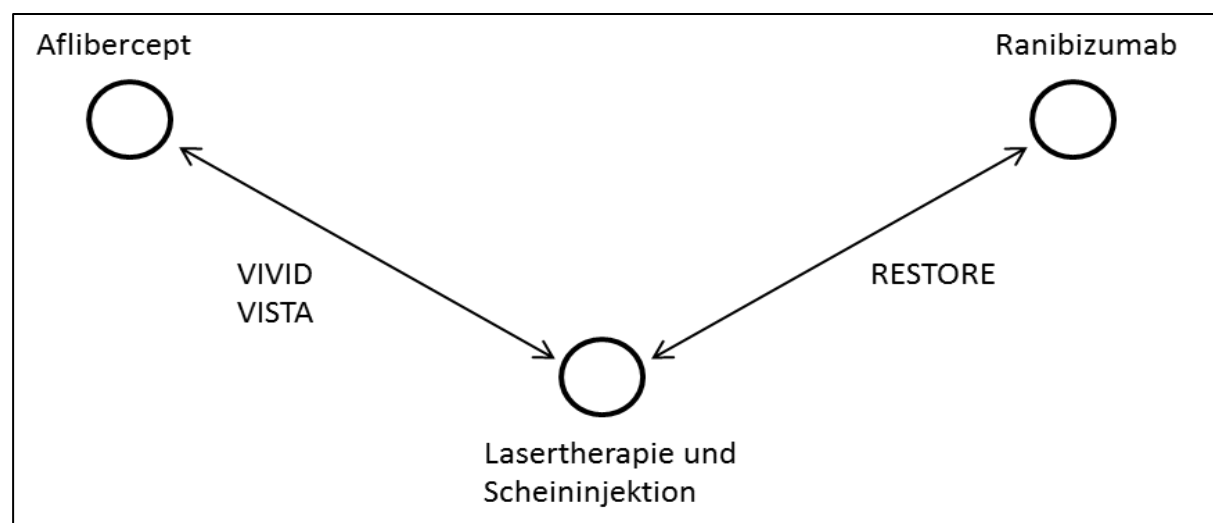




Abbildung 203: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Gesamtmortalität“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab

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

Tabelle 4-113: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
VISTA	Gesamtrate der Todesfälle zwischen Baseline und Woche 52 basierend auf dem SAF. Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.
VIVID	Gesamtrate der Todesfälle zwischen Baseline und Woche 52 basierend auf dem SAF. Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.
RESTORE	Gesamtrate der Todesfälle zwischen Baseline und Woche 52 basierend auf dem SAF. Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.

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 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

## VISTA und VIVID

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde in beiden Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde daher als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-114 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

## RESTORE

Die Analysepopulation bestand aus sämtlichen Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung (Ranibizumab oder Laser) und eine Beurteilung der Sicherheit nach Studienbeginn erhalten hatten (SAF, engl. *Safety Analysis Set*).

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

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Analysen zu den Todesfällen wurden ausreichend beschrieben: Die Inzidenz von Todesfällen wurde in den zur Zeit der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers verfügbaren Publikationen für jeden Behandlungsarm zusammenfassend dargestellt.

Weiterhin lagen für die RESTORE-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Gesamtmortalität“ vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-115: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ - RCT RESTORE für indirekten Vergleich (SAF)

	0.5mg Ranibizumab N=115	Laser N=110	Ranibizumab vs. Laser		
			OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
<b>Gesamtmortalität</b>					
RESTORE	2 (1,7)	2 (1,8)	0,96 [0,13; 6,91]	0,96 [0,14; 6,67]	0,001 [-0,04; 0,05]

## RESTORE

Insgesamt traten vier Todesfälle (je zwei pro Behandlungsarm) im Verlauf der RESTORE-Studie auf. Keiner der Todesfälle war nach Bewertung durch den Prüfarzt mit der Studienmedikation assoziiert (siehe Tabelle 4-115).

Die Inzidenz von Todesfällen im Studienverlauf war mit 2 Patienten pro Behandlungsgruppe gering.

Die Ergebnisse der Einzelstudien VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

## VISTA und VIVID

Tabelle 4-116: Heterogenitätsanalyse für „Gesamtmortalität“ - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,34 [0,01; 8,30]	60,31	
VIVID	135 + 133	4,03 [0,44; 36,54]	39,69	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		1,80 [0,38; 8,53]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		1,55 [0,14; 16,56]		
Heterogenität Odds Ratio				36,2% p=0,211

Studie	N	RR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,34 [0,01; 8,23]	59,66	
VIVID	135 + 133	3,94 [0,45; 34,80]	40,34	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		1,79 [0,38; 8,38]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		1,54 [0,15; 15,99]		
Heterogenität Relatives Risiko				35,6% p=0,213
Studie	N	ARR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,01 [-0,01; 0,02]	53,31	
VIVID	135 + 133	-0,02 [-0,05; 0,01]	46,69	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		-0,01 [-0,02; 0,01]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		-0,01 [-0,04; 0,03]		
Heterogenität Absolute Risikoreduktion				66,4% p=0,084

Mit I<sup>2</sup>=36,2% und p=0,21 bzw. I<sup>2</sup>=35,6% und p=0,21 bestand für die Effektschätzer OR und RR zwischen den Studien VISTA und VIVID kein Hinweis auf Heterogenität. Sowohl in den Modellen mit festen wie auch zufälligen Effekten zeigte sich für alle drei Effektmaße kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Aflibercept und der Lasertherapie (siehe Tabelle 4-116).

### Indirekter Vergleich

Im indirekten Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab war ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied vorhanden. Die Odds Ratio lag bei 1,89 [0,15; 23,34] im Modell mit festen Effekten und 1,62 [0,07; 35,47] im Modell mit zufälligen Effekten (vgl. Tabelle 4-117). Die relativen Risiken betragen entsprechend 1,87 [0,16; 22,38] und 1,61 [0,08; 33,70]. Die absolute Risikoreduktion lag bei -0,008 [-0,047; 0,031] und -0,005 [-0,049; 0,039].

Tabelle 4-117: Ergebnisse für „Gesamt mortalität“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE)

Modell (Meta-Analyse)	OR [95% KI]
Modell mit festen Effekten	1,89 [0,15; 23,34]
Modell mit zufälligen Effekten	1,62 [0,07; 35,47]
Modell (Meta-Analyse)	RR [95% KI]
Modell mit festen Effekten	1,87 [0,16; 22,38]
Modell mit zufälligen Effekten	1,61 [0,08; 33,70]
Modell (Meta-Analyse)	ARR [95% KI]
Modell mit festen Effekten	-0,008 [-0,047; 0,031]
Modell mit zufälligen Effekten	-0,005 [-0,049; 0,039]

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ ist gegeben. Weitere Details sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

Die Studien VISTA, VIVID und RESTORE konnten sowohl unter klinischen als auch unter methodischen Gesichtspunkten als gleichartig gewertet werden. Es war nicht davon auszugehen, dass eine bedeutende Heterogenität zwischen den drei Studien vorliegt, die zu systematischen Verzerrungen im indirekten Vergleich führt. Auch endpunktspezifisch gab es keine Hinweise auf bedeutende Unterschiede zwischen den Studien, wie z. B. bei der Operationalisierung. Eine detaillierte Beschreibung und Diskussion der Gleichartigkeit zwischen den Studien kann den Abschnitten 4.4.1 und 4.5.1 entnommen werden.

Die Konsistenzannahme zwischen Ergebnissen aus direkten und indirekten Vergleichen konnte nicht überprüft werden, da direkte Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und Ranibizumab nicht vorliegen.

#### 4.3.2.1.3.1.2 Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-118: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention (Aflibercept)	Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ranibizumab)	Brückenkompparator (Lasertherapie und Scheininjektion)
2	VISTA VIVID	• •		• •
2	RESTORE REVEAL		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

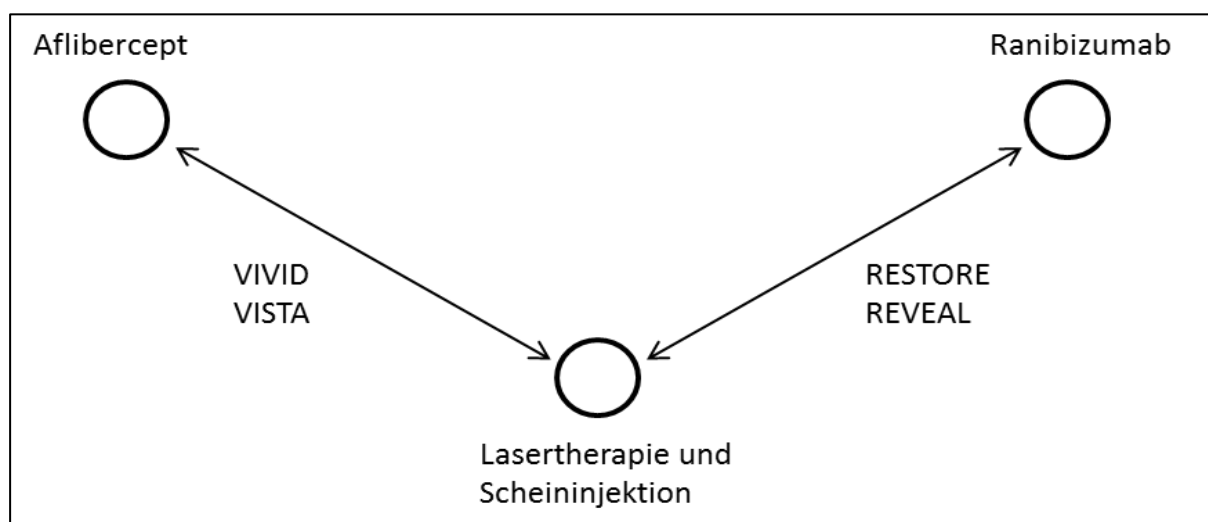


Abbildung 204: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab

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 „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“

Studie	Operationalisierung
VISTA	Die Bestkorrigierte Sehschärfe des Studienauges und des Nicht-Studienauges wurde zu jeder Studienvsiste mit Hilfe von ETDRS-Sehtafeln im Abstand von vier Metern bestimmt. Zur Sicherstellung konsistenter Messungen erfolgte die Bestimmung der Sehschärfe nur durch zertifizierte Untersucher. Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung und dem

	<p>Studienauge verblindet.</p> <p>Auf Basis einer Co-Varianzanalyse wurde die Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen mit den Kovariaten Ausgangswert und Behandlungsgruppe auf Basis der FAS berechnet. Das 95% KI und der p-Wert basierten auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der Least Square-Mittelwertdifferenzen.</p>
VIVID	Die Operationalisierung entsprach der unter VISTA dargestellten Operationalisierung.
RESTORE	<p>Pro Patient wurde ein Auge ausgewählt und als das Studienauge behandelt. Eigneten sich beide Augen, so wurde das Auge mit der schlechteren Sehschärfe (die Sehschärfe wurde zu Visite 1 bestimmt) für die Behandlung ausgewählt, es sei denn, der Prüfarzt schätzte das andere Auge aus medizinischen Gründen für die Studienbehandlung als besser geeignet ein.</p> <p>Die BCVA wurde zu jeder Studienvsiste anhand von ETDRS-Sehtafeln im Anfangsabstand von vier Metern gemessen.</p> <p>Auf Basis einer Co-Varianzanalyse wurde die Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen mit den Kovariaten Ausgangswert und Behandlungsgruppe auf Basis der FAS berechnet. Das 95% KI und der p-Wert basierten auf dem Behandlungsunterschied (Ranizimumab minus Laser) der Least Square-Mittelwertdifferenzen.</p>
REVEAL	Die BCVA wurde anhand von ETDRS-Sehtafeln bestimmt, während die Studienteilnehmer in einem Abstand von vier Metern von der Tafel entfernt saßen. Die Spanne der Anzahl der erkennbaren Buchstaben lag zwischen 0 und 100 Buchstaben. Eine positive mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert zeigte eine Verbesserung an.

*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 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REVEAL	niedrig	ja	unklar	unklar	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

## VISTA und VIVID

Der Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ wurde in den Studien VISTA und VIVID verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. Das Verzerrungspotenzial wurde daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-120 und Bewertungsbogen im Anhang Anhang 4-F).

## RESTORE

Für die primäre Analyse wurde das FAS herangezogen.

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

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests wurden ausreichend beschrieben: Eine Fallzahl von 105 randomisierten Patienten pro Behandlungsgruppe wurde als geeignet angesehen, um einen Behandlungsunterschied von 5 Buchstaben (BCVA-Score) in Bezug auf die mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert mit einer Teststärke von >90% unter einer erwarteten Standardabweichung (SD, engl. *standard deviation*) von 10 Buchstaben mit einem 1-seitigen  $\alpha$ -Niveau von 0,0125 (*Bonferroni*-Korrektur) für die zwei Vergleiche ermitteln zu können. Die Hypothesentestung der Überlegenheit von Ranibizumab als Monotherapie im Vergleich zu Laser allein wurde parallel, gemäß des Hochberg-Verfahrens zur Kontrolle des 1-seitigen gesamten  $\alpha$ -Levels von 0,025, durchgeführt. Die statistische Hypothesentestung der mittleren Veränderung der BCVA im Vergleich zu Studienbeginn basierte auf dem stratifizierten *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test unter Verwendung der beobachteten Werte als Scores und mit der Stratifizierung nach DMÖ-Typ (fokal oder diffus) und BCVA-Buchstabenscore ( $\leq 60$ , 61-73,  $>73$ ) zu Studienbeginn. Die 2-seitigen 95% Konfidenzintervalle für die mittleren Veränderungen der BCVA und für den entsprechenden paarweisen Unterschied zwischen den Behandlungen wurden anhand der *Least-Square*-Mittelwerte aus einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, DMÖ-Typ und BCVA zu Studienbeginn als Faktoren berechnet. Fehlende oder zensierte Werte wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt.



Weiterhin lagen für die RESTORE-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

## REVEAL

Für die Bewertung dieses Endpunkts wurde ebenfalls das FAS herangezogen. Das FAS bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung (Ranibizumab oder Scheininjektion und/oder Laserbehandlung oder Schein-Laserbehandlung) erhalten hatten und entsprechend dem jeweiligen Endpunkt entweder:

- einen CRST-Wert mit einer Signalstärke  $\geq 5$  in der OCT (OCT 3, Zeiss) hatten,
- zu Studienbeginn intraretinale Zysten in jeglichem der sechs Bereiche des Studienauges aufwiesen,
- zu Studienbeginn subretinale Flüssigkeit in jeglichem der sechs Bereiche des Studienauges aufwiesen oder
- über mindestens eine Bewertung der BCVA nach Studienbeginn verfügten.

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten wurde nur wenig hinreichend beschrieben (42-45). Die Auswertung des Endpunktes „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ erfolgte rein deskriptiv. Weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet (Ohji and Ishibashi, 2012). Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Wie aus dem klinischen Studienportal (42-45) ersichtlich, war eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für diesen Endpunkt über den gesamten Studienverlauf gegeben. Weitere Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung zum Endpunkt lagen bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht vor. Da es sich bei den Studien REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar (85). Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ - RCT RESTORE für indirekte Vergleiche (FAS, LOCF)

	<b>0,5mg Ranibizumab (N=115)<sup>a</sup></b>	<b>Laser (N=110)<sup>a</sup></b>
<b>BCVA, gemessen mit ETDRS-Sehtafeln zu Studienbeginn</b>		
Mittelwert (SD)	64,7 (10,1)	62,6 (11,0)
Median	68	65
Min-Max	38-81	36-78
<b>Veränderung der BCVA, gemessen mit ETDRS-Sehtafeln in Woche 52</b>		
Mittelwert (SD)	71,5 (11,8)	63,4 (14,0)
Median	75	66,5
Min-Max	38-93	14-85
Mittlere Veränderung (SD)	6,8 (8,3)	0,9 (11,4)
Median	7	1,5
Min-Max	-18-26	-60-30
95% KI der mittleren Veränderung <sup>b</sup>	[5,3; 8,3]	[-1,3; 3,0]
Differenz vs. Laser <sup>c</sup>	6,2	-
95% KI der Differenz vs. Laser <sup>c</sup>	[3,6; 8,7]	-
p-Wert <sup>d</sup>	<0,0001	-
a: Patienten in der Analysepopulation b: 2-seitige 95% Konfidenzintervalle basieren auf der t-Verteilung c: Punktschätzer für die Mittelwertdifferenz und das 95% KI basieren auf den Behandlungsunterschieden der <i>Least Square</i> -Mittelwertdifferenzen auf Basis eines paarweisen ANOVA-Modells. d: p-Werte basieren auf den Behandlungsunterschieden mittels des 2-seitigen stratifizierten <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Tests unter Verwendung der <i>row means</i> Scores Die stratifizierte Analyse umfasst den DMÖ-Typ (fokal, diffus/sonstige) und Sehschärfe zu Studienbeginn ( $\leq 60$ , 61-73, $> 73$ Buchstaben)		

## RESTORE

Die mittlere Veränderung der BCVA in Woche 52 betrug  $6,8 \pm 8,3$  Buchstaben ( $p < 0,0001$ ) innerhalb der Ranibizumabgruppe und  $0,9 \pm 11,4$  Buchstaben innerhalb der Lasergruppe jeweils im Vergleich zum Ausgangswert des jeweiligen Behandlungsarmes (siehe Tabelle 4-121). Unter Ranibizumab wurde ab der ersten Bewertung in Monat 1 eine deutliche Steigerung der BCVA beobachtet. Ab Monat 3 stabilisierte sich die BCVA auf diesem Niveau

bis Woche 52. In der Lasergruppe stabilisierte sich die BCVA auf dem Ausgangsniveau und erreichte eine Verbesserung von 0,9 Buchstaben in Woche 52 (siehe Tabelle 4-121).

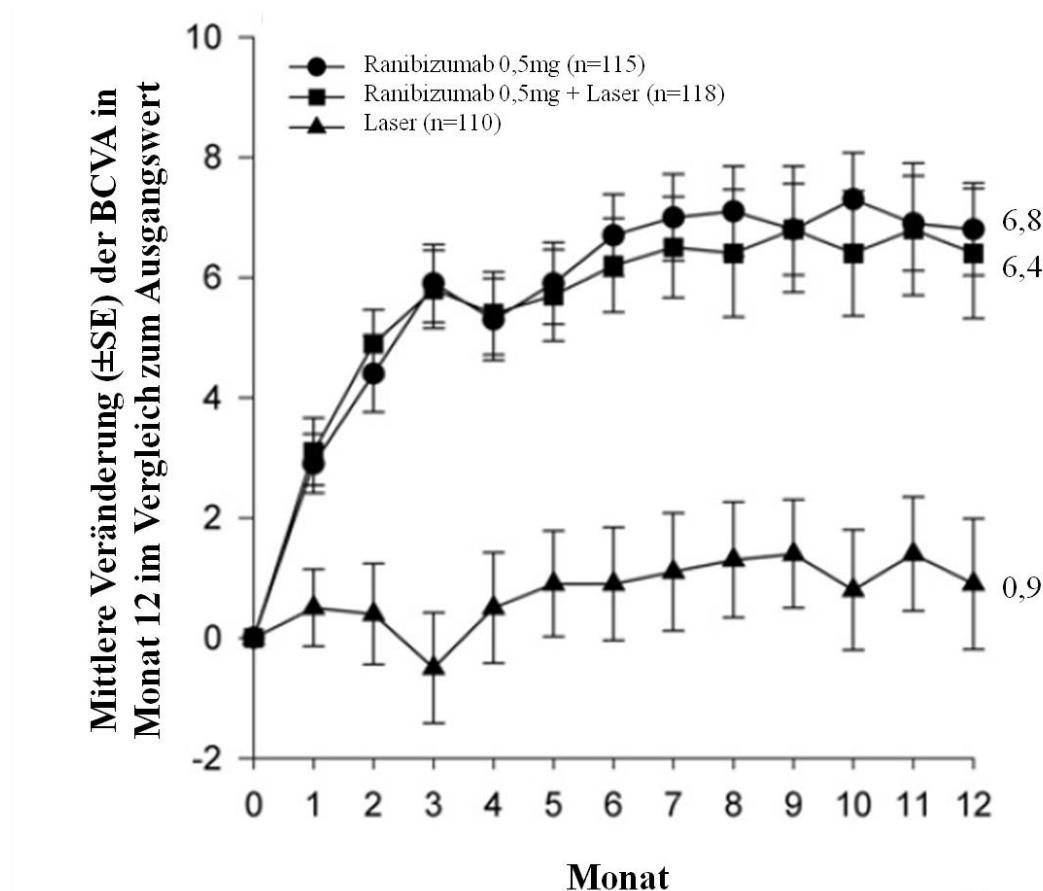


Abbildung 205: Mittlere Veränderung der BCVA im Verlauf der RESTORE-Studie nach 52 Wochen (modifiziert nach (49))

## REVEAL

Die mittlere Veränderung der BCVA in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert war in der Ranibizumabgruppe (n=133)  $6,6 \pm 7,7$  (SD) Buchstaben, sowie in der Lasergruppe (n=128)  $1,8 \pm 8,3$  Buchstaben.

## RESTORE und REVEAL

In den Studien RESTORE und REVEAL zeigte sich für diesen Endpunkt jeweils eine Überlegenheit der Behandlung mit 0,5mg Ranibizumab gegenüber der Laserbehandlung. Der Behandlungsunterschied war mit 6,2 Buchstaben ([3,6; 8,7],  $p < 0,0001$ ) in der RESTORE-Studie statistisch signifikant. In der REVEAL-Studie wurde in Woche 52 eine mittlere Veränderung der BCVA von 6,6 Buchstaben in der Ranibizumab- versus 1,8 Buchstaben in der Lasergruppe beobachtet (siehe Abbildung 206). Angaben zu Signifikanztests sind den

publizierten Dokumenten der REVEAL-Studie bislang nicht zu entnehmen. Sensitivitätsanalysen lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor (42-45, 47-49).

Die Ergebnisse der Studien VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ sind in 4.3.1.3.1.2 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an 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.*

Die nachfolgende Abbildung 206 zeigt eine Übersicht über die „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen“ in den vier Studien VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL.

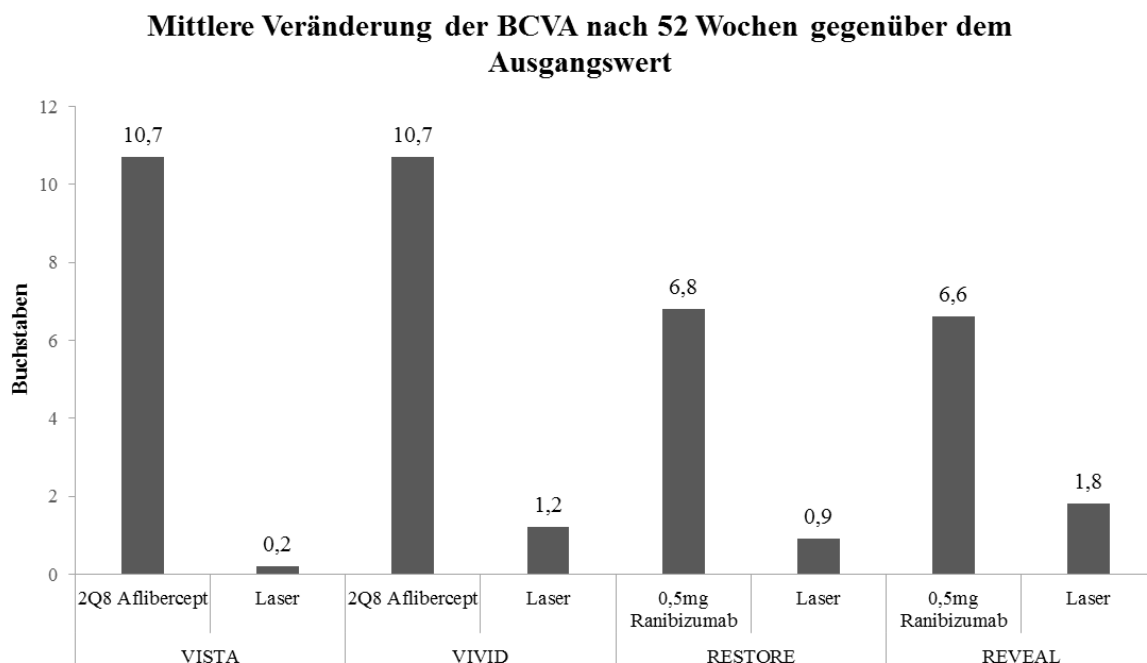


Abbildung 206: Übersicht über die „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ - RCT VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL

**VISTA und VIVID**

Tabelle 4-122: Heterogenitätsanalyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche

Studie	N	Mittelwertdifferenz [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	151 + 154	10,5 [8,1; 12,9]	50,35	
VIVID	135 + 132	9,5 [7,1; 11,9]	49,65	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		10,0 [8,3; 11,7]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		9,9 [8,1; 11,6]		
Heterogenität				0% p=0,5621

Mit I<sup>2</sup>=0% und p=0,5621 bestand zwischen den Studien VISTA und VIVID für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ kein Hinweis auf Heterogenität (siehe Tabelle 4-122).

Die gewichtete Mittelwertdifferenz zeigte in beiden Modellen einen statistisch signifikanten Vorteil nach 52 Wochen zugunsten der Behandlung mit Aflibercept im Vergleich zum Brückenkomparator (siehe Tabelle 4-122).

**RESTORE und REVEAL**

Tabelle 4-123: Heterogenitätsanalyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus den RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche

Studie	N	Mittelwertdifferenz [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
RESTORE	115 + 110	5,9 [3,3; 8,5]	35,70	
REVEAL	133 + 128	4,8 [2,9; 6,7]	64,30	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		5,2 [3,6; 6,7]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		5,2 [3,6; 6,7]		

Studie	N	Mittelwertdifferenz [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
Heterogenität				0% p=0,506

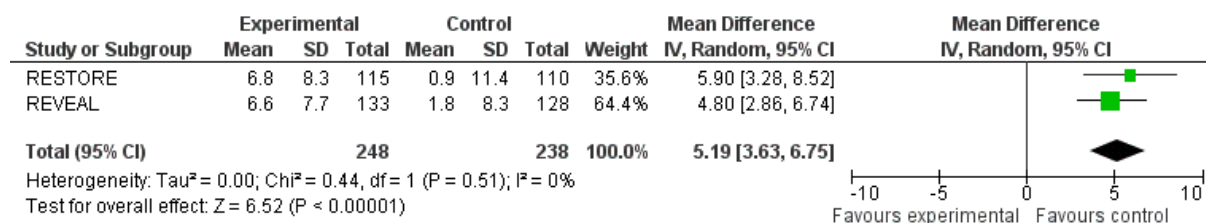


Abbildung 207: Meta-Analyse auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus den RCT RESTORE and REVEAL

Mit I<sup>2</sup>=0% und p=0,51 bestand zwischen den Studien RESTORE und REVEAL für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ kein Hinweis auf Heterogenität (siehe Tabelle 4-123).

Die gewichtete Mittelwertdifferenz zeigte in beiden Modellen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit Ranibizumab im Vergleich zum Brückenkomparator (Lasertherapie).

### Indirekter Vergleich

Für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ zeigte sich auf Basis des indirekten Vergleichs ein statistisch signifikanter Vorteil von 4,81 [2,52; 7,11] ETDRS-Buchstaben zugunsten von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab (siehe Tabelle 4-124).

Tabelle 4-124: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (aggregierte Daten aus RESTORE und REVEAL)

Modell (Meta-Analyse)	Mittlerer Unterschied [95% KI]
Modell mit festen Effekten	4,81 [2,52; 7,11]
Modell mit zufälligen Effekten	4,81 [2,52; 7,11]

Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g betrug 0,57 [0,40; 0,74]. Das 95%-Konfidenzintervall lag somit vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben wurde für alle betrachteten Endpunkte eine zusätzliche Auswertung ohne die Ergebnisse der Studie REVEAL durchgeführt.

Auch ohne Einschluss der Studie REVEAL zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von 4,1 [1,0; 7,2] ETDRS-Buchstaben zugunsten von Aflibercept. Der Mittelwert hatte sich aufgrund der homogenen Ergebnisse zwischen den Studien RESTORE und REVEAL nicht bedeutend verändert. Das Konfidenzintervall war durch die geringere Anzahl an Beobachtungen und der dadurch bedingten größeren statistischen Unsicherheit etwas breiter geworden.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE)

Modell (Meta-Analyse)	Mittlerer Unterschied [95% KI]
Modell mit festen Effekten	4,10 [1,00; 7,20]
Modell mit zufälligen Effekten	4,10 [1,00; 7,20]

Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g betrug 0,47 [0,25; 0,69]. Das 95%-Konfidenzintervall lag somit vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ ist gegeben. Weitere Details sind in 4.3.1.3.1.2 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

Die Studien VISTA/VIVID und RESTORE/REVEAL konnten sowohl unter klinischen als auch unter methodischen Gesichtspunkten als gleichartig gewertet werden. Es war nicht davon auszugehen, dass eine bedeutende Heterogenität zwischen den vier Studien vorliegt, die zu systematischen Verzerrungen im indirekten Vergleich führt. Auch endpunktspezifisch gab es keine Hinweise auf bedeutende Unterschiede zwischen den Studien, wie z. B. bei der Operationalisierung oder den Mess- und Auswertungsmethoden. Eine detaillierte Beschreibung und Diskussion der Gleichartigkeit zwischen den Studien kann den Abschnitten 4.4.1 und 4.5.1 entnommen werden.

Die Konsistenzannahme zwischen Ergebnissen aus direkten und indirekten Vergleichen konnte nicht überprüft werden, da direkte Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und Ranibizumab nicht vorliegen.

#### **4.3.2.1.3.1.3 Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert – indirekte Vergleiche aus RCT**

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-126: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention (Aflibercept)	Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ranibizumab)	Brückenkompator (Lasertherapie und Scheininjektion)
2	VISTA VIVID	• •		• •
2	RESTORE REVEAL		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

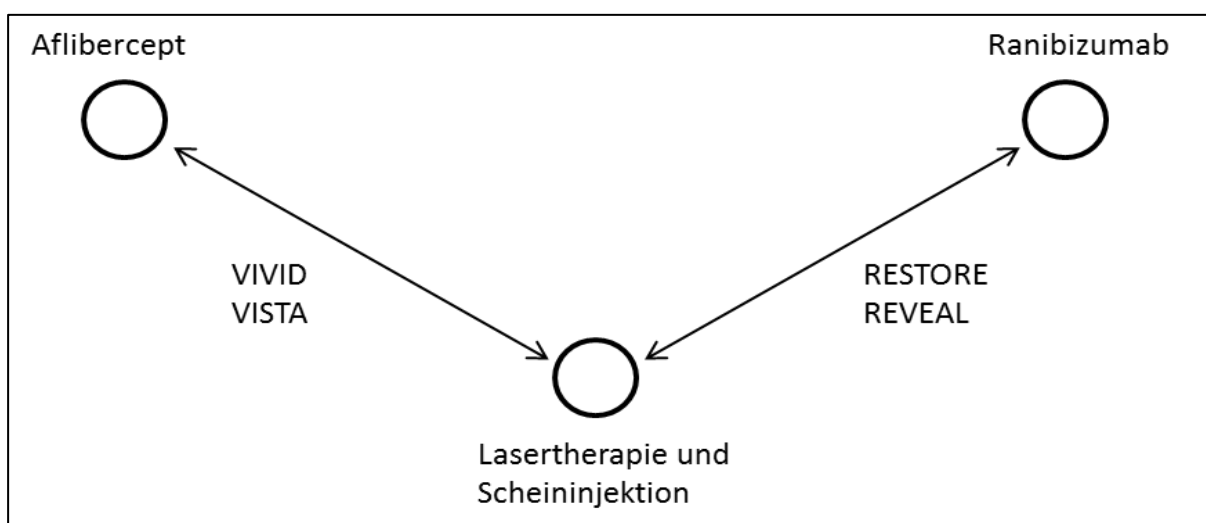


Abbildung 208: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab

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

Tabelle 4-127: Operationalisierung von „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“

Studie	Operationalisierung
VISTA	Die Bestkorrigierte Sehschärfe des Studienauges und des Nicht-Studienauges wurde zu jeder



	<p>Studienvisite mit Hilfe von ETDRS-Sehtafeln im Abstand von vier Metern bestimmt. Zur Sicherstellung konsistenter Messungen erfolgte die Bestimmung der Sehschärfe nur durch zertifizierte Untersucher. Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung und dem Studienaue verblindet.</p> <p>Auf Basis einer Co-Varianzanalyse wurde die Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen mit den Kovariaten Ausgangswert und Behandlungsgruppe auf Basis der FAS berechnet. Das 95% KI und der p-Wert basierten auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der Least Square-Mittelwertdifferenzen.</p>
VIVID	Die Operationalisierung entsprach der unter VISTA dargestellten Operationalisierung.
RESTORE	<p>Pro Patient wurde ein Auge ausgewählt und als das Studienaue behandelt. Eigneten sich beide Augen, so wurde das Auge mit der schlechteren Sehschärfe (die Sehschärfe wurde zu Visite 1 bestimmt) für die Behandlung ausgewählt, es sei denn, der Prüfarzt schätzte das andere Auge aus medizinischen Gründen für die Studienbehandlung als besser geeignet ein.</p> <p>Die BCVA wurde zu jeder Studienvisite anhand von ETDRS-Sehtafeln im Anfangsabstand von vier Metern gemessen.</p> <p>Auf Basis einer Co-Varianzanalyse wurde die Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen mit den Kovariaten Ausgangswert und Behandlungsgruppe auf Basis der FAS berechnet. Das 95% KI und der p-Wert basierten auf dem Behandlungsunterschied (Ranizimumab minus Laser) der Least Square-Mittelwertdifferenzen.</p>
REVEAL	Die BCVA wurde anhand von ETDRS-Sehtafeln bestimmt, während die Studienteilnehmer in einem Abstand von vier Metern von der Tafel entfernt saßen. Die Spanne der Anzahl der erkennbaren Buchstaben lag zwischen 0 und 100 Buchstaben. Eine positive durchschnittliche Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert zeigte eine Verbesserung an.

*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 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REVEAL	niedrig	ja	unklar	unklar	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **VISTA und VIVID**

Der Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ wurde in den Studien VISTA und VIVID verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. Das Verzerrungspotenzial wurde daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-128 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

### **RESTORE**

Für die Analyse wurde das FAS herangezogen. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests waren ausreichend beschrieben: Eine Fallzahl von 105 randomisierten Patienten pro Behandlungsgruppe wurde als geeignet angesehen, um einen Behandlungsunterschied von 5 Buchstaben (BCVA-Score) für die mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert mit einer Teststärke von >90% unter einer erwarteten Standardabweichung (SD, engl. *standard deviation*) von 10 Buchstaben mit einem 1-seitigen  $\alpha$ -Niveau von 0,0125 (*Bonferroni*-Korrektur) für die zwei Vergleiche ermitteln zu können. Die Hypothesentestung der Überlegenheit von Ranibizumab als Monotherapie im Vergleich zu Laser allein wurde parallel nach dem Hochberg-Verfahren zur Kontrolle des 1-seitigen gesamten  $\alpha$ -Levels von 0,025 durchgeführt. Die statistische Hypothesentestung der mittleren Veränderung der BCVA im Vergleich zu Studienbeginn basierte auf dem stratifizierten *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test unter Verwendung der beobachteten Werte als Scores und mit der Stratifizierung nach DMÖ-Typ (fokal oder diffus) und BCVA-Buchstabenscore ( $\leq 60$ , 61-73,  $>73$ ) zu Studienbeginn. Die 2-seitigen 95% Konfidenzintervalle für die mittleren Veränderungen der BCVA und für den entsprechenden paarweisen Unterschied zwischen den Behandlungen wurden anhand der *Least-Square*-Mittelwerte aus einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, DMÖ-Typ und BCVA zu Studienbeginn als Faktoren berechnet. Fehlende oder zensierte Werte wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt.

Weiterhin lagen für die RESTORE-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52

im Vergleich zum Ausgangswert“ vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

## REVEAL

Für die Auswertung dieses Endpunkts wurde das FAS herangezogen, das aus allen randomisierten Patienten bestand, die mindestens eine Studienbehandlung (Ranibizumab oder Scheininjektion und/oder Laserbehandlung oder Schein-Laserbehandlung) erhalten hatten und über mindestens einen BCVA-Messwert nach Studienbeginn verfügten.

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten war nur wenig hinreichend beschrieben (42-45). Die Auswertung des Endpunktes „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ erfolgte rein deskriptiv, weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet (Ohji and Ishibashi, 2012). Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Wie aus dem klinischen Studienportal (42-45) ersichtlich, war eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für diesen Endpunkt über den gesamten Studienverlauf gegeben. Weitere Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung zum Endpunkt lagen bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht vor. Da es sich bei den Studien REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar (Fong and Lai, 2013). Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-129: Ergebnisse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ - RCT für indirekte Vergleiche (FAS, LOCF)

	0,5mg Ranibizumab					Laser					0,5mg Ranibizumab vs. Laser	
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	MWD (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	MWD (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert</b>												
RESTORE	115	NA	NA	6,1 (6,4)	NA	110	NA	NA	0,8 (8,6)	NA	5,4 [3,5; 7,4]	<0,0001
REVEAL	133	NA	NA	5,9 (6,0)	NA	128	NA	NA	1,4 (6,5)	NA	NA	NA
a: Patienten in der Analysepopulation b: Punktschätzer für die Mittelwertdifferenz und das 95% KI basieren auf den Behandlungsunterschieden der <i>Least Square</i> -Mittelwertdifferenzen auf Basis eines paarweisen ANOVA-Modells. c: p-Werte basieren auf den Behandlungsunterschieden mittels des 2-seitigen stratifizierten <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Tests unter Verwendung der <i>row means</i> Scores Die stratifizierte Analyse umfasst den DMÖ-Typ (fokal, diffus/sonstige) und Sehschärfe zu Studienbeginn ( $\leq 60$ , 61-73, $>73$ Buchstaben)												

## RESTORE

Die mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert betrug  $6,1 \pm 6,4$  Buchstaben in der Ranibizumabgruppe und  $0,8 \pm 8,6$  Buchstaben in der Lasergruppe (siehe Tabelle 4-129). In Woche 52 wies die Gruppe Ranibizumab eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren durchschnittlichen BCVA im Vergleich zur Lasergruppe auf. Die Gruppe Ranibizumab zeigte im Vergleich zur Lasergruppe eine mittlere durchschnittliche Verbesserung der BCVA von 5,4 Buchstaben ( $[3,5; 7,4]$ ,  $p < 0,0001$ ).

## REVEAL

In der REVEAL-Studie lag die mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert in der Ranibizumabgruppe bei  $5,9 \pm 6,0$  Buchstaben versus  $1,4 \pm 6,5$  Buchstaben in der Lasergruppe (siehe Tabelle 4-129). In den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Unterlagen zur REVEAL-Studie fanden sich keine Angaben zur statistischen Signifikanz und dem Verlauf der Veränderung der mittleren durchschnittlichen BCVA während der 52-wöchigen Studiendauer.

## RESTORE und REVEAL

In der Studie RESTORE zeigte sich für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ eine statistisch signifikante Verbesserung bei den mit Ranibizumab behandelten Patienten im Vergleich zu den Patienten unter Lasertherapie. (siehe Tabelle 4-129). Im Rahmen der Studie REVEAL konnte eine numerische Überlegenheit der Ranibizumabmonotherapie gegenüber der Lasertherapie aufgezeigt werden, wobei bislang keine Daten zum Signifikanzniveau bekannt sind.

Die Ergebnisse der Einzelstudien VISTA und VIVID sind für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an 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.

Die nachfolgende Abbildung 209 zeigt eine Übersicht über die „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ in den vier Studien VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL.

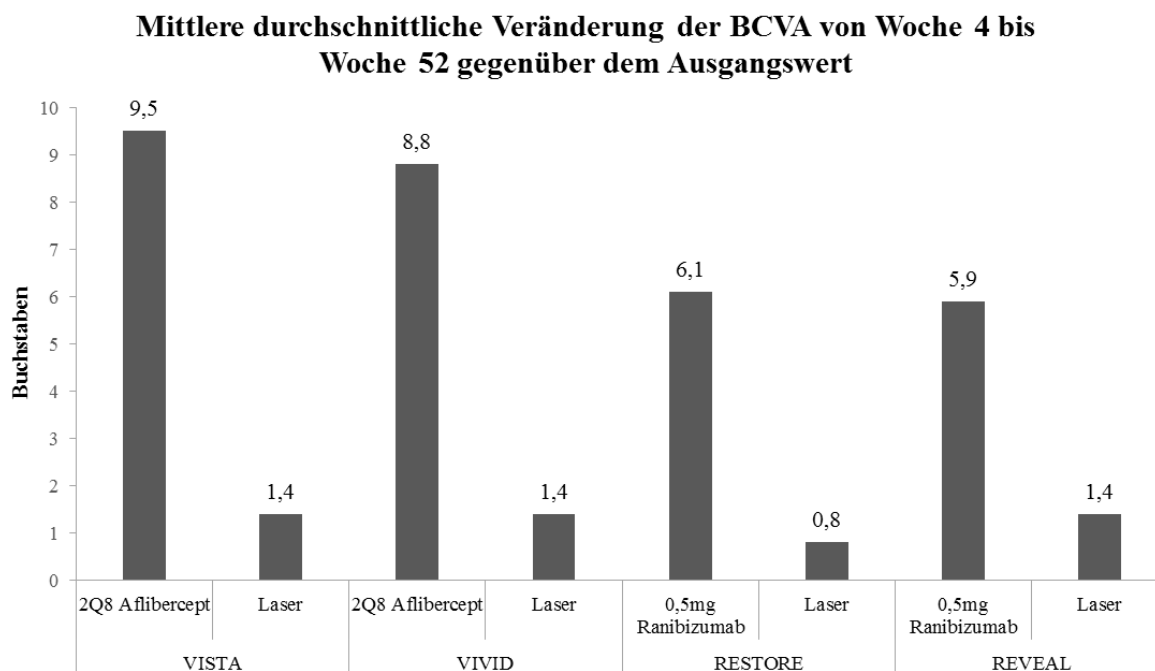


Abbildung 209: Übersicht über die „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus den RCT VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL

### VISTA und VIVID

Tabelle 4-130: Heterogenitätsanalyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche

Studie	N	Mittelwertdifferenz [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	151 + 154	8,1 [6,2; 10,0]	49,01	
VIVID	135 + 132	7,4 [5,6; 9,2]	50,99	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		7,7 [6,4; 9,1]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen)		7,7 [6,4; 9,1]		

Studie	N	Mittelwertdifferenz [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
Effekten)				
Heterogenität				0% p=0,602

Mit I<sup>2</sup>=0% und p=0,602 bestand zwischen den Studien VISTA und VIVID für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ kein Hinweis auf Heterogenität (siehe Tabelle 4-130).

Die gewichtete Mittelwertdifferenz zeigte in beiden Modellen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit Aflibercept im Vergleich zum Brückenkomparator (siehe Tabelle 4-130).

### RESTORE und REVEAL

Tabelle 4-131: Heterogenitätsanalyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus den RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche

Studie	N	Mittelwertdifferenz [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
RESTORE	115 + 110	5,3 [3,3; 7,3]	37,19	
REVEAL	133 + 128	4,5 [3,0; 6,0]	62,81	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		4,8 [3,6; 6,0]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		4,8 [3,6; 6,0]		
Heterogenität				0% p=0,529

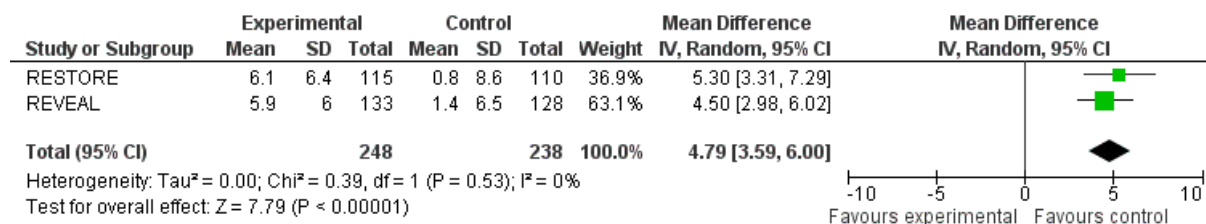


Abbildung 210: Meta-Analyse auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus den RCT RESTORE and REVEAL

Mit  $I^2=0\%$  und  $p=0,529$  bestand zwischen den Studien RESTORE und REVEAL für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ kein Hinweis auf Heterogenität (siehe Tabelle 4-131).

Die gewichtete Mittelwertdifferenz zeigte in beiden Modellen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit Ranibizumab im Vergleich zum Brückenkomparator (siehe Tabelle 4-131).

### Indirekter Vergleich

Für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ zeigte sich auf Basis des indirekten Vergleichs, sowohl im Modell mit festen als auch im Modell mit zufälligen Effekten, ein statistisch signifikanter Vorteil von 2,95 [1,16; 4,73] ETDRS-Buchstaben zugunsten von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab (siehe Tabelle 4-132).

Tabelle 4-132: Ergebnisse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (aggregierte Daten aus RESTORE und REVEAL)

Modell (Meta-Analyse)	Mittlerer Unterschied [95% KI]
Modell mit festen Effekten	2,95 [1,16; 4,73]
Modell mit zufälligen Effekten	2,95 [1,16; 4,73]

Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g betrug 0,46 [0,29; 0,63]. Das 95%-Konfidenzintervall lag somit vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben wurde für alle betrachteten Endpunkte eine zusätzliche Auswertung ohne die Ergebnisse der Studie REVEAL durchgeführt.

Auch ohne Einschluss der Studie REVEAL zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von 2,44 [0,07; 4,81] ETDRS-Buchstaben zugunsten von Aflibercept (siehe Tabelle 4-133). Der Mittelwert hatte sich aufgrund der homogenen Ergebnisse zwischen den Studien RESTORE und REVEAL nicht bedeutend verändert. Das Konfidenzintervall war durch die geringere



Anzahl an Beobachtungen und der dadurch bedingten größeren statistischen Unsicherheit breiter geworden (siehe Tabelle 4-133).

Tabelle 4-133: Ergebnisse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE)

Modell (Meta-Analyse)	Mittlerer Unterschied [95% KI]
Modell mit festen Effekten	2,44 [0,07; 4,81]
Modell mit zufälligen Effekten	2,44 [0,07; 4,81]

Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g betrug 0,37 [0,16; 0,59]. Das 95%-Konfidenzintervall lag somit vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ ist gegeben. Weitere Details sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

Die Studien VISTA/VIVID und RESTORE/REVEAL konnten sowohl unter klinischen als auch unter methodischen Gesichtspunkten als gleichartig gewertet werden. Es war nicht davon auszugehen, dass eine bedeutende Heterogenität zwischen den vier Studien vorliegt, die zu systematischen Verzerrungen im indirekten Vergleich führt. Auch endpunktspezifisch gab es keine Hinweise auf bedeutende Unterschiede zwischen den Studien, wie z. B. bei der Operationalisierung oder den Mess- und Auswertungsmethoden. Eine detaillierte Beschreibung und Diskussion der Gleichartigkeit zwischen den Studien kann den Abschnitten 4.4.1 und 4.5.1 entnommen werden.

Die Konsistenzannahme zwischen Ergebnissen aus direkten und indirekten Vergleichen konnte nicht überprüft werden, da direkte Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und Ranibizumab nicht vorliegen.

#### 4.3.2.1.3.1.4 Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-134: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention (Aflibercept)	Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ranibizumab)	Brückenkompator (Lasertherapie und Scheininjektion)
2	VISTA VIVID	• •		• •
2	RESTORE REVEAL		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

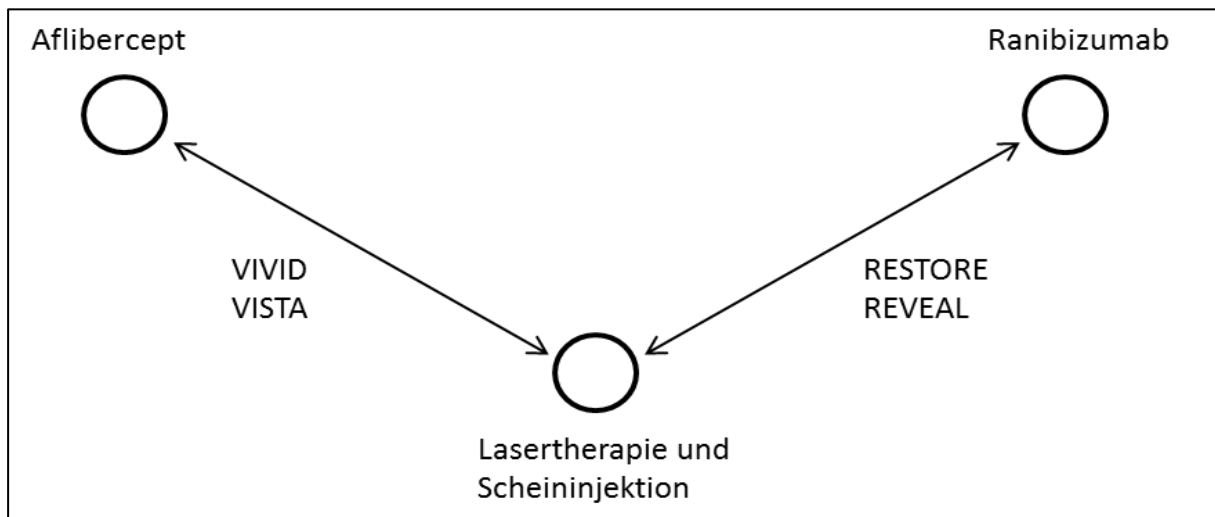


Abbildung 211: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab

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

Tabelle 4-135: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VISTA	Die Sehfähigkeit des Studienauges und des Nicht-Studienauges wurde zu jeder Studienvisite anhand von ETDRS-Sehtafeln im Abstand von vier Metern bestimmt. Zur Sicherstellung konsistenter Messungen erfolgte die Messung der Sehschärfe nur durch zertifizierte Untersucher. Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung verblindet. Dem Untersucher war nicht bekannt, welches das Studienauge war, noch hatte er Kenntnisse zu den Ergebnissen der

	<p>vorangegangenen BCVA-Messungen.</p> <p>Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.</p>
VIVID	Die Operationalisierung entsprach der unter VISTA dargestellten Operationalisierung.
RESTORE	<p>Pro Patient wurde ein Auge ausgewählt und als Studienauge behandelt. Eigneten sich beide Augen, so wurde das Auge mit der schlechteren Sehschärfe (die Sehschärfe wurde zu Visite 1 bestimmt) für die Behandlung ausgewählt, außer der Prüfarzt schätzte das andere Auge aus medizinischen Gründen für die Studienbehandlung als besser geeignet ein.</p> <p>Die BCVA wurde zu jeder Studienvisite anhand von ETDRS-Sehtafeln im Anfangsabstand von vier Metern gemessen.</p> <p>Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.</p>
REVEAL	<p>Die BCVA wurde anhand von ETDRS-Sehtafeln bestimmt, während die Studienteilnehmer in einem Abstand von vier Metern von der Tafel entfernt saßen. Die Spanne der möglichen Ergebnisse lag zwischen 0 und 100 Buchstaben. Eine Steigerung um <math>\geq 15</math> Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert zeigte eine Verbesserung an. Eine BCVA von <math>\geq 84</math> Buchstaben in Woche 52 zeigte eine Verbesserung an.</p> <p>Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.</p>

*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 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REVEAL	niedrig	ja	unklar	unklar	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

## VISTA und VIVID

Der Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ wurde in den Studien VISTA und VIVID verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde daher als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-136 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

## RESTORE

Die Analyse der Gruppenunterschiede für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ erfolgte auf Basis des FAS stratifiziert nach der BCVA ( $\leq 60$ , 61-73,  $>73$ ) zu Studienbeginn und dem DMÖ-Typ (fokal oder diffus). Fehlende Werte wurden mit Hilfe der LOCF-Methode ersetzt. Eine BCVA  $\geq 84$  Buchstaben wurde ebenfalls als Verbesserung um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben gewertet.

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests für die Auswertung dieses Endpunktes waren in den veröffentlichten Publikationen hinreichend beschrieben (49, 84, 86).

Für die RESTORE-Studie lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

## REVEAL

Für die Bewertung dieses Endpunkts wurde das FAS herangezogen. Das FAS bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung (Ranibizumab oder Scheininjektion und/oder Laserbehandlung oder Schein-Laserbehandlung) erhalten hatten und entsprechend dem jeweiligen Endpunkt entweder:

- einen CRST-Wert mit einer Signalstärke  $\geq 5$  in der OCT (OCT 3, Fa. Zeiss) hatten,
- zu Studienbeginn intraretinale Zysten in jeglichem der sechs Bereiche des Studienauges aufwiesen,
- zu Studienbeginn subretinale Flüssigkeit in jeglichem der sechs Bereiche des Studienauges aufwiesen oder
- über mindestens eine Bewertung der BCVA nach Studienbeginn verfügten.

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten war nur wenig hinreichend beschrieben (42-45). Die Auswertung des Endpunktes „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ erfolgte rein deskriptiv. Weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet (Ohji and Ishibashi, 2012). Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Wie aus dem klinischen Studienportal (42-45) ersichtlich, war eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für diesen Endpunkt über den gesamten Studienverlauf gegeben. Weitere Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung zum Endpunkt lagen bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht vor. Da es sich bei den Studien REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar (Fong and Lai, 2013). Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-137: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL (FAS, LOCF)

	0,5mg Ranibizumab		Laser		0,5mg Ranibizumab vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</b>					
RESTORE	115	26 (22,6)	110	9 (8,2)	0,0005
REVEAL	133	25 (18,8)	128	10 (7,8)	NA
a: Patienten in der entsprechenden Analysepopulation. Die Patienten hatten in der RESTORE-Studie eine Verbesserung um 15 ETDRS-Buchstaben oder eine BCVA $\geq 84$ Buchstaben					
b: p-Wert für Behandlungsunterschiede berechnet mittels 2-seitigem stratifiziertem <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Test mittels der <i>row means</i> Score					

Tabelle 4-138: Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen aus den RCT RESTORE and REVEAL (FAS, LOCF)

Vergleich	N	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
<b>RESTORE</b>				
Ranibizumab vs. Laser	115 + 110	3,28 [1,46; 7,37]	2,76 [1,36; 5,63]	-0,14 [-0,24; -0,05]
<b>REVEAL</b>				
Ranibizumab vs. Laser	133 + 128	2,73 [1,25; 5,95]	2,41 [1,20; 4,81]	-0,11 [-0,19; -0,03]

### RESTORE

Ein signifikant größerer Anteil an Patienten zeigte eine Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben in der Gruppe 0,5mg Ranibizumab mit 22,6% versus Laser allein mit 8,2% ( $p=0,0005$ ) (siehe Tabelle 4-137).

Die berechneten Effektschätzer OR, RR und ARR zeigten jeweils statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Ranibizumab im Vergleich zur Lasertherapie. So war die Wahrscheinlichkeit 15 ETDRS Buchstaben nach 52 Wochen mehr zu sehen unter der Behandlung mit Ranibizumab 2,76 mal höher als unter der Lasertherapie. Dies entsprach einer absoluten Zunahme der Wahrscheinlichkeit um 14 Prozentpunkte (siehe Tabelle 4-138).

### REVEAL

Ein größerer Anteil an Patienten zeigte eine Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben in den Gruppen 0,5mg Ranibizumab mit 18,8% versus Laser allein mit 7,8%.

Die berechneten Effektschätzer OR, RR und ARR zeigten jeweils statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Ranibizumab im Vergleich zur Lasertherapie. So war die Wahrscheinlichkeit 15 ETDRS Buchstaben nach 52 Wochen mehr zu sehen unter der Behandlung mit Ranibizumab 2,41 mal höher als unter der Lasertherapie. Dies entsprach einer absoluten Zunahme der Wahrscheinlichkeit um 11 Prozentpunkte (siehe Tabelle 4-137).

### RESTORE und REVEAL

Die Odds Ratio, das relative Risiko und die absolute Risikoreduktion wiesen in beiden Studien jeweils statistisch signifikante ( $p<0,05$ ) Unterschiede zugunsten von Ranibizumab im Vergleich zur Lasertherapie auf (siehe Tabelle 4-138). Ergebnisse zu Sensitivitätsanalysen waren den publizierten Unterlagen zu den Studien RESTORE und REVEAL zur Zeit der Berichtlegung des Dossiers nicht zu entnehmen (42-45, 47-49).

Die Ergebnisse der Einzelstudien VISTA und VIVID sind für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt und diesem zu entnehmen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei*

an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Abbildung 212 zeigt anschaulich die Unterschiede des „Anteils an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ zwischen den Behandlungsarmen der Studien VISTA und VIVID, sowie RESTORE und REVEAL zugunsten von Aflibercept.

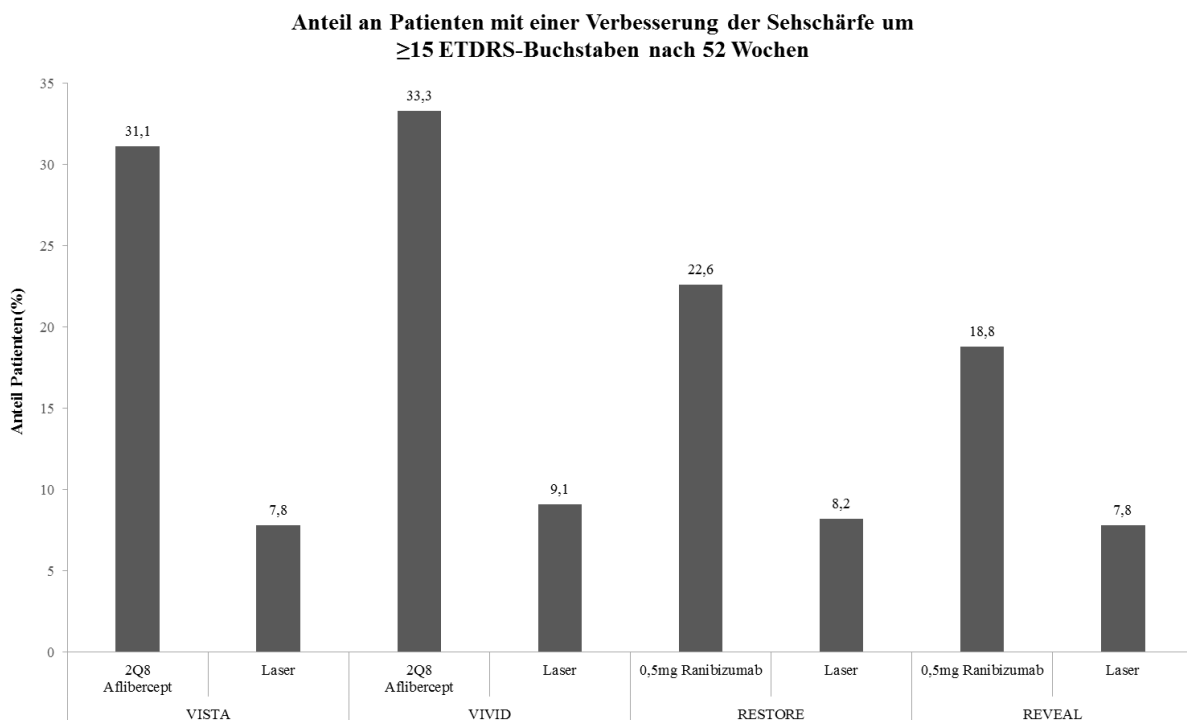


Abbildung 212: Übersicht zum „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche

**VISTA und VIVID**Tabelle 4-139: Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	151 + 154	5,35 [2,70; 10,58]	50,29	
VIVID	135 + 132	5,00 [2,50; 9,998]	49,71	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		5,17 [3,18; 8,42]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		5,17 [3,18; 8,42]		
Heterogenität Odds Ratio				0% p=0,892
Studie	N	RR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	151 + 154	3,99 [2,21; 7,23]	49,47	
VIVID	135 + 132	3,67 [2,03; 6,61]	50,53	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		3,83 [2,52; 5,82]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		3,83 [2,52; 5,82]		
Heterogenität Relatives Risiko				0% p=0,841
Studie	N	ARR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	151 + 154	-0,23 [-0,32; -0,15]	53,32	
VIVID	135 + 132	-0,24 [-0,34; -0,15]	46,68	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		-0,24 [-0,30; -0,17]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		-0,24 [-0,30; -0,17]		



Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	151 + 154	5,35 [2,70; 10,58]	50,29	
Heterogenität Absolute Risikoreduktion				0% p=0,888

Zwischen den Studien VISTA und VIVID bestand für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ kein Hinweis auf Heterogenität für die berechneten Effektschätzer. Das Heterogenitätsmaß betrug jeweils 0% (siehe Tabelle 4-139).

Die aggregierten Effekte zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept im Vergleich zum Brückenkomparator (siehe Tabelle 4-139). Die Odds Ratio betrug im Modell mit festen und zufälligen Effekten 5,17 [3,18; 8,42], das relative Risiko lag im Modell mit beiden Effekten bei 3,83 [2,52; 5,82]. Für die absolute Risikoreduktion wurde im Modell mit festen und zufälligen Effekten -0,24 [-0,30; -0,17] ermittelt. Somit war die Wahrscheinlichkeit mindestens 15 ETDRS Buchstaben nach 52 Wochen mehr zu sehen unter der Behandlung mit Aflibercept 3,83 mal höher als unter der Lasertherapie. Dies entsprach einer absoluten Zunahme der Wahrscheinlichkeit um 24 Prozentpunkte (siehe Tabelle 4-139). In allen Effektmaßen und Modellen zeigte sich ein signifikanter Vorteil für 2Q8 Aflibercept.

### RESTORE und REVEAL

Tabelle 4-140: Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
RESTORE	115 + 110	3,28 [1,46; 7,37]	46,25	
REVEAL	133 + 128	2,73 [1,25; 5,95]	53,75	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		2,98 [1,70; 5,23]		
Kombiniert Modell mit zufälligen Effekten)		2,98 [1,70; 5,23]		
Heterogenität Odds Ratio				0% p=0,750
Studie	N	RR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
RESTORE	115 + 110	2,76 [1,36; 5,63]	47,44	

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
REVEAL	133 + 128	2,41 [1,20; 4,81]	52,56	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		2,58 [1,57; 4,23]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		2,57 [1,57; 4,23]		
Heterogenität Relatives Risiko				0% p=0,785
Studie	N	ARR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
RESTORE	115 + 110	-0,14 [-0,24; -0,05]	46,29	
REVEAL	133 + 128	-0,11 [-0,19; -0,03]	53,71	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		-0,13 [-0,19; -0,06]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		-0,12 [-0,19; -0,06]		
Heterogenität Absolute Risikoreduktion				0% p=0,582

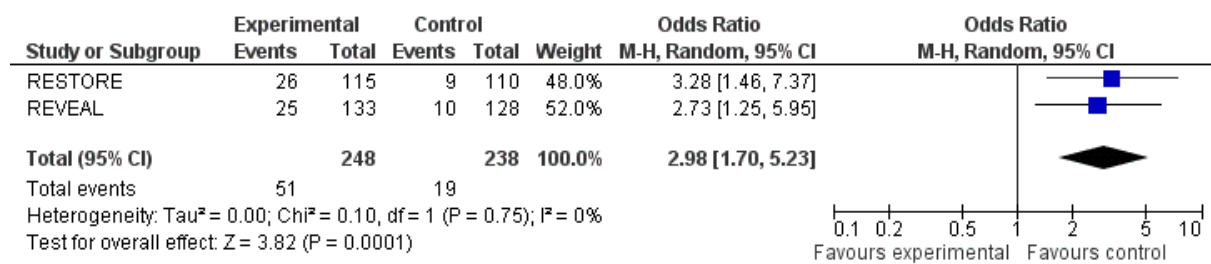


Abbildung 213: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL

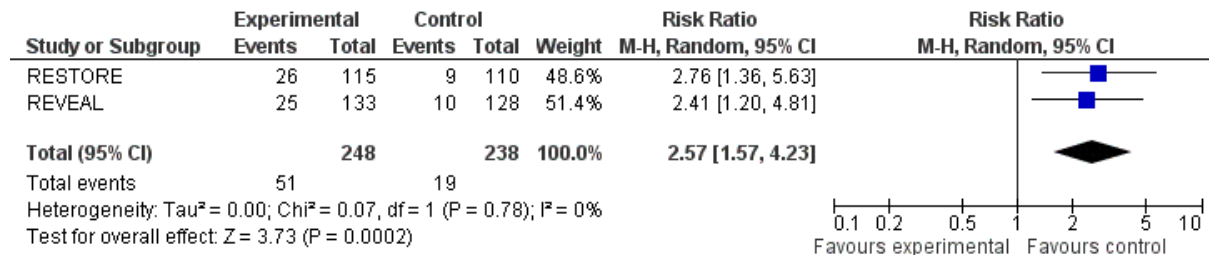


Abbildung 214: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL

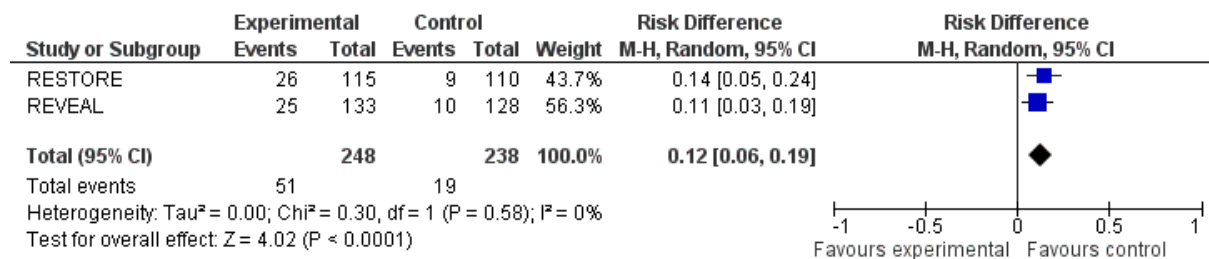


Abbildung 215: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL

Zwischen den Studien RESTORE und REVEAL bestand für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ kein Hinweis auf Heterogenität für die berechneten Effektschätzer. Das Heterogenitätsmaß betrug jeweils 0% (siehe Tabelle 4-140).

Der aggregierte Effekt zeigte jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Ranibizumab im Vergleich zum Brückenkomparator (siehe Tabelle 4-140). Die Odds Ratio betrug im Modell mit zufälligen Effekten 2,98 [1,70; 5,23], das relative Risiko lag im Modell mit zufälligen Effekten bei 2,57 [1,57; 4,23]. Für die absolute Risikoreduktion wurde im Modell mit zufälligen Effekten -0,12 [-0,19; -0,06] ermittelt. Somit war die Wahrscheinlichkeit mindestens 15 ETDRS Buchstaben nach 52 Wochen mehr zu sehen unter der Behandlung mit Ranibizumab 2,57 mal höher als unter der Lasertherapie. Dies entsprach einer absoluten Zunahme der Wahrscheinlichkeit um 12 Prozentpunkten (siehe Tabelle 4-140). In allen Effektmaßen und beiden Modellen zeigte sich damit ein signifikanter Vorteil für 2Q8 Aflibercept.

### Indirekter Vergleich

Im indirekten Vergleich zeigte sich im OR und RR ein numerischer, im ARR ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab (siehe Tabelle 4-141). Die Odds Ratio betrug 1,73 [0,83; 3,64] bzw. 1,74 [0,83; 3,65] je nach verwendetem Modell. Das relative Risiko lag unabhängig vom verwendeten Modell bei 1,49 [0,78; 2,84]. Die absolute Risikoreduktion wurde mit -0,11 [-0,19; -0,02] im Modell mit festen Effekten

und -0,11 [-0,20; -0,03] im Modell mit zufälligen Effekten ermittelt. Somit war die absolute Wahrscheinlichkeit mindestens 15 ETDRS Buchstaben nach 52 Wochen mehr zu sehen unter der Behandlung mit Aflibercept statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ) um 11 Prozentpunkte höher als unter Behandlung mit Ranibizumab. Das bedeutet, dass von je neun behandelten Patienten durchschnittlich ein Patient mehr die klinisch relevante Verbesserung der Sehfähigkeit von mindestens 15 ETDRS Buchstaben nach 52 Wochen erreichte, wenn er mit Aflibercept statt mit Ranibizumab behandelt wurde.

Tabelle 4-141: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (aggregierte Daten aus RESTORE und REVEAL)

Modell (Meta-Analyse)	Odds Ratio [95% KI]
Modell mit festen Effekten	1,73 [0,83; 3,64]
Modell mit zufälligen Effekten	1,74 [0,83; 3,65]
Modell (Meta-Analyse)	Relatives Risiko [95% KI]
Modell mit festen Effekten	1,49 [0,78; 2,84]
Modell mit zufälligen Effekten	1,49 [0,78; 2,84]
Modell (Meta-Analyse)	Absolute Risikoreduktion [95% KI]
Modell mit festen Effekten	-0,11 [-0,20; -0,02]
Modell mit zufälligen Effekten	-0,11 [-0,20; -0,03]

Wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben wurde für alle betrachteten Endpunkte eine zusätzliche Auswertung ohne die Ergebnisse der Studie REVEAL durchgeführt.

Ohne Einschluss der Studie REVEAL zeigte der indirekte Vergleich einen numerischen, statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept (siehe Tabelle 4-142). Die Effektschätzer hatten sich aufgrund der homogenen Ergebnisse zwischen den Studien RESTORE und REVEAL nicht bedeutend verändert. Das Konfidenzintervall war durch die geringere Anzahl an Beobachtungen und der dadurch bedingten größeren statistischen Unsicherheit breiter geworden. Der Unterschied in der absoluten Risikoreduktion war deshalb nicht mehr statistisch signifikant.

Tabelle 4-142: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE)

Modell (Meta-Analyse)	Odds Ratio [95% KI]
-----------------------	---------------------

Modell mit festen Effekten	1,58 [0,61; 4,06]
Modell mit zufälligen Effekten	1,58 [0,61; 4,06]
<b>Modell (Meta-Analyse)</b>	<b>Relatives Risiko [95% KI]</b>
Modell mit festen Effekten	1,39 [0,61; 3,16]
Modell mit zufälligen Effekten	1,38 [0,61; 3,16]
<b>Modell (Meta-Analyse)</b>	<b>Absolute Risikoreduktion [95% KI]</b>
Modell mit festen Effekten	-0,09 [-0,21; 0,02]
Modell mit zufälligen Effekten	-0,09 [-0,21; 0,02]

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ ist gegeben. Weitere Details sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt und diesem zu entnehmen.

Die Studien VISTA/VIVID und RESTORE/REVEAL konnten sowohl unter klinischen als auch unter methodischen Gesichtspunkten als gleichartig gewertet werden. Es war nicht davon auszugehen, dass eine bedeutende Heterogenität zwischen den vier Studien vorliegt, die zu systematischen Verzerrungen im indirekten Vergleich führt. Auch endpunktspezifisch gab es keine Hinweise auf bedeutende Unterschiede zwischen den Studien, wie z. B. bei der Operationalisierung oder den Mess- und Auswertungsmethoden. Eine detaillierte Beschreibung und Diskussion der Gleichartigkeit zwischen den Studien kann den Abschnitten 4.4.1 und 4.5.1 entnommen werden.

Die Konsistenzannahme zwischen Ergebnissen aus direkten und indirekten Vergleichen konnte nicht überprüft werden, da direkte Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und Ranibizumab nicht vorliegen.

#### **4.3.2.1.3.1.5 Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT**

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-143: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention (Aflibercept)	Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ranibizumab)	Brückenkompator (Lasertherapie und Scheininjektion)
2	VISTA VIVID	• •		• •
2	RESTORE REVEAL		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

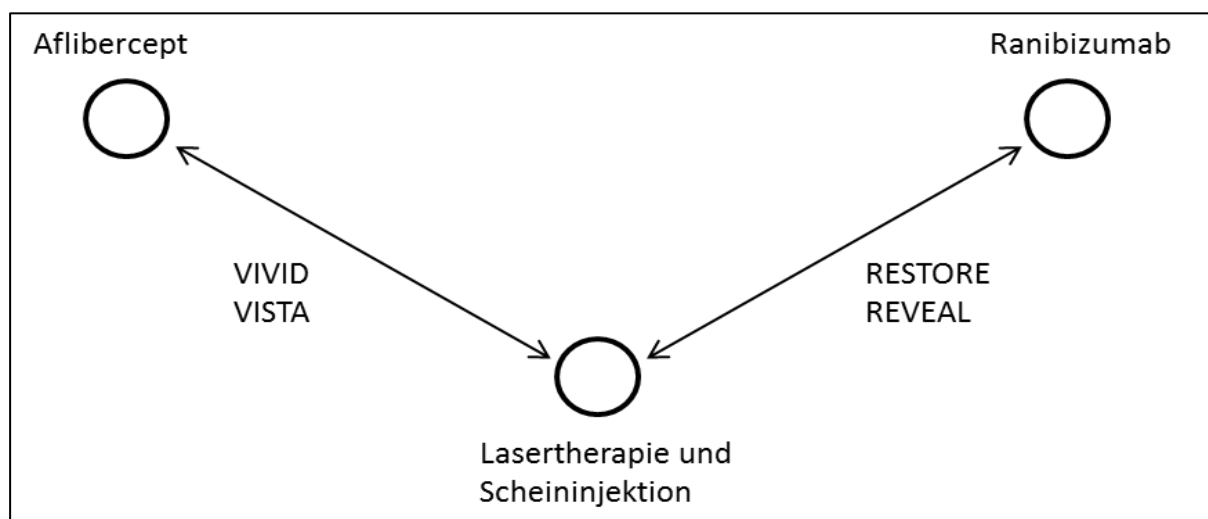


Abbildung 216: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab

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

Tabelle 4-144: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VISTA	Die Sehfähigkeit des Studienauges und des Nicht-Studienauges wurde zu jeder Studienvisite anhand von ETDRS-Sehtafeln im Abstand von vier Metern bestimmt. Zur Sicherstellung konsistenter Messungen erfolgte die Messung der Sehschärfe nur durch zertifizierte Untersucher.

	<p>Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung verblindet. Dem Untersucher war nicht bekannt, welches das Studieneuge war, noch hatte er Kenntnisse zu den Ergebnissen der vorangegangenen BCVA-Messungen.</p> <p>Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.</p>
VIVID	Die Operationalisierung entsprach der unter VISTA dargestellten Operationalisierung.
RESTORE	<p>Pro Patient wurde ein Auge ausgewählt und als Studieneuge behandelt. Eigneten sich beide Augen, so wurde das Auge mit der schlechteren Sehschärfe (die Sehschärfe wurde zu Visite 1 bestimmt) für die Behandlung ausgewählt, außer der Prüfarzt schätzte das andere Auge aus medizinischen Gründen für die Studienbehandlung als besser geeignet ein.</p> <p>Die BCVA wurde zu jeder Studienvisite anhand von ETDRS-Sehtafeln im Anfangsabstand von vier Metern gemessen.</p> <p>Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.</p>
REVEAL	<p>Die BCVA wurde anhand von ETDRS-Sehtafeln bestimmt, während die Studienteilnehmer in einem Abstand von vier Metern von der Tafel entfernt saßen. Die Spanne der möglichen Ergebnisse lag zwischen 0 und 100 Buchstaben. Eine Steigerung um <math>\geq 15</math> Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert zeigte eine Verbesserung an. Eine BCVA von <math>\geq 84</math> Buchstaben in Woche 52 zeigte eine Verbesserung an.</p> <p>Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.</p>

*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 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REVEAL	niedrig	ja	unklar	unklar	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **VISTA und VIVID**

Der Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ wurde in den Studien VISTA und VIVID verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. Das Verzerrungspotenzial wurde daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-145 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

### **RESTORE**

Die Analyse der Gruppenunterschiede für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ erfolgte auf Basis des FAS stratifiziert nach der BCVA ( $\leq 60$ , 61-73,  $> 73$ ) zu Studienbeginn und dem DMÖ-Typ (fokal oder diffus). Fehlende Werte wurden mit Hilfe der LOCF-Methode ersetzt. Eine BCVA  $\geq 84$  Buchstaben wurde ebenfalls als Verbesserung um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben gewertet.

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests für die Auswertung dieses Endpunktes wurden in der veröffentlichten Publikation hinreichend beschrieben (49).

Für die RESTORE-Studie lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

### **REVEAL**

Für die Bewertung dieses Endpunkts wurde das FAS herangezogen. Das FAS bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung (Ranibizumab oder Scheininjektion und/oder Laserbehandlung oder Schein-Laserbehandlung) erhalten hatten und entsprechend dem jeweiligen Endpunkt entweder:

- einen CRST-Wert mit einer Signalstärke  $\geq 5$  in der OCT (OCT 3, Fa. Zeiss) hatten,
- zu Studienbeginn intraretinale Zysten in jeglichem der sechs Bereiche des Studienauges aufwiesen,
- zu Studienbeginn subretinale Flüssigkeit in jeglichem der sechs Bereiche des Studienauges aufwiesen oder



- über mindestens eine Bewertung der BCVA nach Studienbeginn verfügen.

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten war nur wenig hinreichend beschrieben (42-45). Die Auswertung des Endpunktes „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ erfolgte rein deskriptiv. Weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet (Ohji and Ishibashi, 2012). Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Wie aus dem klinischen Studienportal (42-45) ersichtlich, war eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für diesen Endpunkt über den gesamten Studienverlauf gegeben. Weitere Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung zum Endpunkt lagen bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht vor. Da es sich bei den Studien REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar (Fong and Lai, 2013). Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-146: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche (FAS, LOCF)

	0,5mg Ranibizumab		Laser		0,5mg Ranibizumab vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</b>					
RESTORE	115	43 (37,4)	110	17 (15,5)	<0,0001
REVEAL	133	45 (33,8)	128	17 (13,3)	NA
a: Patienten in der Analysepopulation. Die Patienten hatten in der RESTORE-Studie eine Verbesserung um 10 ETDRS-Buchstaben oder eine BCVA $\geq 84$ Buchstaben					
b: p-Wert für Behandlungsunterschiede berechnet mittels 2-seitigem stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test mittels der <i>row means</i> Score					

Tabelle 4-147: Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen – RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche (FAS, LOCF)

Vergleich	N	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
RESTORE	115 + 110	3,27 [1,72; 6,20]	2,42 [1,47; 3,98]	-0,22 [-0,33; -0,11]
REVEAL	133 + 128	3,34 [1,79; 6,23]	2,55 [1,54; 4,21]	-0,21 [-0,31; -0,11]

### RESTORE

Ein signifikant größerer Anteil an Patienten zeigte eine Verbesserung ( $p < 0,0001$ ) der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben in der Gruppe 0,5mg Ranibizumab mit 37,4% versus Laser allein mit 15,5% (siehe Tabelle 4-146).

Die berechneten Effektschätzer OR, RR und ARR wiesen jeweils statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Ranibizumab im Vergleich zur Lasertherapie auf. Die Wahrscheinlichkeit mindestens 10 ETDRS Buchstaben nach 52 Wochen mehr zu sehen war unter der Behandlung mit Ranibizumab 2,42 mal höher als unter der Lasertherapie. Dies entsprach einer absoluten Zunahme der Wahrscheinlichkeit um 22 Prozentpunkte (siehe Tabelle 4-147).

## REVEAL

Ein größerer Anteil an Patienten zeigte eine Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben unter 0,5mg Ranibizumab mit 33,8% versus Laser allein mit 13,3% (siehe Tabelle 4-146).

Die berechneten Effektschätzer OR, RR und ARR wiesen jeweils statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Ranibizumab im Vergleich zur Lasertherapie auf. So war die Wahrscheinlichkeit mindestens 10 ETDRS Buchstaben nach 52 Wochen mehr zu sehen unter der Behandlung mit Ranibizumab 2,55 mal höher als unter der Lasertherapie. Dies entsprach einer *absoluten* Zunahme der Wahrscheinlichkeit um 21 Prozentpunkte (siehe Tabelle 4-147).

## RESTORE und REVEAL

In den Studien RESTORE und REVEAL zeigte sich für diesen Endpunkt jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit 0,5mg Ranibizumab gegenüber der Laserbehandlung. Ergebnisse zu Sensitivitätsanalysen waren den publizierten Unterlagen zu den Studien RESTORE und REVEAL nicht zu entnehmen (42-45, 47-49).

Die Ergebnisse der Einzelstudien VISTA und VIVID sind für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt und diesem zu entnehmen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Abbildung 217 zeigt anschaulich die Unterschiede für den patientenrelevanten Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ zwischen den Behandlungsarmen der Aflibercept-Zulassungsstudien VISTA und VIVID und den Ranibizumabstudien RESTORE und REVEAL.

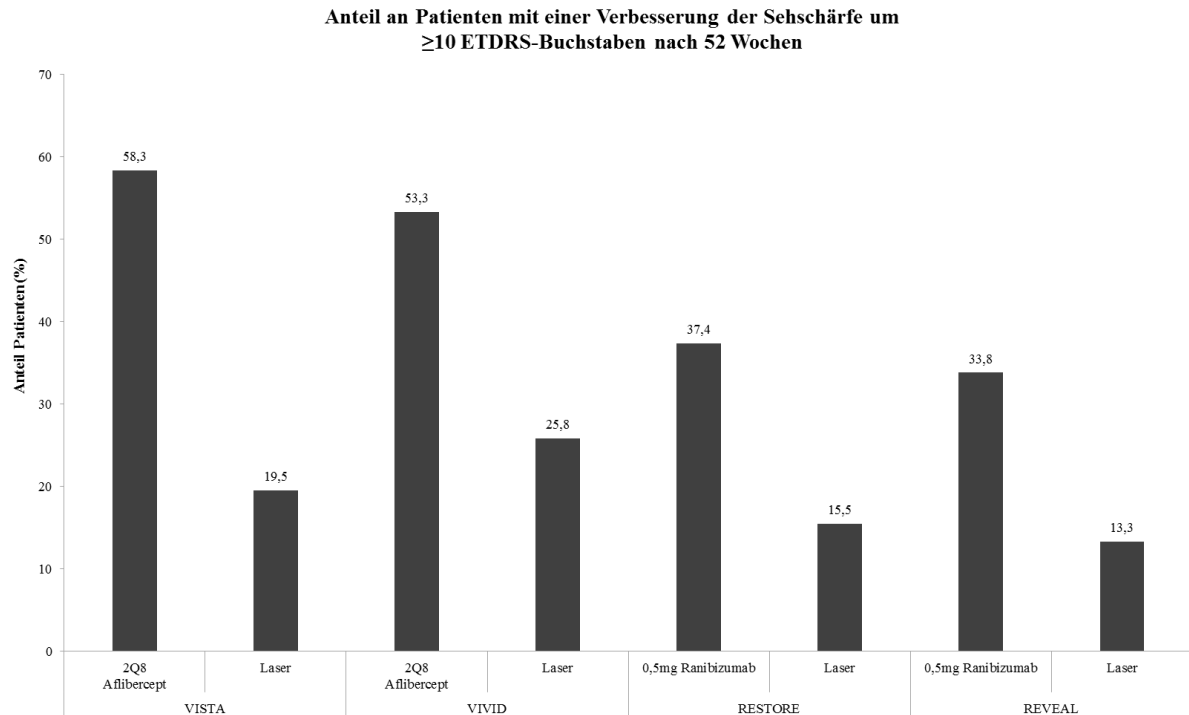


Abbildung 217: Übersicht zum „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL

**VISTA und VIVID**

Tabelle 4-148: Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	151 + 154	5,77 [3,45; 9,65]	43,58	
VIVID	135 + 132	3,29 [1,97; 5,52]	56,42	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		4,37 [3,04; 6,29]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		4,36 [2,52; 7,56]		
Heterogenität Odds Ratio				56,2% p=0,131

Studie	N	RR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
--------	---	----------------	----------------	--

VISTA	151 + 154	2,99 [2,11; 4,24]	46,35	
VIVID	135 + 132	2,07 [1,49; 2,88]	53,65	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		2,50 [1,97; 3,17]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		2,48 [1,73; 3,56]		
Heterogenität Relatives Risiko				56,0% p=0,132
<b>Studie</b>	<b>N</b>	<b>ARR [95% KI]</b>	<b>Gewichtung (%)</b>	<b>Heterogenität I<sup>2</sup>, p-Wert</b>
VISTA	151 + 154	-0,39 [-0,49; -0,29]	53,32	
VIVID	135 + 132	-0,28 [-0,39; -0,16]	46,68	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		-0,34 [-0,41; -0,26]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		-0,33 [-0,44; -0,22]		
Heterogenität Absolute Risikoreduktion				53,1% p=0,144

Mit  $I^2=56,2\%$  und  $p=0,131$ ,  $I^2=56\%$  und  $p=0,132$  und  $I^2=53,1\%$  und  $p=0,144$  bestand zwischen den Studien VISTA und VIVID für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ ein Hinweis auf Heterogenität für die berechneten Effektschätzer (siehe Tabelle 4-148). Die Effektschätzer waren jedoch jeweils in beiden Studien gleichgerichtet. Aufgrund der Heterogenität sollte das Modell mit zufälligen Effekten bei der Bewertung des indirekten Vergleichs bevorzugt werden. Die Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren.

Die Effektschätzer zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Aflibercept im Vergleich zum Brückenkomparator. Odds Ratio und relatives Risiko betragen im Modell mit zufälligen Effekten 4,36 [2,52; 7,56] bzw. 2,48 [1,73; 3,56]. Die absolute Risikoreduktion lag im Modell mit zufälligen Effekten bei -0,33 [-0,44; -0,22] (siehe Tabelle 4-148). In allen drei Effektmaßen und beiden Modellen zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Aflibercept.

**RESTORE und REVEAL**Tabelle 4-149: Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
RESTORE	115 + 110	3,27 [1,72; 6,20]	48,69	
REVEAL	133 + 128	3,34 [1,79; 6,23]	51,31	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		3,30 [2,11; 5,17]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		3,30 [2,11; 5,17]		
Heterogenität Odds Ratio				0% p=0,962
Studie	N	RR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
RESTORE	115 + 110	2,42 [1,47; 3,98]	50,08	
REVEAL	133 + 128	2,55 [1,54; 4,21]	49,92	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		2,48 [1,74; 3,54]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		2,48 [1,74; 3,54]		
Heterogenität Relatives Risiko				0% p=0,886
Studie	N	ARR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
RESTORE	115 + 110	-0,22 [-0,33; -0,11]	46,29	
REVEAL	133 + 128	-0,21 [-0,31; -0,11]	53,71	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		-0,21 [-0,29; -0,14]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		-0,21 [-0,29; -0,14]		
Heterogenität Absolute Risikoreduktion				0% p=0,856

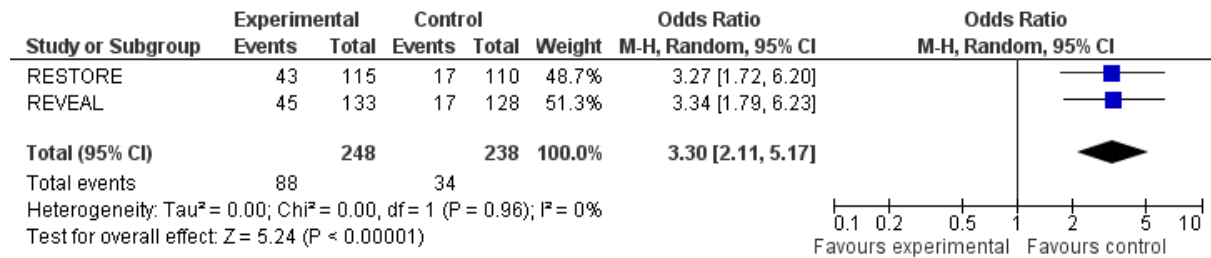


Abbildung 218: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL

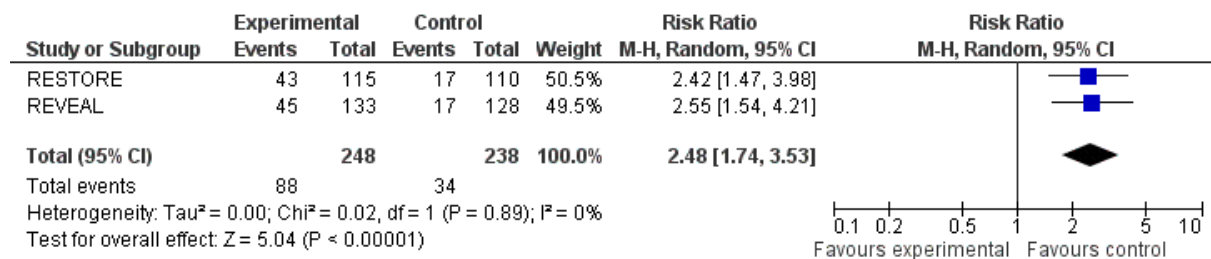


Abbildung 219: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL

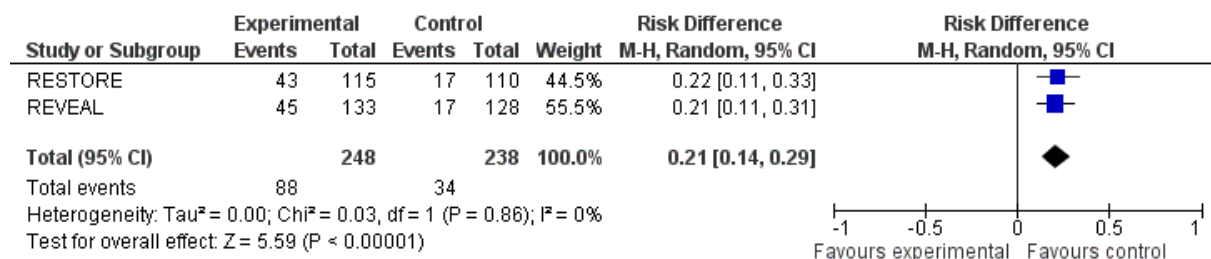


Abbildung 220: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL

Mit  $I^2=0\%$  und  $p=0,962$ ,  $I^2=0\%$  und  $p=0,886$  und  $I^2=0\%$  und  $p=0,856$  bestand zwischen den Studien RESTORE und REVEAL für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ kein Hinweis auf Heterogenität.

Die Effektschätzer zeigten jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Ranibizumab im Vergleich zum Brückenkomparator. Die Odds Ratio betrug im Modell mit festen und zufälligen Effekten 3,30 [2,11; 5,17], das relative Risiko lag jeweils bei 2,48 [1,74; 3,54]. Die absolute Risikoreduktion wurde unabhängig vom Modell mit -0,21 [-0,29; -0,14] ermittelt (siehe Tabelle 4-149). In allen drei Effektmaßen und beiden Modellen zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten Ranibizumab.

## Indirekter Vergleich

Im indirekten Vergleich zeigte sich für die Odds Ratio ein numerischer, statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab. Die Odds Ratio betrug 1,32 unabhängig vom verwendeten Modell (siehe Tabelle 4-150). Aufgrund der heterogenen Ergebnisse zwischen den Studien VISTA und VIVID war das Konfidenzintervall im Modell mit zufälligen Effekten etwas breiter.

Das relative Risiko betrug 1,01 [0,66; 1,54] im Modell mit den festen Effekten und 1,00 [0,60; 1,65] im Modell mit zufälligen Effekten (siehe Tabelle 4-150).

Für die absolute Risikoreduktion wurde bei beiden Modellen -0,12, ermittelt. Während der Effekt nach dem Modell mit festen Effekten statistisch signifikant war [-0,23; -0,02], überdeckte das 95%-Konfidenzintervall im Modell mit zufälligen Effekten die Null und war daher statistisch nicht signifikant [-0,26; 0,01]. Demnach war nach dem Modell mit zufälligen Effekten die Wahrscheinlichkeit mindestens 10 ETDRS Buchstaben nach 52 Wochen mehr zu sehen unter der Behandlung mit Aflibercept statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) um 12 Prozentpunkte höher als unter Behandlung mit Ranibizumab. Das bedeutet, dass von ungefähr je neun behandelten Patienten durchschnittlich ein Patient mehr die klinisch relevante Verbesserung der Sehfähigkeit von mindestens 10 ETDRS Buchstaben nach 52 Wochen erreicht, wenn er mit Aflibercept statt mit Ranibizumab behandelt wird.

Tabelle 4-150: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (aggregierte Daten aus RESTORE und REVEAL)

Modell (Meta-Analyse)	Odds Ratio [95% KI]
Modell mit festen Effekten	1,32 [0,74; 2,35]
Modell mit zufälligen Effekten	1,32 [0,65; 2,68]
Modell (Meta-Analyse)	Relatives Risiko [95% KI]
Modell mit festen Effekten	1,01 [0,66; 1,54]
Modell mit zufälligen Effekten	1,00 [0,60; 1,65]
Modell (Meta-Analyse)	Absolute Risikoreduktion [95% KI]
Modell mit festen Effekten	-0,12 [-0,23; -0,02]
Modell mit zufälligen Effekten	-0,12 [-0,26; 0,01]

Wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben wurde für alle betrachteten Endpunkte eine zusätzliche Auswertung ohne die Ergebnisse der Studie REVEAL durchgeführt.

Ohne Einschluss der Studie REVEAL zeigte der indirekte Vergleich einen numerischen, statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept (siehe Tabelle 4-151). Die



Effektschätzer hatten sich aufgrund der homogenen Ergebnisse zwischen den Studien RESTORE und REVEAL nicht bedeutend verändert. Das Konfidenzintervall war durch die geringere Anzahl an Beobachtungen und der dadurch bedingten größeren statistischen Unsicherheit etwas breiter geworden, wodurch die absolute Risikoreduktion nicht mehr statistisch signifikant war.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE)

Modell (Meta-Analyse)	Odds Ratio [95% KI]
Modell mit festen Effekten	1,34 [0,64; 2,79]
Modell mit zufälligen Effekten	1,34 [0,57; 3,11]
Modell (Meta-Analyse)	Relatives Risiko [95% KI]
Modell mit festen Effekten	1,03 [0,59; 1,79]
Modell mit zufälligen Effekten	1,02 [0,55; 1,89]
Modell (Meta-Analyse)	Absolute Risikoreduktion [95% KI]
Modell mit festen Effekten	-0,12 [-0,25; 0,02]
Modell mit zufälligen Effekten	-0,12 [-0,27; 0,04]

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ ist gegeben. Weitere Details sind ausführlich in 4.3.1.3.3.5 dargestellt und diesem zu entnehmen.

Die Studien VISTA/VIVID und RESTORE/REVEAL konnten sowohl unter klinischen als auch unter methodischen Gesichtspunkten als gleichartig gewertet werden. Es war nicht davon auszugehen, dass eine bedeutende Heterogenität zwischen den vier Studien vorliegt, die zu systematischen Verzerrungen im indirekten Vergleich führt. Auch endpunktspezifisch gab es keine Hinweise auf bedeutende Unterschiede zwischen den Studien, wie z. B. bei der Operationalisierung oder den Mess- und Auswertungsmethoden. Eine detaillierte Beschreibung und Diskussion der Gleichartigkeit zwischen den Studien kann den Abschnitten 4.4.1 und 4.5.1 entnommen werden.

Die Konsistenzannahme zwischen Ergebnissen aus direkten und indirekten Vergleichen konnte nicht überprüft werden, da direkte Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und Ranibizumab nicht vorliegen.

#### 4.3.2.1.3.1.6 Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-152: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention (Aflibercept)	Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ranibizumab)	Brückenkomparator (Lasertherapie und Scheininjektion)
2	VISTA VIVID	• •		• •
2	RESTORE REVEAL		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

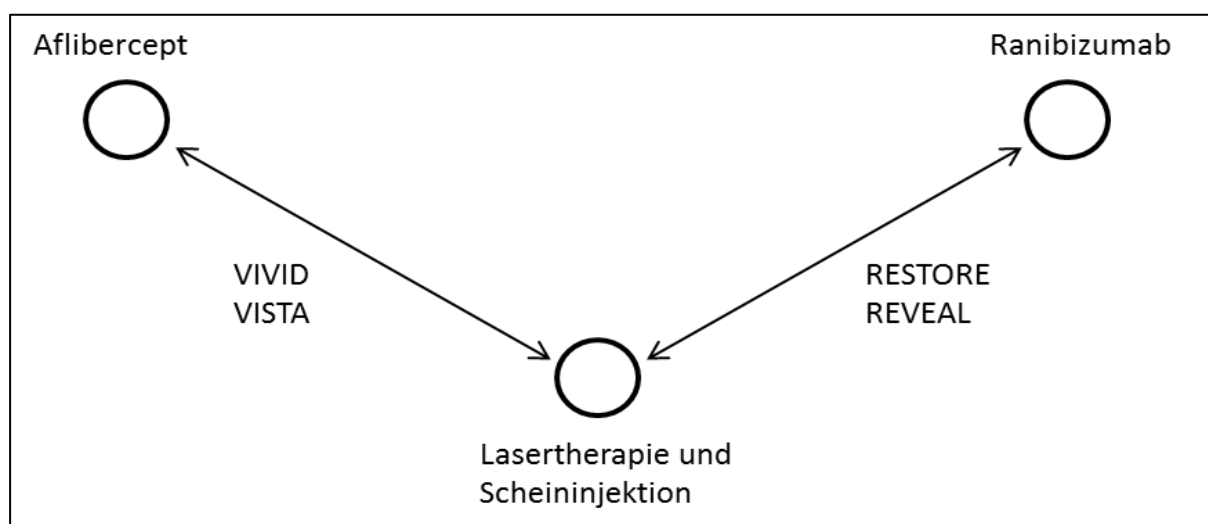


Abbildung 221: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab

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

Tabelle 4-153: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VISTA	<p>Die Sehfähigkeit des Studienauges und des Nicht-Studienauges wurde zu jeder Studienvisite anhand von ETDRS-Sehtafeln im Abstand von vier Metern bestimmt. Zur Sicherstellung konsistenter Messungen erfolgte die Messung der Sehschärfe nur durch zertifizierte Untersucher. Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung verblindet. Dem Untersucher war nicht bekannt, welches das Studienauge war, noch hatte er Kenntnisse zu den Ergebnissen der vorangegangenen BCVA-Messungen.</p> <p>Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.</p>
VIVID	Die Operationalisierung entsprach der unter VISTA dargestellten Operationalisierung.
RESTORE	<p>Pro Patient wurde ein Auge ausgewählt und als Studienauge behandelt. Eigneten sich beide Augen, so wurde das Auge mit der schlechteren Sehschärfe (die Sehschärfe wurde zu Visite 1 bestimmt) für die Behandlung ausgewählt, außer der Prüfarzt schätzte das andere Auge aus medizinischen Gründen für die Studienbehandlung als besser geeignet ein.</p> <p>Die BCVA wurde zu jeder Studienvisite anhand von ETDRS-Sehtafeln im Anfangsabstand von 4 Metern gemessen.</p> <p>Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.</p>
REVEAL	<p>Die BCVA wurde anhand von ETDRS-Sehtafeln gemessen, während die Studienteilnehmer in einem Abstand von vier Metern von der Tafel entfernt saßen. Die Spanne der möglichen Ergebnisse lag zwischen 0 und 100 Buchstaben. Ein Verlust von <math>\geq 15</math> Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert zeigte eine Verschlechterung an.</p> <p>Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.</p>

*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 4-154: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REVEAL	niedrig	ja	unklar	unklar	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **VISTA und VIVID**

Der Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ wurde in den Studien VISTA und VIVID verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. Das Verzerrungspotenzial wurde daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-154 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

### **RESTORE**

Die Analyse der Gruppenunterschiede für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ erfolgte auf Basis des FAS stratifiziert nach der BCVA ( $\leq 60$ , 61-73,  $> 73$ ) zu Studienbeginn und dem DMÖ-Typ (fokal oder diffus). Fehlende Werte wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt.

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests für die Auswertung dieses Endpunktes wurden in den veröffentlichten Publikationen hinreichend beschrieben (49).

Für die RESTORE-Studie lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe

um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

## REVEAL

Die Analysepopulation für diesen Wirksamkeitsendpunkt bestand aus dem FAS, d. h. aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Bewertung der BCVA nach Studienbeginn vorlag.

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten war nur wenig hinreichend beschrieben (42-45). Die Auswertung des Endpunktes „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ erfolgte rein deskriptiv. Weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet (Ohji and Ishibashi, 2012). Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Wie aus dem klinischen Studienportal (42-45) ersichtlich, war eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für diesen Endpunkt über den gesamten Studienverlauf gegeben. Weitere Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung zum Endpunkt lagen bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht vor. Da es sich bei den Studien REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar (Fong and Lai, 2013). Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-155: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche (FAS, LOCF)

	0,5mg Ranibizumab		Laser		0,5mg Ranibizumab vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	p-Wert
<b>Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</b>					
RESTORE	115	1 (0,9)	110	9 (8,2)	NA
REVEAL	133	2 (1,5)	128	5 (3,9)	NA
a: Patienten in der Analysepopulation					

Tabelle 4-156: Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen – RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche (FAS, LOCF)

Vergleich	N	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
RESTORE	115 + 110	0,10 [0,01; 0,79]	0,11 [0,01; 0,83]	0,07 [0,02; 0,13]
REVEAL	133 + 128	0,38 [0,07; 1,97]	0,38 [0,08; 1,95]	0,02 [-0,02; 0,06]

## RESTORE

In der RESTORE-Studie zeigte nach 52 Wochen ein Patient (0,9%) in der Ranibizumabgruppe versus neun Patienten (8,2%) in der Lasergruppe eine Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben (siehe Tabelle 4-155).

Eine Übersicht der Ergebnisse aus den Einzelstudien für den Endpunkt ist in Abbildung 222 grafisch dargestellt.

Die berechneten Effektschätzer OR, RR und ARR wiesen jeweils auf statistisch signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zugunsten der Behandlung mit Ranibizumab im Vergleich zur Lasertherapie hin. Die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen war unter der Behandlung mit Ranibizumab um 89% geringer als unter der Lasertherapie. Dies entsprach einer absoluten Risikoreduktion von 7 Prozentpunkten. (siehe Tabelle 4-156).

In den zum Zeitpunkt der Berichtlegung des Dossiers publizierten Unterlagen waren für die RESTORE-Studie keine Sensitivitätsanalysen dargestellt (49).

## REVEAL

In der REVEAL-Studie erlitten zwei der mit 0,5mg Ranibizumab (1,5%), sowie fünf der mit Laser behandelten Patienten (3,9%) eine Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen (siehe Tabelle 4-155). Weder die Schätzer für die Mittelwertunterschiede zwischen diesen Gruppen noch deren KIs und die entsprechenden p-Werte waren den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung zur REVEAL-Studie veröffentlichten Dokumenten zu entnehmen.

Die berechneten Effektschätzer OR, RR und ARR zeigten jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Ranibizumab und der Lasertherapie (siehe Tabelle 4-156).

In den zum Zeitpunkt der Berichtlegung des Dossiers publizierten Unterlagen waren für die REVEAL-Studie keine Sensitivitätsanalysen dargestellt (Quelle: Clinicaltrials.gov).

## RESTORE und REVEAL

Während die RESTORE-Studienergebnisse (OR, RR und ARR) für den Endpunkt „Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ einen statistisch signifikanten Vorteil ( $p < 0,05$ ) der Behandlung

mit Ranibizumab gegenüber der Lasertherapie zeigten, waren in der REVEAL-Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Effektschätzern zwischen beiden Behandlungsarmen nachweisbar.

Die Ergebnisse der Einzelstudien VISTA und VIVID sind für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Abbildung 222 zeigt den „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ zwischen den aktiven Behandlungsarmen der Aflibercept-Zulassungsstudien VISTA und VIVID und den Ranibizumabstudien RESTORE und REVEAL.

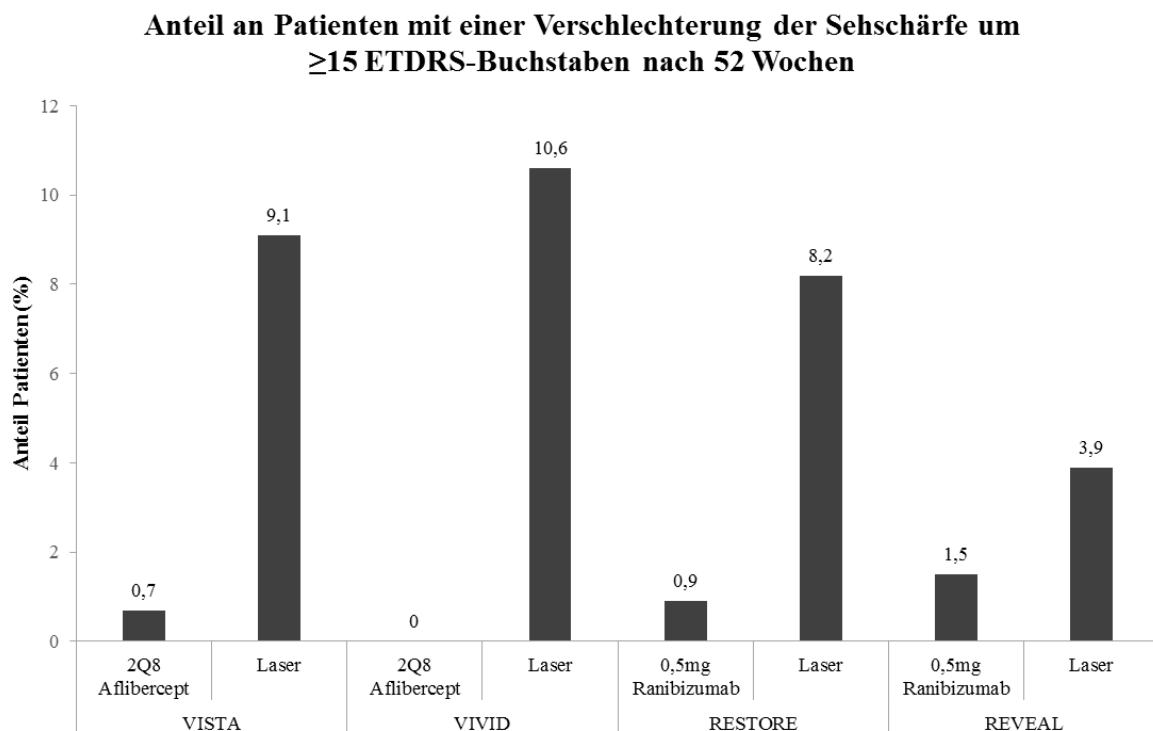


Abbildung 222: Übersicht zum „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL

**VISTA und VIVID**Tabelle 4-157: Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	151 + 154	0,07 [0,01; 0,51]	48,52	
VIVID	135 + 132	0,03 [0,002; 0,51]	51,48	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,05 [0,01; 0,25]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,05 [0,01; 0,25]		
Heterogenität Odds Ratio				0% p=0,652
Studie	N	RR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	151 + 154	0,07 [0,01; 0,55]	48,60	
VIVID	135 + 132	0,03 [0,002; 0,56]	51,40	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,05 [0,01; 0,27]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,05 [0,01; 0,27]		
Heterogenität Relatives Risiko				0% p=0,658
Studie	N	ARR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	151 + 154	0,08 [0,04; 0,13]	53,32	
VIVID	135 + 132	0,11 [0,05; 0,16]	46,68	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,09 [0,06; 0,13]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,09 [0,06; 0,13]		
Heterogenität Absolute Risikoreduktion				0% p=0,557



Da im Afliberceptarm 2Q8 der Studie VIVID kein Ereignis zur Verschlechterung vorlag, wurde für die entsprechenden Effekt- und Varianzschätzer jeweils 0,5 addiert (siehe z. B. (39)).

Für die Effektschätzer OR, RR und ARR bestand zwischen den Studien VISTA und VIVID hinsichtlich des Endpunkts „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ kein Hinweis auf Heterogenität. Das Heterogenitätsmaß betrug jeweils 0% (siehe Tabelle 4-157).

Die aggregierten Effektschätzer zeigten jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept im Vergleich zum Brückenkomparator. Die Odds Ratio, das relative Risiko und die absolute Risikoreduktion betragen im Modell mit festen und zufälligen Effekten jeweils 0,05 [0,01; 0,25], 0,05 [0,01; 0,27] und 0,09 [0,06; 0,13]. Die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen war somit unter der Behandlung mit Aflibercept um 95% geringer als unter der Lasertherapie. Dies entsprach einer absoluten Verringerung des Risikos um 9 Prozentpunkte.

## RESTORE und REVEAL

Tabelle 4-158: Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
RESTORE	115 + 110	0,10 [0,01; 0,79]	64,5	
REVEAL	133 + 128	0,38 [0,07; 1,97]	35,5	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,20 [0,06; 0,69]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,22 [0,06; 0,82]		
Heterogenität Odds Ratio				0,8% p=0,315
Studie	N	RR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
RESTORE	115 + 110	0,11 [0,01; 0,83]	64,35	
REVEAL	133 + 128	0,38 [0,08; 1,95]	35,5	

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,21 [0,06; 0,71]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,23 [0,07; 0,84]		
Heterogenität Relatives Risiko				0% p=0,324
Studie	N	ARR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
RESTORE	115 + 110	0,07 [0,02; 0,13]	46,29	
REVEAL	133 + 128	0,02 [-0,02; 0,06]	53,71	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,05 [0,01; 0,08]		
Kombiniert Modell mit zufälligen Effekten		0,05 [0,00; 0,09]		
Heterogenität Absolute Risikoreduktion				54,4% p=0,139

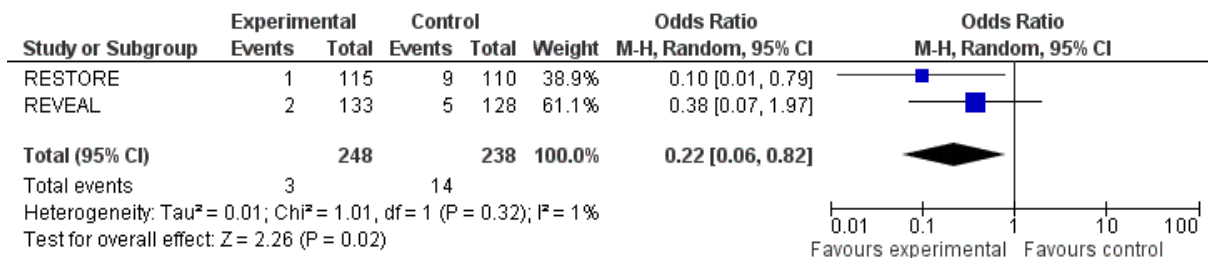


Abbildung 223: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen" aus den RCT RESTORE und REVEAL

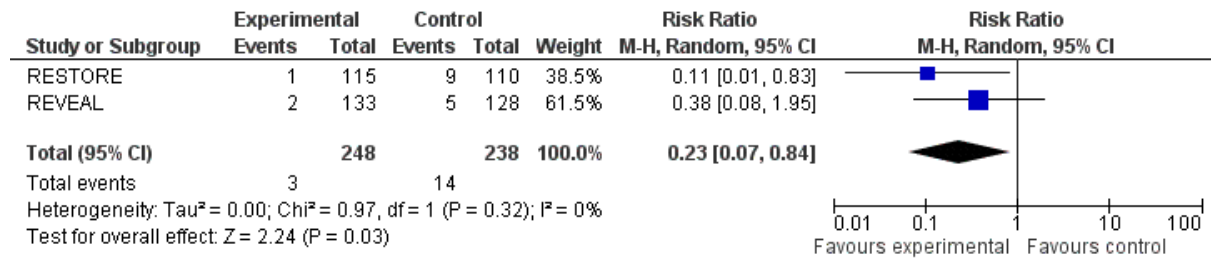


Abbildung 224: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL

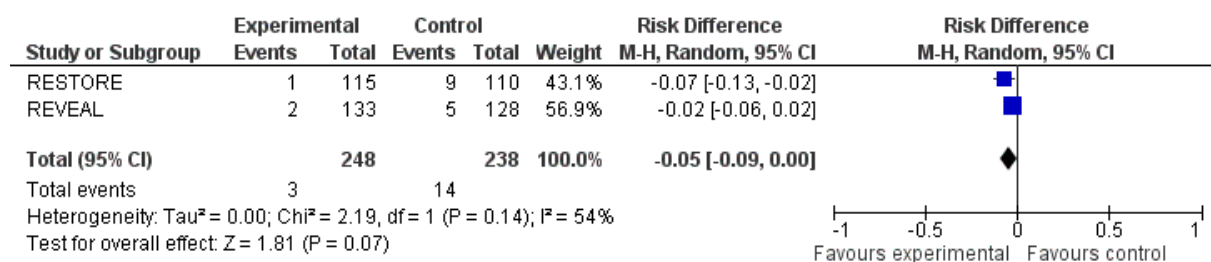


Abbildung 225: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL

Mit  $I^2=0,8\%$  und  $p=0,315$  bzw.  $I^2=0\%$  und  $p=0,324$  bestand für die Effektschätzer OR und RR zwischen den Studien RESTORE und REVEAL für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ kein Hinweis auf Heterogenität. Für die ARR gab es einen Hinweis auf eine „mittelmäßige“ Heterogenität ( $I^2=54,4\%$ ,  $p=0,139$ ). Die ARR der Einzelstudien waren jedoch gleichgerichtet (siehe Tabelle 4-158).

Die aggregierten Effektschätzer zeigten jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Ranibizumab im Vergleich zum Brückenkomparator. Die Odds Ratio betrug 0,22 [0,06; 0,82], das relative Risiko 0,23 [0,07; 0,84] jeweils im Modell mit zufälligen Effekten. Die absolute Risikoreduktion lag im Modell mit zufälligen Effekten bei 0,05 [0,00; 0,09].

### Indirekter Vergleich

Im indirekten Vergleich zeigte sich ein numerischer, statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab (siehe Tabelle 4-159). Die Odds Ratio betragen 0,24 [0,03; 1,93] im Modell mit festen und 0,23 [0,03; 1,86] im Modell mit zufälligen Effekten. Die relativen Risiken lagen entsprechend bei 0,26 [0,03; 1,98] und 0,24 [0,03; 1,90]. Die absoluten Risikoreduktionen wurden mit 0,05 [-0,001; 0,10] bzw. 0,05 [-0,011; 0,11] ermittelt.

Tabelle 4-159: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (aggregierte Daten aus RESTORE und REVEAL)

Modell (Meta-Analyse)	Odds Ratio [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,24 [0,03; 1,93]
Modell mit zufälligen Effekten	0,23 [0,03; 1,86]
Modell (Meta-Analyse)	Relatives Risiko [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,26 [0,03; 1,98]
Modell mit zufälligen Effekten	0,24 [0,03; 1,90]
Modell (Meta-Analyse)	Absolute Risikoreduktion [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,05 [-0,001; 0,10]
Modell mit zufälligen Effekten	0,05 [-0,011; 0,11]

Wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben wurde für alle betrachteten Endpunkte eine zusätzliche Auswertung ohne die Studie REVEAL durchgeführt.

Auch ohne Einschluss der Studie REVEAL zeigte der indirekte Vergleich einen numerischen, statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept (siehe Tabelle 4-160). Die Effektschätzer hatten sich aufgrund der homogenen Ergebnisse zwischen den Studien RESTORE und REVEAL nicht bedeutend verändert. Das Konfidenzintervall war durch die geringere Anzahl an Beobachtungen und der dadurch bedingten größeren statistischen Unsicherheit breiter geworden.

Tabelle 4-160: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE)

Modell (Meta-Analyse)	Odds Ratio [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,49 [0,03; 6,92]
Modell mit zufälligen Effekten	0,52 [0,04; 7,39]
Modell (Meta-Analyse)	Relatives Risiko [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,50 [0,04; 6,81]
Modell mit zufälligen Effekten	0,53 [0,04; 7,27]
Modell (Meta-Analyse)	Absolute Risikoreduktion [95% KI]

Modell (Meta-Analyse)	Odds Ratio [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,02 [-0,04; 0,09]
Modell mit zufälligen Effekten	0,02 [-0,04; 0,09]

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

Die Studien VISTA/VIVID und RESTORE/REVEAL konnten sowohl unter klinischen als auch unter methodischen Gesichtspunkten als gleichartig gewertet werden. Es war nicht davon auszugehen, dass eine bedeutende Heterogenität zwischen den vier Studien vorliegt, die zu systematischen Verzerrungen im indirekten Vergleich führt. Auch endpunktspezifisch gab es keine Hinweise auf bedeutende Unterschiede zwischen den Studien, wie z. B. bei der Operationalisierung oder den Mess- und Auswertungsmethoden. Eine detaillierte Beschreibung und Diskussion der Gleichartigkeit zwischen den Studien kann den Abschnitten 4.4.1 und 4.5.1 entnommen werden.

Die Konsistenzannahme zwischen Ergebnissen aus direkten und indirekten Vergleichen konnte nicht überprüft werden, da direkte Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und Ranibizumab nicht vorliegen.

#### **4.3.2.1.3.1.7 Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen – indirekte Vergleiche aus RCT**

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Tabelle 4-161: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention (Aflibercept)	Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ranibizumab)	Brückenkompator (Lasertherapie und Scheininjektion)
2	VISTA VIVID	• •		• •
2	RESTORE REVEAL		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

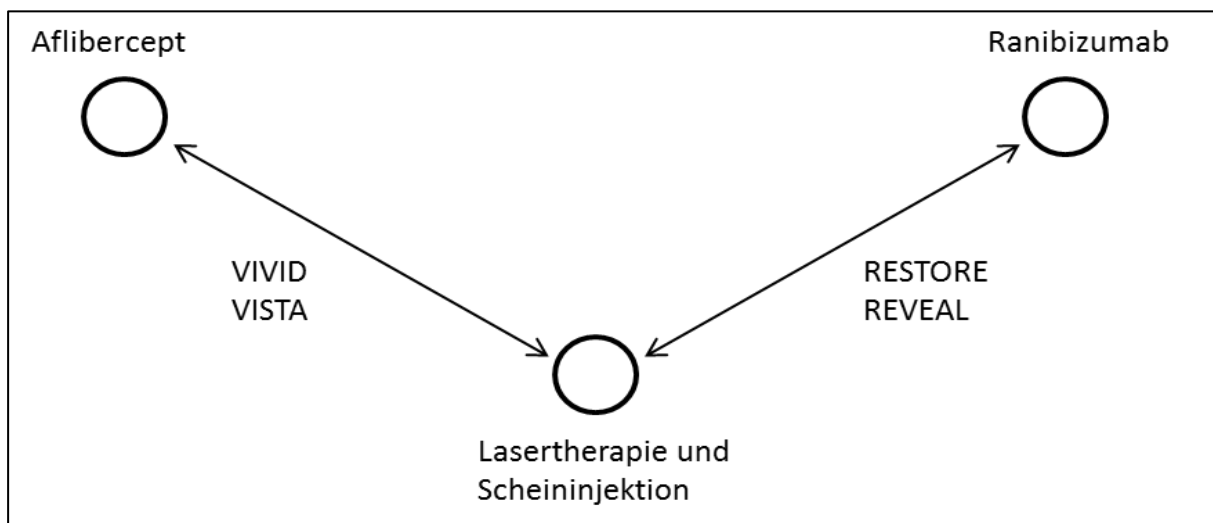


Abbildung 226: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab

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

Tabelle 4-162: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VISTA	Die Sehfähigkeit des Studienauges und des Nicht-Studienaues wurde zu jeder Studienvsiste anhand von ETDRS-Sehtafeln im Abstand von vier Metern bestimmt. Zur Sicherstellung konsistenter Messungen erfolgte die Messung der Sehschärfe nur durch zertifizierte Untersucher. Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung verblindet. Dem Untersucher war nicht bekannt, welches das Studienaue war, noch hatte er Kenntnisse zu den Ergebnissen der vorangegangenen BCVA-Messungen.  Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.

VIVID	Die Operationalisierung entsprach der unter VISTA dargestellten Operationalisierung.
RESTORE	<p>Pro Patient wurde ein Auge ausgewählt und als Studienauge behandelt. Eigneten sich beide Augen, so wurde das Auge mit der schlechteren Sehschärfe (die Sehschärfe wurde zu Visite 1 bestimmt) für die Behandlung ausgewählt, außer der Prüfarzt schätzte das andere Auge aus medizinischen Gründen für die Studienbehandlung als besser geeignet ein.</p> <p>Die BCVA wurde zu jeder Studienvisite anhand von ETDRS-Sehtafeln im Anfangsabstand von 4 Metern gemessen.</p> <p>Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.</p>
REVEAL	<p>Die BCVA wurde anhand von ETDRS-Sehtafeln gemessen, während die Studienteilnehmer in einem Abstand von vier Metern von der Tafel entfernt saßen. Die Spanne der möglichen Ergebnisse lag zwischen 0 und 100 Buchstaben. Ein Verlust von <math>\geq 15</math> Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert zeigte eine Verschlechterung an.</p> <p>Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.</p>

*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 4-163: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REVEAL	niedrig	ja	unklar	unklar	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **VISTA und VIVID**

Der Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ wurde in den Studien VISTA und VIVID verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. Das Verzerrungspotenzial wurde daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-163 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

### **RESTORE**

Die Analyse der Gruppenunterschiede für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ erfolgte auf Basis des FAS stratifiziert nach der BCVA ( $\leq 60$ , 61-73,  $>73$ ) zu Studienbeginn und dem DMÖ-Typ (fokal oder diffus). Fehlende Werte wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt.

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests für die Auswertung dieses Endpunktes wurden in der veröffentlichten Publikation hinreichend beschrieben (49).

Für die RESTORE-Studie lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

### **REVEAL**

Die Analysepopulation für diesen Wirksamkeitsendpunkt bestand aus dem FAS, d. h. aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Bewertung der BCVA nach Studienbeginn vorlag.

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten war nur wenig hinreichend beschrieben (42-45). Die Auswertung des Endpunktes „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ erfolgte rein deskriptiv. Weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet (Ohji and Ishibashi, 2012). Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Wie aus dem klinischen Studienportal (42-45) ersichtlich, war eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der



Ergebnisse für diesen Endpunkt über den gesamten Studienverlauf gegeben. Weitere Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung zum Endpunkt lagen bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht vor. Da es sich bei den Studien REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar (Fong and Lai, 2013). Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-164: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus der RCT REVEAL (FAS, LOCF)

	0,5mg Ranibizumab		Laser		0,5mg Ranibizumab vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	p-Wert
<b>Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> Buchstaben nach 52 Wochen</b>					
RESTORE	115	4 (3,5)	110	14 (12,7)	NA
REVEAL	133	4 (3,0)	128	8 (6,3)	NA
a: Patienten in der Analysepopulation					

Tabelle 4-165: Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen aus RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche (FAS, LOCF)

Vergleich	N	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
RESTORE	115 + 110	0,25 [0,08; 0,78]	0,27 [0,09; 0,80]	0,09 [0,02; 0,17]
REVEAL	133 + 128	0,47 [0,14; 1,58]	0,48 [0,15; 1,56]	0,03 [-0,02; 0,09]

## RESTORE

In der RESTORE-Studie zeigten vier Patienten (3,5%) der Ranibizumabgruppe eine Verschlechterung der Sehschärfe versus 14 Patienten (12,7%) der Lasergruppe.

Eine Übersicht der Ergebnisse aus den Einzelstudien für den Endpunkt ist in Abbildung 227 grafisch dargestellt. Für die berechneten Effektschätzer OR, RR und ARR lagen jeweils statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Ranibizumab im Vergleich zur Lasertherapie vor. Die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen war unter Behandlung

mit Ranibizumab um 73% geringer als unter der Lasertherapie. Die absolute Risikoreduktion betrug 9 Prozentpunkte (siehe Tabelle 4-165).

In den zum Zeitpunkt der Berichtlegung des Dossiers publizierten Unterlagen zur RESTORE-Studie waren keine Sensitivitätsanalysen dargestellt (49).

## **REVEAL**

In der REVEAL-Studie verzeichneten vier der mit 0,5mg Ranibizumab behandelten Patienten (3,0%), sowie acht der mit Laser behandelten Patienten (6,3%) eine Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen (siehe Tabelle 4-164).

Für die berechneten Effektschätzer OR, RR und ARR lagen keine statistisch signifikanten ( $p < 0,05$ ) Unterschiede zwischen der Behandlung mit Ranibizumab und der Lasertherapie vor (siehe Tabelle 4-165).

In den zum Zeitpunkt der Berichtlegung des Dossiers publizierten Unterlagen zur REVEAL-Studie waren keine Sensitivitätsanalysen dargestellt (42-45).

## **RESTORE und REVEAL**

Während die RESTORE-Studienergebnisse (OR, RR und ARR) für den Endpunkt „Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ einen statistisch signifikanten Vorteil ( $p < 0,05$ ) der Behandlung mit Ranibizumab gegenüber der Lasertherapie zeigten, waren in der REVEAL-Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Effektschätzern zwischen beiden Behandlungsarmen nachweisbar.

Die Ergebnisse der Einzelstudien VISTA und VIVID sind für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Abbildung 227 zeigt den „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ zwischen den aktiven Behandlungsarmen der Aflibercept-Zulassungsstudien VISTA und VIVID und den Ranibizumabstudien RESTORE und REVEAL.

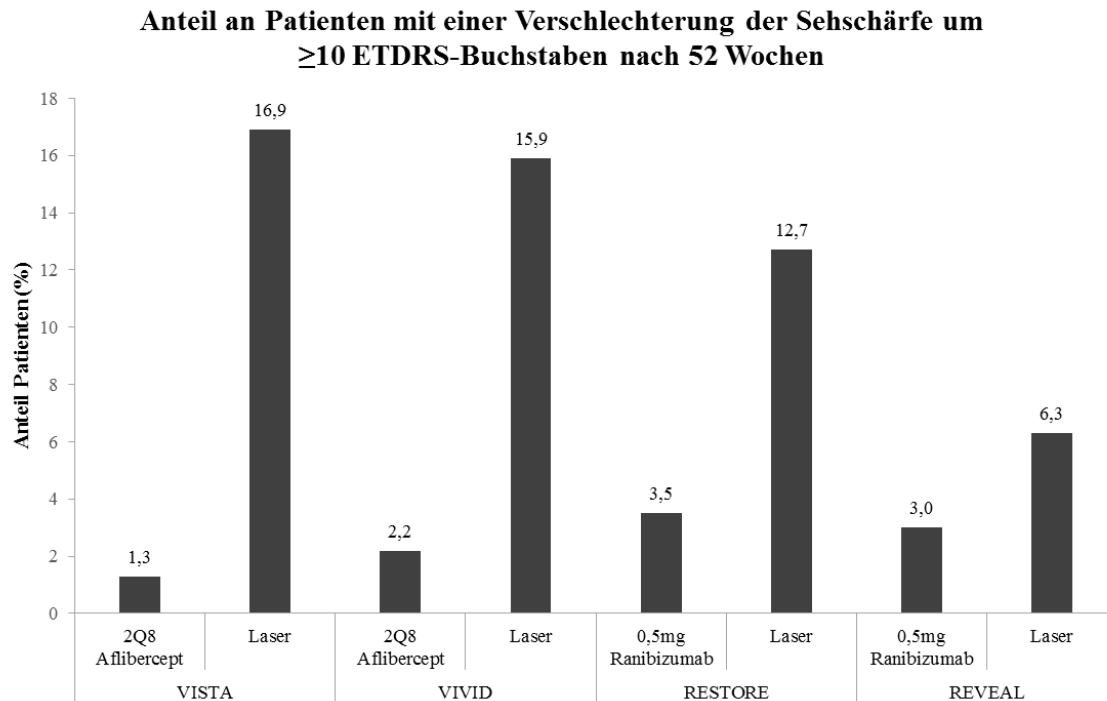


Abbildung 227: Übersicht zum „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA, VIVID, RESTORE und REVEAL

### VISTA und VIVID

Tabelle 4-166: Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität $I^2$ , p-Wert
VISTA	151 + 154	0,07 [0,02; 0,28]	55,02	
VIVID	135 + 132	0,12 [0,03; 0,41]	44,98	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,09 [0,04; 0,23]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,09 [0,04; 0,23]		

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	151 + 154	0,07 [0,02; 0,28]	55,02	
Heterogenität Odds Ratio				0% p=0,537
Studie	N	RR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	151 + 154	0,08 [0,02; 0,32]	54,80	
VIVID	135 + 132	0,14 [0,04; 0,46]	45,20	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,11 [0,04; 0,26]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,11 [0,04; 0,26]		
Heterogenität Relatives Risiko				0% p=0,538
Studie	N	ARR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	151 + 154	0,16 [0,09; 0,22]	53,32	
VIVID	135 + 132	0,14 [0,07; 0,20]	46,68	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,15 [0,10; 0,19]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,15 [0,10; 0,19]		
Heterogenität Absolute Risikoreduktion				0% p=0,688

Für die berechneten Effektschätzer OR, RR und ARR bestand zwischen den Studien VISTA und VIVID hinsichtlich des Endpunkts „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ kein Hinweis auf Heterogenität. Das Heterogenitätsmaß betrug jeweils 0% (siehe Tabelle 4-166).

Die aggregierten Effektschätzer zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Aflibercept im Vergleich zum Brückenkomparator. Die Odds Ratio betrug 0,09 [0,04; 0,23], das relative Risiko 0,11 [0,04; 0,26] jeweils im Modell mit festen und zufälligen Effekten. Die absolute Risikoreduktion lag in beiden Modellen bei 0,15 [0,10; 0,19] zugunsten von Aflibercept. Somit war die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens

10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen unter der Behandlung mit Aflibercept um 89% geringer im Vergleich zur Lasertherapie. Dies entsprach einer absoluten Risikoreduktion von 15 Prozentpunkten.

Tabelle 4-167: Heterogenitätsanalyse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus den RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
RESTORE	115 + 110	0,25 [0,08; 0,78]	63,59	
REVEAL	133 + 128	0,47 [0,14; 1,58]	36,41	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,33 [0,14; 0,75]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,33 [0,14; 0,77]		
Heterogenität Odds Ratio				0% p=0,459
Studie	N	RR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
RESTORE	115 + 110	0,27 [0,09; 0,80]	63,71	
REVEAL	133 + 128	0,48 [0,15; 1,56]	36,29	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,35 [0,16; 0,77]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,35 [0,16; 0,78]		
Heterogenität Relatives Risiko				0% p=0,487
Studie	N	ARR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
RESTORE	115 + 110	0,09 [0,02; 0,16]	46,29	
REVEAL	133 + 128	0,03 [-0,02; 0,08]	53,71	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,06 [0,02; 0,10]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,06 [0,00; 0,12]		

Effekten)				
Heterogenität Absolute Risikoreduktion				48,5% p=0,164

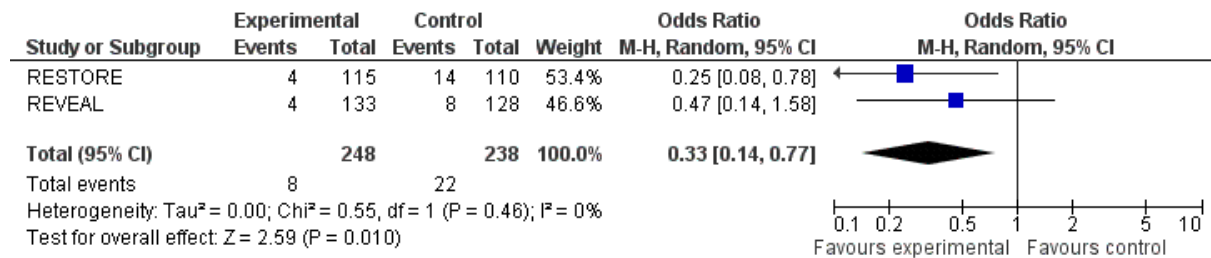


Abbildung 228: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen" aus den RCT RESTORE und REVEAL

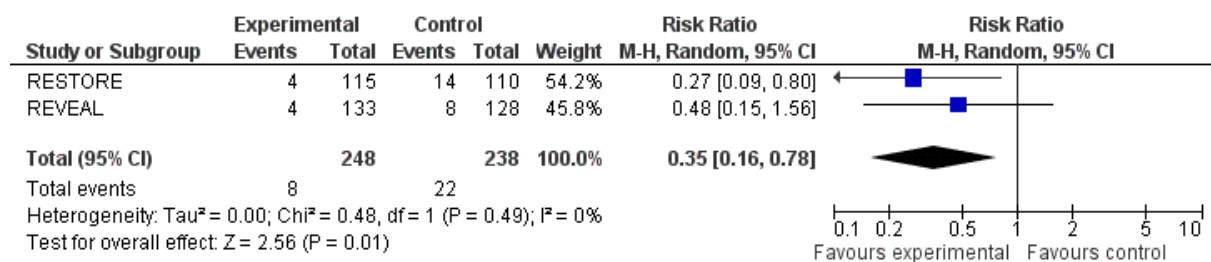


Abbildung 229: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen" aus den RCT RESTORE und REVEAL

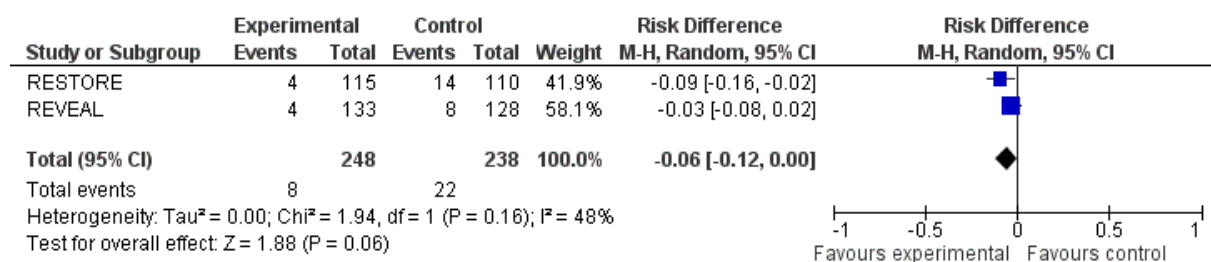


Abbildung 230: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen" aus den RCT RESTORE und REVEAL

Für das OR und das RR bestand mit  $I^2=0\%$  und  $p=0,459$  bzw.  $I^2=0\%$  und  $p=0,487$  zwischen den Studien RESTORE und REVEAL hinsichtlich des Endpunkts „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ kein Hinweis auf Heterogenität. Für die ARR gab es einen Hinweis auf eine „mittelmäßige“ Heterogenität ( $I^2=48,5\%$ ;  $p=0,164$ ).

Die aggregierten Effektschätzer zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Ranibizumab im Vergleich zum Brückenkomparator. Die Odds Ratio betrug 0,33 [0,14; 0,75], das relative Risiko 0,35 [0,16; 0,77] jeweils in beiden Modellen.. Die absolute Risikoreduktion lag unabhängig vom Modell bei 0,06 [0,02; 0,10]. Die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Sehschärfe um mindestens 10 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen war unter der Behandlung mit Ranibizumab um 65% geringer im Vergleich zur Lasertherapie. Dies entsprach einer absoluten Risikoreduktion von 6 Prozentpunkten (siehe Tabelle 4-167).

### Indirekter Vergleich

Im indirekten Vergleich zeigte sich für die Odds Ratio ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab. Die Odds Ratio betrug 0,28 [0,08; 0,97] für das Modell mit festen Effekten. In dem Modell mit zufälligen Effekten war das Konfidenzintervall geringfügig breiter [0,08; 0,99] (siehe Tabelle 4-168).

Die absolute Risikoreduktion betrug 0,09 [0,02; 0,15] im Modell mit festen Effekten und 0,09 [0,02; 0,16] im Modell mit zufälligen Effekten. Somit war die Wahrscheinlichkeit mindestens 10 ETDRS Buchstaben nach 52 Wochen weniger zu sehen unter der Behandlung mit Aflibercept statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) um 9 Prozentpunkte geringer als unter Behandlung mit Ranibizumab. Das bedeutet, dass von ungefähr je elf behandelten Patienten ein Patient weniger die klinisch relevante Verschlechterung der Sehfähigkeit von mindestens 10 ETDRS Buchstaben nach 52 Wochen erleidet, wenn er mit Aflibercept statt mit Ranibizumab behandelt wird.

Tabelle 4-168: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (aggregierte Daten aus RESTORE und REVEAL)

Modell (Meta-Analyse)	Odds Ratio [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,28 [0,08; 0,97]
Modell mit zufälligen Effekten	0,28 [0,08; 0,99]
Modell (Meta-Analyse)	Relatives Risiko [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,30 [0,09; 1,01]
Modell mit zufälligen Effekten	0,31 [0,09; 1,04]
Modell (Meta-Analyse)	Absolute Risikoreduktion [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,09 [0,02; 0,15]
Modell mit zufälligen Effekten	0,09 [0,02; 0,16]

Wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, wurde für alle betrachteten Endpunkte eine zusätzliche Auswertung ohne die Studie REVEAL durchgeführt.

Ohne Einschluss der Studie REVEAL zeigte der indirekte Vergleich einen numerischen, statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept (siehe Tabelle 4-169). Die Effektschätzer hatten sich aufgrund der homogenen Ergebnisse zwischen den Studien RESTORE und REVEAL nur geringfügig verändert. Das Konfidenzintervall war durch die geringere Anzahl an Beobachtungen und der dadurch bedingten größeren statistischen Unsicherheit breiter geworden, so dass die Effektschätzer im Vergleich zur Auswertung mit allen vier Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigten.

Tabelle 4-169: Ergebnisse für „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE)

Modell (Meta-Analyse)	Odds Ratio [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,37 [0,08; 1,61]
Modell mit zufälligen Effekten	0,38 [0,09; 1,67]
Modell (Meta-Analyse)	Relatives Risiko [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,39 [0,09; 1,59]
Modell mit zufälligen Effekten	0,40 [0,10; 1,66]
Modell (Meta-Analyse)	Absolute Risikoreduktion [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,05 [0,03; 0,14]
Modell mit zufälligen Effekten	0,05 [0,03; 0,14]

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ ist gegeben. Weitere Details sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

Die Studien VISTA/VIVID und RESTORE/REVEAL konnten sowohl unter klinischen als auch unter methodischen Gesichtspunkten als gleichartig gewertet werden. Es war nicht davon auszugehen, dass eine bedeutende Heterogenität zwischen den vier Studien vorliegt, die zu systematischen Verzerrungen im indirekten Vergleich führt. Auch endpunktspezifisch gab es keine Hinweise auf bedeutende Unterschiede zwischen den Studien, wie z. B. bei der Operationalisierung oder den Mess- und Auswertungsmethoden. Eine detaillierte Beschreibung und Diskussion der Gleichartigkeit zwischen den Studien kann den Abschnitten 4.4.1 und 4.5.1 entnommen werden.

Die Konsistenzannahme zwischen Ergebnissen aus direkten und indirekten Vergleichen konnte nicht überprüft werden, da direkte Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und Ranibizumab nicht vorliegen.



#### 4.3.2.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Tabelle 4-170: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention (Aflibercept)	Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ranibizumab)	Brückenkomparator (Lasertherapie und Scheininjektion)
<b>NEI VFQ-25</b>				
2	VISTA VIVID	• •		• •
1	RESTORE		•	•
<b>EQ-VAS</b>				
2	VISTA VIVID	• •		• •
1	REVEAL		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

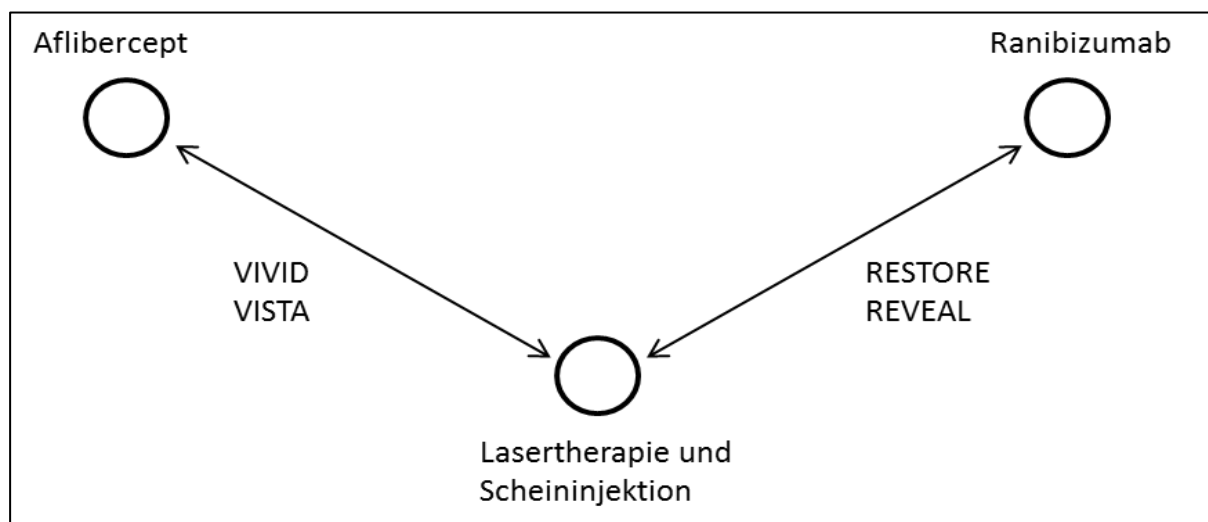


Abbildung 231: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab

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

Tabelle 4-171: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Studie	Operationalisierung
VISTA	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der folgenden zwei Fragebögen erhoben.</p> <p><b>NEI VFQ-25</b></p> <p>Die Bewertung der visusbezogenen Lebensqualität erfolgte interviewgestützt anhand der Gesamtsumme des Fragebogens <i>National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25</i> (NEI VFQ-25) und verschiedener Subskalen (Aktivitäten in der Nähe und Aktivitäten in der Ferne). Der Fragebogen wurde den Patienten zum Zeitpunkt der Screeningvisite (Visite 1 oder Visite 2) und anschließend etwa alle sechs Monate durch verblindetes zertifiziertes Personal vorgelegt. Die Bearbeitungsdauer beträgt etwa 10 Minuten.</p> <p>Der NEI VFQ-25 besteht aus einem Set von 25 Einzelfragen (Items). Jeweils ein bis vier Items bilden eine der 12 Subskalen. Bei der Auswertung wird zunächst jedes Item in eine Skala von 0-100 umgewandelt. Jeder Antwort ist dabei ein Punktwert zugeschrieben, der mit der Beeinträchtigung des Patienten korreliert. Die niedrigste Punktzahl ist 0, die höchste 100. Ein hoher Wert bedeutet eine bessere Funktion beziehungsweise geringere Beeinträchtigung. Im zweiten Schritt wird der Mittelwert aus den Punktzahlen der verschiedenen Items einer Subskala gebildet um den Zahlenwert der jeweiligen Subskala zu erhalten. Für jede Subskala können im besten Fall 100 Punkte erreicht werden.</p> <p>„Aktivitäten in der Nähe“ waren definiert als die Fähigkeit normale Schrift in Zeitungen lesen zu können, Arbeiten oder Hobbys, bei denen Nahsicht notwendig ist ausführen zu können oder einen Gegenstand in einem vollen Regal finden zu können.</p> <p>„Aktivitäten in der Ferne“ waren definiert als das Lesen von Straßenschildern oder von Geschäftsbezeichnungen, das Herabsteigen von Treppen, Stufen oder Bordsteinkanten.</p> <p>Eine Kopie des Fragebogens NEI VFQ-25 befindet sich im Appendix des Studienprotokolls.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>EQ-VAS</b> (<i>Euro Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions</i>)</p> <p>Die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgte anhand des Fragebogens EUROQoL EQ-5D. Der Fragebogen wurde zum Zeitpunkt der Screeningvisite (Visite 1 oder Visite 2) und anschließend in Woche 24 (Visite 8) und Woche 52 (Visite 15) erhoben.</p> <p>Im zweiten Teil des EQ-5D schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (EQ-VAS=<i>Euro Quality of Life Questionnaire-Visual Analogue Scale</i>). Die VAS des EQ-5D enthält eine Einteilung der Skala mit 100 Punkten. Die Punkt-Angabe des Patienten auf dieser Skala soll dessen momentanen Gesundheitsstatus reflektieren (0 Punkte bedeutet: schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand; 100 Punkte bedeuten: bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des eigenen momentanen Gesundheitszustandes unabhängig von den Antworten auf den fünf Dimensionen des Fragebogens.</p> <p>Eine Kopie des Fragebogens EQ-5D befindet sich im Appendix des Studienprotokolls.</p> <p>Der EQ-VAS-Fragebogen war validiert in der jeweiligen Landessprache verfügbar und wurde so verwendet.</p> <p>Auf Basis einer Co-Varianzanalyse wurde die Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen mit den Kovariaten Ausgangswert und Behandlungsgruppe auf Basis der FAS berechnet. Das 95% KI und der p-Wert basierten auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Laser) der Least Square-Mittelwertdifferenzen. Fehlende Werte wurden mit dem Verfahren "Last observation carried forward" (LOCF) imputiert.</p>
VIVID	Die Operationalisierung entsprach der unter VISTA dargestellten Operationalisierung.
RESTORE	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des visusbezogenen NEI VFQ-25-Fragebogens, sowie mittels des allgemeinen Instruments zur Gesundheitsbewertung EuroQoL (EQ-5D incl. EQ-VAS) erhoben. Alle Fragebögen wurden durch die Patienten zu Studienbeginn und nach 52 Wochen ausgefüllt. Zusätzlich wurde der NEI VFQ-25-Fragebogen in Woche 12 und der EQ-5D-Fragebogen in den Wochen 12 und 24 ausgefüllt. Zu den Endpunkten zählten die absolute Veränderung der Scores, Veränderung der Scores im Verlauf der Studie und Unterschiede der Scores zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Auf Basis einer Co-Varianzanalyse wurde die Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen mit den Kovariaten Ausgangswert und Behandlungsgruppe auf Basis der FAS berechnet. Das 95% KI und der p-Wert basierten auf dem Behandlungsunterschied (Ranizimumab minus Laser) der Least Square-Mittelwertdifferenzen.</p> <p>Anmerkung EQ VAS: In den Publikationen der Studie RESTORE sind nur die mittleren Veränderungen ohne entsprechende Standardabweichungen berichtet. Ein quantitativer indirekter Vergleich der RESTORE Ergebnisse mit VISTA und VIVID war damit nicht möglich.</p>
REVEAL	<p>Der standardisierte EQ-5D-Fragebogen (inkl. EQ-VAS) wurde eingesetzt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Hinblick auf die Mobilität und Selbstpflege, Alltagsaktivitäten, Schmerzen/Unwohlsein und Angstzustände/Depressionen der Studienteilnehmer erfassen zu können. Die Beurteilung der Gesundheit erfolgte dabei durch die Selbsteinschätzung der Patienten anhand einer vertikalen Analogskala (VAS) von 0 bis 100, wobei 0 den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 den besten vorstellbaren Gesundheitszustand widerspiegelte.</p> <p>Der NEI VFQ-25-Fragebogen wurde nicht erhoben.</p>

*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 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des NEI VFQ-25 (Gesamtscore und Subskalen) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Tabelle 4-173: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-VAS in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REVEAL	niedrig	ja	unklar	unklar	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### VISTA und VIVID

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des NEI VFQ-25 und EQ-VAS aus beiden Studien wurde verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Endpunktebene für sämtliche Messinstrumente zur Erhebung der Lebensqualität als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 4-172 und Tabelle 4-173 sowie den Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

## RESTORE

Die Analysepopulation für den Endpunkt NEI VFQ-25 (Gesamtscore und Subskalen) bestand aus dem FAS, die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode.

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

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten statistischen Tests waren ausreichend beschrieben: Die statistische Hypothesentestung der mittleren Veränderung der Score auf dem NEI VFQ-25 im Vergleich zu Studienbeginn basierte auf dem stratifizierten *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test unter Verwendung der beobachteten Werte als Scores und mit der Stratifizierung nach DMÖ-Typ (fokal oder diffus) und BCVA-Buchstabenscore ( $\leq 60$ , 61-73,  $>73$ ) zu Studienbeginn. Die 2-seitigen 95% Konfidenzintervalle für die mittleren Veränderungen der Scores auf dem NEI VFQ-25 und für den entsprechenden paarweisen Unterschied zwischen den Behandlungen wurden anhand der *Least-Square*-Mittelwerte aus einem ANCOVA-Modell mit Behandlung, DMÖ-Typ und BCVA zu Studienbeginn als Faktoren berechnet. Fehlende oder zensierte Werte wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt.

Weiterhin lagen für die RESTORE-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

## REVEAL

Für die Bewertung der HrQoL-Endpunkte wurde das FAS herangezogen. Das FAS bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung (Ranibizumab oder Scheininjektion und/oder Laserbehandlung oder Schein-Laserbehandlung) erhalten hatten und entsprechend dem jeweiligen Endpunkt entweder:

- einen CRST-Wert mit einer Signalstärke  $\geq 5$  in der OCT (OCT 3, Fa. Zeiss) hatten,
- zu Studienbeginn intraretinale Zysten in jeglichem der sechs Bereiche des Studienauges aufwiesen,
- zu Studienbeginn subretinale Flüssigkeit in jeglichem der sechs Bereiche des Studienauges aufwiesen oder
- über mindestens eine Bewertung der BCVA nach Studienbeginn verfügten.

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten wurde nur wenig hinreichend beschrieben (42-45). Die Auswertung des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erfolgte rein deskriptiv. Weitere statistische Analysen waren für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet (Ohji and Ishibashi, 2012). Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Wie aus dem klinischen Studienportal ersichtlich (42-45), war eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der

Ergebnisse für diesen Endpunkt über den gesamten Studienverlauf gegeben. Weitere Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung zum Endpunkt lagen bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht vor. Da es sich bei den Studien REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar (Fong and Lai, 2013). Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

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

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

Tabelle 4-174: Ergebnisse für „Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HrQoL)“ aus den RCT RESTORE und REVEAL (FAS, LOCF)

	0,5mg Ranibizumab				Laser				0,5mg Ranibizumab vs. Laser
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	MWD (SD)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	MWD (SD)	Unterschied [95% KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen</b>									
RESTORE	114	72,8 (16,9)	77,8 (19,2)	5,0 (13,0)	108	73,5 (18,2)	74,1 (18,8)	0,6 (12,6)	4,4 [1,0; 7,8]; 0,014
REVEAL	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen</b>									
RESTORE	114	60,5 (23,2)	69,5 (23,3)	9,0 (21,4)	108	64,8 (25,9)	65,9 (25,0)	1,1 (21,6)	7,9 [2,2; 13,6]; 0,011
REVEAL	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen</b>									
RESTORE	114	72,1 (22,4)	77,5 (22,0)	5,3 (19,2)	108	71,5 (22,8)	71,9 (25,3)	0,4 (18,1)	4,9 [-0,0; 9,8]; 0,045
REVEAL	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen</b>									
RESTORE	NA	NA	NA	2,6 (NA)	NA	NA	NA	2,4 (NA)	NA
REVEAL	129	NA	NA	-1,1 (12,7)	125	NA	NA	1,0 (13,9)	-2,1 [-5,4; 1,2]
a: Patienten in der Analysepopulation b: 2-seitige 95% Konfidenzintervalle basieren auf der t-Verteilung c: Punktschätzer für die Mittelwertdifferenz und das 95% KI basieren auf den Behandlungsunterschieden der <i>Least Square</i> -Mittelwertdifferenzen auf Basis eines paarweisen ANOVA-Modells.									

## RESTORE

### **Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen**

Der mittlere Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 war zu Studienbeginn in allen Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-174). Nach 52 Wochen zeigte die Behandlungsgruppe Ranibizumab eine größere mittlere Verbesserung des Gesamtscores um 5 Punkte (Unterschied versus Laser von 4,4 Punkten ([1,0; 7,8], p=0,014).

### **Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen**

Der mittlere Score auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe war zu Studienbeginn in allen Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-174). Nach 52 Wochen konnten unter Ranibizumabmonotherapie mit einer mittleren Verbesserung um 9,0 Punkte vergleichsweise größere Veränderungen vom Ausgangswert beobachtet werden als in der Lasergruppe (Unterschied versus Laser 7,9 Punkte ([2,2; 13,6], p=0,011).

### **Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen**

Der mittlere Score auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne war zu Studienbeginn in allen Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-174). Nach 52 Wochen konnte unter Ranibizumabmonotherapie mit einer mittleren Verbesserung um 5,3 Punkte vergleichsweise größere Veränderungen vom Ausgangswert beobachtet werden als in der Lasergruppe (Unterschied versus Laser 4,9 Punkte (-0,0; 9,8], p=0,045).

### **Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen**

Die mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen betrug in der RESTORE-Studie in der Ranibizumab-Gruppe 2,6 Punkte. Eine vergleichbare Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurde mit 2,4 Punkten nach 52 Wochen in der Lasergruppe verzeichnet (siehe Tabelle 4-174). Allerdings waren in den Publikationen der Studie RESTORE nur die mittleren Veränderungen ohne entsprechende Standardabweichungen berichtet. Ein quantitativer indirekter Vergleich der Ergebnisse war deshalb nur zwischen den Studien VISTA, VIVID und REVEAL möglich.

Ergebnisse zu Sensitivitätsanalysen waren den zur Zeit der Berichterlegung des Dossiers publizierten Unterlagen zur RESTORE-Studie nicht zu entnehmen (47-49).

## REVEAL

Die Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der REVEAL-Studie anhand des standardisierten EQ-VAS-Fragebogens. Demnach verschlechterte sich der Score auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen in der Behandlungsgruppe unter Ranibizumabtherapie um 1,1 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (siehe Tabelle 4-174). Unter Lasertherapie konnte dahingegen eine leichte Verbesserung des patientenberichteten Scores auf dem EQ-VAS um 1,0 Punkt nach 52 Wochen beobachtet werden (siehe Tabelle 4-174).



Die Ergebnisse der Einzelstudien VISTA und VIVID sind für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

## NEI VFQ-25

Die folgenden Abbildungen fassen die mittlere Veränderung des Gesamtscores (siehe Abbildung 232), die mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe (siehe Abbildung 233) und für Aktivitäten in der Ferne (siehe Abbildung 234) der Studien VISTA, VIVID und RESTORE grafisch zusammen.

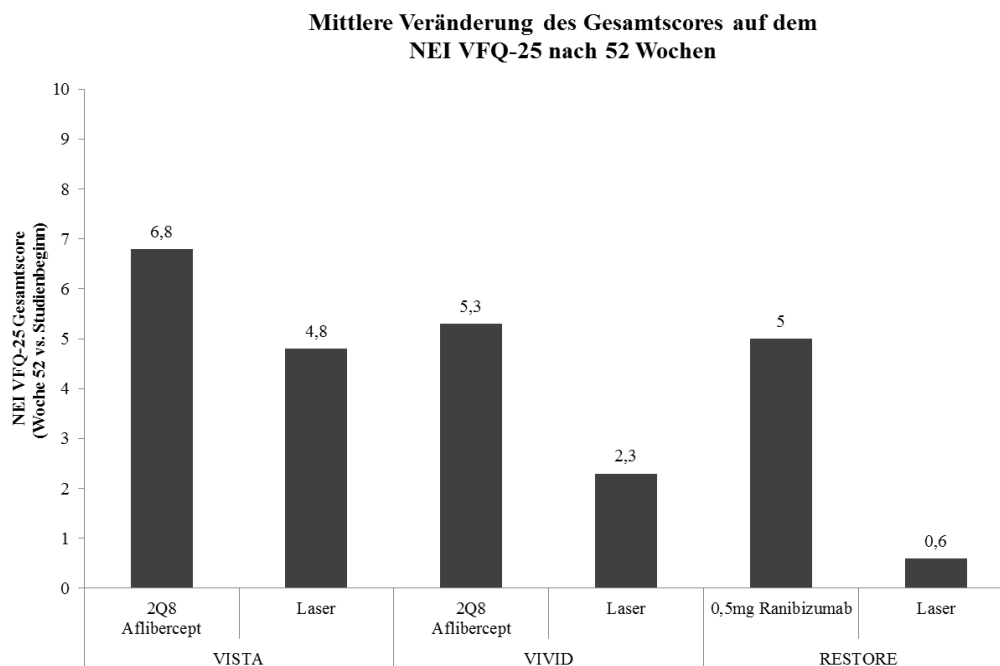


Abbildung 232: Übersicht zu „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA, VIVID und RESTORE

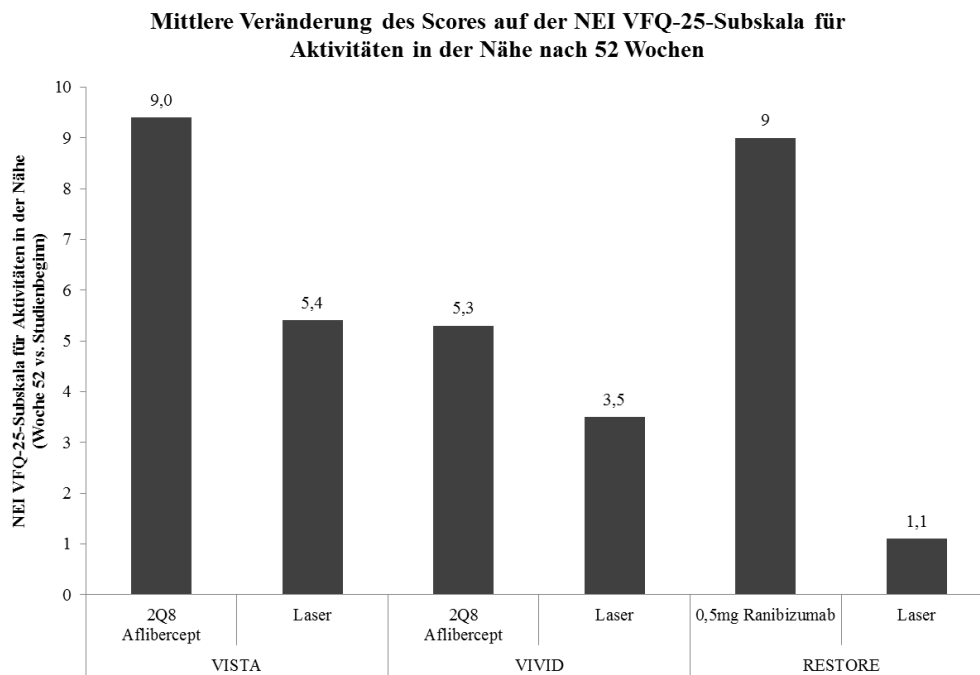


Abbildung 233: Übersicht zu „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA, VIVID und RESTORE

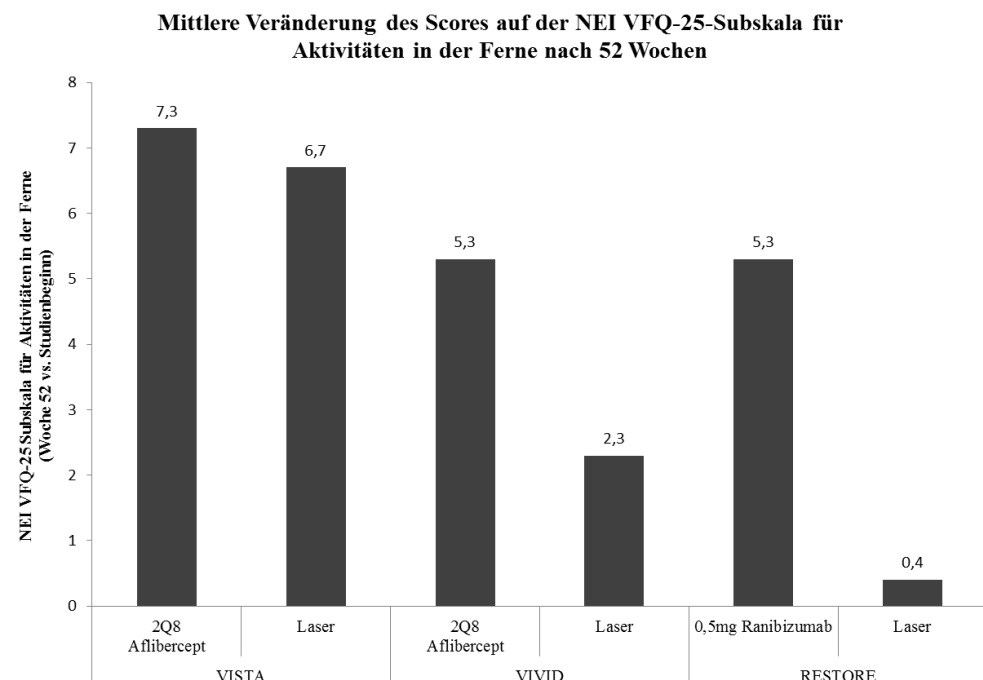


Abbildung 234: Übersicht zu „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA, VIVID und RESTORE

**VISTA und VIVID**

Tabelle 4-175: Heterogenitätsanalyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche

Studie	N	Mittelwertdifferenz [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	147 + 151	2,0 [-1,0; 5,0]	43,08	
VIVID	134 + 120	3,0 [0,4; 5,6]	56,92	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		2,6 [0,6; 4,5]		
Kombiniert Modell mit zufälligen Effekten		2,6 [0,6; 4,5]		
Heterogenität				0% p=0,619

Tabelle 4-176: Heterogenitätsanalyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche

Studie	N	Mittelwertdifferenz [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	146 + 151	4,0 [-0,4; 8,4]	49,99	
VIVID	134 + 120	1,8 [-2,6; 6,2]	50,01	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		2,9 [-0,2; 6,0]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		2,9 [-0,2; 6,0]		
Heterogenität				0% p=0,492

Tabelle 4-177: Heterogenitätsanalyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche

Studie	N	Mittelwertdifferenz [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	147 + 151	0,6 [-3,9; 5,1]	47,90	
VIVID	134 + 120	3,0 [-1,3; 7,3]	52,10	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		1,9 [-1,2; 4,9]		
Kombiniert Modell mit zufälligen Effekten		1,9 [-1,2; 4,9]		
Heterogenität				0% p=0,445

Tabelle 4-178: Heterogenitätsanalyse für die „Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche

Studie	N	Mittelwertdifferenz [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	151 + 154	2,1 [-1,9; 6,1]	51,02	
VIVID	135 + 132	1,5 [-2,6; 5,6]	48,98	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		1,8 [-1,0; 4,7]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		1,8 [-1,0; 4,7]		
Heterogenität				0% p=0,836

## RESTORE und REVEAL

Es lag jeweils nur eine Studie mit Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, so dass für Ranibizumab keine Untersuchung auf Heterogenität durchgeführt werden konnte.

Für die RESTORE-Studie konnte beim Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ eine Mittelwertdifferenz von 4,4 [1,0; 7,8] ermittelt werden. Beim Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für

Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ wurde eine Mittelwertdifferenz von 7,9 [2,2; 13,6] aufgezeigt. Beim Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ lag die Mittelwertdifferenz bei 4,9 [0,0; 9,8].

Für die Studien RESTORE und REVEAL wurden die mittleren Veränderungen des EQ-VAS Scores von Studienbeginn bis Woche 52 berichtet. In den Publikationen der Studie RESTORE waren jedoch nur die mittleren Veränderungen ohne entsprechende Standardabweichungen berichtet. Die Punktwerte des EQ-VAS der Studie REVEAL waren zwischen den entsprechenden Studienarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Die Mittelwertdifferenz betrug -2,1 [-5,4; 1,2] zugunsten der Lasertherapie.

### Fazit

Die Studien VISTA/VIVID und RESTORE/REVEAL konnten sowohl unter klinischen als auch unter methodischen Gesichtspunkten als gleichartig gewertet werden. Es war nicht davon auszugehen, dass eine bedeutende Heterogenität zwischen den vier Studien vorliegt, die zu systematischen Verzerrungen im indirekten Vergleich führt. Auch endpunktspezifisch gab es keine Hinweise auf bedeutende Unterschiede zwischen den Studien, wie z. B. bei der Operationalisierung oder den Mess- und Auswertungsmethoden. Eine detaillierte Beschreibung und Diskussion der Gleichartigkeit zwischen den Studien kann den Abschnitten 4.4.1 und 4.5.1 entnommen werden.

### Indirekter Vergleich

#### Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen

Tabelle 4-179: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE)

Modell (Meta-Analyse)	Mittlerer Unterschied [95% KI]
Modell mit festen Effekten	-1,83 [-5,73; 2,06]
Modell mit zufälligen Effekten	-1,83 [-5,73; 2,06]

Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen

Tabelle 4-180: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE)

Modell (Meta-Analyse)	Mittlerer Unterschied [95% KI]
Modell mit festen Effekten	-5,00 [-11,48; 1,48]
Modell mit zufälligen Effekten	-5,00 [-11,48; 1,48]

Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen

Tabelle 4-181: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE)

Modell (Meta-Analyse)	Mittlerer Unterschied [95% KI]
Modell mit festen Effekten	-3,05 [-8,84; 2,74]
Modell mit zufälligen Effekten	-3,05 [-8,84; 2,74]

Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS

Tabelle 4-182: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (nur REVEAL)

Modell (Meta-Analyse)	Mittlerer Unterschied [95% KI]
Modell mit festen Effekten	3,91 [-0,43; 8,25]
Modell mit zufälligen Effekten	3,91 [-0,43; 8,25]

**Fazit****NEI VFQ-25**

Die Ergebnisse der Bewertungen mit dem NEI VFQ-25 wichen von den ansonsten durchweg positiven Ergebnissen zugunsten von Aflibercept für alle anderen ausgewerteten Endpunkte ab. Im Folgenden wird erläutert, wodurch diese Abweichung von den ansonsten konsistenten Ergebnissen begründet sein kann.

Während sich die Ergebnisse der BCVA-Auswertungen ausschließlich auf das Studienauge und somit auf die jeweilige Therapie bezogen, wurde bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsbewertung durch den NEI VFQ-25 die Sehschärfe beider Augen berücksichtigt. Die gemessenen Änderungen der Punktwerte beim NEI VFQ-25 spiegelten deshalb – anders als bei den Auswertungen der BCVA – nicht ausschließlich den Therapieeffekt auf das Studienauge wieder. Eine weitere Erklärung für die Inkonsistenz zu den Ergebnissen der anderen Endpunkte konnte in einem geringfügigen Unterschied im Studiendesign zwischen VIVID, VISTA und RESTORE gefunden werden. Während die Patienten in den Studien VISTA und VIVID ausschließlich am schlechtersehenden Auge behandelt wurden, hatte über ein Viertel der Patienten (26,1%) in der RESTORE-Studie eine Behandlung im bessersehenden Auge erhalten. Da die HrQoL stärker durch die Änderung der Sehschärfe im bessersehenden Auge beeinflusst wurde, waren die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zugunsten der Vergleichstherapie Ranibizumab verzerrt. Aufgrund dieser Heterogenität zwischen den Studien VISTA, VIVID und RESTORE musste die Validität der Ergebnisse kritisch hinterfragt werden.

### EQ-VAS

Für die Studie REVEAL wurde die mittlere Veränderung des EQ-VAS-Scores von Studienbeginn bis Woche 52 berichtet. Auch in den Studien VISTA und VIVID wurde der EQ-5D Fragebogen eingesetzt. Eine Auswertung der visuellen Analogskala (EQ-VAS) war im SAP nicht vorgesehen. Es erfolgte eine post-hoc Analyse der Daten von VISTA und VIVID, um zusätzliche vergleichbare Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität im indirekten Vergleich auswerten zu können.

Im indirekten Vergleich zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Aflibercept und Ranibizumab (vgl. Tabelle 4-182). Die Mittelwertdifferenz betrug in beiden Modellen 3,91 [-0,43; 8,25] zugunsten von Aflibercept.

Die Konsistenzannahme zwischen Ergebnissen aus direkten und indirekten Vergleichen konnte nicht überprüft werden, da direkte Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und Ranibizumab nicht vorliegen.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist gegeben. Weitere Details sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

#### 4.3.2.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-183: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention (Aflibercept)	Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ranibizumab)	Brückenkomparator (Lasertherapie und Scheininjektion)
<b>Okulare UE</b>				
2	VISTA VIVID	• •		• •
1	RESTORE		•	•
<b>Nicht-okulare UE</b>				
2	VISTA VIVID	• •		• •
1	RESTORE		•	•
<b>SUE</b>				
2	VISTA VIVID	• •		• •
2	RESTORE REVEAL		• •	• •
<b>Okulare SUE</b>				
2	VISTA VIVID	• •		• •
1	RESTORE		•	•
<b>Nicht-okulare SUE</b>				
2	VISTA VIVID	• •		• •
1	RESTORE		•	•



Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

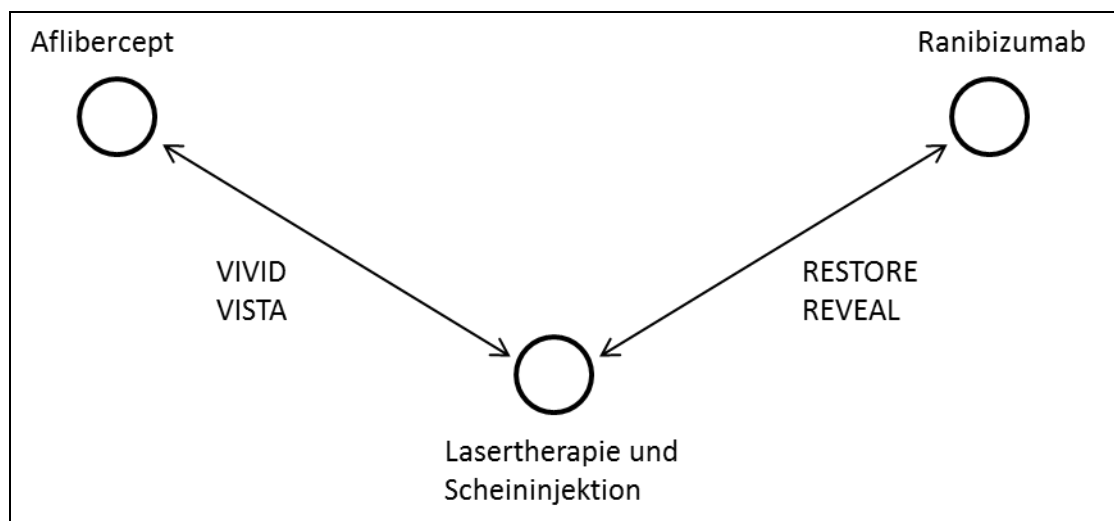


Abbildung 235: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ zwischen Aflibercept und Ranibizumab

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

Netzwerk mit RESTORE und/oder REVEAL je nach UE-Endpunkt.

Tabelle 4-184: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
VISTA	<p>Der Prüfarzt (oder ein Beauftragter) dokumentierte sämtliche UE, einschließlich ophthalmologischer Beobachtungen, die als klinisch signifikant erachtet wurden. Die Dokumentation unerwünschter Ereignisse, die im Studienverlauf bei jeglicher Studienvsiste (oder telefonisch 3 Tage <math>\pm</math>1 Tag nach der Studienvsiste) einschließlich der Screeningvsiste festgestellt wurden, erfolgte auf den Seiten für UE im elektronischen Patientenerhebungsbogen (eCRF, engl. <i>electronic Case Report Form</i>).</p> <p><b>Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)</b></p> <p>Sämtliche unerwünschte Ereignisse (okulare sowie nicht-okulare UE) sind unmittelbar patientenrelevant, da sie zu Symptomen beim Patienten führen wie aus der Liste der Preferred Terms zu ersehen (z. B. Sehverschlechterung bei Glaskörperblutung oder Schmerzen bei Entzündungen). Ein UE wurde definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis (nachteilige und unbeabsichtigte Signale, inkl. anomaler Laborparameter, Symptome oder Erkrankungen), das nach Abgabe des Einverständnisses zur Studienteilnahme auftrat. Ein UE konnte in rein zeitlichem oder ursächlichem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation bzw. Durchführung einer Behandlung auftreten, unabhängig davon, ob ein direkter Zusammenhang mit der Studienmedikation oder –behandlung bestand.</p> <p>Jegliche Verschlechterung (d. h. eine klinisch relevante Veränderung der Häufigkeit und/oder des Schweregrades) einer bestehenden Symptomatik, die zeitlich mit der Verabreichung der Studienmedikation assoziiert war, wurde ebenfalls als UE betrachtet.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden wie folgt unterteilt:</p>

- Vor der Behandlung aufgetretene UE: Unerwünschte Ereignisse, die nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, jedoch vor Visite 2 (Tag 1, Datum der ersten Dosis der Studienmedikation des Patienten), eintraten.
- Unter Behandlung aufgetretene Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation - bis Woche 52- beobachtet oder berichtet wurden (oder bei Patienten, welche die Studie vor Woche 52 beendeten nicht später als 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation [aktive- oder Scheininjektion], oder nach einer aktiven Injektion im Nicht-Studienauge).

**Endpunkt: Okulare unerwünschte Ereignisse (okulare UE)**

Ein okulares UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation das Studienauge oder dessen Funktion betreffend ereignete. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein UE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse [UE]).

**Endpunkt: Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (nicht-okulare UE)**

Ein nicht-okulares UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation nicht am Studien- oder Partnerauge oder dessen Funktion betreffend ereignete. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein UE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse [UE]).

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**

Sämtliche schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (okulare sowie nicht-okulare SUE) sind unmittelbar patientenrelevant, da sie zu Symptomen beim Patienten führen wie aus der Liste der Preferred Terms zu ersehen (z. B. Sehverschlechterung bei Glaskörperblutung oder Schmerzen bei Entzündungen).

Als SUE wurde jedes Ereignis bewertet, das unabhängig von der verabreichten Dosis/Behandlung wenigstens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Ereignis mit tödlichem Ausgang – inklusive sämtlicher Todesfälle, auch wenn sie vollständig unabhängig von der Studienmedikation auftraten (z. B. Autounfall mit dem Patient als Fahrgast).
- Lebensbedrohliches Ereignis – nach Meinung des Prüfarztes befand sich der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in unmittelbarer Lebensgefahr. Dies betraf keine UE, die bei stärkerem Schweregrad zum Tode hätten führen können.
- Zur stationären Krankenhausbehandlung oder zur Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes führende Ereignisse. Eine stationäre Krankenhauseinweisung wurde definiert als stationärer Krankenhausaufenthalt oder Aufenthalt in einer Notaufnahme für mehr als 24 Stunden. Die Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes wurde definiert als ein Krankenhausaufenthalt, der länger als ursprünglich für das Ereignis erwartet war oder der aufgrund des Auftretens eines nach Meinung des Prüfarztes oder des behandelnden Arztes neuen UE verlängert wurde.
- Zu einer dauerhaften oder signifikanten Behinderung bzw. Handlungsunfähigkeit führendes Ereignis (substanzielle Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen).
- Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler
- Signifikantes medizinisches Ereignis – signifikante medizinische Ereignisse mussten nicht unmittelbar lebensbedrohlich sein, zum Tode oder zur Hospitalisierung führen, brachten den Patienten jedoch in Gefahr oder bedurften einer Intervention zur

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

**Endpunkt: Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge (Okulare SUE)**

Kriterien für ein unter der Behandlung aufgetretendes schwerwiegendes okulares UE umfassten:

- Verschlechterung der BCVA um >30 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur vorherigen Messung verursachten
- Verschlechterung der Sehschärfe bis auf Lichtscheinwahrnehmung oder schlechter.
- Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention (z. B. Vitrektomie oder Glaskörperbiopsie mit Eingabe von Antiinfektiva oder intraokulare Laserbehandlung oder Kryopexie der Netzhaut mit Gasamponade) zur Vermeidung einer dauerhaften Sehverschlechterung.
- Schwere intraokulare Entzündungsreaktion (4+ Zellen oder Tyndall in der Vorderkammer, bzw. 4+ Vitritis)
- Medizinische Intervention zur Vermeidung einer permanenten Sehverschlechterung ist in der Einschätzung des Prüfarztes notwendig

**Endpunkt: Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare SUE)**

Ein schwerwiegendes nicht-okulares UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation nicht am behandelten oder dem Partnerauge ereignete oder dessen Funktion betraf. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein SUE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE]).

Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.

**VIVID**

Unerwünschte Ereignisse, die sich im Studienverlauf nach Abgabe der unterschriebenen Einverständniserklärung und bis zum Abschluss der Studie ereigneten, wurden dokumentiert. Falls ein Patient während des Screenings von der Studie ausgeschlossen wurde, so wurden UE bis zu dem Zeitpunkt erfasst, an dem der Patient von der Studie ausgeschlossen wurde. Im Falle eines Studienausschlusses nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation, wurden UE bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation oder der letzten Visite dokumentiert, je nachdem, welches Ereignis später eintrat.

Unerwünschte Ereignisse wurden wie folgt unterteilt:

- Vor der Behandlung aufgetretene UE: Unerwünschte Ereignisse, die nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, jedoch vor Visite 2 (Tag 1, Datum der ersten Dosis der Studienmedikation des Patienten), eintraten.
- Unter der Behandlung aufgetretene Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und nicht später als 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation [aktiv oder Schein] beobachtet wurden. Lediglich die Verschlechterung eines bereits bestehenden UE, und im Verlauf der Behandlungsphase (Phase nach der ersten Behandlung) neu aufgetretene UE wurden in der Studie erfasst.

Unerwünschte Ereignisse wurden über den gesamten Verlauf der Studie erfasst, unabhängig davon, ob das Ereignis einen Bezug zur Studienmedikation oder zu Studienprozeduren aufwies.

Sämtliche UE wurden, gemäß der nachfolgend aufgeführten Kategorien, vom Prüfarzt bewertet und dokumentiert.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)**

Ein UE wurde definiert als jeglicher unerwünschte medizinische Vorgang bei einem Patienten oder Studienteilnehmer, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde. Dieser Vorgang musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Ein vor Beginn der Studie geplanter chirurgischer Eingriff sollte nicht als UE erfasst werden, allerdings kann es sich bei der Grunderkrankung unter bestimmten Umständen um ein UE handeln. Leiden, die vor Abgabe des Einverständnisses bestanden und deren Behandlung oder Symptomatik nach Abgabe des Einverständnisses unverändert bestehen, bzw. die symptomfrei sind und keiner Behandlung bedürfen, werden als Vorgeschichte dokumentiert. Leiden, die nach Abgabe des Einverständnisses begannen, bzw. sich verschlechterten, wurden als UE dokumentiert.

**Endpunkt: Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)**

Ein okulares UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches das Studienauge oder dessen Funktion betraf und sich unter der Behandlung mit einer Studienmedikation ereignete. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein UE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse [UE]).

**Endpunkt: Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)**

Ein nicht-okulares UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation nicht am Studienauge (oder dem Partnerauge) oder dessen Funktion betreffend ereignete. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein UE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse [UE]).

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**

Als SUE wurde jedes Ereignis bewertet, das unabhängig von der verabreichten Dosis/Behandlung wenigstens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Ereignis mit tödlichem Ausgang
- Lebensbedrohliches Ereignis – nach Meinung des Prüfarztes befand sich der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in unmittelbarer Lebensgefahr. Dies betraf keine UE, die bei stärkerem Schweregrad zum Tode hätten führen können.
- Zur stationären Krankenhauseinweisung oder zur Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes führende Ereignisse. Ausnahmen sind:
  - Der Krankenhausaufenthalt dauerte weniger als 12 Stunden
  - Die Aufnahme war vorab geplant (z. B. elektiver Eingriff).
  - Die Aufnahme war nicht mit einem UE verbunden (z. B. Kuren)
- Zu einer persistierenden oder signifikanten Behinderung oder Handlungsunfähigkeit führendes Ereignis (substanzielle Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen).
- Kongenitale Anomalie/ Geburtsfehler
- Signifikantes medizinisches Ereignis nach Einschätzung des Prüfarztes

**Endpunkt: Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge (Okulare SUE)**

Ein schwerwiegendes okulares SUE im Studienauge wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignisse am behandelten Auge oder dessen Funktion betreffend, das sich im

	<p>Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation ereignete. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein SUE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE]).</p> <p><b>Endpunkt: Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare SUE)</b></p> <p>Ein schwerwiegendes nicht-okulares SUE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation nicht am behandelten, bzw- dessen Partnerauge ereignete oder dessen Funktion betraf. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein SUE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE]).</p> <p>Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.</p>
RESTORE	<p>Die Sicherheit wurde anhand der Inzidenz von SUE sowie okularen und nicht-okularen UE und SUE im Verlauf des 12-monatigen Beurteilungszeitraums bewertet.</p> <p>Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.</p>
REVEAL	<p>Die Sicherheit wurde anhand der Inzidenz von UE und SUE im Verlauf des 12-monatigen Beurteilungszeitraums bewertet.</p> <p>Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen.</p>

*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 4-185: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse, Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>Okulare unerwünschte Ereignisse</b>						
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b><i>Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse</i></b>						
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i></b>						
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REVEAL	niedrig	ja	unklar	unklar	ja	niedrig
<b><i>Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge</i></b>						
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b><i>Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse</i></b>						
VISTA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIVID	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RESTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### **VISTA und VIVID**

Die Endpunkte zu den Unerwünschten Ereignissen und Verträglichkeit wurden in den Studien VISTA und VIVID verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. (siehe Tabelle 4-185 und Bewertungsbögen im Anhang 4-F).

### **RESTORE**

Die Analysepopulation bestand aus sämtlichen Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung (Ranibizumab oder Laser) und eine Bewertung der Sicherheit nach Studienbeginn erhalten hatten (SAF, engl. *Safety Analysis Set*). Die Sicherheit wurde anhand

der Inzidenz von okularen SUE sowie okularen und nicht-okularen UE und SUE im Verlauf des 12-monatigen Beurteilungszeitraums bewertet.

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

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ war im gesamten Studienverlauf gegeben. Die Inzidenz ausgesuchter okulärer sowie nicht-okulärer UE und SUE wurde für jeden Behandlungsarm zusammenfassend dargestellt.
- Die gewählten statistischen Analysen zu den Todesfällen wurden ausreichend beschrieben: Die Inzidenz von Todesfällen wurde in den zur Zeit der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers verfügbaren Publikationen für jeden Behandlungsarm zusammenfassend dargestellt.

Weiterhin lagen für die RESTORE-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

## **REVEAL**

Die Inzidenz der UE und SUE wurde für jeden Behandlungsarm zusammenfassend dargestellt.

Die Ergebnisse der REVEAL-Studie wurden bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar (85). Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-186: Zusammenfassende Darstellung der „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ zwischen Studienbeginn und Woche 52 aus den RCT RESTORE und REVEAL (SAF)

	RESTORE		REVEAL	
	0.5mg Ranibizumab N=115	Laser N=110	0.5mg Ranibizumab + Scheinlaser N=133	Laser + Scheininjektion N=128
<b>Patientenzahl mit Ereignis, n (%)</b>				
<b>UE</b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>	<b>36 (27,3)<sup>b</sup></b>	<b>23 (18,0)<sup>b</sup></b>
<b>Okulare UE</b>	<b>49 (42,6)</b>	<b>43 (39,1)</b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>
Medikamenten-/Laserbedingt	28 (24,3)	20 (18,2)	NA	NA
<b>Nicht-okulare UE</b>	<b>67 (58,3)</b>	<b>68 (61,8)</b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>
Medikamenten-/Laserbedingt	9 (7,8)	2 (1,8)	NA	NA
<b>SUE</b>	<b>23 (20,0)</b>	<b>17 (15,4)</b>	<b>21 (15,8)</b>	<b>19 (14,8)</b>
<b>Okulare SUE<sup>a</sup></b>	<b>0</b>	<b>2 (1,8)</b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>
<b>Nicht-okulare SUE</b>	<b>23 (20,0)</b>	<b>15 (13,6)</b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>
a: Ereignis betraf das Studienauge				
b: ausschließlich SUE				

Tabelle 4-187: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten unerwünschter Ereignisse – RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche (SAF)

Vergleich	N	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
<b>Okulare UE<sup>a</sup></b>				
RESTORE	115 + 110	1,16 [0,68; 1,97]	1,09 [0,80; 1,49]	-0,04 [-0,16; 0,09]
REVEAL	NA	NA	NA	NA
<b>Nicht-okulare UE</b>				
RESTORE	115 + 110	0,86 [0,51; 1,47]	0,94 [0,76; 1,17]	0,04 [-0,09; 0,16]
REVEAL	NA	NA	NA	NA
<b>SUE<sup>a</sup></b>				
RESTORE	115 + 110	1,37 [0,69; 2,73]	1,29 [0,73; 2,29]	-0,05 [-0,14; 0,06]
REVEAL	133 + 128	1,08 [0,55; 2,11]	1,06 [0,60; 1,88]	-0,01 [-0,10; 0,08]
<b>Okulare SUE<sup>b</sup></b>				
RESTORE	115 + 110	0,19 [0,01; 3,96]	0,19 [0,01; 3,94]	0,02 [-0,01; 0,05]
REVEAL	NA	NA	NA	NA
<b>Nicht-okulare SUE</b>				



Vergleich	N	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
RESTORE	115 + 110	1,58 [0,78; 3,22]	1,47 [0,81; 2,66]	-0,06 [-0,16; 0,04]
REVEAL	NA	NA	NA	NA

a: Extrapolation wie beschrieben im Unterpunkt „SUE“  
b: Ereignis betraf das Studienauge

## RESTORE

### Okulare UE

Das in allen Behandlungsarmen häufigste okulare UE waren Augenschmerzen. Hierbei handelte es sich auch um das häufigste okulare UE, für das eine Assoziation mit der Studienmedikation vermutet wurde (10-12 Fälle). An zweiter Stelle standen Bindehautblutungen mit 8-9 berichteten Fällen in den Ranibizumab-Behandlungsarmen. Je ein Patient in den Ranibizumabgruppen wies einen intraokularen Druckanstieg auf, wobei eine Assoziation mit der Studienmedikation bzw. der -prozedur vermutet wurde.

### Nicht-okulare UE

Bei der Nasopharyngitis handelte es sich in allen drei Behandlungsgruppen um das häufigste nicht-okulare UE, das bei mindestens 3% der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftrat. Für einige der nicht-okularen UE wurde eine Assoziation mit der Studienmedikation oder der Studienprozedur vermutet. Hierbei handelte es sich um Lungenembolie (n=2), arterielle Thrombose der Extremitäten (n=1), Arthralgie (n=1) und Bluthochdruck (n=1) im Ranibizumab-Behandlungsarm und Bluthochdruck im Laserarm.

Das Auftreten von Bluthochdruck, dem häufigsten, möglicherweise mit einer systemischen VEGF-Inhibition assoziierten UE, war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Arterielle thromboembolische Ereignisse wurden von sechs Patienten im Ranibizumabarm und einem Patienten im Laser-Behandlungsarm berichtet. Dies schloss je einen Fall von Myokardinfarkt und ein zerebrovaskuläres Ereignis ein.

Insgesamt konnten für den mittleren Blutdruck oder den intraokularen Druck keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden.

### SUE

Die Inzidenz von SUE wurde in RESTORE nur getrennt für okulare und nicht-okulare SUE berichtet. Im Ranibizumabarm waren keine okularen SUE aufgetreten, so dass alle SUE der Anzahl der nicht-okularen SUE entsprachen (23/115). Für die Bestimmung der Gesamtzahl der SUE im Laserarm konnten, da die Rohdaten der Studie nicht vorlagen, nur okulare und nicht-okulare SUE addiert werden (2+15). Es bestand die Gefahr der Doppelzählung, da derselbe Patient sowohl ein okulares, als auch ein nicht-okulares SUE haben konnte. Um

keinen Bias zuungunsten der ZVT zu riskieren, wurde ein konservative Ansatz gewählt und die Zahlen addiert.

### **Okulare SUE**

Im Ranibizumab-Behandlungsarm wurden keine okularen SUE berichtet, wohingegen zwei Patienten unter Lasertherapie je ein SUE (Katarakt und Makulopathie) entwickelten (siehe Tabelle 4-186). Keines der Ereignisse stand in Zusammenhang mit der Studienmedikation oder der entsprechenden Studienprozedur.

In keinem der Behandlungsarme traten Fälle von Endophthalmitis auf.

### **Nicht-okulare SUE**

Dreiundzwanzig Patienten (20%) im Ranibizumab-Behandlungsarm und 15 Patienten (13,6%) unter Laserbehandlung entwickelten nicht-okulare SUE. Bei nicht-okularen SUE, die nach Einschätzung des Prüfarztes auf die Studienmedikation oder die Studienprozedur zurückzuführen waren, handelte es sich unter Ranibizumabtherapie um Darmverschluss (0,9%), Hypoglykämie (0,9%), Lungenembolie (1,7%), Dyspnoe (0,9%) und die arterielle Thrombose der Extremitäten (0,9%).

Insgesamt traten vier Todesfälle (je zwei pro Behandlungsarm) in den Ranibizumab- und Laser- Monotherapiearmen auf. Keiner der Todesfälle war in der Einschätzung des Prüfarztes mit der Studienmedikation assoziiert.

Für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von UE, nicht-okularen UE, okularen SUE im Studienauge und Todesfällen wurde die OR, RR und ARR bestimmt. Es zeigte sich ein numerischer Vorteil unter der Behandlung mit Ranibizumab gegenüber der Laserkoagulation (siehe Tabelle 4-187).

## **REVEAL**

In den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Unterlagen zur REVEAL-Studie waren ausgesuchte UE und SUE nach MedDRA aufgeführt (42-45). Diesen war jedoch keine zusammenfassende Darstellung der Sicherheitsdaten nach 52 Wochen zu entnehmen. Ohne Angabe des Gesamtprofils unerwünschter Ereignisse ließen sich diese Daten mit den Ergebnissen der VISTA- und VIVID-Studien nicht unmittelbar vergleichen. Um einen partiellen Vergleich der Sicherheitsdaten zwischen den vier Studien (einschließlich RESTORE) zu ermöglichen, wurden die verfügbaren Inzidenzen unerwünschter Ereignisse der REVEAL-Studie in Tabelle 4-186 dargestellt. Auf Basis der verfügbaren Daten wurde zudem die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE für sämtliche UE Kategorien ermittelt (siehe Tabelle 4-187).

## **Fazit**

In der RESTORE-Studie zeigte die Ranibizumabtherapie eine gute Verträglichkeit bei Patienten mit visueller Beeinträchtigung aufgrund eines DMÖ über den Verlauf von 52 Wochen. Es wurde kein okulares SUE im Ranibizumab-Behandlungsarm beobachtet und

in keinem Behandlungsarm traten Glaukome auf. Lediglich für einen Patienten je Ranibizumabarm wurde von einem erhöhten IOD berichtet. Beide Fälle wurden ohne Behandlung gelöst. Der Prüfarzt führte den erhöhten IOD jeweils auf die Injektionsprozedur und nicht auf die Studienmedikation zurück. Das Risiko für zerebrovaskuläre oder kardiovaskuläre Ereignisse bei DMÖ-Patienten war im Studienverlauf bis Woche 52 durch die Behandlung mit Ranibizumab nicht erhöht und es traten keine Fälle von Endophthalmitis auf.

Die zur REVEAL-Studie veröffentlichten Unterlagen ließen kaum einen Schluss auf die Sicherheit und Verträglichkeit von Ranibizumab bei DMÖ-Patienten über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen zu. Unerwünschte Ereignisse traten unter Ranibizumab häufiger auf als unter Lasertherapie. Dagegen wiesen vergleichbare Anteile an Patienten in allen Behandlungsgruppen SUE auf. Bei der Betrachtung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE wurde für sämtliche UE ein Vorteil zugunsten der Laserkoagulation geschätzt, d. h. die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE war unter der Behandlung mit Laser geringer als unter Ranibizumab.

Die Ergebnisse der Einzelstudien VISTA und VIVID mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ in Abschnitt 4.3.1.3.1.9 ausführliche dargestellt und sind diesem zu entnehmen.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Okulare UE**

Der indirekte Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab erfolgte in Bezug auf „Okulare UE“ zwischen den Studien VISTA und VIVID versus RESTORE, da für die Studie REVEAL keine vergleichbaren Daten vorliegen.

**VISTA und VIVID**

Tabelle 4-188: Heterogenitätsanalyse für „Okulare UE“ - RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,66 [0,42; 1,05]	52,65	
VIVID	135 + 133	0,90 [0,55; 1,48]	47,35	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,77 [0,55; 1,08]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,77 [0,55; 1,08]		
Heterogenität Odds Ratio				0% p=0,366
Studie	N	RR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,86 [0,72; 1,02]	55,33	
VIVID	135 + 133	0,96 [0,79; 1,17]	44,67	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,90 [0,79; 1,03]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,90 [0,79; 1,03]		
Heterogenität Relatives Risiko				0% p=0,385
Studie	N	ARR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,10 [-0,01; 0,20]	53,31	
VIVID	135 + 133	0,02 [-0,09; 0,14]	46,69	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,06 [-0,02; 0,14]		
Kombiniert Modell mit zufälligen Effekten		0,06 [-0,02; 0,14]		
Heterogenität Absolute Risikoreduktion				0% p=0,373

Zwischen den Studien VISTA und VIVID lag für die Effektschätzer OR, RR und ARR kein Hinweis auf Heterogenität vor. Das Heterogenitätsmaß betrug jeweils 0% (siehe Tabelle 4-188).

Die gewichtete Odds Ratio und relative Risiko lagen im Modell mit zufälligen und festen Effekten bei jeweils 0,77 [0,55; 1,08] bzw. 0,90 [0,79; 1,03] und zeigten einen numerischen, statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept im Vergleich zum Brückenkomparator. Die absolute Risikoreduktion betrug im Modell in beiden Effekten 0,06 [-0,02; 0,14].

## RESTORE

Es lag nur eine Studie vor, so dass für Ranibizumab keine Untersuchung auf Heterogenität zum Endpunkt „Okulare UE“ durchgeführt wurde. Für die RESTORE-Studie konnte eine OR von 1,16 [0,68; 1,97], eine RR von 1,09 [0,80; 1,49] und eine ARR von -0,04 [-0,16; 0,09] ermittelt werden.

## Indirekter Vergleich

Im indirekten Vergleich zeigte sich für die Effektschätzer kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab (siehe Tabelle 4-189). Die Odds Ratio betrug unabhängig vom verwendeten statistischen Modell 0,66 [0,35; 1,25] zugunsten von Aflibercept. Das relative Risiko lag bei 0,83 [0,59; 1,17] für beide Modelle. Die absolute Risikoreduktion wurde mit 0,10 [-0,05; 0,25] unabhängig vom verwendeten Modell ermittelt.

Tabelle 4-189: Ergebnisse für „Okulare UE“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE)

Modell (Meta-Analyse)	Odds Ratio [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,66 [0,35; 1,25]
Modell mit zufälligen Effekten	0,66 [0,35; 1,25]
Modell (Meta-Analyse)	Relatives Risiko [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,83 [0,59; 1,17]
Modell mit zufälligen Effekten	0,83 [0,59; 1,16]
Modell (Meta-Analyse)	Absolute Risikoreduktion [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,10 [-0,05; 0,25]
Modell mit zufälligen Effekten	0,10 [-0,05; 0,25]

**Nicht-okulare UE**

Der indirekte Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab erfolgte für den Endpunkt „Nicht-okulare UE“ zwischen den Studien VISTA und VIVID versus RESTORE, da für die Studie REVEAL keine vergleichbaren Daten vorlagen.

Tabelle 4-190: Heterogenitätsanalyse für „Nicht-okulare UE“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,60 [0,33; 1,09]	42,86	
VIVID	135 + 133	1,70 [1,02; 2,84]	57,14	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		1,08 [0,74; 1,59]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		1,02 [0,37; 2,83]		
Heterogenität Odds Ratio				85,16 p=0,009
Studie	N	RR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,91 [0,82; 1,02]	61,64	
VIVID	135 + 133	1,19 [1,004; 1,41]	38,36	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		1,02 [0,93; 1,12]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		1,04 [0,79; 1,36]		
Heterogenität Relatives Risiko				86,5% p=0,007
Studie	N	ARR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,07 [-0,01; 0,16]	53,31	
VIVID	135 + 133	-0,12 [-0,23; -0,005]	46,69	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		-0,01 [-0,08; 0,05]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		-0,02 [-0,21; 0,17]		
Heterogenität Absolute Risikoreduktion				86,4% p=0,007

Für die Effektschätzer OR, RR und ARR bestand zwischen den Studien VISTA und VIVID jeweils ein Beleg für Heterogenität. Die Effektschätzer der beiden einzelnen Studien waren nicht gleichgerichtet. Die aggregierten Effektschätzer unterlagen deshalb einer sehr großen Unsicherheit und sollten mit Vorsicht interpretiert werden. Es fanden sich keine Hinweise für den Grund der Heterogenität der berichteten Inzidenzraten der beiden Studien.

## RESTORE

Es lag nur eine Studie vor, so dass für Ranibizumab keine Untersuchung auf Heterogenität zum Endpunkt „Nicht-okulare UE“ durchgeführt wurde. Für die RESTORE-Studie konnte eine OR von 0,86 [0,51; 1,47], eine RR von 0,94 [0,76; 1,17] und eine ARR von 0,04 [-0,09; 0,16] ermittelt werden.

## Indirekter Vergleich

Da ein Beleg für Heterogenität zwischen den Aflibercept Studien vorlag, wurde der indirekte Vergleich zwischen Aflibercept und Ranizumab getrennt für VISTA und VIVID durchgeführt (siehe Tabelle 4-190). Im indirekten Vergleich zeigte sich für beide Aflibercept Studien kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Ranibizumab. Das Odds Ratio betrug unter Verwendung der VISTA 0,70 [0,31; 1,55] und unter Verwendung der VIVID 1,97 [0,94; 4,14]. Die relativen Risiken lagen entsprechend bei 0,97 [0,76; 1,23] und 1,27 [0,96; 1,66], die absolute Risikoreduktion entsprechend bei -0,04 [-0,19; 0,12] bzw. 0,15 [-0,02; 0,32]. Somit ergibt sich trotz der heterogenen Ergebnisse für Aflibercept keine Belege für einen geringeren oder größeren Schaden.

Tabelle 4-191: Ergebnisse für „Nicht-okulare UE“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE)

Studie	Odds Ratio [95% KI]
VISTA	0,70 [0,31; 1,55]
VIVID	1,97 [0,94; 4,14]
Studie	Relatives Risiko [95% KI]
VISTA	0,97 [0,76; 1,23]
VIVID	1,27 [0,96; 1,66]
Modell	Absolute Risikoreduktion [95% KI]
VISTA	-0,04 [-0,19; 0,12]
VIVID	0,15 [-0,02; 0,32]

## SUE

Der indirekte Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab erfolgte für den Endpunkt „SUE“ zwischen den Studien VISTA und VIVID versus RESTORE und REVEAL.

**VISTA und VIVID**

Tabelle 4-192: Heterogenitätsanalyse für „SUE“ - RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,71 [0,44; 1,15]	60,41	
VIVID	135 + 133	1,30 [0,71; 2,36]	39,60	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,90 [0,62; 1,31]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,93 [0,52; 1,69]		
Heterogenität Odds Ratio				57,92% p=0,123
Studie	N	RR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,79 [0,56; 1,10]	68,93	
VIVID	135 + 133	1,23 [0,76; 1,99]	31,07	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,93 [0,70; 1,22]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,95 [0,62; 1,47]		
Heterogenität Relatives Risiko				55,4% p=0,134
Studie	N	ARR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,07 [-0,03; 0,18]	53,31	
VIVID	135 + 133	-0,04 [-0,14; 0,05]	46,69	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,02 [-0,05; 0,09]		
Kombiniert Modell mit zufälligen Effekten		0,01 [-0,10; 0,13]		
Heterogenität Absolute Risikoreduktion				62,3% p=0,103



Zwischen den Studien VISTA und VIVID bestand hinsichtlich des Endpunkts „SUE“ für die Effektschätzer OR, RR und ARR jeweils ein Hinweis auf Heterogenität (siehe Tabelle 4-192). Die Effektschätzer waren in beiden Studien nicht gleichgerichtet. Aufgrund der Heterogenität war der aggregierte Effektschätzer mit einer hohen Unsicherheit behaftet und sollte mit Vorsicht interpretiert werden.

Insgesamt zeigten sich in den drei Effektmaßen in beiden Modellen für die Einzelstudien wie auch in der Meta-Analyse keine Unterschiede zwischen Aflibercept und dem Brückenkomparator.

## RESTORE und REVEAL

Tabelle 4-193: Heterogenitätsanalyse für „SUE“ - RCT RESTORE und REVEAL für indirekte Vergleiche

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
RESTORE	115 + 110	1,37 [0,69; 2,73]	48,85	
REVEAL	133 + 128	1,08 [0,55; 2,11]	51,15	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		1,21 [0,75; 1,96]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		1,21 [0,75; 1,96]		
Heterogenität				0% p=0,626
Studie	N	RR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
RESTORE	115 + 110	1,29 [0,73; 2,29]	47,30	
REVEAL	133 + 128	1,06 [0,60; 1,88]	52,70	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		1,17 [0,78; 1,75]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		1,17 [0,78; 1,76]		
Heterogenität				0% p=0,634
Studie	N	ARR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
RESTORE	115 + 110	-0,05 [-0,14; 0,05]	46,29	

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
REVEAL	133 + 128	-0,01 [-0,10; 0,08]	53,71	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		-0,03 [-0,09; 0,04]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		-0,03 [-0,09; 0,04]		
Heterogenität				0% p=0,594

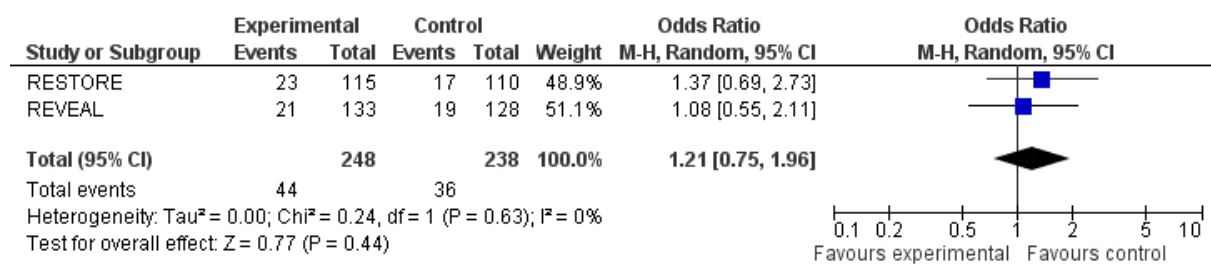


Abbildung 236: Meta-Analyse des OR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „SUE“ aus den RCT RESTORE und REVEAL

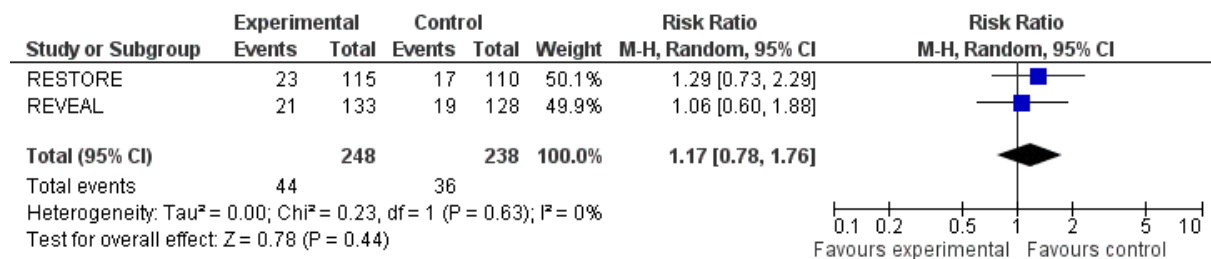


Abbildung 237: Meta-Analyse des RR auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „SUE“ aus den RCT RESTORE und REVEAL

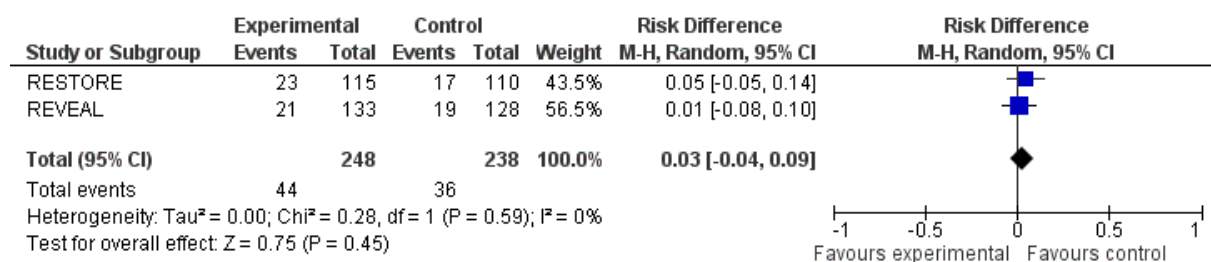


Abbildung 238: Meta-Analyse der RD auf Basis aggregierter Daten für den Endpunkt „SUE“ aus den RCT RESTORE und REVEAL

Mit  $I^2=0\%$  und  $p=0,6256$  bzw.  $I^2=0\%$  und  $p=0,6338$  lagen zwischen den Studien RESTORE und REVEAL für die berechneten Effektschätzer OR, RR und ARR jeweils keine Hinweise auf Heterogenität vor. Das Heterogenitätsmaß betrug jeweils 0% (siehe Tabelle 4-193).

Die gewichteten Effektschätzer OR, RR und ARR betragen 1,21 [0,75; 1,96], 1,17 [0,78; 1,75] und -0,03 [-0,09; 0,04] und zeigten jeweils einen numerischen, statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten von Ranibizumab im Vergleich zum Brückenkomparator.

### Indirekter Vergleich

Im indirekten Vergleich zeigte sich ein numerischer, statistisch nicht signifikanter Vorteil für Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab (siehe Tabelle 4-194).

Die Odds Ratio betrug 0,77 [0,36; 1,66] im Modell mit zufälligen Effekten. Das relative Risiko lag entsprechend bei 0,81 [0,45; 1,46], die absolute Risikoreduktion wurde mit 0,04 [-0,09; 0,17] im Modell mit zufälligen Effekten ermittelt.

Tabelle 4-194: Ergebnisse für „SUE“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (aggregierte Daten aus RESTORE und REVEAL)

Modell (Meta-Analyse)	Odds Ratio [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,74 [0,40; 1,37]
Modell mit zufälligen Effekten	0,77 [0,36; 1,66]
Modell (Meta-Analyse)	Relatives Risiko [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,79 [0,48; 1,29]
Modell mit zufälligen Effekten	0,81 [0,45; 1,46]
Modell (Meta-Analyse)	Absolute Risikoreduktion [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,05 [-0,05; 0,14]
Modell mit zufälligen Effekten	0,04 [-0,09; 0,17]

Wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, wurde für alle betrachteten Endpunkte eine zusätzliche Auswertung ohne die Studie REVEAL durchgeführt.

Ohne Einschluss der Studie REVEAL zeigte der indirekte Vergleich einen numerischen, statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept (siehe Tabelle 4-195). Der Effektschätzer hatte sich aufgrund der homogenen Ergebnisse zwischen den Studien RESTORE und REVEAL nur geringfügig verändert. Das Konfidenzintervall war durch die geringere Anzahl an Beobachtungen und der dadurch bedingten größeren statistischen Unsicherheit etwas breiter geworden.

Tabelle 4-195: Ergebnisse für „SUE“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE)

Modell (Meta-Analyse)	Odds Ratio [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,66 [0,30; 1,44]
Modell mit zufälligen Effekten	0,68 [0,27; 1,69]
Modell (Meta-Analyse)	Relatives Risiko [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,72 [0,38; 1,35]
Modell mit zufälligen Effekten	0,74 [0,36; 1,50]
Modell (Meta-Analyse)	Absolute Risikoreduktion [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,07 [-0,06; 0,19]
Modell mit zufälligen Effekten	0,06 [-0,09; 0,21]

### Okulare SUE

Der indirekte Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab erfolgte für den Endpunkt „Okulare SUE“ zwischen den Studien VISTA und VIVID versus RESTORE, da für die Studie REVEAL keine vergleichbaren Daten vorlagen.

### VISTA und VIVID

Tabelle 4-196: Heterogenitätsanalyse für „Okulare SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleich

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,33 [0,07; 1,66]	43,11	
VIVID	135 + 133	0,48 [0,12; 1,96]	56,89	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,41 [0,14; 1,17]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,41 [0,14; 1,17]		
Heterogenität Odds Ratio				0% p=0,728
Studie	N	RR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,34 [0,07; 1,65]	49,65	

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VIVID	135 + 133	0,49 [0,13; 1,93]	50,35	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,42 [0,15; 1,17]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,42 [0,15; 1,17]		
Heterogenität Relatives Risiko				0% p=0,723
Studie	N	ARR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,03 [-0,01; 0,06]	53,31	
VIVID	135 + 133	0,02 [-0,02; 0,07]	46,69	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,02 [-0,00; 0,05]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,02 [-0,00; 0,05]		
Heterogenität Absolute Risikoreduktion				0% p=0,918

Für die Effektschätzer bestand hinsichtlich des Endpunkts „Okulare SUE“ zwischen den Studien VISTA und VIVID jeweils kein Hinweis auf Heterogenität (siehe Tabelle 4-196). Das Heterogenitätsmaß betrug jeweils 0%.

Die gewichteten Effektschätzer OR, RR und ARR betragen in den jeweiligen Modellen entsprechend 0,41 [0,14; 1,17], 0,42 [0,15; 1,17] und 0,02 [-0,003; 0,05] und zeigten jeweils einen numerischen, statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept im Vergleich zum Brückenkomparator.

## RESTORE

Es lag nur eine Studie vor, so dass für Ranibizumab keine Untersuchung auf Heterogenität zum Endpunkt „Okulare SUE“ durchgeführt wurde. Für die RESTORE-Studie konnte eine OR von 0,19 [0,01; 3,96], eine RR von 0,19 [0,01; 3,94] und eine ARR von 0,02 [-0,01; 0,05] ermittelt werden.

### Indirekter Vergleich

Im indirekten Vergleich zeigte sich für die Effektschätzer kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab (siehe Tabelle 4-197). Die Odds Ratio betrug 2,16 [0,09; 54,29] im Modell mit festen Effekten und 2,17 [0,09; 54,78] im Modell mit zufälligen Effekten zugunsten von Ranibizumab. Die relativen Risiken lagen entsprechend bei 2,17 [0,09; 53,08] und 2,19 [0,09; 53,62]. Die absolute Risikoreduktion wurde entsprechend mit 0,01 [-0,04; 0,05] und 0,01 [-0,03; 0,05] veranschlagt.

Tabelle 4-197: Ergebnisse für „Okulare SUE“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE)

Modell (Meta-Analyse)	Odds Ratio [95% KI]
Modell mit festen Effekten	2,16 [0,09; 54,29]
Modell mit zufälligen Effekten	2,17 [0,09; 54,78]
Modell (Meta-Analyse)	Relatives Risiko [95% KI]
Modell mit festen Effekten	2,17 [0,09; 53,08]
Modell mit zufälligen Effekten	2,19 [0,09; 53,62]
Modell (Meta-Analyse)	Absolute Risikoreduktion [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,01 [-0,04; 0,05]
Modell mit zufälligen Effekten	0,01 [-0,03; 0,05]

### Nicht-okulare SUE

Der indirekte Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab erfolgte für den Endpunkt „Nicht-okulare SUE“ zwischen den Studien VISTA und VIVID versus RESTORE, da für die Studie REVEAL keine vergleichbaren Daten vorlagen.

### VISTA und VIVID

Tabelle 4-198: Heterogenitätsanalyse für „Nicht-okulare SUE“ aus den RCT VISTA und VIVID für indirekte Vergleiche

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,79 [0,48; 1,30]	63,51	
VIVID	135 + 133	1,45 [0,75; 2,81]	36,49	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,98 [0,66; 1,46]		

Studie	N	OR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		1,03 [0,57; 1,87]		
Heterogenität				52.68% p=0,146
Studie	N	RR [95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,84 [0,59; 1,21]	72,03	
VIVID	135 + 133	1,37 [0,78; 2,39]	27,97	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,99 [0,73; 1,34]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		1,02 [0,64; 1,64]		
Heterogenität				52.1% p=0,149
Studie	N	ARR 95% KI]	Gewichtung (%)	Heterogenität I <sup>2</sup> , p-Wert
VISTA	152 + 154	0,05 [-0,05; 0,15]	53,31	
VIVID	135 + 133	-0,05 [-0,14; 0,04]	46,69	
Kombiniert (Modell mit festen Effekten)		0,003 [-0,06; 0,07]		
Kombiniert (Modell mit zufälligen Effekten)		0,00 [-0,10; 0,09]		
Heterogenität				54,2% p=0,140

Für die Effektschätzer OR, RR und ARR lagen zwischen den Studien VISTA und VIVID jeweils Hinweise für eine Heterogenität vor (siehe Tabelle 4-198). Die Effektschätzer waren in beiden Studien jeweils nicht gleichgerichtet. Aufgrund der Heterogenität waren die aggregierten Effektschätzer mit einer hohen Unsicherheit behaftet und sollten mit Vorsicht interpretiert werden.

Die gewichtete Odds Ratio und das relative Risiko betragen 1,03 [0,57; 1,87] bzw. 1,02 [0,64; 1,64] im Modell mit zufälligen Effekten und zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Aflibercept und dem Brückenkomparator. Die ARR lag entsprechend bei 0,00 [-0,10; 0,09].

## RESTORE

Es lag nur eine Studie vor, so dass für Ranibizumab keine Untersuchung auf Heterogenität zum Endpunkt „Nicht-okulare UE“ durchgeführt wurde. Für die RESTORE-Studie konnte eine OR von 1,58 [0,78; 3,22], eine RR von 1,47 [0,81; 2,66] und eine ARR von -0,06 [-0,16; 0,04] ermittelt werden.

### Indirekter Vergleich

Im indirekten Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab (siehe Tabelle 4-199). Die Odds Ratio betrug 0,62 [0,28; 1,40] zugunsten für Aflibercept für das Modell mit festen Effekten und 0,65 [0,26; 1,64] für das Modell mit zufälligen Effekten. Die relativen Risiken lagen entsprechend bei 0,67 [0,35; 1,31] und 0,70 [0,33; 1,49]. Die absolute Risikoreduktion betrug entsprechend 0,07 [-0,05; 0,19] bzw. 0,06 [-0,08; 0,20].

Tabelle 4-199: Ergebnisse für „Nicht-okulare SUE“ aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE)

Modell (Meta-Analyse)	Odds Ratio [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,62 [0,28; 1,40]
Modell mit zufälligen Effekten	0,65 [0,26; 1,64]
Modell (Meta-Analyse)	Relatives Risiko [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,67 [0,35; 1,31]
Modell mit zufälligen Effekten	0,70 [0,33; 1,49]
Modell (Meta-Analyse)	Absolute Risikoreduktion [95% KI]
Modell mit festen Effekten	0,07 [-0,05; 0,19]
Modell mit zufälligen Effekten	0,06 [-0,08; 0,20]

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ ist gegeben. Weitere Details sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.9 ausführlich dargestellt und sind diesem zu entnehmen.

Die Konsistenzannahme zwischen Ergebnissen aus direkten und indirekten Vergleichen konnte nicht überprüft werden, da direkte Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und Ranibizumab nicht vorliegen



#### **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.*

##### **4.3.2.1.3.2.1 Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert**

Da für die Studie RESTORE für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ bei der Spezifizierung der Subgruppen die Streuungsmaße fehlen, wurde auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs auf Subgruppenebene verzichtet.

##### **4.3.2.1.3.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ gliedert sich in die folgenden Unterpunkte, die in separaten Tabellen im folgenden Abschnitt dargestellt werden (siehe Nachberechnungen (87)):

- „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“,
- „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“,
- „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“

##### **Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen**

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

Tabelle 4-200: Subgruppenanalyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>d</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied MWD [95% KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach CRT</b>										
VISTA										
≤400µm	49	68,3 (18,5)	74,4 (18,4)	6,0 (1,6)	50	70,4 (17,8)	75,9 (18,4)	5,5 (1,6)	0,5 [-3,9; 5,0] 0,8098	0,5004
>400µm	98	71,4 (16,6)	78,5 (15,9)	7,2 (1,4)	101	67,8 (18,4)	72,3 (18,9)	4,4 (1,4)	2,7 [-1,2; 6,6] 0,1709	
VIVID										
≤400µm	31	78,0 (16,8)	81,9 (14,1)	3,9 (1,6)	22	80,6 (12,4)	84,7 (10,4)	4,2 (1,9)	-0,3 [-5,3; 4,8] 0,9207	0,2142
>400µm	103	68,9 (17,6)	74,7 (16,2)	5,7 (1,1)	98	77,4 (15,3)	79,3 (14,5)	1,9 (1,1)	3,8 [0,8; 6,9] 0,8163	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach BCVA</b>										
VISTA										
BCVA ≥68	33	75,0 (16,4)	81,6 (15,7)	6,5 (1,8)	43	76,3 (15,5)	82,1 (13,5)	5,8 (1,6)	0,7 [-4,0; 5,5] 0,7539	0,6244
BCVA <68	114	69,0 (17,3)	75,9 (17,0)	6,9 (1,3)	108	65,6 (18,3)	70,0 (19,5)	4,4 (1,3)	2,5 [-1,2; 6,2] 0,1888	
VIVID										

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>d</sup>
	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied MWD [95% KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	
BCVA ≥68	34	76,5 (16,4)	80,6 (14,0)	4,1 (1,8)	45	81,8 (12,7)	84,4 (12,1)	2,6 (1,5)	1,5 [-3,2; 6,2] 0,5299	0,4664
BCVA <68	100	69,2 (17,9)	74,9 (16,4)	5,7 (1,1)	75	75,6 (15,6)	77,8 (14,4)	2,2 (1,2)	3,6 [0,4; 6,8] 0,0281	
<b>Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen, stratifiziert nach NEI VFQ-25 Gesamtscore (Ausgangswert)</b>										
VISTA										
≥78	92	60,1 (13,2)	70,1 (16,2)	9,9 (1,4)	94	57,8 (14,1)	66,6 (18,1)	8,8 (1,4)	1,1 [-2,7; 4,9] 0,5557	0,4510
<78	55	87,4 (5,9)	89,0 (9,8)	1,5 (1,5)	57	86,6 (5,4)	84,8 (13,7)	-1,8 (1,4)	3,3 [-0,7; 7,4] 0,1024	
VIVID										
≥78	78	59,2 (13,5)	67,9 (14,5)	8,6 (1,3)	51	64,0 (11,6)	70,1 (12,7)	6,1 (1,7)	2,6 [-1,7; 6,8] 0,2316	0,5732
<78	56	87,5 (5,8)	88,2 (8,8)	0,7 (1,0)	69	88,3 (5,6)	87,8 (9,2)	-0,5 (0,9)	1,1 [-1,5; 3,8] 0,3887	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Punktschätzer für die Mittelwertdifferenz und das 95% KI basieren auf den Behandlungsunterschieden (Aflibercept minus Laser) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren</p> <p>c: p-Werte basieren auf den Behandlungsunterschieden (Aflibercept minus Laser) der Mittelwertdifferenzen mittels des unter <sup>b</sup> beschriebenen Modells.</p> <p>d: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.</p>										

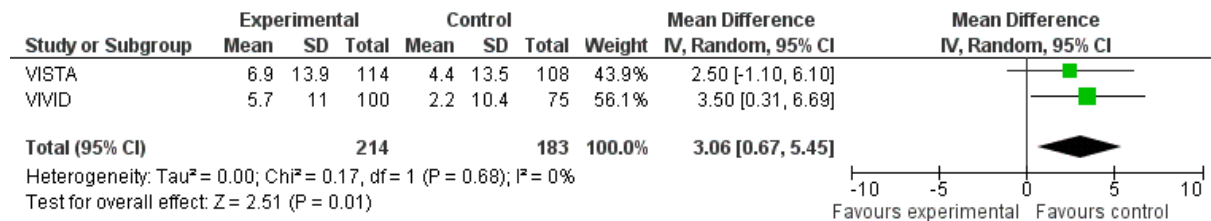


Abbildung 239: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „BCVA <68“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich

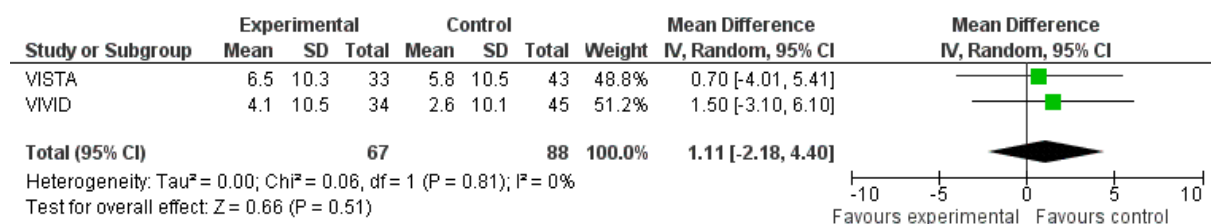


Abbildung 240: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „BCVA ≥68“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich

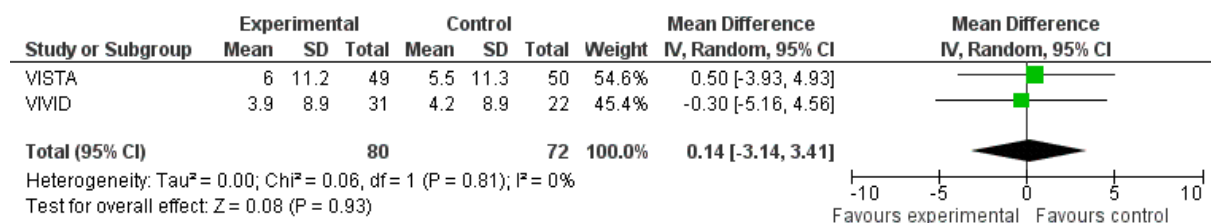


Abbildung 241: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „CRT ≤400µm“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich

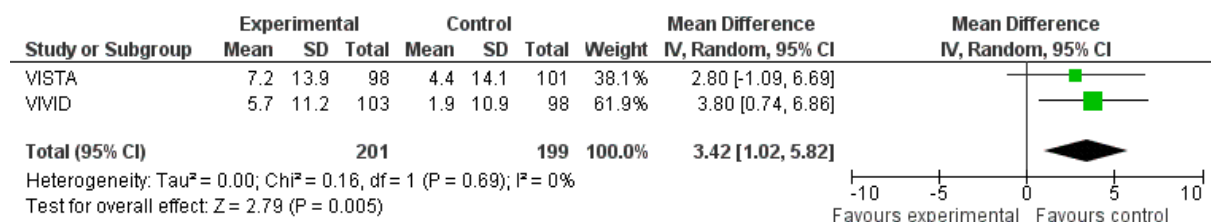


Abbildung 242: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „CRT >400 µm“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich

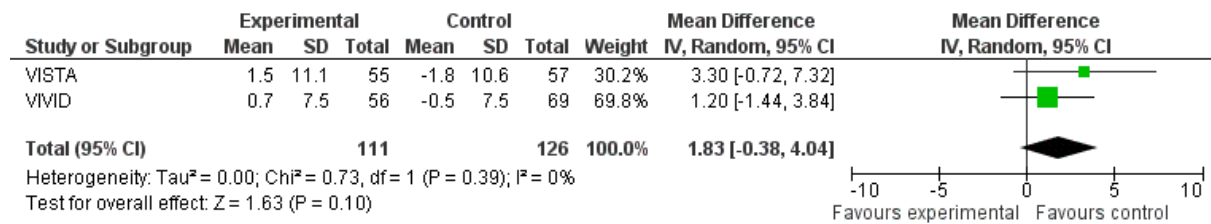


Abbildung 243: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „NEI VFQ-25 Ausgangswert <78“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich

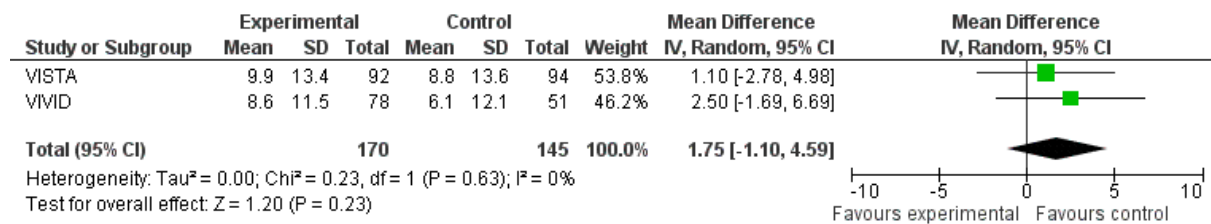


Abbildung 244: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „NEI VFQ-25 Ausgangswert ≥78“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich

Für die Subgruppen nach BCVA, CRT und NEI VFQ-25-Ausgangswert findet sich kein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID, so dass der indirekte Vergleich auf Basis der Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

**RESTORE**

Tabelle 4-201: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ der RCT RESTORE (FAS, LOCF)

Subgruppe	0,5mg Ranibizumab				Laser		
	N <sup>a</sup> (%)	Studienbeginn MW	MWD [95% KI]	p-Wert <sup>b</sup>	N <sup>a</sup> (%)	Studienbeginn MW	MWD [95% KI]
<b>Sehschärfe des Studienauges und des Nicht-Studienauges</b>							
Studienauge mit besserer Sehschärfe	29 (25,7)	66,1	7,2 [2,0; 12,3]	0,03	20 (18,9)	72,5	-0,3 [-6,1; 5,6]
Sehschärfe beider Augen gleich	22 (19,5)	71,6	1,8 [-4,4; 7,9]	0,74	25 (23,6)	67,0	0,8 [-5,0; 6,5]
Studienauge schlechterer Sehschärfe	62 (54,9)	76,6	5,3 [2,1; 8,4]	0,08	61 (57,5)	76,0	0,9 [-2,2; 4,1]
<b>BCVA-Buchstabenscore</b>							

Subgruppe	0,5mg Ranibizumab				Laser		
	N <sup>a</sup> (%)	Studienbeginn MW	MWD [95% KI]	p-Wert <sup>b</sup>	N <sup>a</sup> (%)	Studienbeginn MW	MWD [95% KI]
BCVA ≥68	59 (51,8)	77,0	6,2 [3,1; 9,3]	0,003	46 (42,6)	81,9	-1,6 [-4,7; 1,6]
BCVA <68	55 (48,2)	67,4	3,7 [0,1; 7,4]	0,62	62 (57,4)	67,3	2,2 [-1,3; 5,7]
<b>CRT</b>							
≤400µm	50 (44,6)	75,1	5,3 [1,9; 8,8]	0,007	55 (51,9)	74,5	-0,25 [-3,7; 3,2]
>400µm	62 (55,4)	71,5	4,2 [0,8; 7,7]	0,20	51 (48,1)	72,4	1,1 [-2,4; 4,6]
<b>NEI VFQ-25 Gesamtscore</b>							
≥78 (Median)	56 (49,1)	86,5	2,4 [-0,1; 4,9]	0,009	54 (50,0)	87,6	-2,4 [-4,5; -0,2]
<78 (Median)	58 (50,9)	59,7	7,5 [0,4; 11,5]	0,17	54 (50,0)	59,5	3,5 [-0,7; 7,7]
a: Patienten in der Analysepopulation							
b: P-Wert bezüglich der Mittelwertdifferenz zu Studienbeginn für Ranibizumab versus Laser							

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ sind in Tabelle 4-201 dargestellt. Die Unterschiede bei Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden im Vergleich zu Laser allein, waren bei Patienten, die zu Studienbeginn einen BCVA-Buchstabenscore ≥68 Buchstaben (Snellenäquivalent >20/50) aufwiesen, größer als bei Patienten, die einen BCVA Buchstabenscore von <68 Buchstaben aufwiesen. Diese Unterschiede im Buchstabenscore betragen >6 Buchstaben-Veränderung nach 52 Wochen bei der Behandlungsgruppe Ranibizumab versus -1,6 Buchstaben-Veränderung nach 52 Wochen bei einer Behandlung mit Laser allein.

Das Studienauge war zu Studienbeginn in allen Behandlungsgruppen bei mehr als 50% der Patienten das Auge mit der schlechteren Sehschärfe. In etwa 20% der Patienten war das Studienauge das Auge mit der besseren Sehschärfe, bei den restlichen Patienten wies das Studienauge eine vergleichbare Sehschärfe auf wie das Nicht-Studienauge. Generell waren die Veränderungen auf dem NEI VFQ-25 zwischen den Subgruppen vergleichbar und unabhängig davon, ob das Studienauge die bessere oder schlechtere Sehschärfe zu Studienbeginn aufwies.

Weiterhin wurden Analysen zur Sehschärfe des Studienauges im Vergleich zum Nicht-Studienauge zu Studienbeginn durchgeführt. Da diese Daten in den Studien VISTA und VIVID nicht erhoben wurden und somit nicht vergleichbar sind, werden die Ergebnisse hier lediglich kurz beschrieben (83, 86). Die Subgruppenanalysen zeigten eine größere mittlere

Veränderung des Scores auf dem NEI VFQ-25 zu Studienbeginn bei der Gruppe Ranibizumab im Vergleich zu Laser allein bei Patienten, deren Studienauge das Auge mit der besseren Sehschärfe war und eine BCVA  $\geq 68$  Buchstaben aufwies. Eine vergleichsweise geringe Verbesserung des Gesamtscores in der Ranibizumabgruppe im Vergleich zur Lasergruppe wurde bei den Patienten beobachtet, bei denen das Studienauge das Auge mit der schlechteren Sehschärfe war und eine BCVA  $\geq 68$  Buchstaben aufwies. Es wurden keine erheblichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Patienten beobachtet, bei denen das Studienauge das Auge mit der besseren oder der schlechteren Sehschärfe war und dieses eine BCVA  $< 68$  Buchstaben zu Studienbeginn aufwies.

Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des Scores bei der Behandlungsgruppe Ranibizumab war in Bezug auf den Gesamtscore größer als bei Patienten mit einer CRT  $\leq 400\mu\text{m}$  im Vergleich zu Patienten mit einer CRT  $> 400\mu\text{m}$ .

Bei der Analyse von Subgruppen anhand des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 zu Studienbeginn zeigte sich die größte Verbesserung bei der Behandlungsgruppe Ranibizumab im Vergleich zu Laser allein, in der Subgruppe mit einem Gesamtscore im Median  $\geq 78$  ( $p=0,009$  für Ranibizumab versus Laser).

## **REVEAL**

Die zur Verfügung stehenden Publikationen zu der Studien REVEAL zeigten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ keine Subgruppenanalysen auf (42-45).

## **Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Woche**

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

Tabelle 4-202: Subgruppenanalyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>d</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied MWD [95% KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Woche, stratifiziert nach CRT</b>										
VISTA										
≤400µm	48	57,5 (21,3)	64,9 (24,1)	7,5 (2,1)	50	58,2 (23,3)	63,0 (26,3)	4,8 (2,1)	2,6 [-3,3; 8,6] 0,3840	0,6655
>400µm	98	58,2 (23,9)	68,6 (21,7)	10,3 (2,2)	101	56,0 (22,9)	61,6 (22,1)	5,6 (2,1)	4,7 [-1,3; 10,7] 0,1224	
VIVID										
≤400µm	31	68,3 (25,2)	71,8 (21,6)	3,5 (3,2)	22	73,9 (22,8)	76,5 (17,0)	2,7 (3,8)	0,8 [-9,2; 10,8] 0,8662	0,8262
>400µm	103	58,2 (22,3)	64,0 (23,5)	5,8 (1,8)	98	66,5 (22,2)	70,3 (21,0)	3,7 (1,8)	2,1 [-3,0; 7,1] 0,4161	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Woche, stratifiziert nach BCVA</b>										
VISTA										
BCVA ≥68	33	64,9 (20,6)	71,0 (22,7)	6,1 (3,0)	43	64,7 (19,7)	70,0 (18,8)	5,2 (2,6)	0,8 [-7,1; 8,8] 0,8361	0,4301
BCVA <68	113	56,0 (23,4)	66,3 (22,4)	10,4 (1,9)	108	53,5 (23,5)	59,0 (24,5)	5,4 (1,9)	5,0 [-0,4; 10,3] 0,0701	
VIVID										
BCVA ≥68	34	67,4 (21,6)	71,3 (20,8)	3,9 (2,9)	45	75,6 (21,9)	76,9 (19,9)	1,2 (2,6)	2,7 [-5,0; 10,5] 0,4881	0,6988
BCVA <68	100	58,2 (23,5)	63,9 (23,8)	5,8 (1,8)	75	63,2 (21,5)	68,2 (20,1)	4,9 (2,1)	0,8 [-4,7; 6,4]	



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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>d</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied MWD [95% KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	
									0,7748	

a: Patienten in der Analysepopulation

b: Punktschätzer für die Mittelwertdifferenz und das 95% KI basieren auf den Behandlungsunterschieden (Aflibercept minus Laser) der *Least Square*-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren

c: p-Werte basieren auf den Behandlungsunterschieden (Aflibercept minus Laser) der Mittelwertdifferenzen mittels des unter <sup>b</sup> beschriebenen Modells.

d: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.

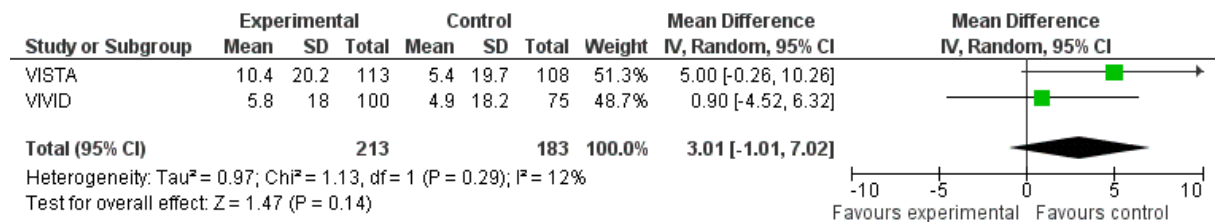


Abbildung 245: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „BCVA <68“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich

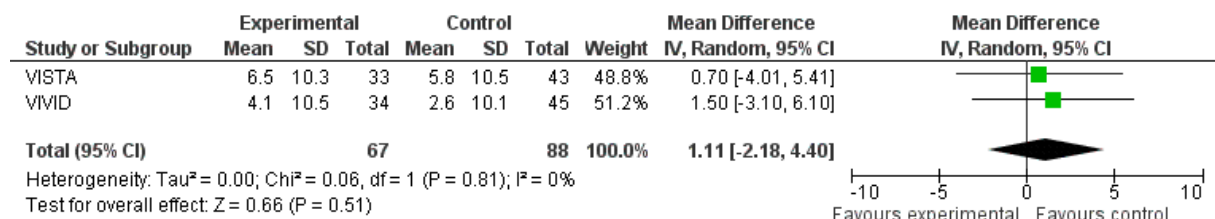


Abbildung 246: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „BCVA ≥68“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich

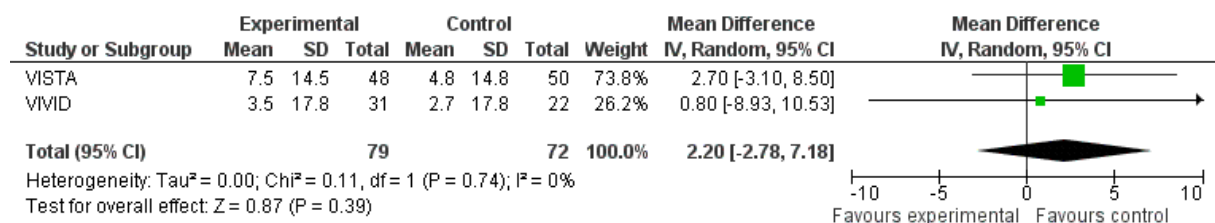


Abbildung 247: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „CRT ≤400µm“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich

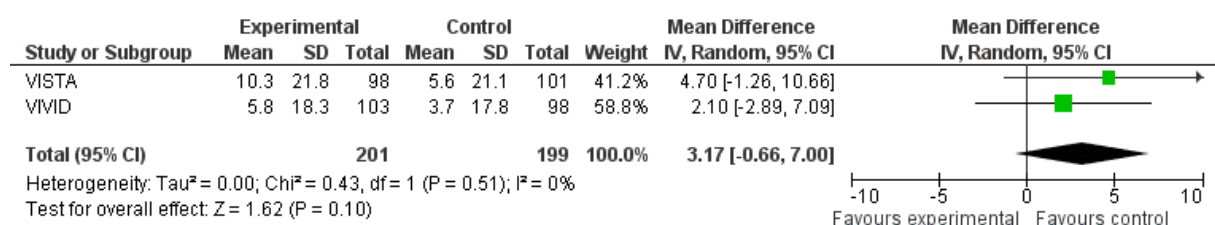


Abbildung 248: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „CRT >400µm“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich

Für die Subgruppen nach BCVA und CRT findet sich kein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID, so dass der indirekte Vergleich auf Basis der Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

## RESTORE

Tabelle 4-203: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ der RCT RESTORE (FAS, LOCF)

Subgruppe	0,5mg Ranibizumab				Laser		
	N <sup>a</sup> (%)	Studienbeginn MW	MWD [95% KI]	p-Wert <sup>b</sup>	N <sup>a</sup> (%)	Studienbeginn MW	MWD [95% KI]
<b>Sehschärfe des Studienauges und des Nicht-Studienauges</b>							
Studienauge mit der besseren Sehschärfe	29 (25,7)	52,0	17,4 [8,9; 25,8]	0,007	20 (18,9)	62,1	-2,1 [-13,4; 9,2]
Sehschärfe beider Augen gleich	22 (19,5)	59,1	7,3 [-4,0; 18,6]	0,995	25 (23,6)	57,7	6,2 [-3,8; 16,1]
Studienauge mit der schlechteren Sehschärfe	62 (54,9)	65,3	7,1 [1,8; 12,5]	0,17	61 (57,5)	67,6	1,2 [-4,3; 6,8]
<b>BCVA-Buchstabenscore</b>							
BCVA ≥68	59 (51,8)	75,1	11,6 [6,6; 16,6]	0,005	46 (42,6)	75,6	-0,9 [-6,7; 4,9]
BCVA <68	55 (48,2)	57,3	6,2 [-0,1; 12,5]	0,44	62 (57,4)	56,2	2,6 [-3,3; 8,4]
<b>CRT</b>							
≤400µm	50 (44,6)	65,8	6,7 [1,3; 12,0]	0,03	55 (51,9)	68,6	-0,9 [-6,6; 4,8]
>400µm	62 (55,4)	56,9	10,5 [4,7; 16,3]	0,09	51 (48,1)	61,0	2,5 [-3,8; 8,7]
a: Patienten in der Analysepopulation							
b: P-Wert bezüglich der Mittelwertdifferenz zu Studienbeginn für Ranibizumab versus Laser							

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ sind in Tabelle 4-203 dargestellt. Die Ergebnisse der Subskalen (Aktivitäten in der Nähe und Ferne) wiesen ein ähnliches Muster auf wie das des Gesamtscores, wobei größere Verbesserungen bei der Subskala für Aktivitäten in der Nähe bei der Subgruppe mit einer BCVA ≥68 Buchstaben auftraten.

Generell waren die Veränderungen auf dem NEI VFQ-25 zwischen den Subgruppen vergleichbar und unabhängig davon, ob das Studienauge die bessere oder schlechtere

Sehschärfe zu Studienbeginn aufwies. Jedoch wurden die größten Verbesserungen bei der Behandlungsgruppe Ranibizumab im Vergleich zu Laser allein auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe beobachtet, wenn das Studieneuge zu Studienbeginn das Auge mit der besseren Sehschärfe war. Multivariate Regressionsanalysen bestätigten diesen Effekt, sogar nachdem nach potenziellen Störfaktoren adjustiert wurde. Die Zuverlässigkeit dieser Ergebnisse war bei diesem Grad der Subgruppenaufteilung durch die geringen Fallzahlen beeinflusst.

Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des Scores war bei der Ranibizumabgruppe größer in Bezug auf den Score auf der Subskala für Aktivitäten in der Nähe bei Patienten mit einer CRT  $\leq 400\mu\text{m}$  im Vergleich zu Patienten mit einer CRT  $>400\mu\text{m}$ .

### **REVEAL**

Die zur Verfügung stehenden Publikationen zu der Studie REVEAL zeigten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ keine Subgruppenanalysen auf (42-45).

### **Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen**

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

Tabelle 4-204: Subgruppenanalyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID (FAS, LOCF)

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>d</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied MWD [95% KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach CRT</b>										
VISTA										
≤400µm	49	65,0 (24,3)	69,7 (23,9)	4,8 (2,7)	50	66,8 (23,9)	71,8 (24,4)	4,3 (2,7)	0,4 [-7,1; 8,0] 0,9105	0,9609
>400µm	98	67,5 (21,7)	76,0 (22,0)	8,5 (2,0)	101	62,2 (23,4)	70,0 (21,5)	7,8 (2,0)	0,7 [-4,9; 6,2] 0,8139	
VIVID										
≤400µm	31	78,4 (21,2)	81,3 (18,1)	3,0 (2,3)	22	77,8 (13,9)	86,9 (12,5)	9,1 (2,7)	-6,1 [-13,3; 1,0] 0,0905	0,0344
>400µm	103	64,3 (22,3)	70,3 (22,6)	6,0 (1,8)	98	76,6 (22,1)	77,3 (21,9)	0,7 (1,8)	5,3 [0,3; 10,4] 0,0400	
<b>Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach BCVA</b>										
VISTA										
BCVA ≥68	33	73,0 (20,8)	79,4 (20,2)	6,4 (2,6)	43	73,4 (19,9)	78,4 (19,6)	4,9 (2,3)	1,5 [-5,4; 8,4] 0,6661	0,7939
BCVA <68	114	64,8 (22,8)	72,3 (23,3)	7,5 (2,0)	108	59,8 (23,9)	67,2 (22,8)	7,4 (2,0)	0,1 [-5,4; 5,7] 0,9650	
VIVID										
BCVA ≥68	34	76,0 (23,3)	80,3 (18,6)	4,3 (2,8)	45	81,6 (17,1)	85,2 (17,1)	3,6 (2,5)	0,7 [-6,8; 8,1] 0,8568	0,4567
BCVA <68	100	64,7 (22,0)	70,4 (22,7)	5,7 (1,8)	75	74,0 (22,4)	75,4 (22,0)	1,4 (2,0)	4,2 [-1,1; 9,6]	

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

	2Q8 Aflibercept				Laser				2Q8 Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert <sup>d</sup>
	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	N <sup>a</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Woche 52 MW (SD)	LS-MWD (SE)	Unterschied MWD [95% KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	
									0,1212	

a: Patienten in der Analysepopulation

b: Punktschätzer für die Mittelwertdifferenz und das 95% KI basieren auf den Behandlungsunterschieden (Aflibercept minus Laser) der *Least Square*-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der Studie als fixe Faktoren

c: p-Werte basieren auf den Behandlungsunterschieden (Aflibercept minus Laser) der Mittelwertdifferenzen mittels des unter <sup>b</sup> beschriebenen Modells.

d: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.

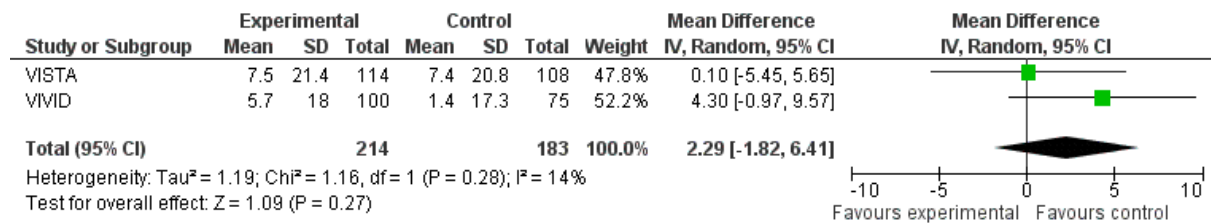


Abbildung 249: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „BCVA <68“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich

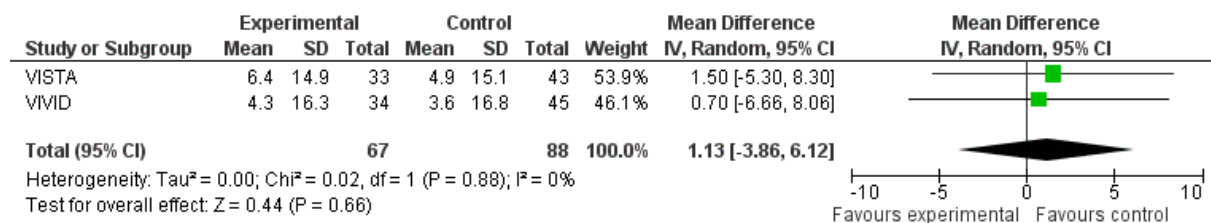


Abbildung 250: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „BCVA ≥68“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich

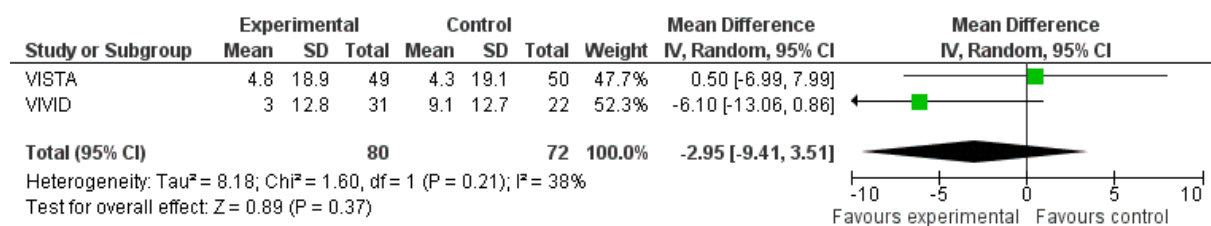


Abbildung 251: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „CRT ≤400µm“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich

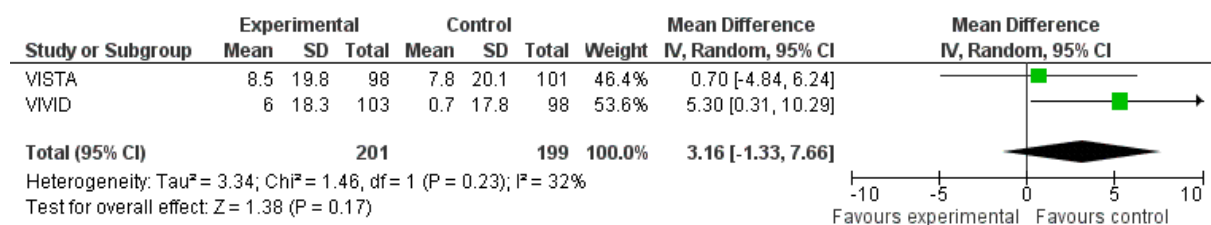


Abbildung 252: Meta-Analyse der Mittelwertdifferenz auf Basis aggregierter Daten für die Subgruppe „CRT >400µm“ für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ aus den RCT VISTA und VIVID für den indirekten Vergleich

Für die Subgruppen nach BCVA und CRT findet sich kein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien VISTA und VIVID, so dass der indirekte Vergleich auf Basis der Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

## RESTORE

Tabelle 4-205: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ der RCT RESTORE (FAS, LOCF)

Subgruppe	0,5mg Ranibizumab				Laser		
	N <sup>a</sup> (%)	Studienbeginn MW	MWD [95% KI]	p-Wert <sup>b</sup>	N <sup>a</sup> (%)	Studienbeginn MW	MWD [95% KI]
<b>Sehschärfe des Studienauges und des Nicht-Studienauges</b>							
Studienauge mit der besseren Sehschärfe	29 (25,7)	63,7	9,7 [1,0; 18,4]	0,05	20 (18,9)	73,8	0,0 [-7,8; 7,8]
Sehschärfe beider Augen gleich	22 (19,5)	75,0	1,0 [-7,9; 10,0]	0,86	25 (23,6)	61,8	-0,7 [-8,5; 7,1]
Studienauge mit der schlechteren Sehschärfe	62 (54,9)	75,6	6,3 [1,4; 11,2]	0,17	61 (57,5)	74,5	1,4 [-3,5; 6,4]
<b>BCVA-Buchstabenscore</b>							
BCVA ≥68	59 (51,8)	78,3	5,6 [0,7; 10,5]	0,21	46 (42,6)	80,7	0,5 [-4,1; 5,0]
BCVA <68	55 (48,2)	65,5	5,1 [-0,3; 10,4]	0,21	62 (57,4)	65,2	0,3 [-4,7; 5,4]
<b>CRT</b>							
≤400µm	50 (44,6)	75,3	4,7 [-0,6; 10,0]	0,21	55 (51,9)	72,3	0,4 [-4,6; 5,4]
>400µm	62 (55,4)	70,6	4,8 [0,0; 9,6]	0,15	51 (48,1)	71,1	-0,4 [-5,4; 4,6]
a: Patienten in der Analysepopulation;							
b: P-Wert bezüglich der Mittelwertdifferenz zu Studienbeginn für Ranibizumab versus Laser;							

## RESTORE

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ sind der Tabelle 4-205 zu entnehmen. Die Ergebnisse der Subskalen (Aktivitäten in der Nähe und Ferne) wiesen ein ähnliches Muster auf wie das des Gesamtscores, wobei größere Verbesserungen bei der Subskala für Aktivitäten in der Ferne bei der Subgruppe mit einer BCVA ≥68 Buchstaben ermittelt wurden.

Generell waren die Veränderungen auf dem NEI VFQ-25 zwischen den Subgruppen vergleichbar und unabhängig davon, ob das Studienauge die bessere oder schlechtere



Sehschärfe zu Studienbeginn aufwies. Jedoch wurden die größten Verbesserungen bei der Behandlungsgruppe Ranibizumab im Vergleich zu Laser allein auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne beobachtet, wenn das Studienauge zu Studienbeginn das Auge mit der besseren Sehschärfe war bzw. beide Augen herangezogen wurden. Multivariate Regressionsanalysen bestätigten diesen Effekt, sogar nachdem nach potenziellen Störfaktoren adjustiert wurde. Die Zuverlässigkeit dieser Ergebnisse war bei diesem Grad der Subgruppenaufteilung durch die geringen Fallzahlen beeinflusst.

Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des Scores war bei der Ranibizumabgruppe größer bezogen auf den Score mit der Subskala für Aktivitäten in der Nähe bei Patienten mit einer CRT  $\leq 400\mu\text{m}$  im Vergleich zu Patienten mit einer CRT  $>400\mu\text{m}$ .

## REVEAL

Die zur Verfügung stehenden Publikationen zu der Studie REVEAL zeigten für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ keine Subgruppenanalysen auf (42-45).

## Indirekter Vergleich

### VISTA und VIVID versus RESTORE

#### Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen

Im indirekten Vergleich zeigte sich beim Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab (RESTORE-Studie) in den untersuchten Subgruppen, außer im NEI VFQ25 Ausgangswert  $\geq 78$  mit einem Effekt von 4,2 [0,6; 7,7]. Da sich aber für VISTA und VIVID keine Hinweise auf Interaktionen fand, wird für die Herleitung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation verwendet und nicht die Subgruppenanalysen.

Auch für die beiden Subskalen des NEI VFQ-25 für „Aktivitäten in der Nähe“ und „Aktivitäten in der Ferne“ wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und Ranibizumab ermittelt (siehe Tabelle 4-179, Tabelle 4-180).

Tabelle 4-206: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ für die Subgruppenanalysen aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) – Meta-Analyse mit zufälligen Effekten

Modell (Meta-Analyse)	Mittlerer Unterschied [95% KI]
<b>BCVA Ausgangswert</b>	
BCVA Ausgangswert < 68 Buchstaben	0,90 [-3,3; 5,1]
BCVA Ausgangswert $\geq 68$ Buchstaben	2,7 [-1,8; 7,2]
<b>CRT Ausgangswert</b>	

Modell (Meta-Analyse)	Mittlerer Unterschied [95% KI]
<b>BCVA Ausgangswert</b>	
BCVA Ausgangswert < 68 Buchstaben	0,90 [-3,3; 5,1]
CRT Ausgangswert ≤ 400µm	0,4 [-4,4; 5,2]
CRT Ausgangswert > 400µm	2,3 [-1,9; 6,6]
<b>NEI VFQ25 Ausgangswert</b>	
Ausgangswert < 78	-1,7 [-6,4; 3,1]
Ausgangswert ≥ 78	4,2 [0,6; 7,7]

Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen

Tabelle 4-207: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ für die Subgruppenanalysen aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) – Meta-Analyse mit zufälligen Effekten

Modell (Meta-Analyse)	Mittlerer Unterschied [95% KI]
<b>BCVA Ausgangswert</b>	
BCVA Ausgangswert < 68 Buchstaben	2,0 [-4,5; 8,5]
BCVA Ausgangswert ≥ 68 Buchstaben	0,6 [-6,2; 7,4]
<b>CRT Ausgangswert</b>	
CRT Ausgangswert ≤ 400µm	-3,4 [-11,5; 4,8]
CRT Ausgangswert > 400µm	3,6 [-3,2; 10,3]

Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen

Tabelle 4-208: Ergebnisse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ für die Subgruppenanalysen aus dem indirekten Vergleich zwischen Aflibercept (aggregierte Daten aus VISTA und VIVID) und Ranibizumab (RESTORE) – Meta-Analyse mit zufälligen Effekten

Modell (Meta-Analyse)	Mittlerer Unterschied [95% KI]
<b>BCVA Ausgangswert</b>	
BCVA Ausgangswert < 68 Buchstaben	0,4 [-6,7; 7,5]
BCVA Ausgangswert ≥ 68 Buchstaben	2,0 [-4,7; 8,7]
<b>CRT Ausgangswert</b>	
CRT Ausgangswert ≤ 400µm	3,1 [-4,5; 10,7]
CRT Ausgangswert > 400µm	0,7 [-6,7; 8,0]

#### 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

Nicht relevant.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-209: 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>

Nicht relevant.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht relevant.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-210: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht relevant.

*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 4-211: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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

Nicht relevant.

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht relevant.

*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.*

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht relevant.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Nicht relevant.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (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

Nicht relevant.

#### 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.*

Nicht relevant.

### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-212: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht relevant.

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.

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht relevant.

### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei

sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

In Tabelle 4-214 bis Tabelle 4-217 sind die Ergebnisse von allen ausgewerteten Endpunkten des indirekten Vergleichs zusammengefasst. Es sind jeweils die durchschnittlichen Effektschätzer einschließlich der jeweiligen Konfidenzintervalle der statistischen Modelle mit zufälligen Effekten dargestellt. Die Ergebnisse der jeweiligen zugrundeliegenden Meta-Analysen werden aufgrund des Umfangs in diesem Abschnitt nicht erneut dargestellt. Diese sind dem vorangegangenen Abschnitt 4.3.2.1.3 zu entnehmen. Es wird jedoch noch einmal zusammenfassend darauf hingewiesen, dass die aggregierten Effektschätzer der Meta-Analysen – mit Ausnahme weniger UE-Kategorien – immer auf gleichgerichteten Effekten der Einzelstudien basieren und lediglich ein Endpunkt („Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“) heterogene Ergebnisse in den Einzelstudien aufweist.<sup>17</sup> Sofern die berechneten Effektschätzer des indirekten Vergleichs auf heterogenen Ergebnissen der Einzelstudien basieren, ist dies in den Tabellen vermerkt.

Tabelle 4-213: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs – Gesamt mortalität

Endpunkt	Studien	N gesamt (N Verumarme/ N Brückenkomparator)	OR [KI] <sup>a</sup>	RR [KI] <sup>a</sup>	ARR [KI] <sup>a</sup>
Gesamt- mortalität	VIVID VISTA RESTORE	799 (402/397)	1,62 [0,07; 35,47]	1,61 [0,08; 33,70]	-0,01 [-0,05; 0,04]

In der Augenheilkunde spielt die Mortalität als Endpunkt klinischer Studien, außerhalb der Bewertung der Sicherheit, keine Rolle, da die hier behandelten Erkrankungen im Allgemeinen keinen tödlichen Ausgang nehmen. Die Gesamt mortalität wurde somit in allen Studien als Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum im Rahmen der Sicherheitsauswertung operationalisiert. Die Inzidenz von Todesfällen war insgesamt gering.

Im indirekten Vergleich zeigte sich für alle drei Effektmaße kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Aflibercept und Ranibizumab.

Für die primären Endpunkte „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ und „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert“ lagen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Aflibercept vor. Die Patienten gewannen im indirekten Vergleich für die mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert 4,81 [2,52;

<sup>17</sup> Heterogenität ist hier definiert als ein Ausmaß von mindestens  $I^2 \geq 50\%$  bei einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,2$ .



7,11] mehr ETDRS-Buchstaben. Die standardisierte Mittelwertdifferenz lag – gemessen am Hedges'  $g$  – mit 0,57 [0,4; 0,74] deutlich über der Irrelevanzschwelle von 0,2. Ebenso gewannen die Patienten bei der mittleren durchschnittlichen Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert 2,95 [1,16; 4,73] ETDRS-Buchstaben mehr. Auch in diesem Fall lag das Hedges'  $g$  mit 0,46 [0,29; 0,63] deutlich über der Irrelevanzschwelle. In der durchgeführten Sensitivitätsanalyse, bei der die Daten der Studie REVEAL nicht in die Auswertung eingeschlossen wurden, blieben die statistisch signifikanten Vorteile ebenfalls bestehen. Hier lagen die durchschnittlichen Unterschiede bei 4,10 [1,00; 7,20] bzw. 2,44 [0,07; 4,81] ETDRS-Buchstaben zugunsten von Aflibercept. Die standardisierten Mittelwertdifferenzen betragen entsprechend 0,47 [0,25; 0,69] und 0,37 [0,16; 0,59].

Tabelle 4-214: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs – Endpunkte zur Verbesserung der BCVA

Endpunkt	Studien	N gesamt (N Verumarme/ N Brückenkompator)	Mittlerer Unterschied [95% KI] <sup>a</sup>
„Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“	VIVID VISTA RESTORE REVEAL	1.058 (534/524)	4,81 [2,52; 7,11]
„Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“	VIVID VISTA RESTORE REVEAL	1.058 (534/524)	2,95 [1,16; 4,73]
„Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“	VIVID VISTA RESTORE	797 (401/396)	4,10 [1,00; 7,20]
„Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“	VIVID VISTA RESTORE	797 (401/396)	2,44 [0,07; 4,81]
a: Ergebnisse der Modelle mit zufälligen Effekten			

Für alle vier Studien, die in den indirekten Vergleich eingeschlossen wurden, lagen vier vergleichbare vordefinierte Responder-Analysen vor. Es wurde jeweils der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  bzw.  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen ausgewertet. In allen vier Responder-Analysen waren im indirekten Vergleich konsistent deutliche numerische Vorteile zugunsten von Aflibercept ersichtlich (vgl. Tabelle 4-215). In der Auswertung des Anteils an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen lag für

die Odds Ratio ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Aflibercept vor (0,28 [0,08; 0,99]). In den anderen drei Analysen waren die Effektschätzer – wahrscheinlich aufgrund der geringeren Präzision von indirekten Vergleichen im Verhältnis zu *head-to-head* Studien – nicht statistisch signifikant (vgl. Tabelle 4-215) (53, 88).

Tabelle 4-215: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs - Responder-Analysen nach vordefinierten Schwellenwerten

Endpunkt	Studien	N gesamt (N Verumarme/ N Brückenkomparator)	OR [95% KI] <sup>a</sup>	RR [95% KI] <sup>a</sup>	ARR [95% KI] <sup>a</sup>
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	VIVID VISTA RESTORE REVEAL	1.058 (534/524)	1,74 [0,83; 3,65]	1,49 [0,78; 2,84]	-0,11 [-0,20; -0,03]
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	VIVID VISTA RESTORE REVEAL	1.058 (534/524)	1,32 [0,65; 2,68] <sup>b</sup>	1,00 [0,60; 1,65]	-0,12 [-0,26, 0,01]
Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	VIVID VISTA RESTORE REVEAL	1.058 (534/524)	0,23 [0,03; 1,86]	0,24 [0,03; 1,90]	0,05 [-0,011, 0,11]
Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	VIVID VISTA RESTORE REVEAL	1.058 (534/524)	0,28 [0,08; 0,99]	0,31 [0,09; 1,04]	0,09 [0,02, 0,16]
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	VIVID VISTA RESTORE	797 (401/396)	1,58 [0,61; 4,06]	1,38 [0,61; 3,16]	-0,09 [-0,21, 0,02]
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	VIVID VISTA RESTORE	797 (401/396)	1,34 [0,57; 3,11]	1,02 [0,55; 1,89]	-0,12 [-0,27, 0,04]
Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	VIVID VISTA RESTORE	797 (401/396)	0,52 [0,04; 7,39]	0,53 [0,04; 7,27]	0,02 [-0,04, 0,09]
Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	VIVID VISTA RESTORE	797 (401/396)	0,38 [0,09; 1,67]	0,40 [0,10; 1,66]	0,05 [0,03, 0,14]
a: Ergebnisse der Modelle mit zufälligen Effekten					

Endpunkt	Studien	N gesamt (N Verumarme/ N Brückenkomparator)	OR [95% KI] <sup>a</sup>	RR [95% KI] <sup>a</sup>	ARR [95% KI] <sup>a</sup>
b: Bedeutende Heterogenität ( $I^2 \geq 50\%$ , $p \leq 0,2$ )					

Für die Endpunkte „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“, „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“, „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ und „Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS-Skala nach 52 Wochen“ lagen im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Effektschätzern zwischen beiden Therapien vor (vgl. Tabelle 4-216).

Tabelle 4-216: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs - gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)

Endpunkt	Studien	N gesamt (N Verumarme/ N Brückenkomparator)	Mittlerer Unterschied [95% KI] <sup>a</sup>
„Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“	VIVID VISTA RESTORE	774 (395/379)	-1,83 [-5,72; 2,06]
„Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“	VIVID VISTA RESTORE	773 (394/379)	-5,00 [-11,48; 1,48]
„Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“	VIVID VISTA RESTORE	774 (395/379)	-3,05 [-8,84; 2,74]
„Mittlere Veränderung des Scores auf der EQ-VAS-Skala nach 52 Wochen“	VIVID VISTA REVEAL	826 (415/411)	3,91 [-0,43; 8,25]
a: Ergebnisse der Modelle mit zufälligen Effekten			

Für die unerwünschten Ereignisse (UE) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Therapien vor (vgl. Tabelle 4-217). Es zeigten sich keine konsistent numerischen Vorteile für eine der beiden Therapien. Zudem gilt es zu beachten, dass bei drei Endpunkten mindestens eine bedeutende Heterogenität – hier definiert als  $I^2 \geq 50\%$ ,  $p \leq 0,2$  – zwischen den aggregierten Ergebnissen der Einzelstudien vorliegt, so dass von einer großen Unsicherheit hinsichtlich der Effektschätzer auszugehen ist.

Tabelle 4-217: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs – unerwünschte Ereignisse (UE)

Endpunkt	Studien	N gesamt (N Verumarme/ N Brückenkomparator)	OR [KI] <sup>a</sup>	RR [KI] <sup>a</sup>	ARR [KI] <sup>a</sup>
Okulare UE	VIVID VISTA RESTORE	799 (402/397)	0,66 [0,35; 1,25]	0,83 [0,59; 1,16]	0,10 [-0,05; 0,25]
Nicht-okulare UE	VISTA RESTORE		0,70 [0,31; 1,55] <sup>c</sup>	0,97 [0,77; 1,23]	-0,04 [-0,19; 0,12]
Nicht-okulare UE	VIVID RESTORE		1,97 [0,94; 4,14] <sup>c</sup>	1,27 [0,96; 1,66]	0,15 [-0,02; 0,32]
Schwerwiegende UE	VIVID VISTA RESTORE REVEAL	1.060 (535/525)	0,77 [0,36; 1,66] <sup>b</sup>	0,81 [0,45; 1,46]	0,04 [-0,09; 0,17]
Schwerwiegende okulare UE	VIVID VISTA RESTORE	799 (402/397)	2,17 [0,09; 54,78]	2,19 [0,09; 53,62]	0,01 [-0,03; 0,05]
Schwerwiegende nicht-okulare UE	VIVID VISTA RESTORE	799 (402/397)	0,65 [0,26; 1,64] <sup>b</sup>	0,70 [0,33; 1,49]	0,06 [-0,08; 0,20]
Gesamtmortalität	VIVID VISTA RESTORE	799 (402/397)	1,62 [0,07; 35,47]	1,61 [0,08; 33,70]	-0,01 [-0,05; 0,04]
a: Ergebnisse der Modelle mit zufälligen Effekten b: Bedeuten Heterogenität ( $I^2 \geq 50\%$ , $p \leq 0,2$ ) c: Erhebliche Heterogenität ( $I^2 \geq 70\%$ , $p \leq 0,2$ )					

#### 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.

Eine direkte Vergleichsstudie zwischen den Wirkstoffen Aflibercept und Ranibizumab liegt bisher nicht vor. Der Zusatznutzen kann deshalb nur auf Basis des in Abschnitt 4.3.2.1 dargestellten adjustierten indirekten Vergleichs bestimmt werden. Im Folgenden wird die Aussagekraft der Nachweise bewertet.

Der indirekte Vergleich basiert auf insgesamt vier randomisiert kontrollierten Studien (RCT) mit einheitlichem Brückenkomparator (Lasertherapie und Scheininjektion). Die Evidenzstufe der Ergebnisse aus den einzelnen zugrundeliegenden Studien ist somit jeweils mit Ib (§ 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA) zu bewerten. Die Studienqualität ist insgesamt als hoch einzustufen. Bei den Studien VIVID, VISTA und RESTORE ist das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene als niedrig einzustufen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2 und Anhang 4-F). Die Ergebnisse der REVEAL-Studie wurden bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelt, ist das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar (85). Das Verzerrungspotenzial von REVEAL ist daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

Zwei Studien (VISTA und VIVID) haben die Wirksamkeit von Aflibercept bei Patienten mit DMÖ im Vergleich zum Brückenkomparator untersucht. In den anderen beiden Studien (RESTORE und REVEAL) ist eine Behandlung mit Ranibizumab bei ansonsten gleicher Fragestellung erfolgt. Da Fragestellung und Studiendesign für die jeweiligen Wirkstoffe annähernd identisch und die Ergebnisse für die betrachteten Endpunkte zwischen den Studien gleichgerichtet und sehr homogen sind, konnten die Ergebnisse im Rahmen von Meta-Analysen jeweils statistisch zusammengefasst werden. Die qualitative Ergebnissicherheit ist somit als hoch einzustufen. Die Identifikation der Studien erfolgte durch zwei systematische Literaturrecherchen. Somit liegt für die beiden Fragestellungen „Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe durch eine Behandlung mit Aflibercept bzw. Ranibizumab laut Anwendungsschema nach Fachinformation im Vergleich zur Lasertherapie in Verbindung mit Scheininjektionen bei Patienten mit visusbeeinträchtigendem DMÖ“ jeweils eine Evidenz der Stufe Ia (systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib) vor.

Für Ergebnisse von indirekten Vergleichen gibt es bisher noch keine Klassifizierung in eine Evidenzstufe. Zur Bewertung der Aussagekraft von indirekten Vergleichen können jedoch verschiedene Kriterien herangezogen werden, die nachfolgend beschrieben werden.

Die vier Studien verfügen über einen einheitlichen Brückenkomparator. Die Wirksamkeitsnachweise für Aflibercept und Ranibizumab können dadurch gegen eine gemeinsame Vergleichsgruppe adjustiert werden, wodurch die Fehlerwahrscheinlichkeit gegenüber naiven, unadjustierten Vergleichen stark reduziert wird (vgl. z. B. (51, 53, 54)). Des Weiteren können übergeordnet drei Kriterien zur Bewertung von indirekten Vergleichen herangezogen werden (vgl. hierzu (89)): die Homogenität, die Gleichartigkeit und die Konsistenz:

- **Homogenität:** Liegen mindestens zwei Studien für den Vergleich einer Therapie mit einem Brückenkomparator vor, können diese meta-analytisch zusammengefasst werden. Eine Voraussetzung hierfür ist, dass die Ergebnisse zwischen den Studien homogen sind.
- **Gleichartigkeit:** Die Bewertung der Gleichartigkeit von Studien sollte aus einer methodischen und einer klinischen Perspektive erfolgen. Unter der klinischen

Gleichartigkeit wird u. a. die Übereinstimmung des Patientenkollektivs, der Interventionen, der Settings, der Länge des Beobachtungszeitraums und der gemessenen Endpunkte geprüft. Bei der methodischen Gleichartigkeit werden alle methodischen Aspekte zwischen den Studien verglichen, die ein Potenzial für eine systematische Verzerrung (bias) beinhalten (z. B. Randomisierung, Verblindung, statistische Auswertung, etc.).

- **Konsistenz:** Liegen sowohl direkte als auch indirekte Vergleiche vor, kann die Konsistenz der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zwischen beiden Vergleichsmöglichkeiten überprüft werden.

Der im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführte indirekte Vergleich basiert auf insgesamt sehr homogenen Ergebnissen, sowohl für die Studien mit Aflibercept als Verumarm als auch für die Studien, in denen eine Behandlung mit Ranibizumab erfolgt ist. Die Ergebnisse der Einzelstudien konnten deshalb meta-analytisch zusammengefasst werden. Hinsichtlich der Gleichartigkeit sind sowohl unter klinischen als auch unter methodischen Gesichtspunkten keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Studien erkennbar. Eine detaillierte Bewertung der relevanten Punkte ist in Abschnitt 4.5.1 hinterlegt. Die Gleichartigkeit der Studien wird deshalb als hoch eingestuft. Die Konsistenzannahme kann aufgrund fehlender direkter Vergleichsstudien nicht überprüft werden.

Die qualitative Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs ist somit zusammenfassend als hoch einzustufen.

Für die betrachteten Endpunkte wird die Validität wie folgt bewertet:

- **Mortalität:** Grundsätzlich gilt Mortalität als ein valider Endpunkt. Da es sich bei der DMÖ jedoch um keine tödliche Krankheit handelt und in den Studien deshalb nur wenige Todesfälle aufgetreten sind, wurde die Mortalität in allen eingeschlossenen Studien nur als unerwünschtes Ereignis erfasst. Somit ist die Validität des Endpunkts als niedrig einzustufen.
- **Morbidität:** Für den indirekten Vergleich liegen verschiedene Auswertungen hinsichtlich der Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) nach ETDRS-Kriterien vor. Die Messung der BCVA erfolgte jeweils durch einen standardisierten Sehtest, der eine objektive und zuverlässige Messung der Sehschärfe erlaubt. Die Änderung der BCVA ist unmittelbar patientenrelevant. Die Validität der Morbiditätseindpunkte ist als hoch einzustufen.
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogen NEI VFQ-25 und dem generischen Instrument EQ-VAS gemessen. Die Ergebnisse des NEI VFQ-25 werden durch die Sehfähigkeit beider Augen, vor allem aber durch die Sehfähigkeit des bessersehenden Auges, beeinflusst. In den Studien wurde in der Regel jedoch nur ein Auge behandelt: In den Studien VISTA und VIVID wurde jeweils ausschließlich das schlechtersehende Auge behandelt, in der RESTORE-Studie unter anderem auch das bessersehende Auge. In der REVEAL-Studie wurde das Instrument nicht eingesetzt. Die

Ergebnisse des NEI VFQ-25 sind nicht valide, da sie sich – anders als bei der BCVA – nicht ausschließlich auf das Studienauge, sondern auf beide Augen beziehen. Zudem liegt eine Verzerrung zwischen den Ergebnissen der Studien VISTA und VIVID und der RESTORE-Studie aufgrund geringfügiger Abweichungen hinsichtlich des Studienauges vor. Die Ergebnisse des EQ-VAS sind alleine betrachtet ebenfalls nicht aussagekräftig, da das Instrument lediglich aus einer Frage besteht und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht umfassend abbilden kann. Ergebnisse des EQ-5D konnten im Rahmen des indirekten Vergleichs nicht ausgewertet werden, da sie in den Studien RESTORE und REVEAL nicht berichtet wurden. Die Validität des Endpunkts gesundheitliche Lebensqualität ist als niedrig einzustufen.

- **Unerwünschte Ereignisse und Verträglichkeit:** Unerwünschte Ereignisse sind patientenrelevant. Es konnten verschiedene Kategorien verglichen werden. Zwischen den einzelnen Studien gibt es jedoch bei einigen Kategorien unterschiedliche Schwellenwerte, ab welcher die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse berichtet wurden. So wurden z. B. für die Kategorie „Okulare UE“ in der VIVID-Studie nur UE berichtet, die bei mindestens 1% in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind. In der VISTA-Studie lag dieser Schwellenwert bei 2%, in der RESTORE-Studie bei 3%. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass diese geringfügigen Abweichungen zu bedeutenden Verzerrungen bei den Ergebnissen des indirekten Vergleichs führen. Zwischen den Studien VISTA und VIVID lagen nicht für jede Kategorie gleichgerichtete und homogene Effekte vor. Die qualitative Ergebnissicherheit ist deshalb teilweise eingeschränkt. Die Validität des Endpunkts Nebenwirkungen/ unerwünschte Ereignisse wird zusammenfassend als mäßig eingestuft.

Insgesamt kann die Aussagekraft der Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die morbiditätsbezogenen Endpunkte als hoch eingestuft werden. Die Mortalität steht in keinem direkten kausalen Zusammenhang mit dem Indikationsgebiet, weshalb die Aussagekraft der Ergebnisse gering ist. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen, wie oben beschrieben, ebenfalls keine aussagekräftigen Daten vor. Die Aussagekraft der Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse wird als mäßig eingestuft.

#### **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.*

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten zeigte sich insgesamt ein patientenrelevanter Zusatznutzen durch die Behandlung mit Aflibercept im Vergleich zu Ranibizumab in der Indikation DMÖ. Dieser Zusatznutzen ergibt sich aus einem höheren Nutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab im Rahmen der Endpunkte aus der Kategorie „Morbidity“. Die Endpunkte aus den Kategorien „Mortality“, „Quality of Life“ sowie „Unwanted Events“ zeigen keinen Unterschied zwischen den betrachteten Arzneimitteln. Ein höherer Schaden von Aflibercept gegenüber Ranibizumab kann ausgeschlossen werden. Aus methodischen Gründen kann die Höhe des Zusatznutzens allerdings nicht quantifiziert werden, was in den folgenden Abschnitten erläutert wird.



## **Ausmaß des Zusatznutzens**

Die Ableitung des Zusatznutzes gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie basiert vollständig auf dem durchgeführten und vorgestellten indirekten Vergleich, da direkte Vergleichsstudien bislang fehlen. Gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (§5 Abs. 5 AM-NutzenV) können in solchen Fällen indirekte Vergleiche zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Gemäß der Operationalisierung des IQWiG zur Herleitung des Zusatznutzens sind indirekte Vergleiche gegenüber direkten Vergleichen jedoch stark benachteiligt. Nach den Methoden des IQWiG wird die statistische Unsicherheit eines Effektschätzers bei der Herleitung des Ausmaßes für einen Zusatznutzen mitberücksichtigt. Somit sind für das Ausmaß des Zusatznutzens nicht der Effektschätzer selbst, sondern die (oberen) Grenzen der jeweiligen Konfidenzintervalle entscheidend (12). Ergebnisse von indirekten Vergleichen sind durch die Verkettung von Studien und damit durch die Addition der entsprechenden Varianzen mit einer größeren statistischen Unsicherheit behaftet (vgl. (53, 88)). Dadurch ist es deutlich schwieriger überhaupt einen statistisch signifikanten Effekt nachzuweisen. Aber auch in Fällen, in denen es gelingt statistisch signifikante Effekte nachzuweisen, wären Wirkstoffe oder Verfahren, deren Zusatznutzen auf Basis von indirekten Vergleichen abgeleitet werden würde, nach der Operationalisierung des IQWiG gegenüber direkten Verfahren stark benachteiligt. Gäbe es einen direkten und einen indirekten Vergleich von zwei Wirkstoffen oder Verfahren, die beide den exakt gleichen Punktschätzer für einen Endpunkt nachweisen, würde das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des direkten Vergleichs höher ausfallen, da das Konfidenzintervall des Effektschätzers enger wäre als das Konfidenzintervall des Effektschätzers beim indirekten Vergleich.

Aus diesem Grund basiert die folgende Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die relativen Effektschätzer (z. B. relative Risiken) nicht alleine auf den vom IQWiG festgelegten inferenzstatistischen Schwellenwerten für die Konfidenzintervallgrenzen, sondern auch auf den nachgewiesenen Punktschätzern der jeweiligen Endpunkte. Die beiden primären Endpunkte der Studien sind kontinuierliche Variablen. Die Operationalisierung des IQWiG zielt jedoch ausschließlich auf relative Effektmaße (z. B. relative Risiken) ab. Deshalb ist der Zusatznutzen von Aflibercept anhand dieser beiden Endpunkte nicht quantifizierbar.

### ***Endpunkte mit Nachweis eines Zusatznutzens***

Wie in Abschnitt 4.3.2.4 dargestellt, zeigte sich im indirekten Vergleich sowohl für den primären Endpunkt der Studien VISTA und VIVID („Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“), als auch für den primären Endpunkt der Studien RESTORE und REVEAL („Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“) ein statistisch signifikanter Vorteil ( $p < 0,05$ ) zugunsten von Aflibercept. Im Mittel hatten die Patienten mit visusbeeinträchtigendem DMÖ unter der Behandlung mit Aflibercept über einen Zeitraum von 12 Monaten 4,81 [2,52; 7,11] ETDRS-Buchstaben mehr gewonnen als unter Behandlung mit Ranibizumab. Diese Änderung entsprach ungefähr einer Zeile beim standardisierten ETDRS-Sehtest, was für den Patienten einen spürbaren und damit klinisch relevanten Effekt bedeutet. Die klinische Relevanz des Effekts wurde durch das Effektstärkenmaß Hedges'  $g$  bekräftigt. Der Punktschätzer und das

95%-Konfidenzintervall lagen mit 0,57 [0,40; 0,74] deutlich über der Irrelevanzschwelle von 0,2. Die mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert betrug 2,95 [1,16; 4,73] ETDRS-Buchstaben und belegte damit ebenfalls einen patientenrelevanten Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab. Auch hier wurde die klinische Relevanz durch das Effektstärkenmaß Hedges'  $g$  bestätigt. Der statistisch signifikante Vorteil in beiden Endpunkten blieb auch im Rahmen der durchgeführten Sensitivitätsanalyse, bei der nur die Studien VIVID, VISTA und RESTORE betrachtet wurden, bestehen. Bei den genannten primären Endpunkten handelte es sich um kontinuierliche Variablen. Gemäß der Klassifikation des IQWiG kann das Ausmaß des Zusatznutzens für kontinuierliche Effekte nicht quantifiziert werden (vgl. (12)).

In den vordefinierten Responder-Analysen für die bestkorrigierten Sehschärfe (Anteil an Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe um jeweils  $\geq 15$  bzw.  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen) zeigten sich durchweg und konsistent Vorteile zugunsten von Aflibercept. Die Effekte zeigten sich überwiegend numerisch, zum Teil aber auch statistisch signifikant – und variierten in Abhängigkeit davon, ob sie in Form von Odds Ratios (OR), Relativen Risiken (RR) oder Absoluter Risikoreduktion (ARR) berechnet werden. Sie untermauern den patientenrelevanten Zusatznutzen zugunsten von Aflibercept, der durch die statistisch signifikanten Vorteile bei den primären Endpunkten nachgewiesen werden konnte.

Für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ lag ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten von Aflibercept vor – sowohl für die Betrachtung des OR (1,74 [0,83; 3,65]) als auch für das RR (1,49 [0,78; 2,84]). Gemessen am Punktschätzer des RR ist die Wahrscheinlichkeit für den Patienten eine Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen zu erlangen um 49% - und damit um die Hälfte - höher unter der Behandlung mit Aflibercept im Vergleich zur Behandlung mit Ranibizumab. Betrachtet man die ARR (-0,11 [-0,20; -0,03]) so zeigte sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Aflibercept. Demnach würden z. B. bei 100 Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems durchschnittlich 11 Patienten mehr eine klinisch relevante Verbesserung der Sehkraft von mindestens 15 ETDRS Buchstaben erreichen, wenn sie mit Aflibercept statt mit Ranibizumab behandelt werden würden. Aufgrund der hohen Varianz – bedingt u.a. durch die seltenen Ereignisse im Lasertherapiearm – und der vergleichsweise geringen Präzision von indirekten Vergleichen, lässt sich nicht in allen Effektmaßen ein statistisch signifikanter Vorteil ableiten. Der Zusatznutzen kann daher nicht quantifiziert werden.

Für die beiden Endpunkte bzgl. einer „Verschlechterung der Sehschärfe“ sind die gezeigten Effekte besonders deutlich, was auf eine erhebliche Reduzierung des Risikos des Sehschärfeverlusts durch Behandlung mit Aflibercept hinweist. Beim Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ beträgt das OR 0,23 [0,03; 1,86] und das RR 0,24 [0,03; 1,90]. Die ARR liegt bei 0,05 [-0,01; 0,11]. Beim Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ beträgt das OR 0,28 [0,08; 0,99] und das RR 0,31 [0,09; 1,04] – und ist damit für das OR statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) sowie

für das RR zumindest schwach signifikant ( $p=0,0585$ ). Die ARR liegt bei 0,09 [0,02; 0,16] und zeigte damit ebenfalls einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Aflibercept. Das heißt, dass von 100 Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems durchschnittlich 9 Patienten weniger eine klinisch relevante Verschlechterung der Sehkraft von mindestens 10 ETDRS Buchstaben erleiden, wenn sie mit Aflibercept statt mit Ranibizumab behandelt werden würden. Auch wenn die Punktschätzer daher nicht durchweg statistisch signifikant sind, so weisen die RR doch auf eine erhebliche Reduzierung des Risikos von 76% bzw. 69% hin, einen deutlichen Verlust der Sehfähigkeit von  $\geq 15$  bzw.  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben zu erleiden. Es wird daher für beide Endpunkte ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet, der sich aber sogar in der Kategorie „beträchtlich“ oder „erheblich“ befinden kann.

### ***Endpunkte ohne Nachweis eines Zusatznutzens***

Beim Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ zeigte sich beim OR zwar ein numerischer Vorteil, während beim RR kein Unterschied erkennbar ist. Die ARR liegt bei -0,12 [-0,26; 0,01] und weist damit ebenfalls keinen statistisch signifikanten Effekt auf. Ein Zusatznutzen kann für diesen Endpunkt deshalb nicht abgeleitet werden.

Für die Endpunkte „Mortalität“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Wie in Abschnitt 4.4.1 beschrieben, ist die Validität der Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens ohnehin eingeschränkt. Es kann hier kein Zusatznutzen oder -schaden abgeleitet werden.

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können in keiner untersuchten Kategorie statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Therapien beobachtet werden. Auch hier zeigen sich in der Regel numerische Vorteile zugunsten von Aflibercept. Somit ist nicht von einem nutzenmindernden Schaden bei der Behandlung mit Aflibercept auszugehen. Insgesamt zeigte sich somit kein Beleg für einen Zusatznutzen oder -schaden in Bezug auf unerwünschte Ereignisse.

### **Aussagesicherheit des Zusatznutzens**

Die Aussagesicherheit von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen lässt sich gemäß der Klassifikation des IQWiG (vgl. (12)) nicht eindeutig festlegen. Wie in Abschnitt 4.4.1 beschrieben, basiert der adjustierte indirekte Vergleich auf vier qualitativ hochwertigen randomisiert kontrollierten Studien (Evidenzstufe Ib). Das Vorliegen von insgesamt vier Studien der Evidenzstufe Ib als Basis zur Ableitung eines Zusatznutzens spricht insgesamt für eine sehr hohe Aussagesicherheit. Laut IQWiG-Methodenpapier sind mindestens zwei deutlich gleichgerichtete mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit bzw. statistischer Signifikanz im Rahmen einer Meta-Analyse nötig, um einen „Beleg“ abzuleiten (12). Es liegen jeweils für Aflibercept als auch für Ranibizumab solche Belege in Form zweier RCT bzw. ihrer Meta-Analysen vor. Die Studien weisen jeweils sehr homogene Effekte in fast allen Endpunkten auf und sind sowohl klinisch als auch methodisch als gleichartig zu

bewerten. Da direkte Vergleichsstudien fehlen, kann die Konsistenzannahme nicht überprüft werden. Die Möglichkeit zur Überprüfung der Konsistenzannahme ist im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung jedoch ohnehin sehr unwahrscheinlich, da hierfür sowohl direkte als auch indirekte Vergleiche vorliegen müssen. Aufgrund der Homogenität und Gleichartigkeit zwischen den Studien ist die qualitative Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs als hoch einzustufen. Da die Ergebnissicherheit von indirekten Vergleichen grundsätzlich niedriger eingestuft wird, als die Ergebnissicherheit von direkten Vergleichen (12, 90)), wird die Aussagesicherheit für alle ausgewerteten Endpunkte des indirekten Vergleichs mit „Hinweis“ bewertet.

Tabelle 4-218 fasst Ausmaß und Aussagesicherheit für jeden Endpunkt zusammen.

Tabelle 4-218: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagesicherheit

<b>Endpunkt</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Aussagesicherheit</b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	
<b>Morbidität (primäre Endpunkte)</b>		
Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert	Nicht quantifizierbar	Hinweis
Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert	Nicht quantifizierbar	Hinweis
<b>Morbidität (sekundäre Endpunkte)</b>		
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	Nicht quantifizierbar	Hinweis
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	
Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 15$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	Nicht quantifizierbar	Hinweis

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussagesicherheit
Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen	Nicht quantifizierbar, mindestens gering	Hinweis
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)</b>		
NEI VFQ-25	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	
EQ-VAS	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	
<b>Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit</b>		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	
Okulare UE	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	
Nicht-okulare UE	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	
Schwerwiegende okulare UE im Studienauge	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	
Schwerwiegende nicht-okulare UE	Kein Beleg für einen Zusatznutzen/-schaden	

In der Zusammenschau aller Endpunkte zeigt sich insgesamt ein Hinweis für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** bei der Behandlung mit Aflibercept im Vergleich zur Behandlung mit Ranibizumab bei Patienten mit visusbeeinträchtigendem DMÖ.

#### 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 4-219: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems	Nicht quantifizierbar

#### **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.*

Mit den in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Literaturrecherchen wurden keine direkten Vergleichsstudien zwischen den Wirkstoffen Aflibercept und Ranibizumab im hier relevanten Anwendungsgebiet identifiziert. Es konnten jedoch für beide zu vergleichenden Wirkstoffe jeweils zwei randomisiert kontrollierte Studien identifiziert werden, die einen gemeinsamen Brückenkomparator (Lasertherapie und Scheininjektionen) aufweisen und allen vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche entsprechen. Basierend auf den genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurden zahlreiche Ranibizumab Studien ausgeschlossen (siehe Tabelle 4-262), darunter auch Studien, die in einer kürzlich veröffentlichten Publikation von *Regnier et al.* 2014 für ein systematisches Review und eine Netzwerk Meta-Analyse zur Wirksamkeit der Anti-VEGF Therapie und Laserkoagulation bei der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung von DMÖ Patienten herangezogen wurden (91). Die folgenden Studien konnten für den in diesem Dossier dargestellten indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden: Die RESPOND-Studie war eine *open label*-Studie, deren Ergebnisse bislang nicht veröffentlicht wurden und nur dem Sponsor vorliegen. Die DRCR.net protocol I-Studie war für Ranibizumab nicht labelkonform, da initial für alle Patienten mindestens 4 Injektionen vorgesehen waren. Die Wiederbehandlung basierte zudem auf funktionellen und morphologischen Kriterien, nicht alleinig auf der Sehschärfe. Die READ-2 Studie war eine *open label* Phase II-Studie, bei der die Injektionen nicht labelkonform erfolgten, sondern zu Baseline, in Monat 1, 3, und 5 (nach Anwendungsschema hätten Injektionen zu Baseline, Monat 1, Monat 3 und dann PRN durchgeführt werden müssen). Der primäre Endpunkt war nach bereits 6 Monaten erreicht. Die RESOLVE-Studie war eine Phase II-Studie mit Placeboinjektionen als Kontrollarm. Es lag also kein vergleichbarer Brückenkomparator vor. Die Studie war zudem ebenfalls nicht labelkonform, da nach der 1. Injektion die Dosis auf 0,6 bzw. 1,0mg Ranibizumab verdoppelt werden konnte, was bei >68% der Patienten der Fall war. Ausserdem wurde auch hier nach den ersten 3 Injektionen die Wiederbehandlung in Abhängigkeit von Funktion und Morphologie initiiert.

Zudem wurden die Gruppen nicht einzeln ausgewertet und nach Patienten mit bzw. ohne Dosisverdoppelung stratifiziert, sondern alle Patienten, die Ranbizumab erhielten, wurden als eine Gruppe ausgewertet. Im Falle von Aflibercept konnte die DaVINCI-Studie nicht berücksichtigt werden, da der 2Q8-Arm mit initial nur 3 monatlichen Injektionen nicht dem Aflibercept-Label entsprach. Ausserdem war auch in dieser Studie der primäre Endpunkt bereits nach 6 Monaten erreicht.

Demnach konnten für einen validen indirekten Vergleich zwischen beiden Wirkstoffen ausschließlich die Studien VISTA und VIVID sowie RESTORE und REVEAL herangezogen werden. Aufgrund fehlender Vergleichsstudien stellen die Ergebnisse dieses indirekten Vergleichs die derzeit bestverfügbare Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber Ranibizumab dar.

Im Folgenden wird dargestellt, aus welchen Gründen sich die vorgelegten Studien für den indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch den indirekten Vergleich eignen. Im Anschluss daran werden die Limitationen des vorgelegten indirekten Vergleichs beschrieben und das jeweilige Verzerrungspotenzial bewertet.

Für den indirekten Vergleich liegen vier Einzelstudien der höchsten Evidenzstufe (Ib) vor, die insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene aufweisen. Zwei Studien (VISTA- und VIVID-Studie) haben die Wirksamkeit von Aflibercept bei Patienten mit DMÖ im Vergleich zum Brückenkomparator untersucht. In den anderen beiden Studien (RESTORE- und REVEAL-Studie) ist eine Behandlung mit Ranibizumab bei ansonsten gleicher Fragestellung erfolgt. Da Fragestellung und Studiendesign für die jeweiligen Wirkstoffe annähernd identisch und die Ergebnisse für die betrachteten Endpunkte zwischen den Studien gleichgerichtet und sehr homogen sind, konnten die Ergebnisse im Rahmen von Meta-Analysen jeweils statistisch zusammengefasst werden. Die qualitative Ergebnissicherheit ist somit als hoch einzustufen. Die Identifikation der Studien erfolgte durch zwei systematische Reviews. Somit liegt für die beiden Fragestellungen „Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe durch eine Behandlung mit Aflibercept bzw. Ranibizumab laut Anwendungsschema nach Fachinformation im Vergleich zur Lasertherapie in Verbindung mit Scheininjektionen bei Patienten mit visusbeeinträchtigendem DMÖ“ jeweils eine Evidenz der Stufe Ia (Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib) vor.

Den Brückenkomparator bildet in allen vier eingeschlossenen Studien einheitlich die Lasertherapie in Verbindung mit Scheininjektionen. In den jeweiligen Verumarmen liegen keine verzerrenden Begleitbehandlungen vor. Die Studien wurden in einem Zeitraum weniger Jahre durchgeführt (frühester Studienbeginn: Mai 2008), so dass keine Verzerrung durch einen eventuellen medizinisch (technischen) Fortschritt angenommen werden kann. Der primäre Endpunkt wurde in allen vier Studien nach 52 Wochen erreicht. Die Studiendauer ist somit vergleichbar.

Alle vier eingeschlossenen Studien enthalten einen Verumarm, der exakt dem Therapieregime der jeweiligen Fachinformationen entspricht. Somit beziehen sich die für den indirekten Vergleich herangezogenen Studienergebnisse direkt auf das in Deutschland zugelassene

Therapieregime. Da auch die Zielpopulation im hier relevanten Anwendungsgebiet (vgl. Modul 3) vollständig durch die Studienpopulation abgebildet wird und die ethnische Herkunft der Patienten in den vorgelegten Studien keinen nachweisbaren Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatte, ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als hoch einzustufen.

Bei den untersuchten Patientenkollektiven liegen keine bedeutenden Abweichungen zwischen den einzelnen Studien vor, da die Ein-/Ausschlusskriterien nahezu identisch waren. Ergebnisverzerrungen durch Unterschiede in der Patientenpopulation sind damit sehr unwahrscheinlich.

In den jeweiligen Studien sind Daten für mehrere vergleichbare patientenrelevante Endpunkte berichtet, die mithilfe des indirekten Vergleichs ausgewertet werden können. Für beide Wirkstoffe liegen zu allen ausgewerteten patientenrelevanten Endpunkten - mit Ausnahme einiger Auswertungen der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse - gleichgerichtete und in fast allen Fällen sehr homogene Effekte zwischen den Studien vor, was ein guter Indikator für die qualitative Ergebnissicherheit ist.

Zwischen den Studien sind keine bedeutenden Unterschiede im Studiendesign oder in den statistischen Auswertungsmethoden erkennbar.

Zusammenfassend ist die Gleichartigkeit der Studien sowohl aus methodischer, als auch aus klinischer Sicht als hoch einzustufen.

Bei der Ergebnisbewertung des indirekten Vergleichs gilt es einige Limitationen zu berücksichtigen, die nachfolgend erläutert und bewertet werden:

In den beiden Studien des zu bewertenden Wirkstoffs Aflibercept waren die Einschlusskriterien hinsichtlich der bestkorrigierte Sehschärfe zum Studienbeginn (Baseline BCVA) geringfügig weiter bzw. offener definiert als in den Studien des zu vergleichenden Wirkstoffs Ranibizumab. Die durchschnittliche bestkorrigierte Sehschärfe weicht zum Zeitpunkt des Studienbeginns dadurch geringfügig zwischen den jeweiligen Studien ab (vgl. hierzu z. B. Tabelle 14 des Studienreports der VIVID-Studie und Tabelle 13 des Studienreports der VISTA-Studie; (69, 70)). Eine bedeutende Verzerrung ist dadurch jedoch nicht zu erwarten. Eine nach „Baseline BCVA“ durchgeführte Subgruppenanalyse für den primären Endpunkt („Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“) zeigte für drei der vier Subgruppen keine bedeutenden Unterschiede im durchschnittlichen Behandlungsergebnis (vgl. hierzu Tabelle 14.2.1/19 des Studienreports der VIVID-Studie und Tabelle 14.02.01/21 des Studienreports der VISTA-Studie; (69, 70)). Lediglich in der Subgruppe Baseline BCVA <40 ETDRS waren höhere Veränderungen der Sehschärfe über die Zeit als in den anderen drei Subgruppen erkennbar. Der Anteil der Patienten in dieser Subgruppe war jedoch jeweils sehr niedrig (8,9% im relevanten Verumarm und 6,8% im Lasertherapiearm in der VIVID-Studie; 7,9% und 8,4% in den entsprechenden Armen der VISTA-Studie). Eine ad-hoc durchgeführte Auswertung ohne die genannte Subgruppe führte lediglich zu marginalen Änderungen der mittleren Änderung der BCVA, die



keinen Einfluss auf die Schlussfolgerungen hatten. Ein indirekter Vergleich ohne die genannte Subgruppe wurde deshalb nicht durchgeführt.

In den beiden Studien des zu bewertenden Wirkstoffs Aflibercept waren aus ethischer Sicht unter bestimmten Voraussetzungen verpflichtende Zusatzbehandlungen (rescue treatments) vorgesehen. Ab Woche 24 wurde in allen Studienarmen regelmäßig kontrolliert, ob sich die Sehfähigkeit erheblich verschlechtert hat (vgl. hierzu z. B. Kapitel 3.3.1.2 des Studienreports der VIVID-Studie; (Bayer HealthCare AG, 2013c)). Waren bestimmte Kriterien erfüllt, wurden ab dem jeweiligen Zeitpunkt – unter Aufrechterhaltung der Verblindung – für Patienten, die dem Lasertherapiearm zugeteilt wurden, zusätzlich der zu bewertende Wirkstoff verabreicht. Entsprechend konnten dem Afliberceptarm zugeteilte Patienten eine Laserbehandlung erhalten. In der primären statistischen Auswertung wurde der zuletzt gemessene Wert vor erstmaliger Durchführung der Zusatzbehandlungen (rescue treatment) bis zum Studienende weiter fortgeführt (LOCF-Methode). Tabelle 4-264 verdeutlicht, dass der Anteil an Patienten mit Erhalt einer Zusatzbehandlung vor allem im Lasertherapiearm relevant ist. Im Studienarm mit Aflibercept ist in beiden Studien sowohl der Anteil der Patienten mit Zusatzbehandlungen als auch die mittlere Anzahl der Zusatzbehandlungen pro Patient marginal, so dass die Ergebnisse dieses Studienarms hinsichtlich der Zusatzbehandlungen keiner weiteren Diskussion bedürfen.

Tabelle 4-265: Vergleich der Anzahl an Patienten mit Zusatzbehandlung unter Therapie mit Aflibercept und Laser in den Studien VISTA und VIVID

Vergleich Anzahl an Patienten mit Zusatzbehandlung		Laser	2Q8 Aflibercept
<b>VISTA</b>	Anzahl Patienten mit Zusatzbehandlung	48 (31,2%)	4 (2,6%)
	Mittlere Anzahl Zusatzbehandlungen pro Patient	4,4	1,0
<b>VIVID</b>	Anzahl Patienten mit Zusatzbehandlung	32 (24,2%)	11 (8,1%)
	Mittlere Anzahl Zusatzbehandlungen pro Patient	4,2	1,5

In einer sekundären Auswertung wurden die tatsächlich gemessenen Effektveränderungen in den jeweiligen Gruppen einschließlich der Auswirkungen der Zusatzbehandlungen berücksichtigt. Diese Daten sind nicht für den indirekten Vergleich im Sinne der Beurteilung eines Zusatznutzens gegenüber dem zu vergleichenden Wirkstoff geeignet, da mit diesen Daten einer anderen, als der hier relevanten Fragestellung nachgegangen wird. Es wird dann nämlich nicht mehr die Wirksamkeit von Aflibercept gegenüber der alleinigen Lasertherapie in Verbindung mit Scheininjektion, sondern gegenüber einer Kombinationstherapie bei ursprünglichen Therapieversagern verglichen. Der Brückenkompator ist somit nicht mehr vergleichbar zu den Studien RESTORE und REVEAL, wodurch ein adjustierter indirekter

Vergleich nicht mehr sinnvoll durchgeführt werden kann. Aus diesem Grund werden ausschließlich die Daten der primären statistischen Auswertungen (FAS, LOCF) für den indirekten Vergleich verwendet.

Der pU Bayer ist der Meinung, dass das LOCF-Verfahren für die Patienten mit Erhalt von Zusatzbehandlungen (*rescue treatments*) während der Studienlaufzeit zu keinen bedeutenden Ergebnisverzerrungen zugunsten des zu bewertenden Wirkstoffs Aflibercept führt. Dies wird wie folgt begründet:

Empirische Untersuchungen haben gezeigt, dass die durchschnittliche Sehfähigkeit der Patienten bei Lasertherapie über die Zeit relativ konstant bleibt (17). Das Therapieziel der Laserbehandlung in der Indikation Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems ist die Visusstabilisierung (17, 92). Auch in einem unadjustierten qualitativen indirekten Vergleich der Lasertherapiearme zwischen den vier, dem indirekten Vergleich zugrundeliegenden Studien sind die Ergebnisse sehr homogen und konstant. Zudem hat die große Mehrheit der Patienten in beiden Studien keine Zusatzbehandlungen erhalten. Mögliche geringfügige Ergebnisabweichungen zwischen den LOCF-Daten und den theoretisch beobachteten Werten bei ausschließlicher und konsequenter Durchführung der Lasertherapie (ohne Zusatzbehandlungen) hätten damit nur einen marginalen Effekt auf die Ergebnisse der gesamten Studienarmpopulation. Somit kann insgesamt keine bedeutende Ergebnisverzerrung durch das LOCF-Verfahren bei Therapieversagern angenommen werden. Mögliche geringfügige Abweichungen zwischen den LOCF-Daten und den theoretisch beobachteten Werten bei ausschließlicher und konsequenter Durchführung der Lasertherapie (ohne Zusatzbehandlungen) wären zudem sehr wahrscheinlich zuungunsten des zu bewertenden Wirkstoffs Aflibercept. Aufgrund des chronisch degenerativen Charakters des diabetischen Makulaödems und der lediglich visusstabilisierenden Wirkung der Lasertherapie ist es sehr unwahrscheinlich, dass anfängliche Therapieversager im Laufe der Zeit wieder deutlich an Sehschärfe hinzugewinnen. Es ist vielmehr wahrscheinlich, dass die Sehfähigkeit a) nach einem anfänglichen Abfall auf konstantem Niveau verbleibt oder b) im weiteren Zeitverlauf weiter abfällt. Im ersten Fall wären die tatsächlich beobachteten Werte für die Sehfähigkeit (zumindest annähernd) identisch mit den LOCF-Werten. Im zweiten Fall würde sich die weitere Verschlechterung der Sehfähigkeit bei den Therapieversagern negativ auf die Ergebnisse des Lasertherapiearms auswirken. Dadurch wären die Effektdifferenzen bzw. die Effektverhältnisse für die verschiedenen Endpunkte sowohl im Vergleich zur Lasertherapie, als auch im indirekten Vergleich zu Ranibizumab größer. Die Anwendung des LOCF-Verfahrens würde in diesem Fall sogar einen geringfügigen Nachteil für die Bewertung von Aflibercept bedeuten.

Insgesamt kann also gefolgert werden, dass die Anwendung des LOCF-Verfahrens bei Patienten, die während der Studie Zusatzbehandlungen (*rescue treatments*) erhalten haben, zu keinen bedeutenden Ergebnisverzerrungen zugunsten des zu bewertenden Wirkstoffs Aflibercept führt.

#### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht relevant.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung liegen für die beiden Studien VISTA und VIVID Daten von bis zu 24 Monaten Anwendungsdauer vor, jedoch keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für den Zeitraum über 24 Monate. Die Studie RESTORE wurde nach 12 Monaten als Open-Label-Studie fortgeführt. Die ursprüngliche Randomisierung ist dadurch aufgehoben. Ferner liegen für die Studie REVEAL keine Daten für den Zeitraum nach 12 Monaten vor.

Für einen indirekten Vergleich können die Studiendaten aus den oben genannten Studienzeiträumen daher nicht herangezogen werden. Es besteht kein einheitlicher Brückenkompator mehr zu den Studien VISTA und VIVID.

#### **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 2005<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). 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.

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>19</sup> 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>20</sup>) 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 2006<sup>21</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht relevant.

---

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studienbezeichnung	Quelle
--------------------	--------

<b>VISTA</b>	<p>A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema</p> <p><b>Publikation zur Studie</b></p> <p>Korobelnik et al. (2014). Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. (63)</p> <p><b>Studienbericht der Studie</b></p> <p>Bayer HealthCare AG 2013</p> <p>A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (69)</p> <p><b>Dokumentation der statistischen Methoden</b></p> <p>Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2013</p> <p><b>STATISTICAL ANALYSIS PLAN FINAL</b></p> <p><b>Title:</b> A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (41)</p> <p><b>Protokoll der Studie</b></p> <p>Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2013</p> <p>Clinical Study Protocol</p> <p>A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (75)</p> <p><b>Berichte zur IPD Meta-Analyse</b></p> <p>Bayer HealthCare AG, Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2013</p> <p><b>Global Integrated Analysis VISTA/VIVID DME</b></p> <p>Integrated Analysis of Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (DME) - 1 y data. Pool 1 - Efficacy and safety (93)</p> <p>Bayer HealthCare AG, Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2013</p> <p><b>Global Integrated Analysis VISTA/VIVID DME</b></p> <p>Integrated Analysis of Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular</p>
--------------	---

**Studienbezeichnung** **Quelle**

---

Edema (DME) - 1 y data. Pool 1 – Safety (94)

**Statistischer Analyse Plan zur IPD Meta-Analyse**

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2013

**INTEGRATED STATISTICAL ANALYSIS PLAN Final**

**Title:** Integrated Analysis of Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (DME) (95)

**Ergebnisdokument (1) der IPD Meta-Analyse**

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2013

Integrated Analysis – DME Pool 1 ISS Week 52 analysis

Table of Content for Tables/Figures/Listings (96)

**Ergebnisdokument (2) der IPD Meta-Analyse**

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2013

Integrated Analysis – DME Pool 1 Week 52 analysis

Table of Content for Tables/Figures/Listings (97)

**Global Value Dossier Eylea**

Bayer HealthCare AG 2014

Global Value Dossier Draft 2 - Aflibercept solution for injection (VEGF-Trap Eye) for the treatment of patients with diabetic macular oedema (72)

**Post-hoc-Analysen**

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2014

Nachberechnungen Protocol: DME Integrated Analysis - Pool 1 Week 52 analysis (DME\_IA\_ISE\_a95\_pdf\_15JUL2014) (98)

Bayer HealthCare AG 2014

Additional tables for selected efficacy endpoints Pool 1 DME 1y (Nachberechnung 1y HEOR additional tables alpha 5 perc 15.07.2014) (99)

Bayer HealthCare AG 2014

Additional efficacy results for VIVID-DME and VISTA-DME 1-year data (Nachberechnung BCVA 07.04.2014) (100)

Bayer HealthCare AG 2014

Additional efficacy results for VIVID-DME and VISTA-DME 1-year data (Nachberechnung HEOR EQ5 Q01 24.07.2014) (101)

---

**Studienbezeichnung**    **Quelle**


---

Bayer HealthCare AG

Additional tables for selected efficacy endpoints Pool 1 DME 1y (Nachberechnung 17.07.2014 HEOR averaged change new subgroups)(102)

Bayer HealthCare AG 2014

Pool 1 DME 1y Forest Plots (Nachberechnung 15.07.2014 HEOR forest plots alpha 5 perc) (103)

Bayer Vital GmbH (2014)

Adjustierter indirekter Vergleich für die Studien VISTA\_VIVID\_RESTORE\_REVEAL (52)

Bayer Vital GmbH (2014)

Zusätzliche Berechnungen aus den Studien VISTA\_VIVID\_RESTORE\_REVEAL (74)

Bayer Vital GmbH (2014)

Nachberechnungen zu den Subgruppenanalysen und der IPD Meta-Analysen der Endpunkte für die Studien VISTA und VIVID (27-35)

Bayer Vital GmbH (2014)

Nachberechnungen der Subgruppenanalysen Lebensqualität (QoL) für den indirekten Vergleich (87)

**VIVID**

A randomized, double masked, active controlled, phase III study of the efficacy and safety of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with diabetic macular edema)

**Publikation zur Studie**

Korobelnik et al. (2014). Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. (63)

**Studienbericht der Studie**

Bayer HealthCare AG 2013

A randomized, double masked, active controlled, phase III study of the efficacy and safety of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with diabetic macular edema (70)

**Dokumentation der statistischen Methoden**

Bayer HealthCare AG 2013

**Statistical Analysis Plan v1.0, Protocol No.: BAY 86-5321/91745**

A randomized, double masked, active controlled, phase III study of the efficacy and safety of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with diabetic macular edema

---

**Studienbezeichnung**    **Quelle**


---

Efficacy and safety of VEGF Trap-Eye in DME with central involvement (46)

**Protokoll der Studie**

Bayer HealthCare AG 2013

1.1 Final Protocol, Including any Amendments (73)

**Berichte zur IPD Meta-Analyse**

Bayer HealthCare AG, Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2013

**Global Integrated Analysis VISTA/VIVID DME**

Integrated Analysis of Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (DME) - 1 y data. Pool 1 - Efficacy and safety (93)

Bayer HealthCare AG, Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2013

**Global Integrated Analysis VISTA/VIVID DME**

Integrated Analysis of Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (DME) - 1 y data. Pool 1 – Safety (94)

**Statistischer Analyse Plan zur IPD Meta-Analyse**

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2013

**INTEGRATED STATISTICAL ANALYSIS PLAN Final**

**Title:** Integrated Analysis of Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (DME) (95)

**Ergebnisdokument (1) der IPD Meta-Analyse**

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2013

Integrated Analysis – DME Pool 1 ISS Week 52 analysis

Table of Content for Tables/Figures/Listings (96)

**Ergebnisdokument (2) der IPD Meta-Analyse**

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Integrated Analysis – DME Pool 1 Week 52 analysis

Table of Content for Tables/Figures/Listings (97)

**Global Value Dossier Eylea**

Bayer HealthCare AG 2014

Global Value Dossier Draft 2 - Aflibercept solution for injection (VEGF-Trap Eye) for the treatment of patients with diabetic macular oedema (72)



---

**Studienbezeichnung    Quelle**


---

**Post-hoc-Analysen**

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2014

Nachberechnungen Protocol: DME Integrated Analysis - Pool 1 Week 52 analysis (DME\_IA\_ISE\_a95\_pdf\_15JUL2014) (98)

Bayer HealthCare AG 2014

Additional tables for selected efficacy endpoints Pool 1 DME 1y (Nachberechnung 1y HEOR additional tables alpha 5 perc 15.07.2014) (99)

Bayer HealthCare AG 2014

Additional efficacy results for VIVID-DME and VISTA-DME 1-year data (Nachberechnung BCVA 07.04.2014) (100)

Bayer HealthCare AG 2014

Additional efficacy results for VIVID-DME and VISTA-DME 1-year data (Nachberechnung HEOR EQ5 Q01 24.07.2014) (101)

Bayer HealthCare AG

Additional tables for selected efficacy endpoints Pool 1 DME 1y (Nachberechnung 17.07.2014 HEOR averaged change new subgroups)(102)

Bayer HealthCare AG 2014

Pool 1 DME 1y Forest Plots (Nachberechnung 15.07.2014 HEOR forest plots alpha 5 perc) (103)

Bayer Vital GmbH (2014)

Adjustierter indirekter Vergleich für die Studien VISTA\_VIVID\_RESTORE\_REVEAL (52)

Bayer Vital GmbH (2014)

Zusätzliche Berechnungen aus den Studien VISTA\_VIVID\_RESTORE\_REVEAL (74)

Bayer Vital GmbH (2014)

Nachberechnungen zu den Subgruppenanalysen und der IPD Meta-Analysen der Endpunkte für die Studien VISTA und VIVID (27-35)

Bayer Vital GmbH (2014)

Nachberechnungen der Subgruppenanalysen Lebensqualität (QoL) für den indirekten Vergleich (87)

**RESTORE****Publikation zur Studie**

Mitchell P et al. 2011. The RESTORE Study *Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for*

**Studienbezeichnung** **Quelle**

---

*Diabetic Macular Edema*. Ophthalmology. 2011;118(4):615-25 (49)

**Appendices zur Publikation der Studie**

Mitchell P et al. 2011. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular. Appendices 1-4; (available at <http://aaojournal.org>) (84)

**Publikation zur Studie**

Mitchell P et al. 2013. Patient-Reported Visual Function Outcomes Improve After Ranibizumab Treatment in Patients With Vision Impairment Due to Diabetic Macular Edema - Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2013;131(10):1339-47 (83)

**Supplement zur Publikation zur Studie**

Mitchell P, Bressler N, Tolley K, et al. for the RESTORE Study Group. 2013

Supplementary Online Content - Patient-reported visual function outcomes after ranibizumab treatment. JAMA Ophthalmol. 2013. (86)

**Registereintrag ClinicalTrials.gov zur Studie****Full Text View**

Novartis Pharma GmbH 2013

A 12 Month Core Study to Assess the Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema and a 24 Month Open-label Extension Study (RESTORE) (47)

**Study Results**

Novartis Pharma GmbH 2013

A 12 Month Core Study to Assess the Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema and a 24 Month Open-label Extension Study (RESTORE) (48)

**Clinical Trial Results Database, Novartis 2013****Informationen zur Extensionstudie RESTORE**

Novartis Pharma GmbH 2013

**Title** An open-label, multi-center, 24-month extension study to evaluate the safety of ranibizumab as symptomatic treatment for visual impairment due to diabetic macular edema in patients who have completed the RESTORE trial (104)

Studienbezeichnung	Quelle
--------------------	--------

---

**Post-hoc-Analysen**

Bayer Vital GmbH (2014)

Adjustierter indirekter Vergleich für die Studien  
VISTA\_VIVID\_RESTORE\_REVEAL (52)

Bayer Vital GmbH (2014)

Zusätzliche Berechnungen aus den Studien  
VISTA\_VIVID\_RESTORE\_REVEAL (74)

Bayer Vital GmbH (2014)

Nachberechnungen der Subgruppenanalysen Lebensqualität (QoL)  
für den indirekten Vergleich (87)

**REVEAL**

Official Title: A Randomized, Double-masked, Multicenter, Laser  
Controlled Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of  
Ranibizumab (Intravitreal Injections) as Adjunctive and Monotherapy  
in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema

**Abstract zur Studie**

Ohji M., Ishibashi T. 2012

Efficacy And Safety Of Ranibizumab 0.5 Mg As Monotherapy Or  
Adjunctive To Laser Versus Laser Monotherapy In Asian Patients  
With Visual Impairment Due To Diabetic Macular Edema: 12-month  
Results Of The REVEAL Study (50)

**Publikation zur Studie**

Fong AH, Lai TY, 2013

Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular  
degeneration and diabetic macular edema (85)

**Registereintrag ClinicalTrials.gov zur Studie**

**Full Text View**

Novartis Pharma GmbH 2012

Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in  
Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema  
(REVEAL) (42)

**Registereintrag ClinicalTrials.gov zur Studie**

**Tabular View**

Novartis Pharma GmbH 2012

Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in  
Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema  
(REVEAL) (45)

**Studienbezeichnung** **Quelle****Registereintrag ClinicalTrials.gov zur Studie****Study Results**

Novartis Pharma GmbH 2012

Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema (REVEAL) (43)

**Registereintrag ClinicalTrials.gov zur Studie****History of Changes**

Novartis Pharma GmbH 2012

Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema (REVEAL) (44)

**Post-hoc-Analysen**

Bayer Vital GmbH (2014)

Adjustierter indirekter Vergleich für die Studien VISTA\_VIVID\_RESTORE\_REVEAL (52)

Bayer Vital GmbH (2014)

Zusätzliche Berechnungen aus den Studien VISTA\_VIVID\_RESTORE\_REVEAL (74)

Bayer Vital GmbH (2014)

Nachberechnungen der Subgruppenanalysen Lebensqualität (QoL) für den indirekten Vergleich (87)

#### 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]. Niederschrift (finale Fassung) und Begleitschreiben zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs.1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-110, Datum des Gesprächs: 16.01.2014. 2014.
2. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol.* 2002 Feb;31(1):150-3.
3. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept im Studienregister ClinicalTrials.gov (Screenshot 27.06.2014). 2014 27.06.2014.
4. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept im Studienregister EU Clinical Trials Register (Screenshot 27.06.2014). 2014.
5. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept im Studienregister PharmNet.Bund (Screenshot 27.06.2014). 2014 27.06.2014.
6. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept im Studienregister ICTRP WHO (Screenshot 27.06.2014). 2014 27.06.2014.
7. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab im Studienregister ICTRP WHO (Screenshot 27.06.2014). 2014.
8. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab im Studienregister ClinicalTrials.gov (Screenshot 27.06.2014). 2014.
9. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab im Studienregister PharmNet.Bund (Screenshot 27.06.2014). 2014.
10. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab im Studienregister EU Clinical Trials Register (Screenshot 27.06.2014). 2014.
11. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Pharmacol Pharmacother.* 2010 Jul;1(2):100-7.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]. Allgemeine Methoden, Version 4.12013; Version 4.1 vom 28.11.2013: Available from: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - zuletzt geändert am 18. April 2013 - veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 25.11.2013 B2 - in Kraft getreten am 26.November 2013 2013: Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO\\_2013-04-18\\_2013-11-26.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO_2013-04-18_2013-11-26.pdf).
14. Csaky KG, Richman EA, Ferris FL, 3rd. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Feb;49(2):479-89.
15. European Medicines Agency [EMA]. EU Regulatory Workshop - Ophthalmology - Summary and Report (31 August 2012)2012.

16. Moseley J, European Medicines Agency [EMA]. Visual Function Endpoints: The Regulatory Perspective. EMA Scientific Advice 27, October 2011, EMA Ophthalmology Workshop. 2011.
17. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol. 1985;103(12):1796-806.
18. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. Arch Ophthalmol. 1998 Nov;116(11):1496-504.
19. Revicki DA, Rentz AM, Harnam N, Thomas VS, Lanzetta P. Reliability and validity of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in patients with age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Feb;51(2):712-7.
20. Finger RP, Fleckenstein M, Holz FG, Scholl HP. Quality of life in age-related macular degeneration: a review of available vision-specific psychometric tools. Qual Life Res. 2008 May;17(4):559-74.
21. 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.
22. Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. Br J Cancer. 2004 Mar 22;90(6):1163-8.
23. EuroQoL Group. EQ-5D User Guide. Basic Information on How to Use EQ-5D.2009: Available from: [http://www.euroqol.org/fileadmin/user\\_upload/Documenten/PDF/User\\_Guide\\_v2\\_March\\_2009.pdf](http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/User_Guide_v2_March_2009.pdf).
24. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)2011: Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
25. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris). Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)1976: Available from: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg\\_1976/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf).
26. Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC). Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy- I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. British Medical Journal (BMJ). 1994;308:81-106.
27. Bayer Vital GmbH. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ VISTA und VIVID. 2014. p. 2.
28. Bayer Vital GmbH. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ VISTA und VIVID. 2014. p. 2.
29. Bayer Vital GmbH. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse (OR, RR, ARR) für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der

- Sehschärfe um  $\geq 15$  /  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ VISTA und VIVID. 2014. p. 4.
30. Bayer Vital GmbH. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen“ VISTA und VIVID. 2014. p. 2.
  31. Bayer Vital GmbH. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem EQ-VAS nach 52 Wochen“ VISTA und VIVID. 2014. p. 2.
  32. Bayer Vital GmbH. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“ VISTA und VIVID. 2014. p. 2.
  33. Bayer Vital GmbH. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ VISTA und VIVID 2014. p. 2.
  34. Bayer Vital GmbH. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen" VISTA und VIVID 2014. p. 2.
  35. Bayer Vital GmbH. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen und IPD Meta-Analyse (OR, RR, ARR) für Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit VISTA und VIVID. 2014. p. 10.
  36. The Nordic Cochrane Centre - The Cochrane Collaboration. RevMan 5.1 User Guide - Review Manager (RevMan) [Computer program]2011; Version 5.1: Available from: <http://www.google.de/url?url=http://tech.cochrane.org/revman/documentation/rm5userguide.pdf&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=ART3U6b3EILYOdXBgOgG&ved=0CB8QFjAC&usg=AFQjCNHmjywbzCsUUUGdzlcQgrplODF7RLg>.
  37. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. Control Clin Trials. 1986 Sep;7(3):177-88.
  38. Senn S, Weir J, Hua T, Berlin C, Branson M, Glimm E. Creating a suite of macros for meta-analysis in SAS®: A case study on collaboration. Statistics and Probability Letters. 2011;81:842-51.
  39. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. Stat Med. 2004 May 15;23(9):1351-75.
  40. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
  41. Regeneron Pharmaceuticals Inc. VISTA Statistical Analysis Plan - Final - A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema2013 July 12, 2013.
  42. Novartis Pharma GmbH. REVEAL Full Text View - Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema. 2012 [13.04.2014]; Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/>.
  43. Novartis Pharma GmbH. REVEAL Study Results - Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to

- Diabetic Macular Edema. 2012 [13.04.2014]; Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/>.
44. Novartis Pharma GmbH. REVEAL History of Changes - Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema. 2012 [13.04.2014]; Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/>.
  45. Novartis Pharma GmbH. REVEAL Tabular View - Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema. 2012 [13.04.2014]; Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/>.
  46. Bayer HealthCare AG. VIVID Documentation of Statistical Methods - A randomized, double masked, active controlled, phase III study of the efficacy and safety of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with diabetic macular edema 2013 11 OCT 2013.
  47. Novartis Pharma GmbH. RESTORE Full Text View - A 12 Month Core Study to Assess the Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema and a 24 Month Open-label Extension Study. 2013 [updated 3/2013; 25.02.2014]; Available from: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov/).
  48. Novartis Pharma GmbH. RESTORE Study Results - A 12 Month Core Study to Assess the Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema and a 24 Month Open-label Extension Study. 2013 [updated 3/2013; 25.06.2014]; Available from: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov/).
  49. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615-25.
  50. Ohji M, Ishibashi T. Efficacy And Safety Of Ranibizumab 0.5 Mg As Monotherapy Or Adjunctive To Laser Versus Laser Monotherapy In Asian Patients With Visual Impairment Due To Diabetic Macular Edema: 12-month Results Of The REVEAL Study. May 09, 2012 2012.
  51. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997 Jun;50(6):683-91.
  52. Bayer Vital GmbH. Nachberechnungen: Adjustierter indirekter Vergleich für die Studien VISTA\_VIVID\_RESTORE\_REVEAL. 2014. p. 82.
  53. Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland [serial on the Internet]. 2009; 88: Available from: [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de) - HTA, [www.egms.de](http://www.egms.de).
  54. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003 Mar 1;326(7387):472.
  55. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. 2008. p. 243-96.



56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]. Evidenzbasierte Medizin (EbM): Warum arbeitet das IQWiG danach? 2009 [21.05.2014]; Available from: [https://www.iqwig.de/de/methoden/grundsätze/evidenzbasierte\\_medizin.3014.html](https://www.iqwig.de/de/methoden/grundsätze/evidenzbasierte_medizin.3014.html).
57. Durlak JA. How to select, calculate, and interpret effect sizes. J Pediatr Psychol. 2009 Oct;34(9):917-28.
58. Bayer. VIVID EAST Full Text View - Efficacy and Safety of VEGF Trap Eye in Diabetic Macular Edema (DME) With Central Involvement (Screenshot 07.07.2014). 2013 [updated June 26, 2014/07.2014]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01783886?term=NCT01783886&rank=1>.
59. Bayer. VIVID-Japan Full Text View - Japanese Safety Study of VEGF Trap-Eye in DME (Diabetic Macular Edema) (Screenshot 07.07.2014). 2012 [updated September 9, 2013]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01512966?term=NCT01512966&rank=1>.
60. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept in der Cochrane Library (Screenshot 24.06.2014). 2014.
61. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept in der MEDLINE Library (Screenshot 24.06.2014). 2014.
62. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept in der EMBASE Library (Screenshot 24.06.2014). 2014.
63. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology. 2014 Jul 7:1-8.
64. Regeneron Pharmaceuticals Inc. VISTA-Studie Full Text View - NCT01363440: Study of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (BAY86-5321) in Patients With Diabetic Macular Edema (Screenshot 19.08.2014). 2014 [updated 2/2014/19.08.2014]; Available from: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
65. Bayer. VIVID-Studie Full Text View - VEGF Trap-Eye in Vision Impairment Due to DME (VIVID-DME) (Screenshot 20.05.2014). 2014 [updated 5/2014]; Available from: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
66. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Aflibercept im Studienregister ClinicalTrials.gov (Screenshot 27.06.2014). 2014.
67. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Aflibercept im Studienregister PharmNet.Bund (Screenshot 27.06.2014). 2014.
68. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Aflibercept im Studienregister ICTRP WHO (Screenshot 27.06.2014). 2014.
69. Bayer HealthCare AG. VISTA Clinical Study Report - A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema. Clinical Study Report (CSR): Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2013 02 October 2013.
70. Bayer HealthCare AG. VIVID Clinical Study report - A randomized, double masked, active controlled, phase III study of the efficacy and safety of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with diabetic macular edema 2013 07 OCT 2013.
71. Bayer Pharma AG. Fachinformation: Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information: 08/2014/2014.

72. Bayer HealthCare AG. Global Value Dossier Final - Aflibercept solution for injection (VEGF-Trap Eye) for the treatment of patients with diabetic macular oedema. 2014; July 29, 2014.
73. Bayer HealthCare AG. VIVID Final Protocol - A randomized, double masked, active controlled, phase III study of the efficacy and safety of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with diabetic macular edema 2013.
74. Bayer Vital GmbH. Nachberechnungen: Zusätzliche Berechnungen (Effektmäße OR, RR, ARR) aus den Studien VISTA\_VIVID\_RESTORE\_REVEAL 2014. p. 12.
75. Regeneron Pharmaceuticals Inc. VISTA Clinical Study Protocol - A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema 2013 10/2013.
76. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab in der Cochrane Library (Screenshot 24.06.2014). 2014.
77. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab in der MEDLINE Library (Screenshot 24.06.2014). 2014.
78. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab in der EMBASE Library (Screenshot 24.06.2014). 2014.
79. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Ranibizumab im Studienregister ClinicalTrials.gov (Screenshot 27.06.2014). 2014.
80. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Ranibizumab im Studienregister EU Clinical Trials Register (Screenshot 27.06.2014). 2014.
81. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Ranibizumab im Studienregister PharmNet.Bund (Screenshot 27.06.2014). 2014.
82. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Ranibizumab im Studienregister ICTRP WHO (Screenshot 27.06.2014). 2014.
83. Mitchell P, Bressler N, Tolley K, Gallagher M, Petrillo J, Ferreira A, et al. Patient-reported visual function outcomes improve after ranibizumab treatment in patients with vision impairment due to diabetic macular edema: randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Oct;131(10):1339-47.
84. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema; Appendix 1-4. *Ophthalmology.* 2011;118(4):615-25.
85. Fong AH, Lai TY. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Clin Interv Aging.* 2013;8:467-83.
86. Mitchell P, Bressler N, Tolley K, Gallagher M, Petrillo J, Ferreira A, et al. Supplementary online content - Patient-reported visual function outcomes after ranibizumab treatment. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Oct;131(10):1339-47.
87. Bayer Vital GmbH. Nachberechnungen der Subgruppenanalysen Lebensqualität (QoL) für den indirekten Vergleich. 2014. p. 128.
88. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess.* 2005 Jul;9(26):1-134, iii-iv.

89. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*. 2009;338:b1147.
90. National Institute for Health and Care Excellence [NICE]. Guide to the methods of technology appraisal 2013. 2013 04.04.2013.
91. Regnier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V. Efficacy of Anti-VEGF and Laser Photocoagulation in the Treatment of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e102309.
92. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft [DOG], Retinologische Gesellschaft [RG], Berufsverband der Augenärzte Deutschlands [BVA]. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der diabetischen Makulopathie 2013; Stand: April 2013.
93. Bayer HealthCare AG, Regeneron Pharmaceuticals Inc. VISTA/VIVID DME Global Integrated Analysis - Integrated Analysis of Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (DME) - 1 y data. Pool 1 - Efficacy and safety 2013 14 Oct 2013.
94. Bayer HealthCare AG, Regeneron Pharmaceuticals Inc. VISTA/VIVID DME Global Integrated Analysis - Integrated Analysis of Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (DME) - 1 y data. Pool 1 - Safety 2013 03 Oct 2013.
95. Regeneron Pharmaceuticals Inc. VISTA/VIVID - INTEGRATED STATISTICAL ANALYSIS PLAN - Final. Integrated Analysis of Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (DME) 2013;10/2013.
96. Regeneron Pharmaceuticals Inc. VISTA/VIVID Integrated Analysis - DME Pool 1 ISS Week 52 analysis 2013.
97. Regeneron Pharmaceuticals Inc. VISTA/VIVID Integrated Analysis - DME Pool 1 Week 52 analysis 2013.
98. Regeneron Pharmaceuticals Inc. Nachberechnungen Protocol: DME Integrated Analysis - Pool 1 Week 52 analysis (DME\_IA\_ISE\_a95\_pdf\_15JUL2014). 2014.
99. Bayer HealthCare AG. Additional tables for selected efficacy endpoints Pool 1 DME 1y (Nachberechnung 1y HEOR additional tables alpha 5 perc 15.07.2014). 2014. p. 115.
100. Bayer HealthCare AG. Additional efficacy results for VIVID-DME and VISTA-DME 1-year data (Nachberechnung BCVA 07.04.2014). 2014. p. 11.
101. Bayer HealthCare AG. Additional efficacy results for VIVID-DME and VISTA-DME 1-year data (Nachberechnung HEOR EQ5 Q01 24.07.2014). 2014. p. 11.
102. Bayer HealthCare AG. Additional tables for selected efficacy endpoints Pool 1 DME 1y (Nachberechnung 17.07.2014 HEOR averaged change new subgroups). 2014. p. 21.
103. Bayer HealthCare AG. Pool 1 DME 1y Forest Plots (Nachberechnung 15.07.2014 HEOR forest plots alpha 5 perc). 2014. p. 58.
104. Novartis Pharma GmbH. RESTORE Clinical Trial Results Database - An open-label, multi-center, 24-month extension study to evaluate the safety of ranibizumab as

symptomatic treatment for visual impairment due to diabetic macular edema in patients who have completed the RESTORE trial 2013 1/2013.

105. Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, et al. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2004-12.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>22</sup> 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**Suche nach Aflibercept:

Tabelle 4-220: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in MEDLINE®

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	http://www.pubmed.gov	
Datum der Suche	24.06.2014	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem <b>validierten Filter</b> von <b>Robinson &amp; Dickersin 2002 (2)</b> .	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	((evaluation studies[mh]) OR (evaluation studies[mh]) OR (follow-up studies[mh]) OR (prospective studies[mh]) OR (crossover studies[mh]) OR (control*[tw]) OR (prospectiv*[tw]) OR (volunteer*[tw])) AND (Humans[Mesh])) OR (((((((singl*[tw]) OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw])) AND ((mask*[tw] OR blind*[tw])))) OR ("latin square"[tw]) OR (placebos[mh]) OR (placebo*[tw]) OR (random*[tw]) OR (research design[mh:noexp]) OR (comparative study[mh]) OR (comparative study[pt]) OR (evaluation studies[pt])) AND (Humans[Mesh])) OR (((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized controlled trials[mh]) OR (random allocation[mh]) OR (double-blind method[mh]) OR (single-blind method[mh]) OR (clinical trial[pt]) OR (clinical trials[mh]) OR ("clinical trial"[tw])) AND (Humans[Mesh]))	4.337.777
#2	((macular edema[mh]) OR ("macular edema"[tw]) OR ("macular oedema"[tw]) OR ("macula edema"[tw]) OR ("macula oedema"[tw]) OR (retinopath*) OR (maculopath*)) AND (("clinically significant"[tw]) OR (diffuse[tw]) OR (focal[tw]) OR ("Diabetes Mellitus"[Mesh]) OR (diabet*[tw])) OR ("Diabetic Retinopathy"[Mesh]))	27.334
#3	((macular edema[mh] OR "macular edema"[tw] OR "macular oedema"[tw] OR "macula edema"[tw] OR "macula oedema"[tw])) AND (csme[tw] OR dme[tw])	694
#4	((((((((((aflibercept*)) OR (vegf trap*)) OR (vegftrap*)) OR (vegf-trap*)) OR (eylea*)) OR (vascular endothelial growth factor trap*)) OR (vascular endothelium growth factor trap*)) OR (vasculotropin trap)) OR (vasculotropin trap-eye*)) OR (vasculotropintrap*))	537

#5	(#2 OR #3)	27.334
#6	((#1) AND #4) AND #5 Sort by: Author	24

Tabelle 4-221: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in EMBASE®

<b>Datenbankname</b>	EMBASE®	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI, <a href="http://www.dimdi.de">http://www.dimdi.de</a>	
<b>Datum der Suche</b>	24.06.2014	
<b>Zeitsegment</b>	1974 ff.	
<b>Suchfilter</b>	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem <b>validierten Filter</b> des <b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</b> : <a href="http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random">http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random</a> , aufgerufen am 11.02.2014.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
	NR        HITS    SUCHFORMULIERUNG C= 1    10546623    ME00 S= 2        1    PMID=22907145 3        1    PMID=22517120 4        1    PMID=19381089 5        1    PMID=22537617 6        1    PMID=21546089 7        1    PMID=19174400 8        1    PMID=17628122 9        1    PMID=23673531 10       1    PMID=23084240 11       1    PMID=23298885 12       1    PMID=20845250 13       1    PMID=22517122 14       1    PMID=16876249 15       1    PMID=22520069 16       1    PMID=23062655 17       1    PMID=22212972 18       1    PMID=21999177 19       1    PMID=23419295 20       3    PMID=22645720 OR PMID=23725499 OR PMID=24144450 Bitte MORE oder ein neues Kommando eingeben: ?  NR        HITS    SUCHFORMULIERUNG 21        1    PMID=23235642 22        22    2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 23        22    check duplicates: unique in s=22 C= 24    24692277    EM74	
<b>25</b>	<b>CT D CLINICAL TRIAL</b>	<b>977.132</b>

<b>26</b>	CT D RANDOMIZATION	63.692
<b>27</b>	CT D SINGLE BLIND PROCEDURE	18.659
<b>28</b>	CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE	120.047
<b>29</b>	CT D CROSSOVER PROCEDURE	39.644
<b>30</b>	CT D PLACEBO	247.117
<b>31</b>	RANDOMI#ED CONTROLLED TRIAL?	436.901
<b>32</b>	RCT/(TI;AB)	14.519
<b>33</b>	RANDOM ALLOCATION	1.412
<b>34</b>	RANDOMLY ALLOCATED	20.824
<b>35</b>	ALLOCATED RANDOMLY	1.969
<b>36</b>	ALLOCATED # # RANDOM	857
<b>37</b>	RANDOM # # ALLOCATED	28
<b>38</b>	SINGLE BLIND?	26.492
<b>39</b>	DOUBLE BLIND?	185.833
<b>40</b>	(TREBLE OR TRIPLE) ?, BLIND?/(TI;AB)	1.401
<b>41</b>	PLACEBO?	329.366
<b>42</b>	CT D PROSPECTIVE STUDY	258.403
<b>43</b>	25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42	1.461.956
<b>44</b>	CT D CASE STUDY	26.138
<b>45</b>	CASE REPORT/(TI;AB)	260.707
<b>46</b>	CT D ABSTRACT REPORT	89.612
<b>47</b>	CT D LETTER	831.167
<b>48</b>	44 OR 45 OR 46 OR 47	1.201.848
<b>49</b>	43 NOT 48	1.420.647
<b>50</b>	EM74	24.692.277
<b>51</b>	CT D DIABETIC MACULAR EDEMA	1.960



<b>52</b>	CT D DIABETIC RETINOPATHY	26.460
<b>53</b>	51 OR 52	27.612
<b>54</b>	CT D RETINA MACULA EDEMA	10.403
<b>55</b>	MACULA# EDEMA	10.353
<b>56</b>	MACULA# OEDEMA	1.454
<b>57</b>	MACULOPATH?	5.611
<b>58</b>	RETINOPATH?	52.285
<b>59</b>	CT=RETINOPATHY	12.080
<b>60</b>	54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59	63.891
<b>61</b>	CT D DIABETES MELLITUS	582.259
<b>62</b>	DIABET?	683.124
<b>63</b>	FOCAL	156.725
<b>64</b>	DIFFUSE	141.499
<b>65</b>	CLINICALLY SIGNIFICANT	39.604
<b>66</b>	CSME/(TI;AB)	177
<b>67</b>	DME/(TI;AB)	1.837
<b>68</b>	61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66 OR 67	1.002.334
<b>69</b>	60 AND 68	38.364
<b>70</b>	53 OR 69	38.364
<b>71</b>	EM74	24.692.277
<b>72</b>	CT D AFLIBERCEPT	1.621
<b>73</b>	AFLIBERCEPT?	1.570
<b>74</b>	VEGF TRAP? OR VEGFTRAP?	397
<b>75</b>	EYLEA OR EYLEAR OR EYLEATM	128
<b>76</b>	VASCULAR ENDOTHEL? GROWTH FACTOR ?, TRAP?.	124
<b>77</b>	VASCULOTROPIN TRAP? OR VASCULOTROPINTRAP?	56
<b>78</b>	72 OR 73 OR 74 OR 75 OR 76 OR 77	1.801

<b>79</b>	49 AND 70 AND 78	111
<b>80</b>	check duplicates: unique in s=79;state=update	96*

Tabelle 4-222: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in COCHRANE

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL)	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	24.06.2014	
<b>Zeitsegment</b>	unbegrenzt	
<b>Suchfilter</b>	--	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>#1</b>	MeSH descriptor: [Macular Edema] explode all trees	458
<b>#2</b>	macular next edema*	993
<b>#3</b>	macula next edema*	92
<b>#4</b>	macular next oedema*	208
<b>#5</b>	macula next oedema*	13
<b>#6</b>	maculopath*	251
<b>#7</b>	retinopath*	2.920
<b>#8</b>	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	3.692
<b>#9</b>	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	16.305
<b>#10</b>	diabet*	36.470
<b>#11</b>	csme	58
<b>#12</b>	dme	206
<b>#13</b>	"clinically significant"	7.896
<b>#14</b>	diffuse	2.582
<b>#15</b>	focal	2.251
<b>#16</b>	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	47.445
<b>#17</b>	#8 and #16	2.432
<b>#18</b>	MeSH descriptor: [Diabetic Retinopathy] explode all trees	917

#19	#17 or #18	2.432
#20	aflibercept*	53
#21	vegf next trap*	36
#22	"vascular endothelial growth factor" next trap*	12
#23	eylea*	8
#24	"vascular endothelium growth factor" next trap*	0
#25	vasculotropin next trap*	0
#26	vasculotropintrap*	0
#27	vegftap*	0
#28	#20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27	74
#29	#19 and #28	16
	There are 7 results from 792136 records for your search on #29 - #19 and #28 in Trials for strategy: afli_dme	

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

##### Suche nach Aflibercept:

Suchstrategie siehe zuvor in Tabelle 4-220 bis Tabelle 4-222.

##### Suche nach Ranibizumab:

Tabelle 4-223: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in MEDLINE® für indirekte Vergleiche

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	<a href="http://www.pubmed.gov">http://www.pubmed.gov</a>
Datum der Suche	24.06.2014
Zeitsegment	Keine Einschränkung

Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem <b>validierten Filter</b> von <b>Robinson &amp; Dickersin 2002</b> (2).	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	((evaluation studies[mh]) OR (evaluation studies[mh]) OR (follow-up studies[mh]) OR (prospective studies[mh]) OR (crossover studies[mh]) OR (control*[tw]) OR (prospectiv*[tw]) OR (volunteer*[tw])) AND (Humans[Mesh])) OR (((((((singl*[tw]) OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw])) AND ((mask*[tw] OR blind*[tw]))) OR ("latin square"[tw] OR (placebos[mh]) OR (placebo*[tw]) OR (random*[tw]) OR (research design[mh:noexp]) OR (comparative study[mh]) OR (comparative study[mh]) OR (comparative study[pt]) OR (evaluation studies[pt])) AND (Humans[Mesh])) OR (((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized controlled trials[mh]) OR (random allocation[mh]) OR (double-blind method[mh]) OR (single-blind method[mh]) OR (clinical trial[pt]) OR (clinical trials[mh]) OR ("clinical trial"[tw])) AND (Humans[Mesh]))	4.337.777
#2	((macular edema[mh]) OR ("macular edema"[tw] OR ("macular oedema"[tw]) OR ("macula edema"[tw]) OR ("macula oedema"[tw]) OR (retinopath*) OR (maculopath*)) AND (("clinically significant"[tw] OR (diffuse[tw]) OR (focal[tw]) OR ("Diabetes Mellitus"[Mesh]) OR (diabet*[tw]))) OR ("Diabetic Retinopathy"[Mesh]))	27.334
#3	((macular edema[mh] OR "macular edema"[tw] OR "macular oedema"[tw] OR "macula edema"[tw] OR "macula oedema"[tw])) AND (csme[tw] OR dme[tw])	694
#4	(((((ranibizumab*)) OR (lucentis*)) OR (rhufab v2)) OR ("ranibizumab"[Supplementary Concept]))	1.905
#5	(#2 OR #3)	27.334
#6	((#1) AND #4) AND #5 Sort by: Author	188

Tabelle 4-224: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in EMBASE® für indirekte Vergleiche

<b>Datenbankname</b>	EMBASE®
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI, <a href="http://www.dimdi.de">http://www.dimdi.de</a>
<b>Datum der Suche</b>	24.06.2014

<b>Zeitsegment</b>	1974 ff.	
<b>Suchfilter</b>	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem <b>validierten Filter</b> des <b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</b> : <a href="http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random">http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random</a> , aufgerufen am 11.02.2014.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
	NR HITS SUCHFORMULIERUNG C= 1 10546623 ME00 S= 2 2 PMID=(23016250 OR 22428185) 3 8 PMID=(23149126 OR 23582991 OR 22136692 OR 22142159 OR 18971854 OR 21499194 OR 21060271 OR 22241014) 4 10 PMID=(22907145 OR 20954148 OR 22801859 OR 20008710 OR 21744772 OR 21586838 OR 22008284 OR 22220397 OR 20964459 OR 23807371) 5 10 PMID=(22965591 OR 23706949 OR 23131717 OR 23280048 OR 19700195 OR 17925884 OR 22251841 OR 21830747 OR 22578446 OR 21317833) 6 10 PMID=(22480743 OR 22517120 OR 17011952 OR 19381089 OR 22258164 OR 21057805 OR 19477713 OR 23518614 OR 18642204 OR 23370902) 7 10 PMID=(23544200 OR 20526290 OR 23174399 OR 22465819 OR 22999634 OR 21459214 OR 20427088 OR 17628122 OR 23656749 OR 21726427) 8 10 PMID=(21862953 OR 23766636 OR 22890029 OR 22356289 OR 22056757 OR 21395358 OR 20658139 OR 22332211 OR 21394052 OR 20693484) 9 10 PMID=(23084240 OR 22301066 OR 21768186 OR 17951902 OR 22965590 OR 23490327 OR 23490325 OR 21913440 OR 18537702 OR 20845250) 10 10 PMID=(23391744 OR 20591399 OR 23916488 OR 18035187 OR 23292928 OR 19594565 OR 22818800 OR 23022167 OR 21473086 OR 18667951) 11 10 PMID=(22718058 OR 22697404 OR 23725735 OR 22517122 OR 18041670 OR 21720153 OR 23812521 OR 21696846 OR 20980427 OR 22457045) 12 10 PMID=(23974915 OR 21459215 OR 23440840 OR 21438852 OR 22895887 OR 22573410 OR 17951900 OR 22661475 OR 22990322 OR 23795985) 13 10 PMID=(22550713 OR 22330964 OR 20855114 OR 19700194 OR 17046701 OR 20174816 OR 23661367 OR 20890246 OR 21075650 OR 21631366) 14 10 PMID=(19560206 OR 23022164 OR 19256582 OR 23178157 OR 18708258 OR 19696699 OR 23549100 OR 22495327 OR 21527416 OR 21283055) 15 10 PMID=(19911018 OR 19199898 OR 23174752 OR 19217019 OR 21358461 OR 20531142 OR 21051706 OR 20522333 OR 18607560 OR 21146229) 16 10 PMID=(23229224 OR 16935208 OR 21040311 OR 23021093 OR 20094007 OR 18404258 OR 22306121 OR 21293163 OR 22840423 OR 23269405) 17 11 PMID=(18929354 OR 20204659 OR 19996834 OR 23642372 OR 21970900 OR 21034310 OR 22212972 OR 21999177 OR 20885427 OR 19800611 OR 24915254) 18 13 PMID=(21151600 OR 23419295 OR 23449508 OR	

	<p>20935305 OR 20010453 OR 22645720 OR 23235642 OR 21044274 OR 21608333 OR 22631452 OR 23848950 OR 24696869 OR 23485818 OR 23647578 OR 23990705)</p> <p>19 20 PMID=(23453513 OR 20508944 OR 21087958 OR 17674014 OR 22073599 OR 22133986 OR 23385630 OR 23931473 OR 23725499 OR 24684064 OR 23792486 OR 23725500 OR 23248073 OR 23807186 OR 24227804 OR 23584693 OR 23436196 OR 24013651 OR 24112635 OR 24531025)</p> <p>20 184 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19</p> <p>Bitte MORE oder ein neues Kommando eingeben: ?</p> <p>NR HITS SUCHFORMULIERUNG 21 184 check duplicates: unique in s=20 C= 22 24692277 EM74</p>	
<b>23</b>	CT D CLINICAL TRIAL	977.132
<b>24</b>	CT D RANDOMIZATION	63.692
<b>25</b>	CT D SINGLE BLIND PROCEDURE	18.659
<b>26</b>	CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE	120.047
<b>27</b>	CT D CROSSOVER PROCEDURE	39.644
<b>28</b>	CT D PLACEBO	247.117
<b>29</b>	RANDOMI#ED CONTROLLED TRIAL?	436.901
<b>30</b>	RCT/(TI;AB)	14.519
<b>31</b>	RANDOM ALLOCATION	1.412
<b>32</b>	RANDOMLY ALLOCATED	20.824
<b>33</b>	ALLOCATED RANDOMLY	1.969
<b>34</b>	ALLOCATED # # RANDOM	857
<b>35</b>	RANDOM # # ALLOCATED	28
<b>36</b>	SINGLE BLIND?	26.492
<b>37</b>	DOUBLE BLIND?	185.833
<b>38</b>	(TREBLE OR TRIPLE) ?, BLIND?/(TI;AB)	1.401
<b>39</b>	PLACEBO?	329.366
<b>40</b>	CT D PROSPECTIVE STUDY	258.403

<b>41</b>	23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	1.461.956
<b>42</b>	CT D CASE STUDY	26.138
<b>43</b>	CASE REPORT/(TI;AB)	260.707
<b>44</b>	CT D ABSTRACT REPORT	89.612
<b>45</b>	CT D LETTER	831.167
<b>46</b>	42 OR 43 OR 44 OR 45	1.201.848
<b>47</b>	41 NOT 46	1.420.647
<b>48</b>	EM74	24.692.277
<b>49</b>	CT D DIABETIC MACULAR EDEMA	1.960
<b>50</b>	CT D DIABETIC RETINOPATHY	26.460
<b>51</b>	49 OR 50	27.612
<b>52</b>	CT D RETINA MACULA EDEMA	10.403
<b>53</b>	MACULA# EDEMA	10.353
<b>54</b>	MACULA# OEDEMA	1.454
<b>55</b>	MACULOPATH?	5.611
<b>56</b>	RETINOPATH?	52.285
<b>57</b>	CT=RETINOPATHY	12.080
<b>58</b>	52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57	63.891
<b>59</b>	CT D DIABETES MELLITUS	582.259
<b>60</b>	DIABET?	683.124
<b>61</b>	FOCAL	156.725
<b>62</b>	DIFFUSE	141.499
<b>63</b>	CLINICALLY SIGNIFICANT	39.604
<b>64</b>	CSME/(TI;AB)	177
<b>65</b>	DME/(TI;AB)	1.837
<b>66</b>	59 OR 60 OR 61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65	1.002.334

<b>67</b>	58 AND 66	38.364
<b>68</b>	51 OR 67	38.364
<b>69</b>	EM74	24.692.277
<b>70</b>	CT D RANIBIZUMAB	3.780
<b>71</b>	RANIBIZUMAB? OR LUCENTIS OR LUCENTISR OR LUCENTISTM	3.896
<b>72</b>	RHUFABV2	2
<b>73</b>	RHUFAB V2	11
<b>74</b>	RHU FABV2	0
<b>75</b>	RHU FAB V2	0
<b>76</b>	70 OR 71 OR 72 OR 73 OR 74 OR 75	3.896
<b>77</b>	47 AND 68 AND 76	430
<b>78</b>	check duplicates: unique in s=77;state=update	322*

Tabelle 4-225: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in COCHRANE für indirekte Vergleiche

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL)	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	24.06.2014	
<b>Zeitsegment</b>	unbegrenzt	
<b>Suchfilter</b>	--	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>#1</b>	MeSH descriptor: [Macular Edema] explode all trees	458
<b>#2</b>	macular next edema*	993
<b>#3</b>	macula next edema*	92
<b>#4</b>	macular next oedema*	208
<b>#5</b>	macula next oedema*	13
<b>#6</b>	maculopath*	251
<b>#7</b>	retinopath*	2.920



#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	3.692
#9	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	16.305
#10	diabet*	36.470
#11	csme	58
#12	dme	206
#13	"clinically significant"	7.896
#14	diffuse	2.582
#15	focal	2.251
#16	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	47.445
#17	#8 and #16	2.432
#18	MeSH descriptor: [Diabetic Retinopathy] explode all trees	917
#19	#17 or #18	2.432
#20	ranibizumab*	355
#21	lucentis*	88
#22	rhufab next v2*	9
#23	rhu next fabv2*	0
#24	rhu next fab next v2*	0
#25	rhufabv2*	4
#26	#20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25	366
#27	#19 and #26	100
	There are 74 results from 792136 records for your search on #27 - #19 and #26 in Trials for strategy: RANI_DME	

#### Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

#### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht relevant.

**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:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Suche nach Aflibercept:Tabelle 4-226: Suche im Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) nach Aflibercept

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.06.2014
<b>Suchstrategie</b>	"diabetic macular edema" OR "diabetic maculopathy" OR "diabetic retinopathy" OR "clinically significant macular edema" OR "diffuse macular edema" OR "focal macular edema"   aflibercept OR eylea OR "vegf trap" OR "vegf trap-eye" OR "vascular endothelial growth factor trap" OR "vascular endothelial growth factor trap-eye" OR "vasculotropin trap" OR "vasculotropin trap-eye"
<b>Treffer</b>	18

Tabelle 4-227: Suche im Studienregister EU-CTR nach Aflibercept

<b>Studienregister</b>	clinicaltrialsregister.eu
<b>Internetadresse</b>	http:// www.clinicaltrialsregister.eu
<b>Datum der Suche</b>	27.06.2014
<b>Suchstrategie</b>	"diabetic macular edema" OR "diabetic macular oedema" OR "diabetic macula edema" OR "diabetic macula oedema" OR "diabetic maculopathy" OR "diabetic retinopathy" OR "clinically significant macular edema" OR "clinically significant macular oedema" OR "clinically significant macula edema" OR "clinically significant macula oedema" OR "diffuse macular edema" OR "diffuse macular oedema" OR "focal macular edema" OR "focal macular oedema" OR "focal macula edema" OR "focal macula oedema" ) AND (aflibercept OR eylea OR "veg trap" OR "vegtrap" OR "vegf trapeye" OR "vegtrapeye" OR "vegf trap-eye" OR "vegtrap-eye" OR "vascular endothelial growth factor trap" OR "vascular endothelial growth factor trapeye" OR vascular endothelial growth factor trap-eye" OR "vascular endothelium growth factor trap" OR "vascular endothelium growth factor trapeye" OR vascular endothelium growth factor trap-eye" OR vasculotropintrap OR "vasculotropin trap" OR "vasculotropin trapeye" OR "vasculotropin trap-eye" OR "vasculotropintrap-eye" OR vasculotropintrapeye
<b>Treffer</b>	0

Tabelle 4-228: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach Aflibercept – Suchtabellen 1-5

## Suchtabelle 1:

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
<b>Datum der Suche</b>	27.06.2014
<b>Suchstrategie</b>	Suche nach ?aflibercept? in Active substance ODER ?vegf trap? in Product name/code ODER ?eylea? in Product name/code UND ?diabetic macul? in Medical condition
<b>Treffer</b>	1

## Suchtabelle 2:

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
<b>Datum der Suche</b>	27.06.2014
<b>Suchstrategie</b>	Suche nach ?aflibercept? in Active substance ODER ?vegf trap? in Product name/code ODER ?eylea? in Product name/code UND ?diabetic retinopath? in Medical condition
<b>Treffer</b>	0

Suchtabelle 3:

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.06.2014
<b>Suchstrategie</b>	Suche nach ?aflibercept? in Active substance ODER ?vegf trap? in Product name/code ODER ?eylea? in Product name/code UND ?clinically significant macul? in Medical condition
<b>Treffer</b>	0

Suchtabelle 4:

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.06.2014
<b>Suchstrategie</b>	Suche nach ?aflibercept? in Active substance ODER ?vegf trap? in Product name/code ODER ?eylea? in Product name/code UND ?diffuse macul? in Medical condition
<b>Treffer</b>	0

Suchtabelle 5:

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.06.2014
<b>Suchstrategie</b>	Suche nach ?aflibercept? in Active substance ODER ?vegf trap? in Product name/code ODER ?eylea? in Product name/code UND ?focal macul? in Medical condition
<b>Treffer</b>	0

Tabelle 4-229: Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO) nach Aflibercept

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal (WHO)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.06.2014
<b>Suchstrategie</b>	(Kein Suchwort) in the Title AND diabetic macul* OR diabetic retinopath* OR clinically significant macul* OR diffuse macul* OR focal macul* in the Condition AND aflibercept OR aflibercept* OR vegf trap* OR vegf-trap* OR vegftrap* OR vascular endothel growth factor trap* OR vascular endothel growth factor-trap* OR eylea OR vasculotropin trap* OR vasculotropin-trap* OR vasculotropintrap* in the Intervention
<b>Treffer</b>	15

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Suche nach Aflibercept:

Suchstrategie siehe zuvor in Tabelle 4-226 bis Tabelle 4-229.

Suche nach Ranibizumab:

Tabelle 4-230: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.06.2014
<b>Suchstrategie</b>	"diabetic macular edema" OR "diabetic maculopathy" OR "diabetic retinopathy" OR "clinically significant macular edema" OR "diffuse macular edema" OR "focal macular edema"   ranibizumab OR lucentis OR "rhufab v2" OR "rhu fabv2" OR "rhu fab v2" OR "rhufabv2"
<b>Treffer</b>	83

Tabelle 4-231: Suche im Studienregister EU-CTR nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche

<b>Studienregister</b>	clinicaltrialsregister.eu
<b>Internetadresse</b>	http:// www.clinicaltrialsregister.eu
<b>Datum der Suche</b>	27.06.2014
<b>Suchstrategie</b>	"diabetic macular edema" OR "diabetic macular oedema" OR "diabetic macula edema" OR "diabetic macula oedema" OR "diabetic maculopathy" OR "diabetic retinopathy" OR "clinically significant macular edema" OR "clinically significant macular oedema" OR "clinically significant macula edema" OR "clinically significant macula oedema" OR "diffuse macular edema" OR "diffuse macular oedema" OR "diffuse macula edema" OR "diffuse macula oedema" OR "focal macular edema" OR "focal macular oedema" OR "focal macula edema" OR "focal macula oedema" ) AND (ranibizumab OR lucentis OR "rhufab v2" OR "rhu fabv2" OR rhufabv2 OR "rhu fab v2" OR "rhufab-v2" OR "rhu-fabv2" OR "rhu-fab-v2")
<b>Treffer</b>	41

Tabelle 4-232: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche – Suchtabellen 1-5

## Suchtabelle 1:

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
<b>Datum der Suche</b>	27.06.2014
<b>Suchstrategie</b>	Suche nach ?ranibizumab? in Active substance ODER ?rhufab v2? in Active substance ODER ? rhu fab v2? in Active substance ODER ?lucentis? in Product name/code UND ?diabetic macul? in Medical condition
<b>Treffer</b>	9

## Suchtabelle 2:

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
<b>Datum der Suche</b>	27.06.2014
<b>Suchstrategie</b>	Suche nach ?ranibizumab? in Active substance ODER ?rhufab v2? in Active substance ODER ? rhu fab v2? in Active substance ODER ?lucentis? in Product name/code UND ?diabetic retinopath? in Medical condition
<b>Treffer</b>	1

## Suchtabelle 3:

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.06.2014
<b>Suchstrategie</b>	Suche nach ?ranibizumab? in Active substance ODER ?rhufab v2? in Active substance ODER ? rhu fab v2? in Active substance ODER ?lucentis? in Product name/code UND ?clinically significant macul? in Medical condition
<b>Treffer</b>	0

Suchtabelle 4:

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.06.2014
<b>Suchstrategie</b>	Suche nach ?ranibizumab? in Active substance ODER ?rhufab v2? in Active substance ODER ? rhu fab v2? in Active substance ODER ?lucentis? in Product name/code UND ?diffuse macul? in Medical condition
<b>Treffer</b>	0

Suchtabelle 5:

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.06.2014
<b>Suchstrategie</b>	Suche nach ?ranibizumab? in Active substance ODER ?rhufab v2? in Active substance ODER ? rhu fab v2? in Active substance ODER ?lucentis? in Product name/code UND ?focal macul? in Medical condition
<b>Treffer</b>	0



Tabelle 4-233: Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO) nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal (WHO)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.06.2014
<b>Suchstrategie</b>	(Kein Suchwort) in the Title AND diabetic macul* OR diabetic retinopath* OR clinically significant macul* OR diffuse macul* OR focal macul* in the Condition AND ranibizumab OR ranibizumab* OR lucentis OR rhufab v2* OR rhu fabv2* OR rhu fab v2* OR rhufabv2* in the Intervention
<b>Treffer</b>	86

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht relevant.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht relevant.

### 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

##### Aflibercept:

Tabelle 4-234: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgrund bei der Aflibercept-Suchstrategie

Nummer	Titel	Ausschlussgrund
1.	Do DV et al. The DA VINCI Study: Phase 2 Primary Results of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema. <i>Ophthalmology</i> 2011;118:1819–1826	A3
2.	Do DV et al. One-Year Outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in Eyes with Diabetic Macular Edema. <i>Ophthalmology</i> 2012;119:1658–1665	A3
3.	Ford JA, Lois N, Royle P, et al. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ Open</i> 2013;3:e002269. doi:10.1136/bmjopen-2012-002269	A3, A5
4.	Virgili G et al. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema (Review). <i>The Cochrane Library</i> 2012, Issue 12	A3, A5

#### Ausschlussgründe bei der Aflibercept-Suchrecherche

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

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Aflibercept:

Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgrund bei der Aflibercept-Suchstrategie siehe zuvor in Tabelle 4-234.

Ranibizumab:

Tabelle 4-235: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgrund bei der Ranibizumab-Suchstrategie für indirekte Vergleiche

Nummer	Titel	Ausschlussgrund
1.	Abouammoh MA. Ranibizumab injection for diabetic macular edema: meta-analysis of systemic safety and systematic review. Can J Ophthalmol 2013;48:317–323	A3, A6
2.	Bandello F et al. Evidence for Anti-VEGF Treatment of Diabetic Macular Edema. Ophthalmic Res 2012;48(suppl 1):16–20	A3, A6
3.	Bandello F et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. Eye (2012) 26, 485–493	A3, A6
4.	Bhavsar AR et al. Risk of Endophthalmitis After Intravitreal Drug Injection When Topical Antibiotics Are Not Required. Arch Ophthalmol. 2009;127(12):1581-1583	A3, A5
5.	Bressler SB et al. Factors Associated With Changes in Visual Acuity and Central Subfield Thickness at 1 Year After Treatment for Diabetic Macular Edema With Ranibizumab. Arch Ophthalmol. 2012;130(9):1153-1161	A3
6.	Brown DM et al. Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials - RISE and RIDE. Ophthalmology 2013;120:2013-2022	A3, A4
7.	Comyn O et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (The LUCIDATE study). American Journal of Ophthalmology (2014), doi: 10.1016/j.ajo.2014.02.019	A3
8.	Do DV et al. Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes Study. 3-Year Outcomes and the Need for Prolonged Frequent Treatment. JAMA Ophthalmol. 2013;131(2):139-145	A3
9.	Elman MJ et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or	A3

	Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. <i>Ophthalmology</i> 2010;117:1064–1077	
10.	Elman MJ et al. Expanded 2-Year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. <i>Ophthalmology</i> 2011;118:609–614	A3
11.	Elman MJ et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment. Three-Year Randomized Trial Results. <i>Ophthalmology</i> 2012;119:2312–2318	A3
12.	Evoy KE, Abel SR. Ranibizumab: The First Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor Approved for the Treatment of Diabetic Macular Edema. <i>Ann Pharmacother</i> 2013;47:811-8	A3, A6
13.	Ford JA et al. The relative clinical effectiveness of ranibizumab and bevacizumab in diabetic macular oedema: an indirect comparison in a systematic review. <i>BMJ</i> 2012;345:e5182 doi: 10.1136/bmj.e5182 (Published 13 August 2012)	A3, A6
14.	Ford JA et al. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ Open</i> 2013;3:e002269. doi:10.1136/bmjopen-2012-002269	A3, A6
15.	Googe J et al. RANDOMIZED TRIAL EVALUATING SHORT-TERM EFFECTS OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB OR TRIAMCINOLONE ACETONIDE ON MACULAR EDEMA AFTER FOCAL/GRID LASER FOR DIABETIC MACULAR EDEMA IN EYES ALSO RECEIVING PANRETINAL PHOTOCOAGULATION. <i>RETINA</i> 2011;31:1009–1027	A2, A3
16.	Ho AC et al. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Pharmacotherapy for Diabetic Macular Edema A Report by the American Academy of Ophthalmology. <i>Ophthalmology</i> 2012;119:2179–2188	A3, A6
17.	Ip MS et al. Long-term Effects of Ranibizumab on Diabetic Retinopathy Severity and Progression. <i>Arch Ophthalmol.</i> 2012;130(9):1145-1152	A3, A4
18.	Massin P et al. Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study*). A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. <i>Diabetes Care</i> 2010;33:2399–2405	A3, A4
19.	Nguyen QD et al. Primary End Point (Six Months)	A3

	Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes (READ-2) Study. <i>Ophthalmology</i> 2009;116:2175–2181	
20.	Nguyen QD et al. Two-Year Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes (READ-2) Study. <i>Ophthalmology</i> 2010;117:2146–2151	A3
21.	Nguyen QD et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Results from 2 Phase III Randomized Trials: RISE and RIDE. <i>Ophthalmology</i> 2012;119:789–801	A3, A4
22.	Ollendorf DA et al. Comparative Effectiveness of Anti-VEGF Agents for Diabetic Macular Edema. <i>International Journal of Technology Assessment in Health Care</i> 2013;29:4:392–401	A3, A6
23.	Prescrire 2011 ranibizumab and diabetic macular oedema. After laser therapy. <i>Prescrire International</i> March 2012 Volume 21 N° 125, 66-67; Translated from <i>Rev Prescrire</i> December 2011; 31 (338): 893	A3, A6
24.	Regillo CD. Kaplan-Meier Analysis of Time to First Significant Vision Improvement in Two Phase III Trials of Ranibizumab for Diabetic Macular Edema (DME). American Diabetes Association, 72. scientific sessions, June 8-12, 2012, Philadelphia; Poster Session, Abstract number 610-P, A154-A155	A3, A4, A6
25.	Stewart MW. Critical appraisal of ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema. <i>Clinical Ophthalmology</i> 2013;7:1257–1267	A3, A6
26.	Sun JK. Intravitreal Anti-VEGF Therapy with Prompt or Deferred Laser Compared with Steroid with Prompt Laser and Prompt Laser Alone for Treatment of Diabetic Macular Edema. <i>Curr Diab Rep</i> 2011;11:227–229 DOI 10.1007/s11892-011-0201-3	A3
27.	Virgili G et al. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema (Review). <i>The Cochrane Library</i> 2012, Issue 12	A3, A6
28.	Wang H et al. Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Control Trials. <i>Current Eye Research</i> 2012; 37(8):661–670	A3, A6
29.	<i>Erratum</i> zu Mitchell et al. Patient-Reported Visual Function Outcomes Improve After Ranibizumab Treatment in Patients With Vision Impairment Due to Diabetic Macular Edema Randomized Clinical Trial	A7

	JAMA Ophthalmol. 2013;131(12):1652. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.7243.	
--	--	--

**Ausschlussgründe bei der Ranibizumab-Suchrecherche**

A1	Unpassende Fragestellung
A2	Unpassende Studienpopulation
A3	Unpassendes Studiendesign
A4	Kein adäquater Komparator
A5	Unpassende Indikation
A6	Sekundärliteratur
A7	Erratum zu publizierter Studie

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht relevant.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht relevant.

#### 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

##### Aflibercept:

Tabelle 4-236: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund bei der Aflibercept-Suchstrategie

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
1.	clinicaltrials.gov NCT01988246 ICTRP Search Portal NCT01988246	The Cleveland Clinic. Prevention of Macular Edema In Patients With Diabetic Retinopathy Undergoing Cataract Surgery (PROMISE). 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988246">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988246</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01988246">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01988246</a>	A1, A5
2.	clinicaltrials.gov NCT01813773 ICTRP Search Portal NCT01813773	Ophthalmic Consultants of Long Island. Treatment With Intravitreal Aflibercept Injection For Proliferative Diabetic Retinopathy, The A.C.T Study (ACT). 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813773">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813773</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01813773">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01813773</a>	A3, A5
3.	clinicaltrials.gov NCT00320814 ICTRP Search Portal NCT00320814	Regeneron Pharmaceuticals. Phase 1 Study of VEGF Trap in Patients With Diabetic Macular Edema. 2006. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00320814">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00320814</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00320814">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00320814</a>	A3
4.	clinicaltrials.gov NCT01724554 ICTRP Search Portal NCT01724554	Ophthalmic Consultants of Boston. Impact of Intravitreal Aflibercept Injections on Capillary Non-Perfusion (ANDROID). 2012. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724554">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724554</a>	A3, A5, A6

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		(aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01724554">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01724554</a>	
5.	clinicaltrials.gov NCT01627249 ICTRP Search Portal NCT01627249	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Comparative Effectiveness Study of Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for DME (Protocol T). 2012. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01627249">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01627249</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01627249">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01627249</a>	A3, A6
6.	clinicaltrials.gov NCT01909791 ICTRP Search Portal NCT01909791	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Treatment for CI-DME in Eyes With Very Good VA Study (Protocol V). 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909791">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909791</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01909791">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01909791</a>	A6
7.	clinicaltrials.gov NCT01997164 ICTRP Search Portal NCT01997164	Regeneron Pharmaceuticals. Study of REGN910 in Patients With Diabetic Macular Edema (DME). 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997164">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997164</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01997164">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01997164</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A4
8.	clinicaltrials.gov NCT01805297	University of Oklahoma. Aflibercept Injection for Proliferative Diabetic Retinopathy. 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805297">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805297</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
9.	clinicaltrials.gov NCT00789477 ICTRP Search Portal NCT00789477	Regeneron Pharmaceuticals. DME And VEGF Trap-Eye: INvestigation of Clinical Impact (DA VINCI). 2008. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789477">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789477</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00789477">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00789477</a>	A3
10	clinicaltrials.gov NCT02118831	California Retina Consultants. Systemic Pharmacokinetics Following Intravitreal Injections of Anti-VEGF. 2014. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02118831">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02118831</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A1
11.	clinicaltrials.gov NCT02151695	Poitiers University Hospital. Safety and Efficacy of Aflibercept in Proliferative Diabetic	A5, A6



#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		Retinopathy. 2014. Verfügbar unter: <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02151695?term=NCT02151695&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02151695?term=NCT02151695&amp;rank=1</a> (aufgerufen am 17.07.2014)	
12.	clinicaltrials.gov NCT02000102 ICTRP Search Portal NCT02000102	Stanford University. Outcomes of Diabetic Macula Edema Patients Switched to Aflibercept From Bevacizumab and/or Ranibizumab. 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000102">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000102</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02000102">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02000102</a>	A3
13.	clinicaltrials.gov NCT01512966	Bayer. Japanese Safety Study of VEGF Trap-Eye in DME (Diabetic Macular Edema) (VIVID-Japan). 2012. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512966">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512966</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3
14.	clinicaltrials.gov NCT01783886	Bayer. Efficacy and Safety of VEGF Trap Eye in Diabetic Macular Edema (DME) With Central Involvement (VIVID-EAST). 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783886">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783886</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A6
15.	clinicaltrials.gov NCT01640171	Retina Vitreous Associates of Florida. Anesthesia Preference for Intravitreal Injection: Topical or Subconjunctival. 2012. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640171">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640171</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A1
16.	clinicaltrials.gov NCT01918371	Allergan. A Retrospective Study of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Injections for Retinal Vein Occlusion or Diabetic Macular Edema. 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01918371">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01918371</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3, A5
17.	ICTRP Search Portal EUCTR2013-003272-12-GB	Moorfields Eye Hospital. Clinical Efficacy and Mechanistic Evaluation of Aflibercept for Proliferative Diabetic Retinopathy. 2014. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-003272-12-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-003272-12-GB</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
18.	ICTRP Search Portal JPRN-UMIN000009312	Department of Ophthalmology, Shiga University of Medical Science. Serum concentration of vascular endothelial growth factor of patients with chorioretinal diseases before and after the anti-vascular endothelial	A1-A3

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		growth factor therapy. 2012. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009312">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009312</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	
19.	ICTRP Search Portal EUCTR2008-008200-40-AT	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. A Double-Masked, Randomized, Controlled Study of the Safety, Tolerability and Biological Effect of Repeated Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (DME) – DAVINCI. 2009. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-008200-40-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-008200-40-AT</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3
20.	ICTRP Search Portal NCT02118831 clinicaltrials.gov NCT02118831	California Retina Consultants. Systemic Pharmacokinetics Following Intravitreal Injections of Anti-VEGF. 2014. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02118831">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02118831</a> (aufgerufen am 17.07.2014) <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02118831?term=NCT02118831&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02118831?term=NCT02118831&amp;rank=1</a>	A3, A6

#### Ausschlussgründe bei der Aflibercept-Suchrecherche

A1	Unpassende Fragestellung
A2	Unpassende Studienpopulation
A3	Unpassendes Studiendesign
A4	Kein adäquater Komparator
A5	Unpassende Indikation
A6	Keine Ergebnisse vorhanden

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Aflibercept:

Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund bei der Aflibercept-Suchstrategie siehe zuvor in Tabelle 4-236.

Ranibizumab:

Tabelle 4-237: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund bei der Ranibizumab-Suchstrategie für indirekte Vergleiche

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
1.	clinicaltrials.gov NCT00444600 ICTRP Search Portal NCT00444600	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network National Eye. Laser-Ranibizumab-Triamcinolone for Diabetic Macular Edema. 2007 Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00444600">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00444600</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00444600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00444600</a>	A3
2.	clinicaltrials.gov NCT00445003 ICTRP Search Portal NCT00445003	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network National Eye Institute (NEI)/ Genentech/Allergan. Laser-Ranibizumab-Triamcinolone for Proliferative Diabetic Retinopathy. 2007. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445003">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445003</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00445003">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00445003</a>	A5
3.	clinicaltrials.gov NCT00387582 ICTRP Search Portal NCT00387582	Rocky Mountain Retina Consultants/Genentech. Efficacy Study of Lucentis in the Treatment of Diabetic Macular Edema. 2006. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387582">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387582</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00387582">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00387582</a>	A3
4.	clinicaltrials.gov NCT01445899 ICTRP Search Portal NCT01445899	Quark Pharmaceuticals. PF-04523655 Dose Escalation Study, and Evaluation of PF-04523655 With/Without Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (DME). 2011. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445899">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445899</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01445899">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01445899</a>	A4
5.	clinicaltrials.gov NCT00440609	Long Island Vitreoretinal Consultants Philip J. ferrone, M.D. Study Comparing 0.5mg of Ranibizumab and Higher Doses in the Treatment of	A3

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
	ICTRP Search Portal NCT00440609	Clinically Significant Diabetic Macular Edema. 2007. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440609">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440609</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00440609">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00440609</a>	
6.	clinicaltrials.gov NCT00545870 ICTRP Search Portal NCT00545870	Medical University of Vienna. Bevacizumab Versus Ranibizumab for Diabetic Retinopathy. 2007. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545870">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545870</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00545870">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00545870</a>	A4
7.	clinicaltrials.gov NCT01487629 ICTRP Search Portal NCT01487629	University of Sao Paulo Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Bevacizumab Versus Ranibizumab for the Treatment of Diabetic Macular Edema. 2011. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487629">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487629</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01487629">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01487629</a>	A4
8.	clinicaltrials.gov NCT01257815	Novartis/Novartis Pharmaceuticals. Ranibizumab Treatment of Diabetic Macular Oedema With Bimonthly Monitoring After a Phase of Initial Treatment (RELIGHT). 2010. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257815">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257815</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3
9.	clinicaltrials.gov NCT01102946 ICTRP Search Portal NCT01102946	University of Sao Paulo. Panretinal Photocoagulation (PRP) Plus Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy (IRaHi). 2010. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01102946">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01102946</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01102946">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01102946</a>	A5
10.	clinicaltrials.gov NCT01746563	University of Sao Paulo. Intravitreal Ranibizumab Combined With Panretinal Photocoagulation in Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. 2012. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746563">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746563</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
11.	clinicaltrials.gov NCT00931125 ICTRP Search Portal NCT00931125	University of Debrecen/Attila Vajas/ Simmelweis University. Safety and Efficacy of Intravitreal Ranibizumab as a Preoperative Adjunct Treatment Before Vitrectomy Surgery in	A5

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR) Compared to Vitrectomy Alone (VITARM). 2009. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931125">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931125</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00931125">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00931125</a>	
12.	clinicaltrials.gov NCT00993525 ICTRP Search Portal NCT00993525	University of Sao Paulo/Fundação de Apoio ao Ensino Pesquisa e Assistência do HCFMRPUSP (FAEPA)/Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Intravitreal Ranibizumab For Persistent New Vessels In Diabetic Retinopathy (Inipe Study). 2009. Verfügbar unter: <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00993525">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00993525</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00993525">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00993525</a>	A5
13.	clinicaltrials.gov NCT00516464 ICTRP Search Portal NCT00516464	Retina Associates, Kansas City/Genentech. Evaluation of Ranibizumab in Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR) Requiring Vitrectomy. 2007. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516464">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516464</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00516464">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00516464</a>	A5
14.	clinicaltrials.gov NCT01280929	Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image José Cunha-Vaz. Prospective, Randomized, Multicenter, Open Label, Phase II Study to Assess Efficacy and Safety of Lucentis® Monotherapy Compared With Lucentis® Plus Panretinal Photocoagulation (PRP) and PRP in the Treatment of Patients With High Risk Proliferative Diabetic Retinopath. 2011. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01280929">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01280929</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
15.	clinicaltrials.gov NCT00885794 ICTRP Search Portal NCT00885794	The Ludwig Boltzmann Institute of Retinology and Biomicroscopic Laser Surgery. Microperimetry and Optical Coherence Tomography (OCT) With Lucentis for Diabetic Macular Edema (DME) (MORE). 2009. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885794">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885794</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00885794">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00885794</a>	A3
16.	clinicaltrials.gov NCT01131585	Novartis/Novartis Pharmaceuticals. Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RELATION). 2010.	A3

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131585">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131585</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	
17.	clinicaltrials.gov NCT01476449 ICTRP Search Portal NCT01476449	Retina Vitreous Associates of Florida/Genentech. Dosing Study of Ranibizumab for Diabetic Retinal and Macular Edema. 2011. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476449">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476449</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01476449">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01476449</a>	A3
18.	clinicaltrials.gov NCT00996437 ICTRP Search Portal NCT00996437	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network/National Eye Institute (NEI). Intravitreal Ranibizumab for Vitreous Hemorrhage Due to Proliferative Diabetic Retinopathy (N). 2009. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996437">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996437</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00996437">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00996437</a>	A5
19.	clinicaltrials.gov NCT01489189 ICTRP Search Portal NCT01489189	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network/National Eye Institute (NEI)/Genentech. Prompt Panretinal Photocoagulation Versus Ranibizumab+Deferred Panretinal Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy (Protocol S). 2011. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489189">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489189</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01489189">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01489189</a>	A5
20.	clinicaltrials.gov NCT00682539	Medical University of Vienna. Intraocular Bevacizumab Compared With Intraocular Triamcinolone in Patients With Diabetic Macular Edema (TRIASTIN). 2008. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00682539">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00682539</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A4
21.	clinicaltrials.gov NCT02055911 ICTRP Search Portal NCT02055911	Federal University of São Paulo/Novartis. Retinal Ganglion Cell Function After Intravitreal Ranibizumab in Patients With Diabetic Macular Edema. 2014. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055911">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055911</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02055911">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02055911</a>	A3
22.	clinicaltrials.gov NCT01941329 ICTRP Search Portal	Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image. Prospective, Randomized, Multicentre, Open-label, Phase II / III Study to Assess Efficacy and Safety of	A5

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
	EUCTR2013-003640-23-GB NCT01941329 EU-CTR 2013-003640-23	Ranibizumab 0.5 mg Intravitreal Injections Plus Panretinal Photocoagulation (PRP) Versus PRP in Monotherapy in the Treatment of Subjects With High Risk Proliferative Diabetic Retinopathy (PROTEUS). 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941329">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941329</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-003640-23-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-003640-23-GB</a> <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01941329">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01941329</a> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003640-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003640-23</a>	
23.	clinicaltrials.gov NCT00284050 ICTRP Search Portal NCT00284050	Novartis. Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema With Center Involvement (RESOLVE). 2006. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284050">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284050</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00284050">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00284050</a>	A3, A5
24.	clinicaltrials.gov NCT01594281 ICTRP Search Portal	Novartis/Novartis Pharmaceuticals/Cologne Image Reading Center & Laboratory (CIRCL)/Spranger Laboratories. Multicenter 12 Months Clinical Study to Evaluate Efficacy and Safety of Ranibizumab Alone or in Combination With Laser Photocoagulation vs. Laser Photocoagulation Alone in Proliferative Diabetic Retinopathy (PRIDE). 2012. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01594281">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01594281</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
25.	clinicaltrials.gov NCT01112085 ICTRP Search Portal NCT01112085	Especialistas en Retina Medica y Quirurgica Grupo de Investigacion/Fundación Mexicana de Retina. Microdoses of ranibizumab in Diabetic Macular Edema (MINIMA-2). 2010. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01112085">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01112085</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01112085">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01112085</a>	A4, A6
26.	clinicaltrials.gov NCT01610557 ICTRP Search Portal NCT01610557	National Institutes of Health Clinical Center (CC)/National Eye Institute (NEI). Ranibizumab and Bevacizumab for Diabetic Macular Edema. 2012. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610557">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610557</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=</a>	A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		<u>NCT01610557</u>	
27.	clinicaltrials.gov NCT00901186	Novartis/Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) Versus Laser Treatment in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema (RED-ES). 2009. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901186">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901186</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3
28.	clinicaltrials.gov NCT01635790 ICTRP Search Portal NCT01635790	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA)/Prof. dr. R.O. Schlingemann/University Medical Centre Groningen/Free University Medical Center/Erasmus Medical Center/Radboud University/Leiden University Medical Center/UMC Utrecht/Rotterdam Eye Hospital. Comparing the Effectiveness and Costs of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients With Diabetic Macular Edema (BRDME). 2012. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01635790">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01635790</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01635790">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01635790</a>	A4
29.	clinicaltrials.gov NCT01135914 ICTRP Search Portal NCT01135914	Novartis/Novartis Pharmaceuticals. Safety, Efficacy and Cost-efficacy of Ranibizumab (Monotherapy or Combination With Laser) in the Treatment of Diabetic Macular Edema (DME) (RESPOND). 2010. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135914">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135914</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01135914">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01135914</a>	A3
30.	clinicaltrials.gov NCT01824043 ICTRP Search Portal NCT01824043	Hospital Regional de São José - Dr. Homero de Miranda Gomes. Use of Intravitreal Ranibizumab in the Treatment of Vitreous Hemorrhage. 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01824043">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01824043</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01824043">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01824043</a>	A5
31.	clinicaltrials.gov NCT00815360 ICTRP Search Portal NCT00815360	Retina Associates of Florida, P.A. Ranibizumab and PRP in Patients With CSDME and Peripheral Nonperfusion (RaScaL). 2008. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00815360">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00815360</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00815360">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00815360</a>	A4, A6



#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
32.	clinicaltrials.gov NCT01069341 ICTRP Search Portal NCT01069341	Bhagat, Neelakshi, M.D., M.P.H./Genentech. Use of Ranibizumab to Treat Rubeosis in Diabetics Prior to Cataract Surgery. 2010. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01069341">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01069341</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01069341">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01069341</a>	A5
33.	clinicaltrials.gov NCT02005432 ICTRP Search Portal NCT02005432	University of Sao Paulo. PASCAL Laser Versus ETDRS Laser Associated With Intravitreal Ranibizumab (IVR) Versus Only IVR for Proliferative Diabetic Retinopathy. 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005432">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005432</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02005432">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02005432</a>	A5
34.	clinicaltrials.gov NCT01253694 ICTRP Search Portal NCT01253694	New England Retina Associates. Ranibizumab as a Rescue Therapy for Diabetic Macular Edema. 2010. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253694">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253694</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01253694">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01253694</a>	A3
35.	clinicaltrials.gov NCT01297569 ICTRP Search Portal NCT01297569	Novartis/Novartis Pharmaceuticals. Ranibizumab "Treat and Extend" in Diabetic Macular Edema (OPTIMAL). 2011. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01297569">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01297569</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01297569">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01297569</a>	A3
36.	clinicaltrials.gov NCT01982435 ICTRP Search Portal NCT01982435	The Cleveland Clinic/Genentech. Safety and Efficacy of Ranibizumab for Diabetic Macular Edema (REACT). 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982435">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982435</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01982435">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01982435</a>	A6
37.	clinicaltrials.gov NCT01223612 ICTRP Search Portal NCT01223612	Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust/Novartis. Lucentis (Ranibizumab) in Diabetic Macular Oedema: a Treatment Evaluation (LUCIDATE). 2010. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01223612">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01223612</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01223612">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01223612</a>	A3

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
38.	clinicaltrials.gov NCT01845844 ICTRP Search Portal NCT01845844	Southeast Retina Center, Georgia/Genentech. Ranibizumab For Persistent Diabetic Macular Edema After Bevacizumab (ROTATE). 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845844">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845844</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01845844">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01845844</a>	A6
39.	clinicaltrials.gov NCT01934556 ICTRP Search Portal NCT01934556	Palmetto Retina Center, LLC. A Safety and Efficacy Trial of a Treat and Extend Protocol Using Ranibizumab With and Without Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema (TRES-DME). 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01934556">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01934556</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01934556">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01934556</a>	A3, A6
40.	clinicaltrials.gov NCT01472510 ICTRP Search Portal NCT01472510	Vitreo-Retinal Associates, PC/Genentech. Ranibizumab in Residual Diabetic Macular Edema Following Previous Anti-VEGF Therapy. 2011. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472510">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472510</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01472510">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01472510</a>	A3
41.	clinicaltrials.gov NCT01760746 ICTRP Search Portal NCT01760746	University of British Columbia. Comparison of Changes of Inflammatory Proteins in Aqueous Humour of Subjects Treated With Avastin vs Lucentis (Humour). 2012. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760746">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760746</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01760746">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01760746</a>	A3
42.	clinicaltrials.gov NCT02059772 ICTRP Search Portal NCT02059772	GWT-TUD GmbH/Novartis. Combination of Standard Lucentis Therapy With Micropulse Diode Laser for the Treatment of Diabetic Macular Edema (ReCaLL). 2014. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02059772">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02059772</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02059772">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02059772</a>	A4
43.	clinicaltrials.gov NCT00676559 ICTRP Search Portal NCT00676559	Johns Hopkins University/Juvenile Diabetes Research Foundation/Genentech. Combined Approach to Treatment Using Ranibizumab and Efalizumab for Diabetic Macular Edema Study: The CAPTURE DME Study (CAPTURE). 2008. Verfügbar unter:	A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676559">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676559</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00676559">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00676559</a>	
44.	clinicaltrials.gov NCT01473251 ICTRP Search Portal NCT01473251	Vitreo-Retinal Associates, Michigan/Van Andel Research Institute. Analysis of Growth Factors in Patients Undergoing Lucentis or Avastin Injections for Diabetic Macular Edema and Exudative Macular Degeneration. 2011.  Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473251">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473251</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01473251">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01473251</a>	A4
45.	clinicaltrials.gov NCT01565148 ICTRP Search Portal NCT01565148	Johns Hopkins University/Quan Dong Nguyen/Juvenile Diabetes Research Foundation iCo Therapeutics Inc. A Randomized, Multi-center, Phase II Study of the Safety, Tolerability and Bioactivity of Repeated Intravitreal Injections of iCo-007 as Monotherapy or in Combination With Ranibizumab or Laser Photocoagulation in the Treatment of Diabetic Macular Edema (the iDEAL Study). 2012.  Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565148">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565148</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01565148">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01565148</a>	A4
46.	clinicaltrials.gov NCT02050828 ICTRP Search Portal NCT02050828	Aerpio Therapeutics. Safety and Efficacy of AKB-9778 as Monotherapy or Adjunctive to Ranibizumab Compared to Ranibizumab Monotherapy in Subjects With Diabetic Macular Edema. 2014.  Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050828">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050828</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02050828">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02050828</a>	A4
47.	clinicaltrials.gov NCT01552408 ICTRP Search Portal NCT01552408	Greater Houston Retina Research/David M. Brown, M.D./Genentech. Efficacy and Safety Trial of Intravitreal Injections Combined With PRP for the Treatment of CSME Secondary to Diabetes Mellitus (DAVE). 2012.  Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01552408">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01552408</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01552408">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01552408</a>	A4
48.	clinicaltrials.gov NCT01661946 ICTRP Search Portal	Queen's University/The Physicians' Services Incorporated Foundation. Bloodstream Absorption of Avastin and Lucentis After Injection Into the	A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
	NCT01661946	Eye. 2012. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01661946">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01661946</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01661946">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01661946</a>	
49.	clinicaltrials.gov NCT01627249 ICTRP Search Portal NCT01627249	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network/National Eye Institute (NEI)/Genentech/Regeneron Pharmaceuticals. Comparative Effectiveness Study of Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for DME (Protocol T). 2012. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01627249">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01627249</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01627249">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01627249</a>	A3
50.	clinicaltrials.gov NCT01945866 ICTRP Search Portal NCT01945866	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network/Allergan/Genentech. Phase II Combination Steroid and Anti-VEGF for Persistent DME. 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945866">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945866</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01945866">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01945866</a>	A4
51.	clinicaltrials.gov NCT01201161 ICTRP Search Portal NCT01201161	University of Sao Paulo. Ranibizumab for Diabetic Traction Retinal Detachment (RANITRA). 2010. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201161">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201161</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01201161">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01201161</a>	A5
52.	clinicaltrials.gov NCT00668785 ICTRP Search Portal NCT00668785	Jumper, J. Michael, M.D./Genentech Intravitreal Ranibizumab to Treat Macular Edema After Panretinal Photocoagulation (Phase II). 2008. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668785">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668785</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00668785">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00668785</a>	A3
53.	clinicaltrials.gov NCT01292798 ICTRP Search Portal NCT01292798	California Retina Consultants/Genentech. Ranibizumab 0.5mg and 2.0mg to Treat Diabetic Macular Edema in Patients With Poor Response to Bevacizumab (REEF). 2011. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292798">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292798</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01292798">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01292798</a>	A3

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
54.	clinicaltrials.gov NCT01823965 ICTRP Search Portal NCT01823965	Poitiers University Hospital. Intravitreal Injections of Ranibizumab With Deferred Laser Grid Laser Photocoagulation for Treatment of Diabetic Macular Edema With Visual Impairment. 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01823965">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01823965</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01823965">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01823965</a>	A3
55.	clinicaltrials.gov NCT01306981 ICTRP Search Portal NCT01306981	Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust/Novartis. Ranibizumab in Diabetic Vitrectomy (RaDiVit). 2011. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306981">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306981</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01306981">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01306981</a>	A5
56.	clinicaltrials.gov NCT01908816 ICTRP Search Portal NCT01908816	Novartis/Novartis Pharmaceuticals. An Open-label Extended Clinical Protocol of Ranibizumab to Evaluate Safety and Efficacy in Rare VEGF Driven Ocular Diseases (ECLIPSE). 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01908816">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01908816</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01908816">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01908816</a>	A5
57.	clinicaltrials.gov NCT02107131 ICTRP Search Portal NCT02107131	California Retina Consultants/California Retina Research Foundation. Performance Assessment Tests in Working Individuals With DME Following Treatment With Ranibizumab (ERASER). 2014. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107131">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107131</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02107131">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02107131</a>	A1, A3
58.	clinicaltrials.gov NCT01196325	University of Toronto/Ontario Research Fund. Anterior and Posterior Segment Vascular Changes Following Laser and Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Treatment of Diabetic Retinopathy (VEGF). 2010. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196325">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196325</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3
59.	clinicaltrials.gov NCT00606138 ICTRP Search Portal NCT00606138	Rush University Medical Center/Genentech. Ranibizumab for Treatment of Persistent Diabetic Neovascularization Assessed by Wide-Field Imaging. 2008. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606138">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606138</a>	A5

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		(aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00606138">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00606138</a>	
60.	clinicaltrials.gov NCT02067013 ICTRP Search Portal NCT02067013	California Retina Consultants. Analysis of Aqueous and Vitreous Humor (ARK). 2014. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067013">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067013</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02067013">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02067013</a>	A1, A3
61.	clinicaltrials.gov NCT02118831 ICTRP Search Portal NCT02118831	California Retina Consultants. Systemic Pharmacokinetics Following Intravitreal Injections of Anti-VEGF. 2014. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02118831">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02118831</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02118831">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02118831</a>	A1, A3
62.	clinicaltrials.gov NCT01318941 ICTRP Search Portal NCT01318941	Novartis/Novartis Pharmaceuticals. Observe the Effectiveness and Safety of Ranibizumab in Real Life Setting (LUMINOUS). 2011. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318941">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318941</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01318941">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01318941</a>	A3
63.	clinicaltrials.gov NCT01994291	Pfizer. A Phase 2, Multi-Center Study To Compare The Efficacy And Safety Of A Chemokine CCR2/5 Receptor Antagonist With Ranibizumab In Adults With Diabetic Macular Edema. 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994291">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994291</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A4
64.	clinicaltrials.gov NCT01077401 ICTRP Search Portal NCT01077401	Johns Hopkins University Juvenile Diabetes Research Foundation. Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes: Protocol 3 With High Dose - the READ 3 Study (READ 3). 2010. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077401">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077401</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01077401">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01077401</a>	A3
65.	clinicaltrials.gov NCT01171976	Novartis/Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of Ranibizumab in Two "Treat and Extend" Treatment Algorithms Versus Ranibizumab As Needed in Patients With Macular Edema and Visual Impairment Secondary to Diabetes Mellitus (RETAIN). 2010. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171976">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171976</a>	A3

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		(aufgerufen am 07.07.2014)	
66.	clinicaltrials.gov NCT00407381 ICTRP Search Portal NCT00407381	Johns Hopkins University/Juvenile Diabetes Research Foundation/Genentech. The READ-2 Study: Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes. 2006. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00407381">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00407381</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00407381">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00407381</a>	A3
67.	clinicaltrials.gov NCT01123564	University of Pecs University of Debrecen. Efficacy and Safety of Lucentis for Clinically Significant Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion (BRAVO). 2010. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123564">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123564</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
68.	clinicaltrials.gov NCT00994799	Szeged University/Semmelweis University/Csolnok Ferenc County Hospital. Comparison of Intravitreal Ranibizumab and Macular Grid-pattern Laser for Treatment of Diabetic Macular Edema. 2009. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994799">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994799</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3
69.	clinicaltrials.gov NCT00473330	Genentech. A Study of Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema (ME) With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus (RISE). 2007. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473330">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473330</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3, A4
70.	clinicaltrials.gov NCT00473382	Genentech. A Study of Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema (ME) With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus (RIDE). 2007. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473382">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473382</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3, A4
71.	clinicaltrials.gov NCT01640171	Retina Vitreous Associates of Florida. Anesthesia Preference for Intravitreal Injection: Topical or Subconjunctival. 2012. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640171">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640171</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A1, A3
72.	clinicaltrials.gov NCT01638858	University of Luebeck. Treatment of Diabetic Macular Edema With 0.5mg Intraocular Ranibizumab (Lucentis). 2012. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638858">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638858</a>	A3

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		(aufgerufen am 07.07.2014)	
73.	clinicaltrials.gov NCT01771081	Bayer/Regeneron Pharmaceuticals. Evaluation of Changes in Visual Acuity in Patients With Diabetic Macular Edema (DME) Starting Treatment With an Approved Anti-VEGF Therapy (POLARIS). 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01771081">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01771081</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3
74.	clinicaltrials.gov NCT02000102	Stanford University. Outcomes of Diabetic Macula Edema Patients Switched to Aflibercept From Bevacizumab and/or Ranibizumab. 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000102">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000102</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3
75.	clinicaltrials.gov NCT02032173	Novartis/Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of Lucentis® Use in Patients With Diabetic Macular Edema Evaluating a Spaced Out Follow-up After Intensive Treatment Phase (CONSTELLATION). 2014. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032173">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032173</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3
76.	clinicaltrials.gov NCT01947881	Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image. Characterization of Eyes With Diabetic Macular Edema That Show Different Treatment Response to Intravitreal Anti-VEGF (CHARTRES). 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947881">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947881</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3
77.	clinicaltrials.gov NCT01492400	Allergan. Safety and Efficacy Study of Dexamethasone Versus Ranibizumab in Patients With Diabetic Macular Edema. 2011. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492400">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492400</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A4
78.	clinicaltrials.gov NCT01918371	Allergan. A Retrospective Study of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Injections for Retinal Vein Occlusion or Diabetic Macular Edema. 2013. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01918371">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01918371</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
79.	clinicaltrials.gov NCT00727038	University of Illinois at Chicago Genentech. Lucentis for New Onset Neovascular Glaucoma (NVG). 2008. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00727038">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00727038</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5



#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
80.	ICTRP Search Portal JPRN- UMIN000012549	Shinshu university school of medicine Department of Ophthalmology. Combination Treatment of Intravitreal Ranibizumab, focal/Grid Laser and panretinal photocoagulation in patients with diabetic macular edema. 2014.  Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012549">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012549</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3
81.	ICTRP Search Portal CTRI/2014/02/004379	Dr V Narendran. A 12 month, open label, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of intravitreal injections of ranibizumab 0.5 mg on Cystoid, Spongy & Mixed OCT patterns secondary to Diabetic Macular Edema (DME). 2014.  Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2014/02/004379">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2014/02/004379</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3
82.	ICTRP Search Portal EUCTR2013-003056-21-DE EU-CTR 2013-003056-21 PharmNet.Bund 2013-003056-21	GWT-TUD GmbH. Überprüfung einer ergänzenden Therapie des diabetischen Makulaödems mit dem Diodenlaser zur Standardtherapie mit VEGF-Inhibitoren. 2013.  Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-003056-21-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-003056-21-DE</a> (aufgerufen am 07.07.2014)  <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003056-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003056-21</a>  <a href="https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR">https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR</a>	A3, A4
83.	ICTRP Search Portal EUCTR2013-003147-27-HU EU-CTR 2013-003147-27 PharmNet.Bund 2013-003147-27	Pfizer Inc 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 US. Evaluate whether the clinical efficacy of PF-04634817 is non-inferior to ranibizumab, as measured by change from baseline in best corrected visual acuity after 12 weeks of treatment in subjects with diabetic macular edema (DME). 2013.  Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-003147-27-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-003147-27-HU</a> (aufgerufen am 07.07.2014)  <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003147-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003147-27</a>  <a href="https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR">https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR</a>	A4
84.	ICTRP Search Portal EUCTR2012-001006-24-DE EU-CTR 2012-001006-24	Novartis Pharma/ Augenklinik Universitaetsallee. Ranibizumab and Vitrectomy in the Therapy of Diabetic Macular Edema (The RAVIT-DME-Trial). 2013.  Verfügbar unter:	A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
	PharmNet.Bund 2012-001006-24	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-001006-24-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-001006-24-DE</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001006-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001006-24</a> <a href="https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR">https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR</a>	
85.	ICTRP Search Portal EUCTR2013-000031-27-GB EU-CTR 2013-000031-27	Moorfields Eye Hospital. Injections into the eye (drug Lucentis) in diabetic patients in whom no further treatment is currently available in clinic when they have developed swelling of the centre of the macula associated with lack of blood supply. 2013.  Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-000031-27-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-000031-27-GB</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000031-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000031-27</a>	A3
86.	ICTRP Search Portal JPRN- UMIN000009312	Department of Ophthalmology, Shiga University of Medical Science. Serum concentration of vascular endothelial growth factor of patients with chorioretinal diseases before and after the anti-vascular endothelial growth factor therapy. 2012.  Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009312">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009312</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A1
87.	ICTRP Search Portal EUCTR2011-005542-35-DE EU-CTR 2011-005542-35 PharmNet.Bund 2011-005542-35	Novartis Pharma GmbH. Multicenter randomized open-label three-arms controlled 12 months clinical proof of concept study to evaluate efficacy and safety of Ranibizumab alone or in combination with laser treatment vs. laser treatment alone in Proliferative Diabetic Retinopathy. 2012.  Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005542-35-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005542-35-DE</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005542-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005542-35</a> <a href="https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR">https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR</a>	A5
88.	ICTRP Search Portal EUCTR2011-005631-20-BE EU-CTR 2011-005631-20 PharmNet.Bund	Allergan Ltd. Comparison of efficacy and safety of OZURDEX® versus Lucentis® in the treatment of Diabetic Macular Edema.. 2012.  Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005631-20-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005631-20-BE</a> (aufgerufen am	A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
	2011-005631-20	07.07.2014) <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005631-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005631-20</a> <a href="https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR">https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR</a>	
89.	ICTRP Search Portal NCT01635790	Academic Medical Center (AMC). Comparing the effectiveness of bevacizumab to ranibizumab in patients with diabetic macular edema (BRDME). – BRDME. 2012. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01635790">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01635790</a> (aufgerufen am 18.07.2014)	A4
90.	ICTRP Search Portal JPRN- UMIN000006992	Department of Ophthalmology, Shiga University of Medical Science. Evaluation of bevacizumab, pegaptanib and ranibizumab for intraocular neovascularization and/or macular edema. 2014. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006992">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006992</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A4
91.	ICTRP Search Portal EUCTR2011-002731-26-IT EU-CTR 2011-002731-26	NOVARTIS FARMA. An expanded access program of ranibizumab in patients with visual impairment due to diabetic macular edema for whom no suitable therapeutic alternatives exist. 2014. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-002731-26-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-002731-26-IT</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002731-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002731-26</a>	A3
92.	ICTRP Search Portal ACTRN12611001210965	University the University of Sydney. An Open Label Clinical Trial of Ranibizumab for Diabetic Macular Oedema resistant to Intravitreal Triamcinolone TAREDS. 2011. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12611001210965">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12611001210965</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3
93.	ICTRP Search Portal EUCTR2010-024062-22-GB EU-CTR 2010-024062-22	Moorfields Eye Hospital. A prospective, randomised controlled trial of Ranibizumab pre-treatment in Diabetic Vitrectomy – a pilot study. - A pilot RCT of ranibizumab in diabetic vitrectomy - The RaDiVit Study. 2011. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-024062-22-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-024062-22-GB</a> (aufgerufen am	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		07.07.2014) <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024062-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024062-22</a>	
94.	ICTRP Search Portal ACTRN12611000063 910	Commercial sector/Industry Novartis. A phase II, 12 month, randomized, sham-controlled trial of ranibizumab (Lucentis) combined with grid laser compared with laser alone for the treatment of recalcitrant, diabetic macular oedema. DMO Rescue Trial. 2011.  Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12611000063910">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12611000063910</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3
95.	ICTRP Search Portal EUCTR2010-022616- 39-GB EU-CTR 2010-022616-39	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. RELIGHT - Ranibizumab treatment of diabetic macular oEdema with bimonthLy monItorinG after a pHase of initial Treatment. A UK, 18-month, prospective, open-label, multicenter, single-arm Phase IIIb study, with 12-month primary endpoint, assessing the efficacy and safety of Lucentis (Ranibizumab) in patients with visual impairment due to diabetic macular oedema. 2010.  Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022616-39-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022616-39-GB</a> (aufgerufen am 07.07.2014)  <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022616-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022616-39</a>	A3
96.	ICTRP Search Portal EUCTR2010-022473- 33-AT EU-CTR 2010-022473-33	Department of Ophthalmology, Hietzing Hospital. Short term effect of Lucentis® (Ranibizumab) as pretreatment to laser photocoagulation versus Lucentis® (Ranibizumab) combined with laser photocoagulation in the treatment of diabetic macular edema. A prospective, randomized study. - Lucentis und Laser. 2012.  Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022473-33-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-022473-33-AT</a> (aufgerufen am 07.07.2014)  <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022473-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022473-33</a>	A3
97.	ICTRP Search Portal EUCTR2010-021722- 35-GB EU-CTR EUCTR2010-021722-	Moorfields Eye Hospital. Diabetic macula oedema: A prospective randomised study comparing the detailed functional and anatomical changes of repeated pan anti-VEGF therapy with ranibizumab versus conventional macular laser therapy. - Diabetic macular oedema & ranibizumab; detailed	A3

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
	35-GB	functional analysis. 2012. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021722-35-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021722-35-GB</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021722-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021722-35</a>	
98.	ICTRP Search Portal EUCTR2010-019795-74-BE EU-CTR 2010-019795-74	Novartis Pharma Services AG. A 2 year randomized, single-masked, multicenter, controlled phase IIIb trial assessing the Efficacy and safety of 0.5 mg ranibizumab in two “treat and extend” treatment algorithms vs. 0.5 mg ranibizumab as needed in patients with macular edema and visual Impairment secondary to diabetes mellitus – RETAIN. 2012. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019795-74-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019795-74-BE</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019795-74">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019795-74</a>	A3
99.	ICTRP Search Portal EUCTR2010-018852-29-DE EU-CTR 2010-018852-29 PharmNet.Bund 2010-018852-29	Novartis Pharma GmbH. A 12-month, two-armed, randomized, double-masked, multicenter, Phase IIIb study assessing the efficacy and safety of laser photocoagulation as adjunctive to Ranibizumab intravitreal injections vs. laser photocoagulation monotherapy in patients with visual impairment due to diabetic macular edema followed by a 12 month follow up period – RELATION. 2010. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-018852-29-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-018852-29-DE</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018852-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018852-29</a> <a href="https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR">https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR</a>	A3
100.	ICTRP Search Portal EUCTR2009-014409-15-PT EU-CTR 2009-014409-15	AIBILI - Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image. Prospective, randomized, multicenter, open label phase II study to assess efficacy and safety of Lucentis monotherapy (ranibizumab 0.5 mg intravitreal injections) compared with Lucentis plus panretinal photocoagulation (PRP) and PRP (monotherapy) in the treatment of patients with high risk proliferative diabetic retinopathy. 2009. Verfügbar unter:	A3, A5

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-014409-15-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-014409-15-PT</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014409-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014409-15</a>	
101.	ICTRP Search Portal EUCTR2009-010825-37-ES EU-CTR 2009-010825-37	Novartis Farmaceutica S.A. Ensayo clínico de fase II, controlado, abierto, aleatorizado y multicéntrico, para comparar la eficacia y la seguridad de ranibizumab (inyección intravítrea) frente a fotocoagulación láser en pacientes con alteración visual secundaria a edema macular diabético. 2009. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010825-37-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010825-37-ES</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010825-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010825-37</a>	A3
102.	ICTRP Search Portal EUCTR2008-007232-18-HU EU-CTR 2008-007232-18	University of Szeged, Medical and Pharmaceutical Center, Department of Ophthalmology. Comparison of the effect of intravitreal ranibizumab injections compared to macular grid-pattern laser therapy for the symptomatic treatment of diabetic macular edema (a randomized, controlled, phase III trial). 2012. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007232-18-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007232-18-HU</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007232-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007232-18</a>	A6
103.	ICTRP Search Portal EUCTR2008-001469-28-AT EU-CTR: EUCTR2008-001469-28	Dep. of Ophthalmology, Medical University of Vienna. A randomized, double-masked study with intraocular Bevacizumab (Avastin®) compared with intravitreal Ranibizumab (Lucentis®) in patients with persistent diabetic macular edema or persistent active neovascularisation following lasercoagulation. 2009. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-001469-28-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-001469-28-AT</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001469-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001469-28</a>	A4
104.	ICTRP Search Portal EUCTR2005-000487-11-DE	Novartis Pharma Service AG. A randomized, double-masked, multicenter, phase II study assessing the safety and efficacy of two	A3, A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
	EU-CTR 2005-000487-11 PharmNet.Bund 2005-000487-11	concentrations of ranibizumab (intravitreal injections) compared with non-treatment control for the treatment of diabetic macular edema with center involvement – RESOLVE. 2005. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-000487-11-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-000487-11-DE</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000487-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000487-11</a> <a href="https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR">https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR</a>	
105.	EU-CTR 2008-006879-71	HOSPITAL SAN PEDRO. Tratamiento del edema de macula diabético clinicamente significativo con Ranibizumab (LUCENTIS) intravitreo. TREATMENT OF DIABETIC CLINICALLY SIGNIFICANT MACULAR EDEMA WITH INTRAVITREOUS RANIBIZUMA...2009. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006879-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006879-71</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3
106.	EU-CTR 2006-006233-40	Department of Ophthalmology, Bonn University. Ranibizumab in idiopathic macular telangiectasia, type 2 A prospective interventional non-randomized study comparing the efficacy and safety of intravitreal ranibizumab (dosing regimen 0.5mg every ... 2007. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006233-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006233-40</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
107.	EU-CTR 2011-004157-66 PharmNet.Bund 2011-004157-66 s.a. 4. clinicaltrials.gov NCT01445899	Quark Pharmaceuticals, Inc. An Open-Label Dose Escalation Study of PF-04523655 (Stratum I) Combined With A Prospective, Randomized, Double-Masked, Multi-Center, Controlled Study (Stratum II) Evaluating The Efficacy and Safety... 2012. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004157-66">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004157-66</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR">https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR</a>	A4
108.	EU-CTR 2008-007467-17 PharmNet.Bund 2008-007467-17	Novartis Pharma Services AG. An open-label, multi-center, 24-month extension study to evaluate the safety of ranibizumab as symptomatic treatment for visual impairment due to diabetic macular edema in patients who have complet...2009. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A3

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		<a href="https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR">search/search?query=eudract_number:2008-007467-17</a> (aufgerufen am 07.07.2014) <a href="https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR">https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR</a>	
109.	EU-CTR 2012-005486-13 s. a. 26. clinicaltrials.gov NCT01610557	The National Eye Institute. A Phase II Randomized Study to Compare Anti-VEGF Agents in the Treatment of Diabetic Macular Edema (CADME). 2013. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005486-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005486-13</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A4
110.	EU-CTR 2006-004172-12	Novartis Pharma Services AG. A 24-month randomized, double-masked, multicenter, phase II study assessing safety and efficacy of verteporfin (Visudyne®) photodynamic therapy administered in conjunction with Lucentis™ versus Luc... 2007. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004172-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004172-12</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
111.	EU-CTR 2011-002202-70	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UK-SH). A prospective, non-randomized, mono-center, cohort study to evaluate the effects of 0.5mg intraocular Ranibizumab (Lucentis) injections on retinal function in patients with diabetic macular edema (...2011. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002202-70">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002202-70</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3
112.	EU-CTR 2011-004613-17	Inst of Ophtalmology Lund University hospital. The effect of intravitreal injections of Lucentis (ranibizumab) on retinal function in diabetic patients with diabetic macular edema and visual impairment. 2011. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004613-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004613-17</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A3
113.	EU-CTR 2008-007175-24 s. a. 67. clinicaltrials.gov NCT01123564	University of Pécs, Medical School, Department of Ophthalmology. A randomized, controlled, two-center phase II. study assessing the efficacy and safety of intravitreal Lucentis injections in patients with clinically significant macular edema secondary to central... 2009. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007175-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007175-24</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5



#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
114.	EU-CTR 2013-002626-23	Novartis Farmacéutica, S.A. A 12-month, phase IIIb, randomized, visual acuity, assessor-masked, multicenter study assessing the efficacy and safety of ranibizumab 0.5mg in treat and extend regimen compared to monthly regimen,... 2013. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002626-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002626-23</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
115.	EU-CTR 2007-004416-31	Allergan Limited. A 6-Month, Single-Masked, Multicenter, Randomized, Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of 700 µg Dexamethasone Posterior Segment Drug Delivery System Applicator System as Adjunctive ... 2008. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004416-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004416-31</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
116.	EU-CTR 2009-015559-25	King's College Hospital NHS Foundation Trust. Preoperative intravitreal ranibizumab for persistent diabetic vitreous haemorrhage: A randomized, double-masked, controlled study. 2010. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015559-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015559-25</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
117.	EU-CTR 2011-002859-34	Novartis Pharma Services AG. A 24-month, phase IIIb, open-label, randomized, activecontrolled, 3-arm, multicenter study assessing the efficacy and safety of an individualized, stabilization-criteria-driven PRN dosing regimen w... 2012. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002859-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002859-34</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
118.	EU-CTR 2011-004959-39	Novartis Pharma Services AG. A 24-month, phase IIIb, randomized, double-masked, multicenter study assessing the efficacy and safety of two treatment regimens of 0.5 mg ranibizumab intravitreal injections guided by functional a...2013. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004959-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004959-39</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
119.	EU-CTR 2008-003208-68	Hospices Civils de Lyon. Groupe d'Evaluation Français Avastin® versus Lucentis®. 2008. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003208-68">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003208-68</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
120.	EU-CTR 2009-014854-14	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. A phase II, open-label, multicentre, 12 month study to evaluate the efficacy and safety of ranibizumab (0.5 mg) in patients with choroidal neovascularization secondary to pathological myopia (PM). 2009. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014854-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014854-14</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
121.	EU-CTR 2008-003210-10	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017.PHASE II OPEN LABEL, MULTICENTER, PROSPECTIVE,RELATED MACULAR DEGENERATION, COMPARATOR STUDY EVALUATING PF-04523655 VERSUS RANIBIZUMAB TREATMENT OF SUBJECTS WITH CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION (MONET... 2009. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003210-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003210-10</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
122.	EU-CTR 2007-004721-23	Klinikum Bremen-Mitte gGmbH. Prevention of vision loss in patients with age-related neovascular macular degeneration by intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab in a typical outpatient setting. 2007. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004721-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004721-23</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
123.	EU-CTR 2010-023900-29	Allergan Pharmaceuticals Ireland. A 12-Month, Multicentre, Randomised, Parallel Group Study to Compare the Efficacy and Safety of Ozurdex® Versus Lucentis® in Patients with Branch Retinal Vein Occlusion. 2011. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023900-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023900-29</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
124.	EU-CTR 2011-002350-31	Novartis Pharma Services AG. A 24-month, phase IIIb, open-label, single arm, multicenter study assessing the efficacy and safety of an individualized, stabilization criteria-driven PRN dosing regimen with 0.5-mg ranibizumab in... 2012. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002350-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002350-31</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	A5
125.	EU-CTR 2009-015106-19	GlaxoSmithKline Research and Development. A Phase 2b Dose-Evaluation Study of Pazopanib Eye Drops versus Ranibizumab Intravitreal Injections	A5

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. 2009. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015106-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015106-19</a> (aufgerufen am 07.07.2014)	
126.	clinicaltrials.gov NCT02127684	Maturi, RK. Frequent Dosing Regimen of Lucentis for Subjects With Persistent Diabetic Macular Edema Despite Standard antiVEGF Dosing. 2014. Verfügbar unter: <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02127684?term=NCT02127684&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02127684?term=NCT02127684&amp;rank=1</a> (aufgerufen am 18.07.2014)	A3, A6
127.	clinicaltrials.gov NCT02140411	Novartis. Efficacy and Safety of Lucentis® (Ranibizumab Intravitreal Injections) in Chilean Patients With Diabetic Macular Edema. 2014. Verfügbar unter: <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT02140411&amp;Search=Search">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT02140411&amp;Search=Search</a> (aufgerufen am 18.07.2014)	A6
128.	ICTRP Search Portal NCT02131350	Shinshu University. Combination Treatment of Intravitreal Ranibizumab, Focal/Grid Laser and Panretinal Photocoagulation in Patients With Diabetic Macula Edema. 2014. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02131350">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02131350</a> (aufgerufen am 18.07.2014)	A3, A6

#### Ausschlussgründe bei der Ranibizumab-Suchrecherche

A1	Unpassende Fragestellung
A2	Unpassende Studienpopulation
A3	Unpassendes Studiendesign
A4	Kein adäquater Komparator
A5	Unpassende Indikation
A6	Keine Ergebnisse vorhanden

#### Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht relevant.

**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 4-238 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-238 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-238 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;VISTA&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Studienziel</b></p> <p>Beurteilung der Wirksamkeit von intravitreal (IVT) verabreichtem Aflibercept (Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY) im Vergleich zu einer Laserbehandlung im Hinblick auf die Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA, engl. <i>Best Corrected Visual Acuity</i>) bei Patienten mit diabetischem Makulaödem (DMÖ).</p> <p><b>Sekundäres Studienziel</b></p> <p>Bewertung der Sicherheit von IVT verabreichtem Aflibercept bei Patienten mit DMÖ.</p> <p><b>Statistische Hypothese</b></p> <p><math>\mu_V</math> (und <math>\mu_L</math>) seien die tatsächliche mittlere Veränderung der BCVA in den Afliberceptgruppen (und der Lasergruppe) in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Die folgende Hypothese wurde überprüft:</p> <p><math>H_0: \mu_{V52} = \mu_{L52}</math>, d. h. die mittlere Veränderung der Sehschärfe in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert der Afliberceptgruppen (Gruppen 1 und 2) und der Lasergruppe ist identisch.</p> <p><math>H_a: \mu_{V52} \neq \mu_{L52}</math>, d. h., die mittlere Veränderung der Sehschärfe in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert unterscheidet sich zwischen den Afliberceptgruppen (Gruppe 1 und 2) und der Lasergruppe.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase III-Studie</p> <p>Die VISTA-Studie ist eine über 148 Wochen laufende, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde, multizentrische klinische Phase III-Studie.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte 1:1:1 nach einem vorbestimmten zentralen Schema, welches durch ein interaktives Sprach- (IVRS, engl. <i>Interactive Voice Response System</i>) bzw. Webdialogsystem (IWRS, engl. <i>Interactive Web Response System</i>) erzeugt und bereitgestellt wurde.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für die Teilnahme an der Studie geeignete Patienten wurden nach Myokardinfarkt und/oder zerebrovaskulären Ereignissen in ihrer Anamnese stratifiziert und einem der folgenden drei Studienarme zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>2Q4:</b> 2,0mg Aflibercept zu Studienbeginn (Tag 1, Visite 2) und nachfolgend ab Woche 4 (Visite 3) im Abstand von vier Wochen (2Q4) bis Woche 144 (Visite 38); Eine Schein-Laserbehandlung erfolgte zu Studienbeginn und ab Woche 12 bei Visiten, an denen die Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation erfüllt wurden (jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen). Ab Woche 24 wurde beurteilt, ob die Kriterien für eine Zusatzbehandlung (aktive Laserbehandlung) erfüllt waren.</li> <li>▪ <b>2Q8:</b> 2,0mg Aflibercept zu Studienbeginn (Tag 1, Visite 2), Woche 4, Woche 8, Woche 12 und Woche 16 (2,0mg 2Q4 an 5 Visiten), gefolgt von 2,0mg 2Q8 von Woche 24 bis Woche 144 (Visite 38); ab Woche 20 wurden Scheininjektionen bei den Visiten verabreicht, an denen keine aktive Injektion erfolgte; Eine Schein-Laserbehandlung erfolgte zu Studienbeginn und ab Woche 12 bei Visiten, an denen die Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation erfüllt wurden (jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen). Ab Woche 24 wurde beurteilt, ob die Kriterien für eine Zusatzbehandlung (aktive Laserbehandlung) erfüllt waren.</li> <li>▪ <b>Laserkoagulation:</b> In den ersten beiden Studienjahren Durchführung einer Laserkoagulation basierend auf den Empfehlungen nach ETDRS, an Tag 1 und immer dann, wenn die Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation erfüllt wurden (jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen); Scheininjektionen zu Studienbeginn (Tag 1) und ab Woche 4 bis Woche 96 zu jeder Visite. Ab Woche 24 wurde beurteilt, ob die Kriterien für eine Zusatzbehandlung (Afliberceptinjektion) erfüllt waren.</li> </ul> <p>Im 3. Studienjahr können Patienten in diesem Studienarm, die zuvor nicht die Kriterien für eine zusätzliche Behandlung erfüllten, ab Woche 100 bis Woche 144 (Visite 27 bis Visite 38) nach Bedarf (PRN, lat. <i>pro re nata</i>) eine Behandlung mit Aflibercept erhalten, sofern sie die Kriterien für eine Afliberceptbehandlung erfüllen.</p> <p>Die Studie umfasst eine Screeningphase (Tag -21 bis Tag -1) und eine Behandlungsphase von Tag 1 bis Woche 144. In diesem Zeitraum erfolgt monatlich eine Beurteilung der Patienten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit. Die Abschlussvisite findet in Woche 148 statt.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Protokolländerungen</b></p> <p>Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 21. März 2011 wurde insgesamt dreimal geändert:</p> <p><b>Protokolländerung Nr. 1 vom 15. September 2011</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klarstellung der verblindeten/nicht-verblindeten Rollen</li> <li>▪ Erweiterung des Zeitfensters für die telefonische Sicherheitsprüfung auf 3 Tage ±1 Tag (um Wochenenden abzudecken)</li> <li>▪ Um die Verblindung leichter aufrechterhalten zu können, wurde</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die Durchführung der zuvor optional vorzunehmenden, subkonjunktivalen Anästhesie mit dieser Protokolländerung zur Pflicht (Aktiv- oder Scheininjektionen; Studienaue und Nicht-Studienaue)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klarstellung der Behandlung des Nicht-Studienauges, um: <ul style="list-style-type: none"> <li>– anzumerken, dass mit einer Standardversorgung in Woche 4 begonnen werden darf,</li> <li>– eine antiangiogene Therapie vor Woche 8 zu verbieten,</li> <li>– Aflibercept als die zulässige Anti-VEGF-Behandlung ab Woche 8 zu erlauben.</li> </ul> </li> <li>▪ Revision der Behandlungskriterien für das Nicht-Studienaue, um die Behandlung beider Augen am gleichen Tag zu erlauben</li> <li>▪ Berücksichtigung einer möglichen Afliberceptbehandlung am Nicht-Studienaue bei der Arzneimittelbereitstellung und – Überwachung</li> <li>▪ Die Durchführung einer Fluoreszeinangiographie (FA) wurde vorgeschrieben, wenn eines der Wiederbehandlungskriterien für eine Laserbehandlung erfüllt wurde</li> <li>▪ Erläuterung, dass alle Beurteilungen des Auges durch den Prüfarzt nachgeprüft werden mussten, um die Eignung vor der Randomisierung zu bestätigen</li> <li>▪ Revision des Verfahrens zur Durchführung der Laserkoagulation, um: <ul style="list-style-type: none"> <li>– die Spotgröße und Impulsdauer flexibler gestalten zu können,</li> <li>– die konditionale Formulierung für die FA zu streichen, da diese nun vor der Durchführung von Laserbehandlungen vorgeschrieben ist,</li> <li>– Streichen der redundanten Fußnote 1 in der Tabelle zur Wellenlänge der Laserstrahlen (bereits in der Tabelle beschrieben),</li> <li>– Revision der Fußnote 2 in der Tabelle, um die eingeführte Flexibilität bei der Spotgröße widerzugeben.</li> </ul> </li> <li>▪ Erläuterung, dass der Laser bei der Schein-Laserbehandlung ausgeschaltet verbleiben sollte, es sein denn die Laserleistung kann auf „0“ eingestellt werden (z. B. Pascal-Laser)</li> <li>▪ Klarstellung, dass sich das Ausschlusskriterium Nr. 18 (nicht-kontrolliertes Glaukom) lediglich auf das Studienaue bezieht</li> <li>▪ Klarstellung, dass sich das Ausschlusskriterium Nr. 19 (intraokularer Druck, IOD) lediglich auf das Studienaue bezieht; und Änderung des IOD-Grenzwertes von &gt;30mmHg auf 25mmHg</li> <li>▪ Streichen des Ausschlusskriteriums Nr. 20 (starke Kurzsichtigkeit)</li> <li>▪ Erläuterung des Ausschlusskriteriums Nr. 30 zur Nierenfunktionseinschränkung</li> <li>▪ Hinzufügen der Fundusphotographie (FP)/FA beim Screening (Visite 1), sodass dieses Verfahren entweder bei Visite 1 oder Visite 2 durchgeführt werden kann; und die Bilder der FP/FA</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>müssen durch den Prüfarzt überprüft werden, um die Eignung für die Studie vor der Randomisierung zu bestätigen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Streichen der optischen Kohärenztomographie (OCT; engl. <i>Optical Coherence Tomography</i>) aus dem ersten Wiederbehandlungskriterium für die Durchführung einer Laserbehandlung</li> <li>▪ Erweiterung der körperlichen Untersuchung, um das Gewicht bei der Screeningvisite erfassen zu können</li> <li>▪ Korrektur minimaler typografischer/redaktioneller Fehler</li> </ul> <p><b>Protokolländerung Nr. 2 vom 29. März 2013</b> Änderung der Formulierung für die Kausalitätsbewertung unerwünschter Ereignisse, um detailliertere Angaben für den Prüfarzt zu machen</p> <p><b>Protokolländerung Nr. 3 vom 30. Mai 2013</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anpassung des Zeitpunktes der primären, sekundären und zusätzlichen Endpunkte von Woche 100 zu Woche 52</li> <li>▪ Hinzufügen von sekundären und zusätzlichen Endpunkten und Anpassung der Hierarchie für beide</li> <li>▪ Änderung der vorgeschriebenen FA-Anforderung für Patienten, die eines der Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer erneuten Laserbehandlung erfüllen</li> <li>▪ Anpassung des Abschnittes zur statistischen Methodik, aufgrund von Revisionen im SAP</li> <li>▪ Erläuterung, dass die Studie nur in Zentren in den USA durchgeführt wurde und, um die an dieser Studie teilnehmende geschätzte Anzahl an Zentren anzupassen</li> <li>▪ Verweis auf zusätzliche regionsspezifische Analysen, die regional im spezifischen SAP aufgeführt sind. Dieser wird gesondert bei den zuständigen Behörden vor Entblindung der Studie eingereicht</li> <li>▪ Administrative und redaktionelle Korrekturen, Erläuterungen und Aktualisierungen</li> </ul> <p><b>Änderung der geplanten Analysen</b> Die Daten des EQ-5D-Fragebogens wurden erhoben aber nicht ausgewertet. Für die Definition der Subgruppe „Anamnese ischämischer Erkrankungen“ wurden folgende <i>Preferred Terms</i> (PTs) im SAP aufgelistet. Diese wurden aber nicht in der Analyse zur Definition dieser Subgruppe berücksichtigt. Zusätzlich zu der Liste korrekter PTs wurden folgende PTs fälschlicherweise im SAP aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ anomale Kreatinkinase (CK) im Blut,</li> <li>▪ erhöhte CK im Blut,</li> <li>▪ anomale CK-Myoglobin im Blut,</li> <li>▪ erhöhte CK-Myoglobin im Blut,</li> <li>▪ erhöhte kardiale Enzyme,</li> <li>▪ anomaler kardialer Belastungstest,</li> <li>▪ anomale Q-Zacke im Elektrokardiogramm (EKG),</li> <li>▪ anomale T-Welle im EKG,</li> <li>▪ Inversion der T-Welle im EKG,</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ anomales Belastungs-EKG,</li> <li>▪ anomaler Belastungstest,</li> <li>▪ mikrovaskuläre Koronararterienerkrankung,</li> <li>▪ anomales Belastungs-Echokardiogramm,</li> <li>▪ erhöhtes Troponin I,</li> <li>▪ erhöhtes Troponin,</li> <li>▪ erhöhtes Troponin T.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings sämtliche der folgenden Einschlusskriterien erfüllten, waren für die Teilnahme an der Studie geeignet:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erwachsene Patienten <math>\geq 18</math> Jahre mit <i>Diabetes mellitus</i> Typ 1 oder –2</li> <li>2. Patienten mit DMÖ als Folge einer <i>Diabetes mellitus</i>-Erkrankung mit Beteiligung des Makulazentrums (im zentralen Subfeld der OCT) im Studienauge</li> <li>3. Verschlechterung der Sehschärfe im Studienauge vorrangig durch das DMÖ bedingt</li> <li>4. BCVA des Studienauges von 73 bis 24 Buchstaben (20/40 bis 20/320) gemäß ETDRS-Tafel</li> <li>5. Bereitschaft und Fähigkeit zu allen klinischen Visiten zu erscheinen und alle die Studie betreffenden Prozeduren abzuschließen</li> <li>6. Patienten aus den USA benötigen eine Schweigepflichtentbindung gemäß <i>Health Insurance Portability and Accountability Act</i> - in anderen Ländern entsprechend dem jeweiligen nationalen Recht</li> <li>7. Unterschriebene Einverständniserklärung vor Beginn der Studienabläufe</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Patienten, die jegliches der folgenden Kriterien beim Screening oder an Tag 1 erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vitreoretinale Eingriffe am Studienauge in der Anamnese des Patienten</li> <li>2. Panretinale Laserkoagulation oder Laserkoagulation der Makula im Studienauge bis zu 90 Tage vor Tag 1</li> <li>3. Eine weitere Laserkoagulation der Makula ist beim Patienten nicht erfolgversprechend.</li> <li>4. Anwendung intra- oder periokularer Kortikosteroide am Studienauge bis zu 120 Tage vor Tag 1</li> <li>5. Behandlung des Studienauges mit einem Angiogenesehemmer im Studienauge (z. B. Pegaptanib-Natrium, Bevacizumab, Ranibizumab, etc.) bis zu 90 Tage vor Tag 1</li> <li>6. Aktive proliferative diabetische Retinopathie (pDR) im Studienauge</li> <li>7. Vorgeschichte einer idiopathischen oder autoimmunologischen Uveitis im Studienauge</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li>8. Kataraktoperation des Studienauges bis zu 90 Tage vor Tag 1.</li> <li>9. Aphakes Studienauge</li> <li>10. Yttrium-Aluminium-Granatlasers-Kapsulotomie des Studienauges bis zu 30 Tage vor Tag 1</li> <li>11. Jeglicher intraokularer Eingriff am Studienauge bis zu 90 Tage vor Tag 1</li> <li>12. Funduskopisch oder mittels OCT diagnostizierte, in der Einschätzung des Prüfarztes signifikant visusrelevante vitreomakuläre Traktion oder epiretinale Gliose des Studienauges</li> <li>13. Bestehende Neovaskularisation der Iris, Glaskörperblutung oder Netzhautablösung mit Traktion im Studienauge</li> <li>14. Die Makula betreffende präretinale Fibrose im Studienauge</li> <li>15. Strukturelle Schäden des Makulazentrums, einschließlich Atrophie des retinalen Pigmentepithels, subretinale Fibrose oder Narben, klinisch signifikante Ischämie der Makula oder organisierte harte Exsudate im Studienauge, welche die Aussicht auf eine Verbesserung der Sehschärfe nach Auflösung des Makulaödems verringern.</li> <li>16. (Leichte, mittelgradige oder schwere) Entzündung des Studienauges</li> <li>17. Hinweis auf Infektion eines Auges</li> <li>18. Unkontrolliertes Glaukom im Studienauge (Patient, der einer Filtrationschirurgie unterzogen wurde, oder der wahrscheinlich in Zukunft eine Filtrationschirurgie benötigen wird)</li> <li>19. Intraokularer Druck <math>\geq 25</math> mmHg im Studienauge</li> <li>20. Ausschlusskriterium Nr. 20 wurde entfernt (Anmerkung: das Kriterium wurde zwar im Amendment 1 des Prüfplans gestrichen aber in der Liste beibehalten, um nicht die Nummerierung im <i>Electronic Data Capture System</i> (EDC) zu ändern)</li> <li>21. Andere Begleiterkrankungen des Studienauges, welche die Sehschärfe beeinflussen, einen medizinischen oder operativen Eingriff während des Studienverlaufs erfordern oder die Interpretation der Ergebnisse verzerren könnten (einschließlich Netzhautvenenverschluss, Netzhautablösung, Makulaloch oder chorioidale Neovaskularisation aus jeglicher Ursache)</li> <li>22. Die Prognose für das Nicht-Studienauge ist schlechter als für das Studienauge</li> <li>23. Patienten mit nur einem funktionsfähigen Auge, auch wenn dieses Auge ansonsten für die Studie geeignet ist</li> <li>24. Unzureichende Klarheit der brechenden Medien, um Bilder vom Fundus oder OCT zu erstellen</li> <li>25. Laufende Behandlung einer schweren systemischen Infektion.</li> <li>26. Verabreichung systemischer Angiogenesehemmer bis zu 180 Tage vor Tag 1</li> <li>27. Unkontrollierter <i>Diabetes mellitus</i> nach Ermessen des Prüfarztes</li> <li>28. Unkontrollierte Hypertonie (definiert als systolisch <math>&gt;160</math> mmHg oder diastolisch <math>&gt;95</math> mmHg im Sitzen)</li> <li>29. Schlaganfall oder Myokardinfarkt in der Anamnese bis zu 180 Tage vor Tag 1</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>30. Nierenversagen, Dialyse oder Nierentransplantation in der Anamnese</p> <p>31. Jegliche andere Erkrankung, metabolische Dysfunktion, körperliches Untersuchungsergebnis oder klinischer Laborparameter in der Anamnese, die den begründeten Verdacht auf eine Erkrankung oder Störung zulässt, die eine Kontraindikation für eine Prüfsubstanz darstellt, die Interpretation der Studienergebnisse verzerren könnte oder den Patienten einem hohen Risiko für behandlungsbedingte Komplikationen aussetzt</p> <p>32. Allergie gegenüber Fluoreszein in der Anamnese</p> <p>33. Teilnahme an einer klinischen Studie mit jeglicher Prüfsubstanz (außer Vitamine und Mineralien) oder einem medizinischen Gerät bis zu 30 Tage vor der Screeninguntersuchung</p> <p>34. Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Prüfsubstanz oder Trägerstoffe</p> <p>35. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>36. Sexuell aktive Männer oder Frauen im gebärfähigen Alter*, die nicht bereit waren, angemessene Verhütungsmethoden im Verlauf der Studie anzuwenden (angemessene Verhütungsmethoden einschließlich seit mindestens zwei oder mehr Menstruationszyklen vor dem Screening regelmäßige Anwendung oraler Kontrazeptiva oder weiterer verschriebener pharmazeutischer Kontrazeptiva; intrauterine Methode; bilaterale Ligatur der Eileiter; Vasektomie; Kondom in Kombination mit kontrazeptivem Schwamm, Schaum oder Gel; oder Diaphragma in Kombination mit kontrazeptivem Schwamm, Schaum oder Gel)</p> <p>37. Frauen im gebärfähigen Alter* mit einem positiven Schwangerschaftstest oder keinem Schwangerschaftstest zum Studienbeginn</p> <p>*Postmenopausale Frauen mussten seit mindestens 12 Monaten amenorrhöisch sein, um als nicht-gebärfähig eingeschätzt zu werden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie</p> <p><b>Anzahl der teilnehmenden Studienzentren:</b></p> <p>64 Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die in drei Gruppen im Verhältnis 1:1:1 randomisierten Patienten erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IVT-Injektionen + Schein-Laserbehandlung + ggf. Laserbehandlung,</li> <li>▪ IVT-Injektionen + Scheininjektionen + Schein-Laserbehandlung + ggf. Laserbehandlung, oder</li> <li>▪ Laserbehandlung + Scheininjektionen + ggf. IVT Afliberceptinjektionen im Studienauge.</li> </ul> <p><b>Intervention pro Studienarm:</b></p> <p><u>1. Studienarm: N=156 Patienten</u></p> <p><b>2Q4:</b> 2,0mg Aflibercept zu Studienbeginn (Tag 1, Visite 2) und nachfolgend ab Woche 4 (Visite 3) im Abstand von vier Wochen (2Q4) bis Woche 144 (Visite 38); Eine Schein-Laserbehandlung erfolgte zu Studienbeginn und ab Woche 12 bei Visiten, an denen die Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Laserkoagulation erfüllt wurden (jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen). Ab Woche 24 wurde beurteilt, ob die Kriterien für eine Zusatzbehandlung erfüllt waren.</p> <p><u>2. Studienarm: N=154 Patienten</u></p> <p><b>2Q8:</b> 2,0mg Aflibercept zu Studienbeginn (Tag 1, Visite 2), Woche 4, Woche 8, Woche 12 und Woche 16 (2,0mg 2Q4 an 5 Visiten), gefolgt von 2,0mg 2Q8 von Woche 24 bis Woche 144 (Visite 38); ab Woche 20 wurden Scheininjektionen bei den Visiten verabreicht, an denen keine aktive Injektion erfolgte; Eine Schein-Laserbehandlung erfolgte zu Studienbeginn und ab Woche 12 bei Visiten, an denen die Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation erfüllt wurden (jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen). Ab Woche 24 wurde beurteilt, ob die Kriterien für eine Zusatzbehandlung erfüllt waren.</p> <p><u>3. Studienarm: N=156 Patienten</u></p> <p><b>Laserkoagulation:</b> In den ersten beiden Studienjahren Durchführung einer Laserkoagulation basierend auf den Empfehlungen nach ETDRS, an Tag 1 und immer dann, wenn die Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation erfüllt wurden (jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen); Scheininjektionen zu Studienbeginn (Tag 1) und ab Woche 4 bis Woche 96 zu jeder Visite. Ab Woche 24 wurde beurteilt, ob die Kriterien für eine Zusatzbehandlung erfüllt waren.</p> <p>Im 3. Studienjahr können Patienten in diesem Studienarm, die zuvor nicht die Kriterien für eine zusätzliche Behandlung erfüllten, ab Woche 100 bis Woche 144 (Visite 27 bis Visite 38) nach Bedarf (PRN, lat. <i>pro re nata</i>) eine Behandlung mit Aflibercept erhalten, sofern sie die Kriterien für eine Aflibercept-Behandlung erfüllen.</p> <p>Die Laser- oder Schein-Laserbehandlung wird vor der Durchführung der Aflibercept- oder Scheininjektion vorgenommen.</p> <p>Die Verblindung wird bis zum Studienende (Woche 148) aufrechterhalten. Alle Patienten erhalten sowohl eine Injektion (aktiv oder Schein) und Laserbehandlung (aktiv oder Schein, falls die Kriterien erfüllt werden) zu jeder geplanten Studienvisite bis zum Studienende.</p> <p><b>Aflibercept</b></p> <p>Aflibercept ist ein gegen den <i>vascular endothelial growth factor</i> (VEGF) gerichtetes Fusionsprotein mit einem Molekulargewicht von 115 Kilodalton (kDa). Dieses besteht aus der 2. Domäne des humanen VEGF-Rezeptors 1 sowie aus der 3. Domäne des VEGF-Rezeptors 2, fusioniert mit der Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 (IgG1).</p> <p>Aflibercept wird in versiegelten 1ml Einwegampullen bereitgestellt. Der Wirkstoff mit einem Injektionsvolumen von 50µl (0,05ml) wird den Patienten durch Injektion in den Glaskörperraum des Auges verabreicht. Die Einwegampullen enthalten 40mg/ml Injektionslösung. Zwei Behandlungsgruppen (2Q4 und 2Q8) werden mit dem Prüfpräparat behandelt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Scheininjektionen</b></p> <p>Bei der Scheininjektion wird ein Spritzenkolben ohne Kanüle verwendet. Es erfolgt keine intraokulare Penetration oder Injektion jeglicher Substanz.</p> <p><b>Laserkoagulation</b></p> <p>Die fokale Laserbehandlung wird, auf den Empfehlungen der ETDRS basierend, in Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis durchgeführt. Die Technik wird sowohl bei der Initialbehandlung als auch bei den Wiederbehandlungen angewendet.</p> <p><b>Schein-Laserbehandlung</b></p> <p>Alle Abläufe, die vor- und nach der Laserkoagulation durchgeführt werden, müssen auch bei den Schein-Laserbehandlungen durchgeführt werden.</p> <p>Bei der Schein-Laserbehandlung wird die Makula genauso lange betrachtet wie bei einer aktiven fokalen Laserbehandlung. Der Laser verbleibt ausgeschaltet, es sei denn die Leistung kann auf „0“ (Pascal Laser) gestellt werden. Die Betätigung eines Fußpedals soll die Geräusche des aktiven Lasers simulieren.</p> <p><b>Wiederbehandlungskriterien</b></p> <p><b>Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung der Laserkoagulation:</b></p> <p>Ab Visite 5 (Woche 12) bis zum Studienende werden alle Patienten bei jeder Visite hinsichtlich der folgenden Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation untersucht:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Verdickung der Netzhaut innerhalb von 500µm um das Zentrum der Makula gelegen</li> <li>2. Harte Exsudate innerhalb von 500µm um das Zentrum der Makula gelegen, sofern mit einer Verdickung der angrenzenden Netzhaut assoziiert</li> <li>3. Zone oder Zonen verdickter Netzhaut mit der Ausdehnung von <math>\geq 1</math> Papillenflächen bis 1 Papillendurchmesser an das Zentrum der Makula heranreichend</li> </ol> <p>Die Indikation einer Wiederbehandlung erfolgt durch einen gegenüber der Behandlungszuteilung verblindeten Prüfarzt. Erfüllt der Patient mindestens eines der Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation und sind mindestens 12 Wochen seit der letzten Laser oder Schein-Laserbehandlung vergangen, so muss eine FA durchgeführt werden. In den Laser-Behandlungsarm randomisierte Patienten erhalten eine aktive Laserbehandlung, während Patienten der Aflibercept-Behandlungsarme Schein-Laserbehandlungen erhalten. Die Laser-Wiederbehandlung (aktiv oder Schein) darf nicht häufiger als einmal alle 12 Wochen durchgeführt werden.</p> <p><b>Kriterien für die Durchführung einer zusätzlichen Behandlung</b></p> <p>Ab Woche 24 (Visite 8) werden die Patienten durch einen verblindeten Arzt hinsichtlich der nachfolgend aufgeführten Kriterien für die Durchführung einer zusätzlichen Behandlung untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Durch ein DMÖ bedingter Verlust <math>\geq 15</math> Buchstaben im Vergleich</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zu der besten vorhergehenden Sehschärfe, welche im Rahmen einer Visite ermittelt wurde</p> <p>An zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Abstand von mindestens sieben Tagen (die zweite Visite kann außerplanmäßig stattfinden) durch ein DMÖ bedingter Verlust <math>\geq 10</math> Buchstaben im Vergleich zu der besten vorher ermittelten Sehschärfe, wobei die aktuelle Sehschärfe nicht besser als der Ausgangswert ist.</p> <p>Zur Aufrechterhaltung der Verblindung werden alle Patienten in Bezug auf diese Kriterien untersucht. Mindestens eines der Kriterien muss erfüllt werden.</p> <p><u>Patienten im Laser-Behandlungsarm:</u> Patienten im Laser-Behandlungsarm, die mindestens eines der Kriterien für eine zusätzliche Behandlung erfüllen, erhalten über einen Zeitraum von fünf Visiten eine zusätzliche Behandlung mit 2,0mg Aflibercept zu jeder planmäßigen Studienvisite. Anschließend erfolgt bis Woche 144 die Behandlung gemäß des 2Q8-Behandlungsplans. Zudem werden die Patienten hinsichtlich der Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation untersucht. Falls die Wiederbehandlungskriterien erfüllt werden, so können die Patienten zum Zeitpunkt einer Visite sowohl mit dem Laser (nach Ermessen des Prüfarztes) als auch mit Aflibercept behandelt werden.</p> <p><u>Patienten im Aflibercept-Behandlungsarm:</u> Patienten im Aflibercept-Behandlungsarm, die mindestens eines der Kriterien für eine zusätzliche Behandlung erfüllen, erhalten eine aktive Laserkoagulation bei der entsprechenden Visite. Die zugeteilte Studienbehandlung wird fortgesetzt. Darüber hinaus werden die Patienten - wie zuvor bezüglich der Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation - untersucht, jedoch erhalten die Patienten bis zum Studienende anstelle einer Schein-Laserbehandlung eine aktive Laserbehandlung, sofern die Wiederbehandlungskriterien erfüllt werden. Die Patienten können im Rahmen einer Visite nach Ermessen des Prüfarztes sowohl eine Laserbehandlung als auch eine Behandlung mit Aflibercept erhalten.</p> <p><b>Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Aflibercept-Behandlung:</b> Im 3. Studienjahr erhalten Patienten im Laser-Behandlungsarm, die bis dato keine Zusatzbehandlung erhalten haben, IVT verabreichtes Aflibercept, falls eines der folgenden Kriterien für die Wiederbehandlung mit Aflibercept erfüllt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zunahme der zentralen Netzhautdicke um <math>&gt;50\mu\text{m}</math> in der optischen Kohärenztomographie (OCT, engl. <i>Optical Coherence Tomography</i>) im Vergleich zum niedrigsten zuvor gemessenen Wert</li> <li>▪ Vorliegen neuer oder persistierender zystischer Veränderungen der Netzhaut oder subretinale Flüssigkeit in der OCT oder persistierendes, diffuses Ödem <math>&gt;250\mu\text{m}</math> im zentralen Subfeld der OCT</li> <li>▪ Verlust von <math>\geq 5</math> Buchstaben an Sehschärfe im Vergleich zur besten vorhergehenden Messung, zusammen mit jeglicher Zunahme der zentralen Netzhautdicke (CRT, engl. <i>Central Retinal Thickness</i>)</li> <li>▪ Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 5</math> Buchstaben zwischen der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aktuellen und der letzten Messung</p> <p>Die Bewertungen und die Behandlung mit Aflibercept beginnt in Woche 100 (Visite 27).</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	<p>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>	<p><b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt für Woche 52:</b></p> <p>Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert</p> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte für Woche 52:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit <math>\geq 2</math> Stufen Verbesserung auf der <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i> (DRSS) nach 52 Wochen</li> <li>▪ Veränderung der CRT nach 52 Wochen</li> <li>▪ Mittlere Veränderung des Scores auf der <i>National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire</i> (NEI VFQ-25)-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen</li> <li>▪ Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen</li> </ul> <p>Diese Testhierarchie wird im globalen SAP definiert. Bei der im US-SAP definierten Hierarchie ist der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen die einzige sekundäre Variable. Alle weiteren sekundären Variablen der im US-SAP definierten Hierarchie wurden auf explorative Weise in Woche 52 analysiert.</p> <p><b>Weitere Wirksamkeitsendpunkte:</b></p> <p>Folgende weitere Endpunkte wurden in Woche 52 analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 0</math> und <math>\geq 5</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 5</math>, <math>\geq 10</math> und <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</li> <li>▪ Zeit bis zur ersten Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>▪ Zeit bis zur ersten bestätigten Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit <math>\geq 2</math> oder <math>\geq 3</math> Stufen Verschlechterung oder <math>\geq 3</math> Stufen Verbesserung der Sehschärfe auf der DRSS nach Beurteilung der Fundusphotographien.</li> <li>▪ Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 und der Scores auf den Subskalen im Verlauf der Zeit gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul> <p><b>Sicherheitsanalyse</b></p> <p>Für die Analyse der Sicherheitsparameter bis Woche 52 wurde das <i>Safety Analysis Set</i> (SAF) herangezogen. Die Sicherheitsanalyse wurde anhand der beobachteten Sicherheitsdaten durchgeführt, unabhängig davon, ob eine zusätzliche Behandlung der Patienten im</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verlauf der Studie erfolgt war.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Für die unerwünschten Ereignisse (UE) wurden 2 Beobachtungsphasen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Vorbehandlungsphase wurde definiert als die Zeit von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Zeitpunkt der ersten Verabreichung von Studienmedikation.</li> <li>▪ Die Behandlungsphase wurde definiert als der Tag, an dem die erste Studienmedikation verabreicht wurde (Tag 1) bis zum Ende der Studie (Visite 39, Woche 148).</li> </ul> <p>Ein während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis) oder die Verschlechterung eines bereits bestehenden Ereignisses wurde definiert als UE, welches nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und nicht später als 30 Tage nach der Verabreichung der letzten Studienmedikation (aktive Behandlung oder Scheininjektion) im Studienaue, oder aber auch infolge einer aktiven Injektion im Nicht-Studienaue auftrat.</p> <p><i>Analysen</i></p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mittels des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) erfasst und nach <i>Preferred Terms</i> (PTs) innerhalb der jeweiligen System-Organklasse (SOC, engl. <i>System Organ Class</i>) kodiert.</p> <p>Die Zusammenfassungen sämtlicher UE nach Behandlungsgruppe umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzahl (n) und Prozentsatz (%) der Patienten mit mindestens 1 UE nach SOC und PT</li> <li>▪ UE nach Schweregrad (schwerwiegend, mittel, leicht), dargestellt nach SOC und PT</li> <li>▪ UE nach ihrer Beziehung zur Behandlung (Bezug, kein Bezug), dargestellt nach SOC und PT</li> </ul> <p>Todesfälle und andere SUE werden nach Behandlungsgruppen zusammengefasst und aufgeführt.</p> <p>UE, die zu einem dauerhaften Behandlungsabbruch führten, wurden ebenfalls nach Behandlungsgruppen zusammengefasst und aufgeführt.</p> <p>Die Beurteilung der UE wurde für folgende Kategorien vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ okulare UE im Studienaue und im Nicht-Studienaue</li> <li>▪ nicht-okulare UE</li> </ul> <p><i>Subgruppenanalysen für UE</i></p> <p>Subgruppenanalysen für UE wurden für folgende UE vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ okulare UE im Studienaue</li> <li>▪ nicht-okulare UE im Studienaue</li> <li>▪ schwerwiegende UE im Studienaue</li> <li>▪ schwerwiegende nicht-okulare UE</li> </ul> <p><i>Weitere Sicherheitsanalysen</i></p> <p>Weitere Sicherheitsanalysen wurden für Vitalparameter, klinische Laboruntersuchungen, EKGs und ophthalmologische Untersuchungen anhand deskriptiver Statistiken durchgeführt.</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Eine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn erfolgte nicht. Zu relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn siehe Punkt 3b zu Protokolländerungen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Fallzahlen basierte auf dem ursprünglichen primären Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA (ETDRS-Tafel) nach 100 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ in zwei Vergleichen: 2,0mg Aflibercept verabreicht alle vier Wochen (2Q4) versus Laser und 2,0mg Aflibercept verabreicht alle acht Wochen (2Q8) versus Laser.</p> <p>Die ursprünglichen Annahmen für Woche 100 waren ausreichend und es wurden hinreichend Patienten in die Studie aufgenommen, um die gleiche Teststärke für den primären Endpunkt in Woche 52 aufrechterhalten zu können. Unter den Annahmen, dass die Veränderung der BCVA in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert normalverteilt war und, dass der wahre Unterschied der mittleren Veränderung der BCVA für jede Vergleichsgruppe bei sieben Buchstaben mit der erwarteten Standardabweichung (SD, engl. <i>Standard Deviation</i>) von zehn Buchstaben für alle Afliberceptgruppen und von 16 Buchstaben für die Lasergruppe lag, war eine Stichprobengröße von 92 Patienten pro Gruppe erforderlich, um eine 90% Teststärke auf einem 2,5% Signifikanzniveau (5%/2) mittels 2-seitigem t-Test für die Ablehnung der Nullhypothese zu erhalten (<i>Bonferroni</i>-Korrektur für die zwei Vergleiche des primären Wirksamkeitsendpunktes).</p> <p>Unter Berücksichtigung einer möglichen Abbruchrate bis zu zirka 30% war eine Fallzahl von ungefähr 134 Patienten pro Gruppe notwendig, so dass 402 Patienten für drei Gruppen eingeschlossen werden mussten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Interimsanalyse</b></p> <p>In der vorliegenden Studie wird keine Interimsanalyse durchgeführt.</p> <p><b>Beendigung der Studienteilnahme</b></p> <p>Jeder Patient hat das Recht, die Teilnahme an der Studie zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen und ohne Konsequenzen zu beenden.</p> <p>Der Prüfarzt und der Sponsor haben das Recht, Patienten im Falle einer auftretenden Erkrankung, von UE, Protokollverletzungen, der Heilung sowie administrativen oder anderen Gründen, von der Studie auszuschließen.</p> <p>Wenn sich ein Patient (oder dessen gesetzlicher Vormund oder Vertreter) für die Beendigung der Studienteilnahme entscheidet, müssen von Seiten des Personals des Studienzentrums alle Bemühungen unternommen werden, die im Protokoll festgelegten Untersuchungen so weit wie möglich durchzuführen und entsprechende Berichte zu verfassen. Will ein Patient nicht mehr an den Studienvisiten teilnehmen, so wird nach den im Studienprotokoll dargestellten Verfahren für den vorzeitigen Studienabbruch vorgegangen (Appendix 1.1). Beendete ein Patient die Studie aufgrund eines UE/SUE, so sollte bei diesem Patienten eine Visite zum vorzeitigen Studienabbruch vorgenommen werden und der Patient bis zu dem Zeitpunkt nachbeobachtet werden, an dem das Ereignis als chronisch oder stabil bewertet wird bzw. abgeklungen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		ist.  <b>Ersetzen von Studienteilnehmern</b> Studienteilnehmer, welche nach der Randomisierung aus der Studie ausscheiden oder diese vorzeitig beenden, werden nicht ersetzt.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS, engl. <i>Interactive Voice Response System</i> ) bzw. das interaktive Webdialogsystem (IWRS, engl. <i>Interactive Web Response System</i> ).  Es wurde pro Patient nur ein Auge (Studienauge) für die Randomisierung herangezogen.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 nach einem vorbestimmten zentralen Schema, welches durch ein interaktives Sprach- (IVRS) bzw. Webdialogsystem (IWRS) erzeugt und bereitgestellt wurde.  Für die Teilnahme an der Studie geeignete Patienten wurden nach Myokardinfarkt und/oder zerebrovaskulären Ereignissen in ihrer Anamnese stratifiziert.
<b>9</b>	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	Nachdem die Eignung der Patienten für den Eintritt in die Behandlungsphase der Studie festgestellt worden war, erfolgte die Zuteilung auf die einzelnen Studiengruppen durch das IVRS bzw. IWRS.  Dem verblindeten Studienpersonal wurde lediglich die Kit-Nummer mitgeteilt, so dass die Verblindung der Behandlung gegenüber während der gesamten Studie gesichert war.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung  Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Feststellung der Eignung eines Patienten, in die Behandlungsphase der Studie einzugehen, musste der unverblindete Prüfarzt oder sein Stellvertreter das IVRS anrufen, bzw. auf das IWRS zugreifen, um den Patienten in die Behandlungsgruppen randomisieren zu lassen. Geeignete Patienten wurden nach Vorgeschichte eines Myokardinfarktes und/oder zerebrovaskulären Ereignisses (ja vs. nein) stratifiziert in einen der drei Studienarme randomisiert. Die Zuteilung auf die Studienarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1.  Die Randomisierungslisten beinhalteten den Randomisierungscode, die persönliche Identifikationsnummer sowie die zugeteilte Behandlung. Diese befinden sich in Appendix 1.7 des Studienberichts.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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	<b>Verblindung</b> a) Die Patienten verbleiben bis Woche 148 der Behandlung gegenüber verblindet. Um die Verblindung zu wahren, erhalten die Patienten in den Gruppen mit aktiver Behandlung zusätzlich die entsprechenden Scheininjektionen bzw. Schein-Laserbehandlungen. Die Patienten in der Lasergruppe erhalten zusätzlich Scheininjektionen.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	die Verblindung vorgenommen?	<p>b) Die Injektionen mit der Studienmedikation, bzw. die Scheininjektionen sowie die Laserkoagulation oder die Schein-Laserbehandlung werden von einem unverblindeten Arzt durchgeführt. Diese Person ist gegenüber der Behandlungszuteilung nicht verblindet und führt im Rahmen der Studie keinerlei Aufgaben durch, außer dem Empfang, der Nachverfolgung, der Vorbereitung, der Entsorgung und der Verabreichung der Studienmedikation sowie der Sicherheitsbeurteilung während des Beobachtungszeitraums (ca. 30 Minuten) nach der Studienbehandlung. Darüber hinaus ist der unverblindete Arzt für die Durchführung zusätzlicher Behandlungen verantwortlich, sofern der verblindete Prüfarzt diese als erforderlich erachtet.</p> <p>c) Ein verblindeter Arzt wird eingesetzt, um 1) UE zu bewerten, 2) die verblindete Bewertung der Wirksamkeit zu beaufsichtigen, 3) die Wiederbehandlungskriterien zu bewerten und 4) zusätzliche Behandlungskriterien zu beurteilen.</p> <p>Es werden jegliche Anstrengungen dahingehend unternommen, dass das verblindete Studienpersonal der Zuteilung der Studienmedikation gegenüber verblindet bleibt.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Aflibercept-Studienmedikation sowie die Scheininjektionen sind, mit Ausnahme der Kitnummer, identisch verpackt und mit identischen Beschriftungen versehen.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Datensets für die Analyse:</b></p> <p>Sämtliche Wirksamkeitsendpunkte in Woche 52 wurden anhand des <i>Full Analysis Sets</i> (FAS) analysiert. Dieses bestand aus allen randomisierten Patienten, die jegliche Studienbehandlung erhalten hatten, über einen Ausgangsmesswert verfügten und mindestens eine Untersuchung der BCVA nach Studienbeginn abschlossen. Die anhand des FAS durchgeführte Analyse wurde als primäre Analyse betrachtet (statistische Beurteilung der Überlegenheit).</p> <p>Das <i>Per Protocol Set</i> (PPS, Woche 52) umfasste alle Patienten des FAS, mit Ausnahme von Patienten, die innerhalb der ersten 52 Wochen aufgrund schwerer Protokollverletzungen ausgeschlossen wurden. Die Analyse des PPS wurde entsprechend der Behandlung, welche der Patient tatsächlich erhalten hatte, durchgeführt. Diese Einteilung nach der erhaltenen Behandlung unterschied sich von der zu erhaltenden Behandlung gemäß Randomisierung, sofern der Patient systematisch die Behandlung einer anderen Behandlungsgruppe erhielt. Einzelne nicht der Randomisierung entsprechende Behandlungen stellten jedoch keine Änderung in der Einteilung nach Behandlung dar.</p> <p>Für die Analyse des primären Endpunktes wurde ebenfalls das PPS herangezogen.</p> <p>Das SAF in Woche 52 bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Studienbehandlung (aktive oder Scheinbehandlung) erhalten hatten. Die Patienten wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung zusammengefasst. Zusätzliche Behandlungen wurden hierbei nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Einteilung nach der erhaltenen Behandlung unterschied sich von der randomisierten Studienmedikation, sofern der Patient</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>systematisch die Behandlung eines anderen Studienarms erhielt. Einzelne nicht der Randomisierung entsprechende Behandlungen stellten jedoch keine Änderung in der Einteilung nach Behandlung dar.</p> <p>Das SAF wurde für die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit sowie die Behandlungsverabreichung/Compliance herangezogen.</p> <p><b>Subgruppenanalyse Set</b></p> <p>Subgruppen wurden wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Subgruppen, die sowohl für die Wirksamkeits- als auch die Sicherheitsanalysen herangezogen wurden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Geschlecht</li> <li>- Alter: &lt;55 Jahre, ≥55 Jahre bis &lt;65 Jahre, ≥65 Jahre bis &lt;75 Jahre, ≥75 Jahre</li> <li>- Abstammung: weiß, schwarz oder afroamerikanisch, andere</li> <li>- Ethnizität: Hispanisch oder Latino (nein/ja)</li> <li>- HbA<sub>1c</sub>: ≤8%, &gt;8%</li> </ul> </li> <li>▪ Subgruppen, die lediglich für die Wirksamkeitsanalysen herangezogen wurden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;40 Buchstaben (20/160),</li> <li>≥40 Buchstaben bis &lt;55 Buchstaben (≥20/160 bis 20/80),</li> <li>≥55 Buchstaben bis &lt;65 Buchstaben (≥20/80 bis 20/50),</li> <li>≥65 Buchstaben (≥20/50)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Subgruppen, die lediglich für die Sicherheitsanalyse herangezogen wurden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bluthochdruck in der Anamnese</li> <li>- Zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese (z. B. zerebrovaskulärer Insult/Schlaganfall)</li> <li>- Ischämische Herzkrankheit in der Anamnese (z. B. Myokardinfarkt)</li> <li>- Nierenfunktionseinschränkung: <ul style="list-style-type: none"> <li>normal (&gt;80ml/min),</li> <li>mild (&gt;50 bis 80ml/min),</li> <li>moderat (&gt;30 bis 50ml/min),</li> <li>schwer (≤30ml/min oder dialysepflichtig)</li> </ul> </li> <li>- Leberfunktionseinschränkung</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Vorgeschichte einer zerebrovaskulären Erkrankung, einer ischämischen Herzkrankheit, Leberfunktionseinschränkung und Nierenfunktionseinschränkung wurde mittels MedDRA kodiert.</p> <p><b>Statistische Methoden:</b></p> <p>Sämtliche statistische Analysen in Woche 52 wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SAS, Version 9.2 durchgeführt. Die deskriptive Statistik der kontinuierlichen Variablen schloss Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median, Quartile und das Maximum ein; kategorielle Variablen schlossen die absolute und relative Häufigkeit ein. Die Subgruppen wurden anhand von</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schlüsselfaktoren bei Studienbeginn definiert (d. h. demografische Eigenschaften, Krankheitscharakteristika und Anamnese). Die Subgruppenanalysen wurden im Hinblick auf Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durchgeführt.</p> <p><b>Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes</b></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ zwischen den folgenden zwei Vergleichsgruppen: 1) 2Q4 Aflibercept versus Laser; 2) 2Q8 Aflibercept versus Laser. Für die primäre Analyse wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit der Behandlung als Haupteffekt, der Anamnese eines Myokardinfarktes und/oder zerebrovaskulären Ereignisses als fixen Effekten und der BCVA-Messung zu Studienbeginn als Kovariate durchgeführt. Die Anwendung des <i>Bonferroni</i>-Verfahrens stellte sicher, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art 5% nicht übersteigt. So konnten die Vergleiche zwischen den Studienbehandlungen und der Kontrolle angepasst werden, d. h. jeder Vergleich einer Afliberceptgruppe versus der Lasergruppe wurde bei einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 2,5% unabhängig getestet.</p> <p>Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurden Messungen zensiert, die nach Beginn einer zusätzlichen Behandlung erhoben wurden. Fehlende oder zensierte Werte wurden mittels der <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF)-Methode ersetzt. Ausgangswerte wurden nicht übertragen.</p> <p><b>Sensitivitätsanalyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt</b></p> <p>Es wurden mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um dem Einfluss fehlender Werte aufgrund von Studienabbruchern oder dem Erhalt einer zusätzlichen Behandlung Rechnung zu tragen. Sämtliche Sensitivitätsanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden anhand des FAS vorgenommen.</p> <p>Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden für den primären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Analyse der beobachteten Fälle</b> (OCs, engl. <i>Observed Cases</i>): Lediglich beobachtete und nicht zensierte Werte wurden für diese Analyse verwendet; Messungen, die nach der Verabreichung einer zusätzlichen Behandlung erfolgten, wurden zensiert.</li> <li>▪ <b>Einschließlich Daten nach zusätzlicher Behandlung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aLOCF: Fehlende Werte wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt. Die nach dem Beginn einer zusätzlichen Behandlung erfassten Daten wurden eingeschlossen.</li> <li>- aOC: Alle beobachteten Werte, einschließlich Messungen, die nach der Durchführung einer zusätzlichen Behandlung erfolgten, wurden analysiert.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Modell für wiederholte Messungen:</b> Um fehlenden Werten Rechnung zu tragen, wurde die primäre Wirksamkeitsvariable mit Hilfe eines Modells für wiederholte Messungen analysiert. Bei diesem Modell wurde von zufällig fehlenden BCVA-Werten ausgegangen. Zusätzlich zu den im Modell für die primäre Analyse eingeschlossenen Faktoren (Behandlung und Myokardinfarkt und/oder zerebrovaskuläres Ereignis in der Anamnese) wurde die Visite als Faktor berücksichtigt und Interaktionsbegriffe für Visite und Ausgangswert sowie für Visite und Behandlungsgruppe. Für diese Analyse wurden Werte</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aus Messungen, die nach einer zusätzlichen Behandlung erfasst wurden, als fehlende Werte betrachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Multiple Imputationsanalyse:</b> Die multiple Imputationsmethode umfasste 3 Schritte: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Imputation – Bei diesem Schritt wurden durch das Ersetzen fehlender Werte mit Hilfe eines stochastischen Modells multiple Kopien des ursprünglichen Datensets generiert. Die fehlenden Werte wurden in zwei Schritten vervollständigt. Zunächst wurden fehlende Werte mit Hilfe des <i>Markov-Ketten-Monte-Carlo</i>-Verfahrens vervollständigt, um ein monotones Muster fehlender Werte zu erhalten. Nachfolgend wurden fehlende Werte mit Hilfe eines Regressionsmodells imputiert.</li> <li>2. Analyse – Hier handelte es sich um die allgemeine Analysestufe unter Verwendung der multiplen Imputationsdatensets als vervollständigte Sets. Diese Analyse wurde für jedes der multiplen Imputationsdatensets durchgeführt.</li> <li>3. Pooling – Die Kombination der verschiedenen Parameterschätzer zwischen den auf <i>Rubin's</i> Regeln basierenden multiplen Datensets erzeugen einen einzigartigen Punktschätzer und Standardfehler unter Berücksichtigung der Unsicherheit des Imputationsverfahrens.</li> </ol> </li> </ul> <p><b>Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p>Sofern sich für eine der Afliberceptgruppen eine Überlegenheit gegenüber der Lasergruppe in Bezug auf den primären Endpunkt zeigte, wurden zusätzliche Vergleiche dieser Afliberceptgruppe gegenüber der Lasergruppe in Bezug auf die sekundären Endpunkte durchgeführt. Die Analysen sämtlicher sekundärer Wirksamkeitsendpunkte erfolgten anhand der FAS-Population und wurden hinsichtlich der Überlegenheit der Afliberceptgruppe im Vergleich zur Lasergruppe getestet. Es wurde ein hierarchisches Testverfahren angewendet, um die sekundären Wirksamkeitsendpunkte zwischen allen Afliberceptgruppen und der Lasergruppe zu vergleichen.</p> <p>Folgende Reihenfolge wurde für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte eingehalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit <math>\geq 2</math> Stufen Verbesserung auf der <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i> (DRSS) nach Beurteilung der Fundusphotographien nach 52 Wochen</li> <li>▪ Veränderung der CRT nach 52 Wochen</li> <li>▪ Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen</li> <li>▪ Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen</li> </ul> <p>Im SAP der Vereinigten Staaten handelte es sich bei dem Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen um den einzigen sekundären Endpunkt</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>für Woche 52. Alle anderen sekundären Endpunkte wurden in Woche 52 explorativ analysiert. Für diese Endpunkte wurden die p-Werte im SAP der Vereinigten Staaten deskriptiv betrachtet.</p> <p>Die hierarchische Methode stellte eine Typ I-Gesamtfehlerrate von 5% unter der Verwendung der <i>Bonferroni</i>-Methode sicher. Während die p-Werte für alle Vergleiche dargestellt wurden, konnte der Anspruch auf Überlegenheit für einen gegebenen Endpunkt nur dann erhoben werden, wenn alle vorhergehenden Endpunktvergleiche in der Hierarchie eine statistische Signifikanz auf einem 2-seitigen 2,5% Signifikanzniveau gezeigt hatten.</p> <p>Für die Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde der gleiche LOCF-Ansatz für fehlende Messungen angewendet, wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt. Die anderen nach dem Erhalt einer zusätzlichen Behandlung (OC, aLOCF und aOC) erfassten Ansätze mit und ohne fehlende Werte, wurden ebenfalls als Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> <p><u>Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> und <math>\geq 15</math> ETDRS- Buchstaben</u></p> <p>Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> und <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen wurde für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p> <p>Für den Vergleich der Afliberceptgruppen mit der Lasergruppe wurde ein <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Test adjustiert nach Myokardinfarkt und/oder zerebrovaskulärem Ereignis in der Anamnese durchgeführt. Zudem wurde ein 2-seitiges, 97,5% Konfidenzintervall (KI) mittels Normalapproximation für die Afliberceptgruppen versus der Lasergruppe berechnet.</p> <p><u>Anteil an Patienten mit <math>\geq 2</math> Stufen Verbesserung auf der DRSS</u></p> <p>Der Anteil an Patienten mit <math>\geq 2</math> Stufen Verbesserung auf der DRSS nach 52 Wochen wurde auf dieselbe Weise analysiert wie der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen.</p> <p><u>Kontinuierliche sekundäre Wirksamkeitsvariablen</u></p> <p>Die Analysen der kontinuierlichen sekundären Wirksamkeitsvariablen für die „Veränderung der CRT nach 52 Wochen“, die „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ und die „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ erfolgten auf dieselbe Weise wie für die primäre Analyse der primären Wirksamkeitsvariable unter Verwendung der entsprechenden Messung zu Studienbeginn als Kovariate.</p> <p><b>Zusätzliche Wirksamkeitsanalysen</b></p> <p>Alle zusätzlichen Wirksamkeitsparameter wurden bei jeder terminierten Visite vom Studienbeginn bis Woche 52 deskriptiv analysiert.</p> <p>Kontinuierliche Variablen wurden mit Hilfe eines ANCOVA-Modells getestet; die jeweiligen Anteile wurden mit Hilfe des <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Tests adjustiert nach Myokardinfarkt und/oder zerebrovaskulärem Ereignis in der Anamnese getestet. Die p-Werte der Vergleiche zwischen den Afliberceptgruppen und der Lasergruppe sowie ein Punktschätzer mit zugehörigen 97,5% KI wurden dargestellt. Die Ereigniszeit-Variablen wurden mit Hilfe der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Kaplan-Meier</i>-Schätzer analysiert. Jede der Afliberceptgruppen wurde unter Verwendung des <i>Logrank</i>-Tests mit der Lasergruppe verglichen. Diese Analyse basierte lediglich auf den OCs.</p> <p><b>Sicherheitsanalysen</b></p> <p>Für die Analyse der Sicherheitsparameter bis Woche 52 wurde das SAF herangezogen. Die Sicherheitsanalyse wurde anhand der beobachteten Sicherheitsdaten durchgeführt, unabhängig davon, ob eine zusätzliche Behandlung der Patienten im Verlauf der Studie erfolgt war.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mittels des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) festgehalten und nach <i>Preferred Terms</i> (PTs) innerhalb der jeweiligen SOC kodiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Subgruppen wurde eine deskriptive Statistik des primären Wirksamkeitsendpunktes in Woche 52 mit LOCF, OC, aLOCF und aOC in der FAS-Population durchgeführt. Subgruppenanalysen der sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden mit LOCF und OC in der FAS-Population zusammengefasst. Für deskriptive Zwecke wurden die Analysen im gesamten FAS ebenfalls mit Hilfe der gleichen statistischen Ansätze durchgeführt wie für den primären und die sekundären Endpunkte.
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flow-Chart Patientenfluss im Anschluss an die Tabelle
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Randomisierte Patienten: N=466 (100%):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Studienarm (2Q4 Aflibercept): N=156 Patienten, 100%</li> <li>2. Studienarm (2Q8 Aflibercept): N=154 Patienten, 100%</li> <li>3. Studienarm (Laserkoagulation): N=156 Patienten, 100%</li> </ol> <p>b) Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N=430 (92,3%):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Studienarm (2Q4 Aflibercept): N=144 Patienten, 92,3%</li> <li>2. Studienarm (2Q8 Aflibercept): N=141 Patienten, 91,6%</li> <li>3. Studienarm (Laserkoagulation): N=145 Patienten, 92,9%</li> </ol> <p>c) Patienten, die für die primäre Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt wurden (FAS): N=459 (98,5%):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Studienarm (2Q4 Aflibercept): N=154 Patienten, 98,7%</li> <li>2. Studienarm (2Q8 Aflibercept): N=151 Patienten, 98,1%</li> <li>3. Studienarm (Laserkoagulation):</li> </ol>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		N=154 Patienten, 98,7%
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Behandlungsphase Tag 1 bis zur Analyse des primären Endpunktes nach 52 Wochen:</b></p> <p><b>2Q4-Gruppe:</b> Woche 52 abgeschlossen Ja: n=146 (93,6%); Nein: n=10 (6,4%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0x (0%) unerwünschtes Ereignis,</li> <li>- 2x (1,3%) Tod,</li> <li>- 5x (3,2%) Rückzug der Einwilligung,</li> <li>- 2x (1,3%) lost to follow-up,</li> <li>- 1x (0,6%) anderer Grund.</li> </ul> <p><b>2Q8-Gruppe:</b> Woche 52 abgeschlossen Ja: n=144 (93,5%); Nein: n=10 (6,5%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2x (1,3%) unerwünschtes Ereignis,</li> <li>- 0x (0%) Tod,</li> <li>- 5x (3,2%) Rückzug der Einwilligung,</li> <li>- 2x (1,3%) lost to follow-up,</li> <li>- 1x (0,6%) anderer Grund.</li> </ul> <p><b>Lasergruppe:</b> Woche 52 abgeschlossen Ja: n=145 (92,9%); Nein: n=11 (7,1%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3x (1,9%) unerwünschtes Ereignis,</li> <li>- 1x (0,6%) Tod,</li> <li>- 4x (2,6%) Rückzug der Einwilligung,</li> <li>- 1x (0,6%) lost to follow-up,</li> <li>- 2x (1,3%) anderer Grund.</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><b>Tatsächliche Studienzeiträume</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erster Patient, erste Visite: 26. Mai 2011</li> <li>▪ Letzter Patient, letzte Visite für die Analyse des primären Endpunktes nach 52 Wochen/Visite 15: 22. Januar 2013</li> <li>▪ Letzter Patient, letzte Visite: Studie noch laufend; voraussichtliches Ende: Januar 2015</li> </ul> <p>Die Studie setzte sich aus folgenden Phasen zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screeningphase (Tag -21 bis Tag -1)</li> <li>▪ Behandlungsphase (Tag 1/Visite 2 bis Woche 148/Visite 39)</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung dauerte die Studie noch an. Die Studie endet voraussichtlich im Januar 2015.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

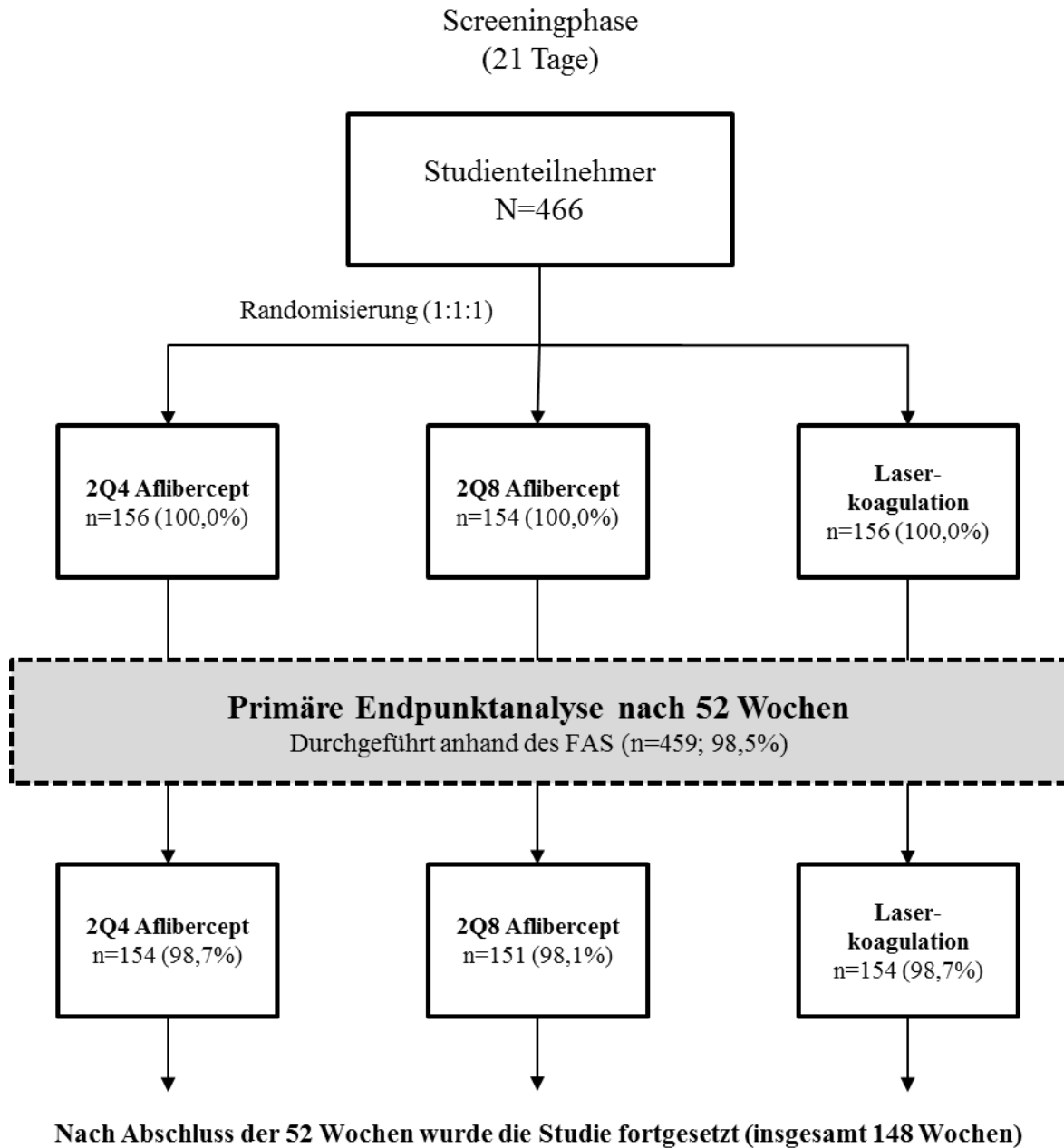


Abbildung 253: Flow-Chart zum Patientenfluss der VISTA-Studie

Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;VIVID&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Studienziel</b></p> <p>Beurteilung der Wirksamkeit von intravitreal (IVT) verabreichtem Aflibercept (Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY) im Vergleich zu einer Laserbehandlung im Hinblick auf die Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA, engl. <i>Best Corrected Visual Acuity</i>) bei Patienten mit diabetischem Makulaödem (DMÖ).</p> <p><b>Sekundäres Studienziel</b></p> <p>Bewertung der Sicherheit von IVT verabreichtem Aflibercept bei Patienten mit DMÖ.</p> <p><b>Statistische Hypothese</b></p> <p><math>\mu_{V52}</math> sei die tatsächliche mittlere Veränderung der Sehschärfe in den Afliberceptgruppen (2Q4 oder 2Q8) in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, und <math>\mu_{L52}</math> sei die tatsächliche mittlere Veränderung der Sehschärfe in der Lasergruppe in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Die folgenden Hypothesen wurden überprüft:</p> <p><math>H_0</math>: <math>\mu_{V52} = \mu_{L52}</math>, d. h., die mittlere Veränderung der Sehschärfe in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert der Afliberceptgruppen und der Lasergruppe ist identisch.</p> <p><math>H_1</math>: <math>\mu_{V52} \neq \mu_{L52}</math>, d. h., die mittlere Veränderung der Sehschärfe in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert unterscheidet sich zwischen den Afliberceptgruppen und der Lasergruppe.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase III-Studie</p> <p>Die VIVID-Studie ist eine über 148 Wochen laufende, doppelblinde, randomisierte und aktiv kontrollierte Phase III-Studie.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 nach einem vorbestimmten zentralen Schema, welches durch ein interaktives Sprach- (IVRS, engl. <i>Interactive Voice Response System</i>) bzw. Webdialogsystem (IWRS, engl. <i>Interactive Web Response System</i>) erzeugt und bereitgestellt wurde.</p> <p>Für die Teilnahme an der Studie geeignete Patienten wurden stratifiziert nach geografischer Region und einem der folgenden drei Studienarme zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>2Q4</b>: 2,0mg Aflibercept wurde zu Studienbeginn verabreicht und nachfolgend im Abstand von vier Wochen (2Q4) bis Woche 144; Eine Schein-Laserbehandlung erfolgte zu Studienbeginn und ab Woche 12 bei Visiten, an denen die Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation erfüllt wurden (jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen). Ab Woche 24 wurde beurteilt, ob die Kriterien für eine Zusatzbehandlung (aktive Laserbehandlung) erfüllt waren.</li> <li>▪ <b>2Q8</b>: 2,0mg Aflibercept zu Studienbeginn, Woche 4, Woche 8, Woche 12 und Woche 16 (d. h. fünf initiale monatliche Dosen),</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gefolgt von 2,0mg 2Q8 von Woche 24 bis Woche 144; ab Woche 20 wurden Scheininjektionen bei den Visiten verabreicht, an denen keine aktive Injektion erfolgte; Eine Schein-Laserbehandlung erfolgte zu Studienbeginn und ab Woche 12 bei Visiten, an denen die Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation erfüllt wurden (jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen). Ab Woche 24 wurde beurteilt, ob die Kriterien für eine Zusatzbehandlung (aktive Laserbehandlung) erfüllt waren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Laserkoagulation:</b> In den ersten beiden Studienjahren Durchführung einer Laserkoagulation basierend auf den Empfehlungen nach ETDRS (<i>Study</i>) an Tag 1 und ab Woche 12 immer dann, wenn die Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation erfüllt wurden (jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen); Scheininjektionen zu Studienbeginn und zu jeder Visite (oder im 3. Studienjahr Afliberceptinjektionen nach Bedarf). Ab Woche 24 wurde beurteilt, ob die Kriterien für eine Zusatzbehandlung (Afliberceptbehandlung) erfüllt wurden.</li> </ul> <p>Im 3. Studienjahr (Wochen 100 bis 148) kann bei den Patienten im Laser-Behandlungsarm eine Laserkoagulation erfolgen, sofern die Kriterien für die Durchführung einer erneuten Behandlung erfüllt werden (jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen). Patienten, die zuvor nicht die Kriterien für eine Afliberceptbehandlung erfüllten, können im 3. Studienjahr nach Bedarf (PRN, lat. <i>pro re nata</i>) eine Behandlung mit Aflibercept erhalten, sofern sie die entsprechenden Kriterien erfüllen.</p> <p>Scheininjektionen erfolgen bei Visiten, an denen die Kriterien für eine Behandlung mit der Studienmedikation nicht erfüllt werden. Erfüllen die Patienten die Kriterien für eine Laserkoagulation und gleichzeitig auch die Kriterien für eine Behandlung mit Aflibercept, so können bei ein und derselben Visite sowohl eine Laser- als auch einer Aflibercept-Behandlung erfolgen.</p> <p>Für alle drei Behandlungsgruppen gelten im 3. Studienjahr die gleichen Regeln für eine Zusatzbehandlung, wie in den ersten beiden Studienjahren. Sofern die Kriterien für eine Zusatzbehandlung im 3. Studienjahr erfüllt werden, erhalten die Patienten bis zur Abschlussvisite die entsprechende Behandlung. Die Behandlungsfolge sieht in allen drei Behandlungsgruppen zuerst die Laserbehandlung und nachfolgend die IVT-Injektion vor.</p> <p>Patienten, die eine Zusatzbehandlung erhalten, nehmen auch weiterhin bis zu ihrer Abschlussvisite an den Studienvisiten teil und erhalten nach wie vor ihre randomisierte Studienmedikation. Zudem werden sämtliche verblindete Maßnahmen bis zur Abschlussvisite des Patienten fortgeführt.</p> <p><b>Nicht-Studienauge:</b></p> <p>Sofern das Nicht-Studienauge ein das Makulazentrum betreffendes oder gefährdendes DMÖ aufweist, wird nach Ermessen des Prüfarztes die Standardtherapie durchgeführt. Bei Bedarf einer medikamentösen Behandlung wird die am besten geeignete und von den Gesundheitsbehörden zugelassene Behandlungsoption vom Prüfarzt ausgewählt. Sofern für eine bestimmte Indikation oder aus</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>medizinischen Gründen kein Medikament zugelassen ist, kann eine nicht-zugelassene medikamentöse Therapie gewählt werden, sofern diese in dem entsprechenden Land, in dem der Patient behandelt wird, als Standardtherapie in Betracht gezogen werden kann; z. B. wenn diese Empfehlungen von nationalen ophthalmologischen Gesellschaften oder einschlägigen Einrichtungen gestützt werden oder eine reguläre Erstattung erfolgt. Jegliche Behandlung des Nicht-Studienauges wird als routinemäßige medizinische Behandlung und nicht als Studienintervention betrachtet. Die Sicherheit des Nicht-Studienauges wird überwacht und unerwünschte Ereignisse (UE) werden dokumentiert.</p> <p><b>Studienvisiten:</b></p> <p>Die Studie umfasst eine Screeningvisite (Visite 1), welche zwischen Woche -3 und Woche 0 (Tag -21 bis Tag 0) stattfand und eine 148-wöchige Studienphase (Visite 2, Woche 0 bis Visite 40, Woche 148).</p> <p>In diesem Zeitraum erfolgt monatlich eine Beurteilung der Patienten. In der ersten Woche (Tag 2-4) wurde eine zusätzliche Visite (Visite 3) durchgeführt. Alle Studienvisiten nach Studienbeginn finden in einem Zeitfenster von <math>\pm 7</math> Tagen statt, mit Ausnahme der Visiten 2 und 3, die ein Zeitfenster von <math>\pm 3</math> Tagen hatten. Die Bewertung des primären Endpunkts war nach einem Jahr (52 Wochen) und nach zwei Jahren geplant (Woche 100). Die letzte Behandlungswoche ist die Woche 144. Die letzte Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit erfolgt bei der Abschlussvisite vier Wochen nach dem geplanten Behandlungsende im 3. Studienjahr (Woche 148).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Protokolländerungen</b></p> <p>Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 20. Oktober 2010 wurde insgesamt zweimal geändert:</p> <p><b><i>Protokolländerung Nr. 1 vom 15. Februar 2011:</i></b></p> <p>Die folgenden wesentlichen Änderungen wurden in der Protokolländerung Nr. 1 spezifiziert:</p> <p><u>Richtlinien für eine zusätzliche Behandlung bei Patienten, die unzureichend auf die Studienbehandlung ansprechen</u></p> <p>Die Richtlinien für eine zusätzliche Behandlung bei Patienten, die unzureichend auf die Studienbehandlung ansprechen, wurden geändert, um eindeutig zu spezifizieren, dass die erteilte Zusatzbehandlung ausschließlich durch die zugewiesene Behandlungsgruppe des Patienten bedingt ist. Die Zusatzbehandlung wurde um die Studienmedikation (Aflibercept) und die Laserbehandlung erweitert. Durch diese Änderung sollte dem Patienten ein zusätzliches Behandlungsregime ermöglicht werden unter der Annahme, dass es in Kombination mit der Studienmedikation zu einer Verbesserung der Wirksamkeit führen würde. Zudem sollten die relevanten Daten ohne Verzerrungsprobleme durch weitere Arzneimittel erfasst werden.</p> <p><u>Statistischer Analyseplan für verschiedene globale Regionen</u></p> <p>Die statistischen Analysepläne (SAPs) bezüglich der Datenauswertung entsprachen den regulatorischen Anforderungen der zuständigen Gesundheitsbehörden, welche durch diese Änderung</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erfüllt wurden. Daher konnte für verschiedene globale Regionen ein unterschiedlicher Analyseplan erstellt werden, d. h. für die USA und für die restliche Welt. Die Einzelheiten wurden im entsprechenden SAP spezifiziert.</p> <p>Alle in diesem Bericht durchgeführten Wirksamkeitsvariablen wurden im Protokoll und im globalen SAP vorab beschrieben. Jegliche Unterschiede bei der Zuordnung der Wirksamkeitsvariablen (als sekundär oder explorativ) wurden auch im SAP der Vereinigten Staaten angemerkt.</p> <p><u>Anzahl der Dosen für die 2Q8 Afliberceptgruppe</u></p> <p>Im Originalprotokoll wird angegeben, dass Patienten der 2Q8-Gruppe vor Beginn des 2Q8-Regimes insgesamt drei Dosen Aflibercept alle vier Wochen zu den ersten drei Visiten (Studienbeginn, Woche 4 und Woche 8) erhalten sollen. Dies wurde durch Einführung einer zusätzlichen Dosis in Woche 12 geändert. Die ursprüngliche Anzahl an monatlichen Dosen für Patienten der 2Q8-Gruppe wurde auf fünf erhöht (insgesamt). Diese Änderung erfolgte aufgrund neugewonnener Erkenntnisse basierend auf Daten aus Phase II-Studien. Durch die Änderung sollte die optimale Wirksamkeit sichergestellt werden.</p> <p><b>Protokolländerung Nr. 2 vom 28. Mai 2013:</b></p> <p>Protokolländerung Nr. 2 spezifizierte die folgenden wesentlichen Änderungen:</p> <p>Die Behandlung des Nicht-Studienauges wurde erläutert.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden überarbeitet.</p> <p>Zusätzlich wurde der statistische Methodenabschnitt angepasst, so dass dieser mit den Revisionen des SAPs übereinstimmt. Der Hintergrund zu den Änderungen in der statistischen Methodik ist folgender:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Australien wurde durch die Protokolländerung Nr. 1 hinzugefügt und wurde in dasselbe Stratum wie Europa randomisiert. Jedoch scheint Australien laut Protokolländerung Nr. 1 ein zusätzliches Stratum zu repräsentieren. Dies wurde in der Protokolländerung Nr. 2 korrigiert.</li> <li>▪ Um die statistischen Analysen dieser Studie in Einklang mit einer ähnlichen Studie (VISTA) zu bringen, wurden die sekundären Endpunkte, die als Anteil ausgedrückt waren, mittels des <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Tests analysiert anstatt eines Chi<sup>2</sup>-Tests.</li> </ul> <p>Zusätzlich wurden im Laser-Behandlungsarm die „Wiederbehandlungskriterien“ in „Behandlungskriterien“ als Kriterien für die Durchführung einer Afliberceptbehandlung im 3. Studienjahr umbenannt. Diese Änderung erfolgte, da im Falle des Erfüllens eines dieser Kriterien die Lasergruppe eine erstmalige Behandlung mit Aflibercept erhielt und es sich somit nicht um eine Wiederbehandlung mit Aflibercept handeln würde.</p> <p><b>Änderung der geplanten Analysen</b></p> <p>Es fanden keine Änderungen der geplanten Analysen statt.</p>
4	Probanden / Patienten	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings und an Tag 1 der Studie sämtliche der folgenden Einschlusskriterien erfüllten, waren für die Teilnahme an der Studie geeignet:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erwachsene <math>\geq 18</math> Jahre mit <i>Diabetes mellitus</i> Typ 1 oder 2</li> <li>2. Patienten mit DMÖ als Folge eines <i>Diabetes mellitus</i>- mit Beteiligung des Makulazentrums (definiert als der Bereich des zentralen Subfeldes in der optischen Kohärenztomographie (OCT, engl. <i>Optical Coherence Tomography</i>) im Studienauge</li> <li>3. Verschlechterung der Sehschärfe im Studienauge, vorrangig durch das DMÖ bedingt</li> <li>4. Mittels OCT bestimmte Netzhautdicke von <math>\geq 300\mu\text{m}</math> im Studienauge</li> <li>5. BCVA des Studienauges von 73 bis 24 Buchstaben (20/40 bis 20/320) gemäß ETDRS-Tafel</li> <li>6. Bereitschaft und Fähigkeit zu allen klinischen Visiten zu erscheinen und alle die Studie betreffenden Prozeduren abzuschließen</li> <li>7. Unterschriebene Einverständniserklärung. In Japan: Die Einverständniserklärung von Patienten <math>&lt; 20</math> Jahre musste zusätzlich durch den gesetzlichen Vertreter des Patienten unterschrieben werden.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Patienten, die jegliches der folgenden Kriterien beim Screening oder zur Visite an Tag 1 erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten mit Erkrankungen des Nicht-Studienauges, die eine schlechtere Prognose als die des Studienauges hatten.</li> <li>2. Z. n. vitreoretinalen und/ oder die Sklera eindellenden Eingriffen in der Anamnese des Patienten.</li> <li>3. Panretinale Laserkoagulation oder Laserkoagulation der Makula im Studienauge bis zu 90 Tage vor Tag 1.</li> <li>4. Mehr als zwei vorhergehende Laserbehandlungen der Makula im Studienauge, oder gemäß Einschätzung des Prüfarztes keine Aussicht auf eine Besserung durch Laserbehandlungen (z. B. wenn bereits zu viele Laserbehandlungen in der Vergangenheit durchgeführt worden waren)</li> <li>5. Anwendung intra- oder periokularer Kortikosteroide am Studienauge bis zu 120 Tage vor Tag 1</li> <li>6. Behandlung des Studienauges mit einem Angiogenesehemmer in mindestens einem der Augen (z. B. Pegaptanib-Natrium, Bevacizumab, Ranibizumab, etc.) bis zu 90 Tage vor Tag 1</li> <li>7. Aktive proliferative diabetische Retinopathie (pDR) im Studienauge</li> <li>8. Vorgeschichte einer idiopathischen oder autoimmunologischen Uveitis im Studienauge</li> <li>9. Kataraktoperation des Studienauges bis zu 90 Tage vor Tag 1</li> <li>10. Aphakes Studienauge</li> <li>11. Yttrium-Aluminium-Granatlasers-Kapsulotomie des Studienauges bis zu 30 Tage vor Tag 1.</li> </ol>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12. Jeglicher anderer intraokularer Eingriff am Studienauge bis zu 90 Tage vor Tag 1</p> <p>13. Funduskopisch oder mittels OCT diagnostizierte, in der Einschätzung des Prüfarztes signifikant visusrelevante vitreomakuläre Traktion oder epiretinale Gliose des Studienauges</p> <p>14. Bestehende Neovaskularisation der Iris, Glaskörperblutung oder Netzhautablösung mit Traktion im Studienauge</p> <p>15. Die Makula betreffende präretinale Fibrose im Studienauge</p> <p>16. Strukturelle Schäden des Makulazentrums, einschließlich Atrophie des retinalen Pigmentepithels, subretinale Fibrose oder Narben, klinisch signifikante Ischämie der Makula oder organisierte harte Exsudate im Studienauge, welche die Aussicht auf eine Verbesserung der Sehschärfe nach Auflösung des Makulaödems verringern</p> <p>17. (Leichte, mittelgradige oder schwere) Entzündung des Studienauges.</p> <p>18. Hinweise auf eine infektiöse Blepharitis, Keratitis, Skleritis oder Konjunktivitis in mindestens einem der beiden Augen</p> <p>19. Vorhergehende oder in Zukunft wahrscheinlich benötigte Filtrationschirurgie zur Behandlung eines Glaukoms im Studienauge</p> <p>20. Intraokularer Druck (IOD) <math>\geq 25</math> mmHg im Studienauge</p> <p>21. Sphärisches Äquivalent eines Refraktionsfehlers im Studienauge von <math>\geq -8</math> Dioptrien als Zustand vor möglicher Refraktions- oder Kataraktchirurgie</p> <p>22. Andere Begleiterkrankungen des Studienauges, welche die Sehschärfe beeinträchtigen, einen medizinischen oder operativen Eingriff während des Studienverlaufs erfordern oder eine Interpretation der Ergebnisse verzerren könnte (einschließlich Netzhautvenenverschluss, Netzhautablösung, Makulaloch oder chorioidale Neovaskularisation jeglicher Ursache)</p> <p>23. Patienten mit nur einem funktionsfähigen Auge, auch wenn dieses Auge ansonsten für die Studie geeignet ist</p> <p>24. Unzureichende Klarheit der brechenden Medien, um Bilder vom Fundus oder OCT zu erstellen</p> <p>25. Laufende Behandlung einer schweren systemischen Infektion</p> <p>26. Behandlung mit einem systemischen antiangiogenen Arzneimittel bis zu 180 Tage vor Tag 1</p> <p>27. Unkontrollierter <i>Diabetes mellitus</i>, definiert als <math>&gt;12\%</math> glykosyliertes Hämoglobin (HbA<sub>1c</sub>) im Vollblut.</p> <p>28. Unkontrollierte Hypertonie (definiert als systolischer Blutdruck <math>&gt;160</math> mmHg oder diastolischer Blutdruck <math>&gt;95</math> mmHg im Sitzen)</p> <p>29. Vorgeschichte eines zerebrovaskulären Ereignisses und/oder eines Myokardinfarktes bis zu 180 Tage vor Tag 1</p> <p>30. Dialysepflichtiges Nierenversagen oder Nierentransplantat</p> <p>31. Jegliche andere Erkrankung, metabolische Dysfunktion, körperliches Untersuchungsergebnis oder klinischer Laborparameter in der Anamnese, die den begründeten Verdacht auf eine Erkrankung oder Störung zulässt, die eine Kontraindikation für den Einsatz einer Prüfsubstanz darstellt, die Interpretation der Studienergebnisse verzerren könnte oder den Patienten einem hohen Risiko für behandlungsbedingte</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Komplikationen aussetzt</p> <p>32. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>33. Frauen im gebärfähigen Alter mit einem positiven Schwangerschaftstest oder fehlender Schwangerschaftstest zu Studienbeginn. Postmenopausale Frauen mussten seit mindestens 12 Monaten amenorrhöisch sein, um als nicht-gebärfähig angesehen zu werden.</p> <p>34. Zeugungsfähige Männer und gebärfähige Frauen, die sich nicht dazu bereit erklärten, für die gesamte Dauer der Studie eine adäquate Verhütungsmethode zu verwenden (unter adäquaten Verhütungsmethoden waren zu verstehen: orale Kontrazeptiva [regelmäßige Einnahme für <math>\geq 2</math> Zyklen vor der Screeningvisite] sowie weitere verschreibungspflichtige medikamentöse Kontrazeptiva, Intrauterinpressare, bilaterale Tubenligatur, Vasektomie, Kondome oder Diaphragma, zusammen mit kontrazeptivem Schwamm, Schaum oder Gel)</p> <p>35. Allergie gegen Fluoreszein</p> <p>36. Teilnahme an einer klinischen Studie mit jeglicher Prüfsubstanz (außer Vitamine und Mineralien) oder einem medizinischen Gerät bis zu 30 Tage vor der Screeningvisite</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie</p> <p><b>Anzahl der teilnehmenden Studienzentren:</b></p> <p>73 Studienzentren in Japan, Australien und der EU</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die in drei Gruppen im Verhältnis 1:1:1 randomisierten Patienten erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IVT-Injektionen + Schein-Laserbehandlung + ggf. Laserbehandlung,</li> <li>▪ IVT-Injektionen + Scheininjektionen + Schein-Laserbehandlung + ggf. Laserbehandlung, oder</li> <li>▪ Laserbehandlung + Scheininjektionen + ggf. IVT Afiberceptinjektionen im Studienauge.</li> </ul> <p><b>Intervention pro Studienarm:</b></p> <p><u>1. Studienarm: N=136 Patienten</u></p> <p><b>2Q4:</b> 2,0mg Afibercept wurde zu Studienbeginn verabreicht und nachfolgend im Abstand von vier Wochen (2Q4) bis Woche 144; Eine Schein-Laserbehandlung erfolgte zu Studienbeginn und ab Woche 12 bei Visiten, an denen die Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation erfüllt wurden (jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen). Ab Woche 24 wurde beurteilt, ob die Kriterien für eine Zusatzbehandlung (aktive Laserbehandlung) erfüllt waren.</p> <p><u>2. Studienarm: N=135 Patienten</u></p> <p><b>2Q8:</b> 2,0mg Afibercept zu Studienbeginn, Woche 4, Woche 8, Woche 12 und Woche 16 (d. h. fünf initiale monatliche Dosen), gefolgt von 2,0mg 2Q8 von Woche 24 bis Woche 144; an Woche 20 wurden Scheininjektionen bei den Visiten verabreicht, an denen keine aktive Injektion erfolgte; Eine Schein-Laserbehandlung erfolgte zu Studienbeginn und ab Woche 12 bei Visiten, an denen die Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation erfüllt wurden (jedoch nicht häufiger als alle</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12 Wochen). Ab Woche 24 wurde beurteilt, ob die Kriterien für eine Zusatzbehandlung (aktive Laserbehandlung) erfüllt waren.</p> <p><u>3. Studienarm: N=135 Patienten</u></p> <p><b>Laserkoagulation der Makula:</b> In den ersten beiden Studienjahren Durchführung einer Laserkoagulation basierend auf den Empfehlungen nach ETDRS (an Tag 1 und ab Woche 12 immer dann, wenn die Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation erfüllt wurden (jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen); Scheininjektionen zu Studienbeginn und zu jeder Visite (oder im 3. Studienjahr Afliberceptinjektionen nach Bedarf). Ab Woche 24 wurde beurteilt, ob die Kriterien für eine Zusatzbehandlung (Afliberceptbehandlung) erfüllt wurden.</p> <p>Im 3. Studienjahr (Wochen 100 bis 148) kann bei den Patienten im Laser-Behandlungsarm eine Laserkoagulation erfolgen, sofern die Kriterien für die Durchführung einer erneuten Behandlung erfüllt werden (jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen). Patienten, die zuvor nicht die Kriterien für eine Afliberceptbehandlung erfüllten, können im 3. Studienjahr PRN eine Behandlung mit Aflibercept erhalten, sofern sie die entsprechenden Kriterien erfüllen.</p> <p>Scheininjektionen erfolgen bei Visiten, an denen die Kriterien für eine Behandlung mit der Studienmedikation nicht erfüllt werden. Erfüllen die Patienten die Kriterien für eine Laserkoagulation und gleichzeitig auch die Kriterien für eine Behandlung mit Aflibercept, so können bei ein und derselben Visite sowohl eine Laser- als auch einer Afliberceptbehandlung erfolgen.</p> <p><b>Aflibercept</b></p> <p>Aflibercept ist ein gegen den <i>vascular endothelial growth factor</i> (VEGF) gerichtetes Rezeptorfusionsprotein mit einem Molekulargewicht von 115 Kilodalton (kDa). Dieses besteht aus der 2. Domäne des humanen VEGF-Rezeptors 1 sowie aus der 3. Domäne des VEGF-Rezeptors 2, fusioniert mit der Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 (IgG1).</p> <p>Aflibercept wird in versiegelten 1ml Einwegampullen bereitgestellt. Der Wirkstoff mit einem Injektionsvolumen von 50µl (0,05ml) wird den Patienten durch Injektion in den Glaskörperraum des Auges verabreicht. Die Einwegampullen enthalten 40mg/ml Injektionslösung. Zwei Behandlungsgruppen (2Q4 und 2Q8) werden mit dem Prüfpräparat behandelt.</p> <p><b>Scheininjektionen</b></p> <p>Bei der Scheininjektion wird zur Vortäuschung einer echten Injektion mit dem Spritzenkolben ohne Kanüle Druck auf das Auge ausgeübt. Es erfolgt keine intraokulare Penetration oder Injektion jeglicher Substanz.</p> <p><b>Laserkoagulation</b></p> <p>Die fokale Laserbehandlung wird auf den Empfehlungen der ETDRS basierend, in Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis, durchgeführt. Die Technik wird sowohl bei der Initialbehandlung als auch bei den Wiederbehandlungen angewendet.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Schein-Laserbehandlung</b></p> <p>Alle Abläufe, die vor- und nach der Laserkoagulation durchgeführt werden, müssen auch bei den Schein-Laserbehandlungen durchgeführt werden.</p> <p>Bei der Schein-Laserbehandlung wird die Makula genauso lange betrachtet wie bei einer aktiven fokalen Laserbehandlung. Der Laser verbleibt ausgeschaltet.</p> <p><b>Wiederbehandlungskriterien</b></p> <p><b>Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation:</b></p> <p>Die Patienten werden ab Woche 12 hinsichtlich der folgenden Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation untersucht:</p> <p>Der Prüfarzt erwartet einen Nutzen für den Patienten durch eine weitere Behandlung mit dem Laser und der Patient erfüllt eines der folgenden Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Verdickung der Netzhaut innerhalb von 500µm um das Zentrum der Makula gelegen</li> <li>5. Harte Exsudate innerhalb von 500µm um das Zentrum der Makula gelegen, sofern mit einer Verdickung der angrenzenden Netzhaut assoziiert</li> <li>6. Zone oder Zonen verdickter Netzhaut mit der Ausdehnung von <math>\geq 1</math> Papillenflächen bis 1 Papillendurchmesser an das Zentrum der Makula heranreichend</li> </ol> <p>Patienten in den Aflibercept-Behandlungsarmen erhalten bei Erfüllung der Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation noch am selben Tag eine Schein-Laserbehandlung vor Durchführung der IVT-Injektion; jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen.</p> <p>Patienten im Laser-Behandlungsarm erhalten bei Erfüllung der Wiederbehandlungskriterien für die Durchführung einer Laserkoagulation noch am selben Tag eine Laserkoagulation der Makula vor Durchführung der Scheininjektion; jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen.</p> <p><b>Kriterien für die Durchführung einer zusätzlichen Behandlung</b></p> <p>Ab Woche 24 werden die Patienten bei jeder Visite durch einen verblindeten Arzt hinsichtlich der nachfolgend aufgeführten Kriterien für die Durchführung einer Zusatzbehandlung untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Durch ein DMÖ bedingte Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> Buchstaben im Vergleich zu der besten vorhergehenden Sehschärfe, welche im Rahmen einer Visite ermittelt wurde. Darüber hinaus keine Verbesserung der vorherrschenden Sehschärfe des Patienten gegenüber dem Ausgangswert (gemäß Protokolländerung Nr. 1).</li> <li>▪ Durch ein DMÖ bedingte Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> Buchstaben im Vergleich zu der besten vorhergehenden Sehschärfe, welche im Rahmen von zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Abstand von mindestens sieben Tagen (die zweite Visite kann außerplanmäßig stattfinden) ermittelt wurde. Darüber hinaus keine Verbesserung der vorherrschenden Sehschärfe des Patienten gegenüber dem Ausgangswert (gemäß</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Protokolländerung Nr. 1).</p> <p>Patienten, mit einer Zusatzbehandlung verbleiben in der Studie und erhalten weiterhin die Ihnen zugeteilte Studienbehandlung unter Aufrechterhaltung der Verblindung. Eine Zusatzbehandlung umfasst die Afliberceptbehandlung bei den Patienten im Laser-Behandlungsarm und eine Laserbehandlung in den Aflibercept-Behandlungsarmen.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	<p>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>	<p><b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt für Woche 52:</b> Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert</p> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte für Woche 52:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (gemäß Protokolländerung Nr. 2 hinzugefügt)</li> <li>▪ Anteil an Patienten <math>\geq 2</math> Stufen Verbesserung auf der <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i> (DRSS) gemäß ETDRS nach 52 Wochen (gemäß Protokolländerung Nr. 2 hinzugefügt)</li> <li>▪ Veränderung der zentralen Netzhautdicke (CRT, engl. <i>Central Retinal Thickness</i>) in der OCT nach 52 Wochen</li> <li>▪ Mittlere Veränderung des Scores auf der <i>National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire</i> (NEI VFQ-25)-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen</li> <li>▪ Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen</li> </ul> <p>Diese Testhierarchie wurde im globalen SAP definiert. Bei der im US-SAP definierten Hierarchie war der „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ die einzige sekundäre Variable. Alle weiteren sekundären Variablen der im US-SAP definierten Hierarchie wurden auf explorative Weise in Woche 52 analysiert.</p> <p><b>Weitere Wirksamkeitsendpunkte:</b> Folgende weitere Endpunkte wurden in Woche 52 analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 0</math> und <math>\geq 5</math> EDTRS-Buchstaben nach 52 Wochen</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 5</math>, <math>\geq 10</math> und <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</li> <li>▪ Zeit bis zur ersten Verbesserung um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>▪ Zeit bis zur ersten bestätigten Verbesserung um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit <math>\geq 2</math> oder <math>\geq 3</math> Stufen Verschlechterung oder <math>\geq 3</math> Stufen Verbesserung auf der DRSS nach Beurteilung der Fundusphotographien</li> <li>▪ Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und der Scores auf den Subskalen im Verlauf der Zeit gegenüber dem Ausgangswert</p> <p><b>Sicherheitsanalysen</b></p> <p>Für die Analyse der Sicherheitsparameter wurde die SAF-Population für die Daten bis Woche 52 herangezogen. Die Sicherheitsdaten für die Jahre 2 und 3 wurden separat nach der finalen Sperre der Datenbank berichtet. Ferner wurde die Sicherheitsanalyse anhand der beobachteten Sicherheitsdaten durchgeführt, unabhängig davon, ob eine zusätzliche Behandlung der Patienten im Verlauf der Studie erfolgt war.</p> <p><b>Unerwünschte Ereignisse</b></p> <p>Für die unerwünschten Ereignisse (UE) wurden 2 Beobachtungsphasen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Vorbehandlungsphase wurde definiert als die Zeit ab der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Zeitpunkt der ersten Verabreichung von Studienmedikation.</li> <li>▪ Die Behandlungsphase wurde definiert als der Tag, an dem erstmalig Studienmedikation verabreicht wurde (Tag 1) bis zum Ende der Studie (Visite 16, Woche 52).</li> </ul> <p>Ein während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis oder die Verschlechterung eines bereits bestehenden Ereignisses wurde definiert als ein Ereignis, welches nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und nicht später als 30 Tage nach der Verabreichung der letzten Studienmedikation (aktive Behandlung oder Scheininjektion) auftrat.</p> <p><b>Analysen</b></p> <p>Der Anteil an Patienten mit UE wurde zusammengefasst. Weitere Variablen zur Beschreibung von UE und deren Analyse umfassten die festgelegten Begriffe für UE, Anfangsdatum und Enddatum/fortlaufend sowie der entsprechende Studientag, Dauer, Zusammenhang des UE mit der Studienmedikation, Zusammenhang des UE mit dem Studienablauf, Schwere, Intensität, die erforderlichen Maßnahmen aufgrund des UE, Behandlung des UE und das Ergebnis.</p> <p>Die Beurteilung der wurde für folgende Kategorien vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ okulare UE im Studienaue und im Nicht-Studienaue</li> <li>▪ nicht-okulare UE</li> <li>▪ alle UE (okular und nicht-okular)</li> </ul> <p>UE im Studienaue, die in Zusammenhang mit der Injektion standen und UE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen wurden separat zusammengefasst.</p> <p>Eine Liste mit Patientenidentifikationsnummer, Behandlungsgruppe, Kategorie des UE (okular im Studienaue, nicht-okular), UE, Begriff gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)</i>, Ernsthaftigkeit, Schwere, Kausalität, verstrichene Zeit bis zum Ausbruch, Dauer und Folge(n).</p> <p>Schwerwiegende UE wurden auf dieselbe Weise zusammengefasst, wie UE.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eine Häufigkeitstabelle gemäß der <i>Anti-Platelet Trialists' Collaboration</i> (APTC) für UE-Begriffe, kreuztabelliert mit dem verwandten MedDRA <i>Preferred Term</i>, wurde für die Behandlungsgruppen aufgeführt.</p> <p><i>Subgruppenanalysen für UE</i></p> <p>Subgruppenanalysen für UE wurden für folgende UE vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ okulare UE im Studienauge</li> <li>▪ nicht-okulare UE</li> <li>▪ schwerwiegende UE im Studienauge</li> <li>▪ schwerwiegende nicht-okulare UE</li> </ul> <p>Die Tabellen wurden nach Behandlung, System-Organklasse (SOC, engl. <i>System Organ Class</i>) und <i>Preferred Term</i> (PT) aufgeführt.</p> <p><i>Weitere Sicherheitsanalysen</i></p> <p>Weitere Sicherheitsanalysen wurden für Vitalparameter, körperliche Untersuchungsbefunde, klinische Laboruntersuchungen, EKGs und ophthalmologische Untersuchungen, welche zu terminierten Zeitpunkten evaluiert wurden, anhand deskriptiver Statistiken durchgeführt.</p> <p>Die okulare Sicherheit wurde anhand der BCVA, OCT und ophthalmologischen Untersuchungen (Spaltlampe [indirekt], Ophthalmoskopie, IOD) bei jeder Studiervisite bewertet. Zusätzlich wurden in regelmäßigen Abständen Fluoreszeinangiographien (FAs) und FPs durchgeführt.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden am 28. Mai 2013 im Rahmen der Protokolländerung Nr. 2 abgeändert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen (durch Protokolländerung Nr. 2 hinzugefügt)</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit <math>\geq 2</math> Stufen Verbesserung auf der <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i> (DRSS) nach 52 Wochen (gemäß Protokolländerung Nr. 2 hinzugefügt)</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Fallzahl basierte auf dem primären Endpunkt „Mittler Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ mittels zweier Vergleiche: 2Q4 Aflibercept versus Laser und 2Q8 Aflibercept versus Laser. Unter den Annahmen, dass die Veränderungen der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert normalverteilt waren und, dass der wahre Unterschied der mittleren Veränderung der BCVA für jede Vergleichsgruppe bei sieben Buchstaben mit einer erwarteten Standardabweichung (SD, engl. <i>Standard Deviation</i>) von zehn Buchstaben für alle Afliberceptgruppen und von 16 Buchstaben für die Lasergruppe lag, war eine Stichprobengröße von 92 Patienten pro Gruppe erforderlich, um eine 90% Teststärke auf einem 2,5% Signifikanzniveau (5%/2) mittels 2-seitigem t-Test für die Ablehnung der Nullhypothese zu erhalten (<i>Bonferroni</i>-Korrektur für die zwei Vergleiche des primären Wirksamkeitsendpunktes).</p> <p>Unter der Berücksichtigung einer möglichen Abbruchrate bis zu zirka 25% war eine Fallzahl von ungefähr 125 Patienten pro Gruppe notwendig. In Folge dessen waren etwa 375 Patienten für die drei Gruppen erforderlich. Es war geplant, dass von den insgesamt</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>375 Patienten etwa 83 Patienten in Japan randomisiert werden würden.</p> <p>Gemäß der Grundsätze der japanischen Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte (PMDA) zur Durchführung globaler klinischer Studien wurde gefordert, dass zur Sicherstellung konsistenter Studienergebnisse zwischen der japanischen Subpopulation und der Gesamtpopulation ein ausreichender Anteil japanischer Patienten in die globale Studie eingeschlossen werden würde. Die geplanten 83 japanischen Patienten machten etwa 22% der Gesamtpopulation aus und würden somit für jeden Aflibercept-Behandlungsarm eine 82% Wahrscheinlichkeit erzeugen, die in Methode 1 dargestellten Anforderungen der PMDA zu erfüllen.</p> <p>Die Fallzahl wurde mittels des t-Tests nach <i>Satterthwaite</i> für zwei Gruppen mit gleichen Mittelwerten und ungleichen Varianzen berechnet. Hierfür wurde die kommerziell erhältliche Software nQuery Advisor 6.1 verwendet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Interimsanalyse</b></p> <p>In der vorliegenden Studie war keine Interimsanalyse geplant.</p> <p><b>Beendigung der Studienteilnahme</b></p> <p>Gemäß der Deklaration von Helsinki hat jeder Patient das Recht, die Teilnahme an der Studie zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen und ohne Konsequenzen für die weitere Behandlung durch den Prüfarzt oder die Institution zu beenden.</p> <p>Der Prüfarzt und der Sponsor haben das Recht, im Fall einer auftretenden Erkrankung, von UE, dem Behandlungsversagen und Protokollverletzungen oder anderen Gründen, Patienten von der Studie auszuschließen.</p> <p>Wenn möglich, sollte vor Ausschluss eines Patienten zunächst der Sponsor konsultiert werden. Die Gründe für den Ausschluss eines Patienten wird vollständig im elektronischen Dokumentationsbogen (eCRF, engl. <i>electronic Case Report Form</i>) dokumentiert. Wenn sich ein Patient (oder sein gesetzlicher Vertreter) für die Beendigung der Studienteilnahme entscheidet oder der Patient durch den Prüfarzt oder Sponsor aus der Studie ausgeschlossen wird, müssen alle Bemühungen unternommen werden, die im Protokoll festgelegten Untersuchungen so weit wie möglich durchzuführen und entsprechende Berichte zu verfassen.</p> <p>Ausgeschlossene Patienten werden bis hin zu ihrer Entlassung oder Verlegung weiterhin medizinisch überwacht.</p> <p>Sexuell aktive Männer oder gebärfähige Frauen, die aus der Studie ausgeschlossen wurden, sollten adäquate Verhütungsmethode verwenden (unter adäquaten Verhütungsmethoden war die regelmäßige Einnahme oraler Kontrazeptiva oder weiterer verschreibungspflichtiger pharmakologischer Kontrazeptiva, Intrauterinpessare, Kondome oder Diaphragma, in Kombination mit einem kontrazeptivem Schwamm, Schaum oder Gel, zu verstehen). Eine bestehende bilaterale Tubenligatur (Frau) oder Vasektomie (Mann) zu Studienbeginn wurde als ausreichende Verhütungsmethode angesehen (gemäß Protokolländerung Nr. 2 hinzugefügt).</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bei Auftreten eines oder mehrerer der folgenden Ereignisse muss der Prüfarzt oder der Sponsor den Patienten aus der Studie ausschließen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Auf eigenen Wunsch des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters</li> <li>2. Der Patient konnte zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen und ohne Konsequenzen die Teilnahme an der Studie beenden. Für den Patienten entstanden durch den Studienabbruch keine Nachteile.</li> <li>3. Wenn nach Einschätzung des Prüfarztes eine weitere Teilnahme an der Studie dem Patienten Schaden zufügen würde</li> <li>4. Auf ausdrücklichen Wunsch des Sponsors</li> <li>5. Klinisch relevante anomale Laborwerte oder schwerwiegende UE (SUE), die nach Einschätzung des Prüfarztes oder Sponsors einen Studienabbruch erforderlich machten</li> <li>6. Wenn nach Einschätzung des Prüfarztes die Behandlung des DMÖ gemäß Studienprotokoll einschließlich der Durchführung einer zusätzlichen Behandlung des DMÖ nicht ausreicht. Sollte ein Patient aus diesem Grund ausgeschlossen werden, so musste der Prüfarzt den Sponsor vor Ausschluss des Patienten kontaktieren (durch Protokolländerung Nr. 1 hinzugefügt).</li> <li>7. Systemische Einnahme oder Verabreichung antiangiogener Arzneimittel während der Studie (während der Studie, in Protokolländerung Nr. 2 erläutert).</li> </ol> <p>Patienten können aus folgenden Gründen aus der Studie ausgeschlossen werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Non-Compliance</i> des Patienten mit dem Studienprotokoll</li> <li>2. <i>Non-Compliance</i> des Prüfarztes mit dem Studienprotokoll</li> <li>3. Auftreten eines UE oder anomalen Laborparameters (die Entscheidung für den Studienausschluss erfolgte durch den Prüfarzt oder den Patienten)</li> <li>4. Abbruch der Studientherapie</li> <li>5. Entscheidung für den Studienabbruch nach Ansicht des Prüfarztes oder Sponsors im besten medizinischen Interesse des Patienten oder eine administrative Entscheidung mit einem anderen Hintergrund als ein UE</li> <li>6. Bitte um Studienausschluss aus anderen Gründen als ein nicht tolerierbares UE.</li> <li>7. Ausschluss durch den Prüfarzt aufgrund eines Zustandes, bei dem es sich zu Studienbeginn um ein Ausschlusskriterium handelte (durch Protokolländerung Nr. 2 hinzugefügt)</li> <li>8. <i>Lost to follow-up</i>. Ein Patient wurde als <i>lost to follow-up</i> angesehen, wenn er/sie ohne einen durch den Sponsor festgelegten triftigen Grund an zwei aufeinanderfolgenden Visiten nicht teilnahm. Anmerkung: Wurde lediglich 1 Dosis ausgelassen, so verblieb der Patient in der Studie und setzte die geplante Behandlung fort.</li> </ol> <p>Der Prüfarzt muss den Sponsor oder seinen Vertreter unmittelbar davon in Kenntnis setzen, wenn ein Patient aufgrund eines UE oder von anomalen Laborparametern von der Studie ausgeschlossen wurde.</p> <p>Ein Patient, der die Studie aus jeglichem Grund vorzeitig abbricht,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wird als „Studienabbrecher“ bewertet, sofern der Patient bereits randomisiert worden war.</p> <p>Ein Patient, der die Studie aus jeglichem Grund (z. B. nicht Erfüllen der Ein-/Ausschlusskriterien) zu einem Zeitpunkt, der nicht unter die Definition „Studienabbrecher“ fällt, abbricht, wird als „Screeningfehler“ angesehen.</p> <p>In sämtlichen Fällen muss der Ausschlussgrund im eCRF und in der Krankenakte des Patienten erfasst werden.</p> <p>Wird ein Patient vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen, so muss dieser Wirksamkeits-/Sicherheitsprocedere und Bewertungen für den vorzeitigen Studienabbruch (ET, engl. <i>Early Termination</i>) durchlaufen. Darüber hinaus wird der Patient darum gebeten eine ET-Visite wahrzunehmen. Ohne Behandlungen müssen die Patienten nicht an den monatlichen Sicherheitsvisiten teilnehmen. Wird der Patient aufgrund eines UE, welches in Bezug zur Studienmedikation, der Injektion oder der Laserkoagulation der Makula steht, ausgeschlossen, so muss der Prüfarzt dieses UE bis zu seinem Abklingen nachbeobachten oder bis zu dem Zeitpunkt, an dem das Ereignis gemäß Einschätzung des Prüfarztes und/oder des für den Patienten zuständigen Arztes einen chronischen oder stabilen Zustand erreicht hat (gemäß Protokolländerung Nr. 2 hinzugefügt).</p> <p>Das Procedere der Visite zum Studienende muss zum Zeitpunkt des Studienabbruchs für alle Patienten, welche die Studie vorzeitig beendeten, durchgeführt werden.</p> <p><b>Ersetzen von Studienteilnehmern</b></p> <p>Studienteilnehmer, welche nach der Randomisierung aus der Studie ausschieden oder ausgeschlossen wurden, werden nicht ersetzt.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierung erfolgte durch ein interaktives Sprachdialogsystem (IVRS, engl. <i>Interactive Voice Response System</i>) bzw. interaktives Webdialogsystem (IWRS, engl. <i>Interactive Web Response System</i>).</p> <p>Es wurde pro Patient nur ein Auge für die Randomisierung herangezogen („Studienauge“).</p>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 nach einem vorbestimmten zentralen Schema, welches durch ein interaktives Sprach- (IVRS) bzw. Webdialogsystem (IWRS) erzeugt und bereitgestellt wurde.</p> <p>Für die Teilnahme an der Studie geeignete Patienten wurden nach geografischer Region (Japan vs. Europa/Australien) in ihrer Anamnese stratifiziert.</p>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	<p>Nachdem die Eignung der Patienten für den Eintritt in die Behandlungsphase der Studie festgestellt worden war, erfolgte die Zuteilung auf die einzelnen Studiengruppen durch das IVRS bzw. IWRS.</p> <p>Dem verblindeten Studienpersonal wurde lediglich die Kit-Nummer mitgeteilt, so dass die Verblindung der Behandlung gegenüber während der gesamten Studie gesichert war.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Nach der Feststellung der Eignung eines Patienten, in die Behandlungsphase der Studie einzugehen, musste der unverblindete Prüfarzt oder sein Stellvertreter das IVRS anrufen, bzw. auf das IWRS zugreifen, um den Patienten in die Behandlungsgruppe randomisieren zu lassen. Geeignete Patienten wurden nach geografischer Region (Japan vs. Europa/Australien) in einen der drei Studienarme randomisiert. Die Zuteilung auf die Studienarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1.</p> <p>Nach der Randomisierung durch das IVRS/IWRS bestätigte das IVRS/IWRS einen ausreichenden Bestand, um alle randomisierten Patienten am entsprechenden Studienzentrum behandeln zu können und forderte bei Bedarf eine Nachlieferung an.</p> <p>Die Randomisierungslisten beinhalteten den Randomisierungscode, die persönliche Identifikationsnummer sowie die zugeteilte Behandlung. Diese befinden sich in Appendix 1.7 des Studienberichts.</p>
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p><b>Verblindung</b></p> <p>a) Um die Verblindung zu wahren, erhalten die Patienten Scheininjektionen und Schein-Laserbehandlungen.</p> <p>b) Die Injektionen mit der Studienmedikation bzw. die Scheininjektionen, sowie die Laserkoagulation oder die Schein-Laserbehandlung, die Laser-Wiederbehandlung sowie die Durchführung einer Zusatzbehandlung werden von einem unverblindeten Arzt durchgeführt. Diese Person oder dessen Vertreter (z. B. Apotheker) ist gegenüber der Behandlungszuteilung nicht verblindet und führt im Rahmen der Studie keinerlei Aufgaben durch, außer dem Empfang, der Nachverfolgung, der Vorbereitung, der Entsorgung und der Verabreichung der Studienmedikation sowie der Sicherheitsbeurteilung im Rahmen der Beobachtungsphase nach Verabreichung der Studienmedikation.</p> <p>c) Ein verblindeter Arzt wird eingesetzt, um 1) UE zu bewerten, 2) die verblindete Bewertung der Wirksamkeit durchzuführen, 3) die Bewertung hinsichtlich der Wiederbehandlungskriterien und 4) die Bewertung hinsichtlich der Kriterien für eine Zusatzbehandlung vorzunehmen.</p> <p>Vertreter des Sponsors und der klinischen Forschungsorganisation (CRO, engl. <i>Clinical Research Organization</i>), die für die Bereitstellung des Arzneimittels, das Datenmanagement und das unverblindete medizinische Monitoring verantwortlich sind und ansonsten keinerlei Aufgaben in der Studiendurchführung erfüllen, sind ebenfalls unverblindet gegenüber der Studienmedikation. Alle unverblindeten Personen wurden bezüglich der Aufrechterhaltung der Verblindung im Rahmen dieser Studie geschult.</p> <p>Das Personal an den Studienzentren, mit Ausnahme der Personen, die eine unverblindete Rolle erfüllen, ist verblindet.</p> <p>Die verblindeten und unverblindeten Zuteilungen gelten für die gesamte Studiendauer. Ein Wechsel zwischen verblindeten und unverblindeten Rollen nach Randomisierung des ersten Patienten ist</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht zulässig. Jegliche Abweichung von der genannten Zuteilung muss durch den Sponsor genehmigt und ordnungsgemäß vor Beginn der Behandlung des Patienten dokumentiert werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Aflibercept-Studienmedikation sowie die Scheininjektionen sind, mit Ausnahme der Kitnummer, identisch verpackt und mit identischen Beschriftungen versehen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Datensets für die Analyse:</b></p> <p>Das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) für die Analysen in Woche 52 bestand aus allen randomisierten Patienten, die jegliche Studienbehandlung erhalten hatten, über einen BCVA-Ausgangsmesswert verfügten und mindestens eine Untersuchung nach Studienbeginn abgeschlossen hatten. Die Analyse unter Verwendung des FAS wurde gemäß der Behandlung, die zu Studienbeginn zugeteilt wurde (gemäß Randomisierung), durchgeführt. Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden unter Verwendung des FAS analysiert. Die Wirksamkeitsanalyse anhand des FAS wurde als die primäre Analyse (statistische Bewertung auf Überlegenheit) angesehen.</p> <p>Das <i>Per Protocol Set</i> (PPS) umfasste alle Patienten des FAS, mit Ausnahme von Patienten, die während der ersten 52 Wochen aufgrund schwerer Protokollverletzungen ausgeschlossen worden waren. Die finale Entscheidung zum Ausschluss von Patienten aus dem PPS erfolgte im Rahmen eines Meetings zur Überprüfung der Datenvalidität anhand der maskierten Daten vor Datenbanksperre in Woche 52 gefällt. Die Analyse des PPS wurde entsprechend der Behandlung, welche der Patient tatsächlich erhalten hatte durchgeführt. Diese Einteilung nach der erhaltenen Behandlung unterschied sich von der zu erhaltenden Behandlung gemäß Randomisierung, sofern der Patient systematisch die Behandlung einer anderen Behandlungsgruppe erhielt. Einzelne nicht der Randomisierung entsprechende Behandlungen stellten jedoch keine Änderung in der Einteilung nach Behandlung dar.</p> <p>Ausschließlich der primäre Endpunkt wurde mittels des PPS bewertet.</p> <p>Das <i>Safety Analysis Set</i> (SAF) in Woche 52 umfasste alle Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten hatten (aktiv oder Schein). Die Patienten wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung zusammengefasst. Zusatzbehandlungen wurden hierbei nicht berücksichtigt. Die Einteilung nach der erhaltenen Behandlung unterschied sich von der randomisierten Studienmedikation, sofern der Patient systematisch die Behandlung eines anderen Studienarmes erhielt. Einzelne nicht der Randomisierung entsprechende Behandlungen stellten jedoch keine Änderung in der Einteilung nach Behandlung dar.</p> <p><b>Subgruppenanalyse Set</b></p> <p>Subgruppen wurden wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Subgruppen, die sowohl für die Wirksamkeits- als auch die Sicherheitsanalysen herangezogen wurden: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Geschlecht</li> <li>– Alter: &lt;55 Jahre, ≥55 Jahre bis &lt;65 Jahre, ≥65 Jahre bis</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>&lt;75 Jahre, ≥75 Jahre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abstammung: weiß versus asiatisch</li> <li>- Ethnizität: Hispanisch oder Latino (nein/ja)</li> <li>- Geografische Region: Japan, Europa/Australien</li> <li>- Glykosyliertes Hämoglobin (HbA<sub>1c</sub>): ≤8%, &gt;8%</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Subgruppen, die lediglich für die Wirksamkeitsanalysen herangezogen wurden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;40 Buchstaben (20/160),</li> <li>≥40 Buchstaben bis &lt;55 Buchstaben (≥20/160 bis 20/80),</li> <li>≥55 Buchstaben bis &lt;65 Buchstaben (≥20/80 bis 20/50),</li> <li>≥65 Buchstaben (≥20/50)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Subgruppen, die lediglich für die Sicherheitsanalyse herangezogen wurden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bluthochdruck in der Anamnese</li> <li>- Zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese (z. B. zerebrovaskulärer Insult/Schlaganfall)</li> <li>- Ischämische Herzkrankheit in der Anamnese (z. B. Myokardinfarkt)</li> <li>- Nierenfunktionseinschränkung</li> <li>- Leberfunktionseinschränkung</li> </ul> </li> </ul> <p>Das <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA, Version 16.0), <i>Preferred Terms</i> (PTs) oder <i>High Level Terms</i> (HLTs) wurden für die Kodierung der Anamnese-kategorien herangezogen.</p> <p><b>Statistische Methoden</b></p> <p>Sämtliche statistische Analysen in Woche 52 wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SAS, Version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, US) durchgeführt. Alle Variablen wurden mittels deskriptiver statistischer Methoden analysiert. Für metrische Daten wurde die Menge an verfügbaren und fehlenden Daten, sowie Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum, Quartile, Median und Maximum berechnet. Für kategoriale Daten wurden Häufigkeitstabellen erstellt.</p> <p><b>Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes</b></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ zwischen den folgenden zwei Vergleichsgruppen: 1) 2Q4 Aflibercept versus Laser; 2) 2Q8 Aflibercept versus Laser. Es wurde ein ANCOVA-Modell angewendet, mit der BCVA-Messung zu Studienbeginn als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der geografischen Region (Europa, Japan) als fixe Faktoren. Im Gegensatz zum klassischen ANCOVA-Modell wurden separate Varianzen für jede der drei Behandlungsgruppen geschätzt. Die Anwendung des <i>Bonferroni</i>-Verfahrens stellte sicher, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art 5% nicht übersteigt. So konnten die Vergleiche zwischen den Studienbehandlungen und der Kontrolle angepasst werden, d. h. jeder Vergleich einer Afliberceptgruppe versus der Lasergruppe wurde bei einem 2-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>seitigen Signifikanzniveau von 2,5% unabhängig getestet.</p> <p>Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurden Messungen, die nach Beginn der Zusatzbehandlung erfolgten zensiert. Fehlende oder zensierte Werte wurden mittels der <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF)-Methode ersetzt. Ausgangswerte wurden nicht übertragen.</p> <p><i>Sekundäre Analysen</i></p> <p>Für die sekundäre Analyse wurde das oben beschriebene Modell der primären Analyse angewendet. Zusätzlich wurden hier Interaktionsbegriffe für Behandlung und Region sowie für Behandlung und Ausgangswert berücksichtigt.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <p>Es wurden mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um dem Einfluss fehlender Werte aufgrund von Studienabbruchern oder dem Erhalt einer zusätzlichen Behandlung Rechnung zu tragen. Sämtliche Sensitivitätsanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden anhand des FAS vorgenommen.</p> <p>Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden in dieser Studie durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Analyse der beobachteten Fälle</b> (OCs, engl. <i>observed cases</i>): Lediglich beobachtete und nicht zensierte Werte wurden für diese Analyse verwendet; Messungen, die nach der Verabreichung einer zusätzlichen Behandlung erfolgten, wurden zensiert.</li> <li>▪ <b>Einschließlich Daten nach zusätzlicher Behandlung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aLOCF: Fehlende Werte wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt. Die nach dem Beginn einer zusätzlichen Behandlung gesammelt Daten wurden eingeschlossen.</li> <li>- aOC: Alle beobachteten Werte, einschließlich Messungen, die nach der Durchführung einer zusätzlichen Behandlung erfolgten, wurden analysiert.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Modell für wiederholte Messungen:</b> Um fehlenden Werten Rechnung zu tragen, wurde die primäre Variable mit Hilfe eines Modells für wiederholte Messungen analysiert. Bei diesem Modell wurde von zufällig fehlenden Werten ausgegangen. Zusätzlich zu den im Modell für die primäre Analyse eingeschlossenen Faktoren (Behandlung und geografische Region) wurde die Visite als Faktor eingeschlossen und Interaktionsbegriffe für Visite und Ausgangswert sowie für Visite und Behandlungsgruppe. Für diese Analyse wurden Werte aus Messungen, die nach einer zusätzlichen Behandlung erfasst wurden, als fehlende Werte betrachtet. Es wurden nur beobachtete Werte für eine bestimmte Visite verwendet (kein LOCF).</li> <li>▪ <b>Multiple Imputationsanalyse:</b> Die multiple Imputationsmethode umfasste drei Schritte: <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Imputation – Bei diesem Schritt wurden durch das Ersetzen fehlender Werte mit Hilfe eines stochastischen Modells multiple Kopien des ursprünglichen Datensets generiert. Die fehlenden Werte wurden in zwei Schritten vervollständigt. Zunächst wurden fehlende Werte mit Hilfe</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>des <i>Markov-Ketten-Monte-Carlo</i>-Verfahrens vervollständigt, um ein monotones Muster fehlender Werte zu erhalten.</p> <p>Nachfolgende wurden fehlende Werte mit Hilfe eines Regressionsmodells zugerechnet.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Analyse – Hier handelte es sich um die allgemeine Analysestufe unter Verwendung der multiplen Imputationsdatensets als vervollständigte Sets. Diese Analyse wurde für jedes der multiplen Imputationsdatensets durchgeführt.</li> <li>3. Pooling – Die Kombination der verschiedenen Parameterschätzer zwischen den auf <i>Rubin's</i> Regeln basierenden multiplen Datensets erzeugen einen einzigartigen Punktschätzer und Standardfehler unter Berücksichtigung der Unsicherheit des Imputationsverfahrens.</li> </ol> <p>Der Ausgangswert 12345 wurde für die Imputationen eingesetzt.</p> <p><b>Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p>Sofern sich für eine der Afliberceptgruppen eine Überlegenheit gegenüber der Lasergruppe in Bezug auf den primären Endpunkt zeigte, wurden zusätzliche Vergleiche dieser Afliberceptgruppe gegenüber der Lasergruppe in Bezug auf die sekundären Endpunkte durchgeführt. Die Analysen sämtlicher sekundärer Wirksamkeitsendpunkte erfolgten anhand der FAS-Population durchgeführt und hinsichtlich der Überlegenheit der Afliberceptgruppe im Vergleich zur Lasergruppe getestet. Es wurde ein hierarchisches Testverfahren angewendet, um die sekundären Wirksamkeitsendpunkte zwischen allen Afliberceptgruppen und der Lasergruppe zu vergleichen.</p> <p>Es gab einen Unterschied zwischen der Testsequenz des globalen und des US-SAPs. Gemäß globalem SAP wurde folgende Reihenfolge für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte eingehalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen (gemäß Protokolländerung Nr. 2 hinzugefügt)</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit <math>\geq 2</math> Stufen Verbesserung auf der DRSS gemäß ETDRS nach 52 Wochen (gemäß Protokolländerung Nr. 2 hinzugefügt)</li> <li>▪ Veränderung der CRT nach 52 Wochen</li> <li>▪ Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen</li> <li>▪ Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen</li> </ul> <p>Im US-SAP handelte es sich bei dem Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen um den einzigen sekundären Endpunkt für Woche 52. Alle anderen sekundären Endpunkte wurden in Woche 52 explorativ analysiert. Für diese Endpunkte wurden die p-Werte im US-SAP deskriptiv betrachtet.</p> <p>Die hierarchische Methode stellte eine Typ I-Gesamtfehlerrate von</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5% sicher. Während die p-Werte für alle Vergleiche dargestellt wurden, konnte der Anspruch auf Überlegenheit für einen gegebenen Endpunkt zwischen der entsprechenden Afliberceptgruppe und der Lasergruppe nur dann erhoben werden, wenn alle vorhergehenden Endpunktvergleiche in der Hierarchie (einschließlich des primären Endpunktes) eine statistische Signifikanz auf einem 2,5% Signifikanzniveau gezeigt hatten.</p> <p>Für die Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde der gleiche LOCF-Ansatz für fehlende Messungen angewendet, wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt. Die anderen nach dem Erhalt einer zusätzlichen Behandlung (OC, aLOCF und aOC) erfassten Ansätze mit und ohne fehlende Werte wurden ebenfalls als Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> <p><u>Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> und <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</u></p> <p>Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen (Aflibercept versus Laser) wurde mittels eines <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Tests, stratifiziert nach geografischer Region (durch Protokolländerung Nr. 2 hinzugefügt) verglichen. Zusätzlich wurden 2-seitige 97,5% Konfidenzintervalle für den mit <i>Mantel-Haenszel</i> gewichteten Behandlungsunterschied zwischen Aflibercept und Laser unter Verwendung der Normalapproximation berechnet.</p> <p>Entsprechend der primären Analyse des primären Endpunkts wurden fehlende Werte und Werte, die nach einer zusätzlichen Behandlung erfasst wurden mittels LOCF ersetzt.</p> <p>Als sekundäre Analyse wurde eine logistische Regression mit denselben Kovariaten durchgeführt, wie für die primäre Analyse der primären Variable, d. h. geografische Region und BCVA zu Studienbeginn.</p> <p>Die Bewertung erfolgte mittels des SAS-Verfahrens GENMOD. Zudem wurde die logistische Regression einschließlich eines Begriffs für die Interaktion von Behandlung und Region durchgeführt.</p> <p><u>Anteil an Patienten mit <math>\geq 2</math> Stufen Verbesserung auf der <i>Diabetic Retinopathy Severity Scale</i> (DRSS) gemäß ETDRS in Woche 52</u></p> <p>Der Anteil an Patienten mit <math>\geq 2</math> Stufen Verbesserung auf der DRSS gemäß ETDRS wurde auf dieselbe Weise analysiert wie der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben.</p> <p><u>Kontinuierliche sekundäre Wirksamkeitsvariablen</u></p> <p>Die Analysen der kontinuierlichen sekundären Wirksamkeitsvariablen für die „Veränderung der CRT nach 52 Wochen“, „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen“ und „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen“ erfolgten auf dieselbe Weise wie für die primäre Analyse der primären Wirksamkeitsvariable beschrieben.</p> <p><u>Zusätzliche Wirksamkeitsanalysen (Woche 52)</u></p> <p>Alle zusätzlichen Wirksamkeitsvariablen wurden bei jeder</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>terminierten Visite vom Studienbeginn bis Woche 52 deskriptiv analysiert. Die deskriptiven Analysen konnten abhängig vom Datentyp auch statistische Tests einschließen, die im Allgemeinen auf dieselbe Weise durchgeführt wurden, wie die Hauptanalyse jedoch mit folgenden Ausnahmen:</p> <p><u>Zeit bis zur ersten Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben seit Studienbeginn</u></p> <p>Die Zeit bis zur ersten Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert wurde mittels des <i>Kaplan-Meier</i>-Schätzers analysiert. Die Zeit bis zur ersten Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> EDTRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert wurde als Zeitpunkt der ersten Injektion (aktive Injektion oder Scheininjektion) bis zu dem Zeitpunkt an dem ein Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert erreicht wurde definiert (unabhängig davon, ob dieser Visusgewinn aufrechterhalten wurde oder nicht). Bei dieser Analyse wurden die Injektions-Visiten (d. h. das Vielfache von vier Wochen) und nicht die Zeit gemäß Kalendertagen als Einheit verwendet. Jede Afliberceptgruppe wurde mittels <i>Logrank</i>-Test mit der Lasergruppe verglichen. Patienten, die keine Verbesserung der Sehschärfe um <math>15 \geq</math> ETDRS-Buchstaben erzielten, wurden bei der Visite ihrer letzten BCVA-Messung zensiert. Die nach einer zusätzlichen Behandlung des Patienten erfassten Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p><u>Zeit bis zur ersten bestätigten Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben seit Studienbeginn</u></p> <p>Die Zeit bis zur ersten bestätigten Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben seit Studienbeginn wurde auf ähnliche Weise analysiert wie die Zeit bis zur ersten Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben seit Studienbeginn. Eine Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben galt als bestätigte Verbesserung der Sehschärfe, wenn sich diese bei der nächsten terminierten Messung gemäß ETDRS-Tafel bestätigte. Im Fall von Patienten, bei denen sich die Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nicht bestätigte, wurde zum Zeitpunkt der Visite der vorletzten Visusmessung eine Zensur vorgenommen. Dies traf gezielt bei Patienten zu, die aus der Studie vor Woche 52 ausschieden oder eine zusätzliche Behandlung erhielten. Diese Analyse basierte ausschließlich auf den beobachteten BCVA-Daten (die vor Beginn einer zusätzlichen Behandlung erfasst wurden), d. h. es wurden keine Daten zur Bestätigung der vorangegangenen Visite verwendet, die zum Ersatz eines fehlenden Wertes übertragen wurden. Die Ergebnisse wurden nur bis Woche 48 dargestellt, da es keine Bestätigung für die Beobachtungen der Visite in Woche 52 gab.</p> <p><b>Sicherheitsanalysen</b></p> <p>Für die Analyse der Sicherheitsparameter wurde die SAF-Population für die Daten bis Woche 52 herangezogen. Die Sicherheitsdaten für der Jahre 2 und 3 werden separat nach der finalen Schließung der Datenbank berichtet. Die Sicherheitsanalyse wurde anhand der beobachteten Sicherheitsdaten durchgeführt, unabhängig davon, ob eine zusätzliche Behandlung der Patienten im Verlauf der Studie erfolgt war.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Unerwünschte Ereignisse wurden mittels MedDRA und nach PTs innerhalb der jeweiligen SOC kodiert.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Zur Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte in Woche 52 wurde für alle Subgruppen eine deskriptive Statistik durchgeführt, die nach Behandlung und Visite aufgeteilt war und auf der FAS-Population basierte. Wenn zutreffend, wurden Konfidenzintervalle und p-Werte (für deskriptive Zwecke) für die Subgruppen berichtet. Für den primären Endpunkt wurde die Analysen mittels der LOCF-, OC-, aLOCF- und aOC-Ansätze durchgeführt.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flow-Chart Patientenfluss im Anschluss an die Tabelle
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Randomisierte Patienten: N=406 (100%):</p> <p>1. Studienarm (2Q4 Aflibercept): N=136 Patienten, 100%</p> <p>2. Studienarm (2Q8 Aflibercept): N=135 Patienten, 100%</p> <p>3. Studienarm (Laserkoagulation): N=135 Patienten, 100%</p> <p>b) Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N=344 (84,7%):</p> <p>1. Studienarm (2Q4 Aflibercept): N=119 Patienten, 87,5%</p> <p>2. Studienarm (2Q8 Aflibercept): N=122 Patienten, 90,4%</p> <p>3. Studienarm (Laserkoagulation): N=103 Patienten, 76,3%</p> <p>c) Patienten, die für die primäre Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt wurden (FAS): N=403 (99,3%):</p> <p>1. Studienarm (2Q4 Aflibercept): N=136 Patienten, 100%</p> <p>2. Studienarm (2Q8 Aflibercept): N=135 Patienten, 100%</p> <p>3. Studienarm (Laserkoagulation): N=132 Patienten, 97,8%</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Behandlungsphase Tag 1 bis zur Analyse des primären Endpunktes nach 52 Wochen:</b></p> <p><b>2Q4-Gruppe:</b></p> <p>Woche 52 abgeschlossen Ja: n=125 (91,9%); Nein: n=11 (8,1%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3x (2,2%) Rückzug der Einwilligung,</li> <li>- 0x (0%) Protokollverletzung,</li> <li>- 6x (4,4%) unerwünschtes Ereignis,</li> <li>- 0x (0%) Tod,</li> <li>- 1x (0,7%) lost to follow-up,</li> <li>- 0x (0%) mangelnde Wirksamkeit nach Ermessen des Prüfarztes,</li> <li>- 0x (0%) Entscheidung des Arztes,</li> <li>- 1x (0,7%) Therapie notwendig.</li> </ul> <p><b>2Q8-Gruppe:</b> Woche 52 abgeschlossen Ja: n=120 (88,9%); Nein: n=15 (11,1%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2x (1,5%) Rückzug der Einwilligung,</li> <li>- 1x (0,7%) Protokollverletzung,</li> <li>- 4x (3,0%) unerwünschtes Ereignis,</li> <li>- 4x (3,0%) Tod,</li> <li>- 4x (3,0%) lost to follow-up,</li> <li>- 0x (0%) mangelnde Wirksamkeit nach Ermessen des Prüfarztes,</li> <li>- 0x (0%) Entscheidung des Arztes,</li> <li>- 0x (0%) Therapie notwendig.</li> </ul> <p><b>Lasergruppe:</b> Woche 52 abgeschlossen Ja: n=115 (85,2%); Nein: n=20 (14,8%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7x (5,2%) Rückzug der Einwilligung,</li> <li>- 2x (1,5%) Protokollverletzung,</li> <li>- 8x (5,9%) unerwünschtes Ereignis,</li> <li>- 0x (0%) Tod,</li> <li>- 0x (0%) lost to follow-up,</li> <li>- 1x (0,7%) mangelnde Wirksamkeit nach Ermessen des Prüfarztes,</li> <li>- 2x (1,5%) Entscheidung des Arztes,</li> <li>- 0x (0%) Therapie notwendig.</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><b>Tatsächliche Studienzeiträume</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erster Patient, erste Visite: 09. Mai 2011</li> <li>▪ Letzter Patient, letzte Visite für die Analyse des primären Endpunktes nach 52 Wochen: 03. Juni 2013</li> <li>▪ Letzter Patient, letzte Visite: Studie noch laufend; voraussichtliches Ende: Q1 2015</li> </ul> <p>Die Studie setzte sich aus folgenden Phasen zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screeningphase (Tag -21 bis Tag -1)</li> </ul>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>Charakteristikum</b>	<b>Studieninformation</b>
		▪ Behandlungsphase (Tag 1 bis Woche 144)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung dauerte die Studie noch an. Die Studie endet voraussichtlich im Q1 2015
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

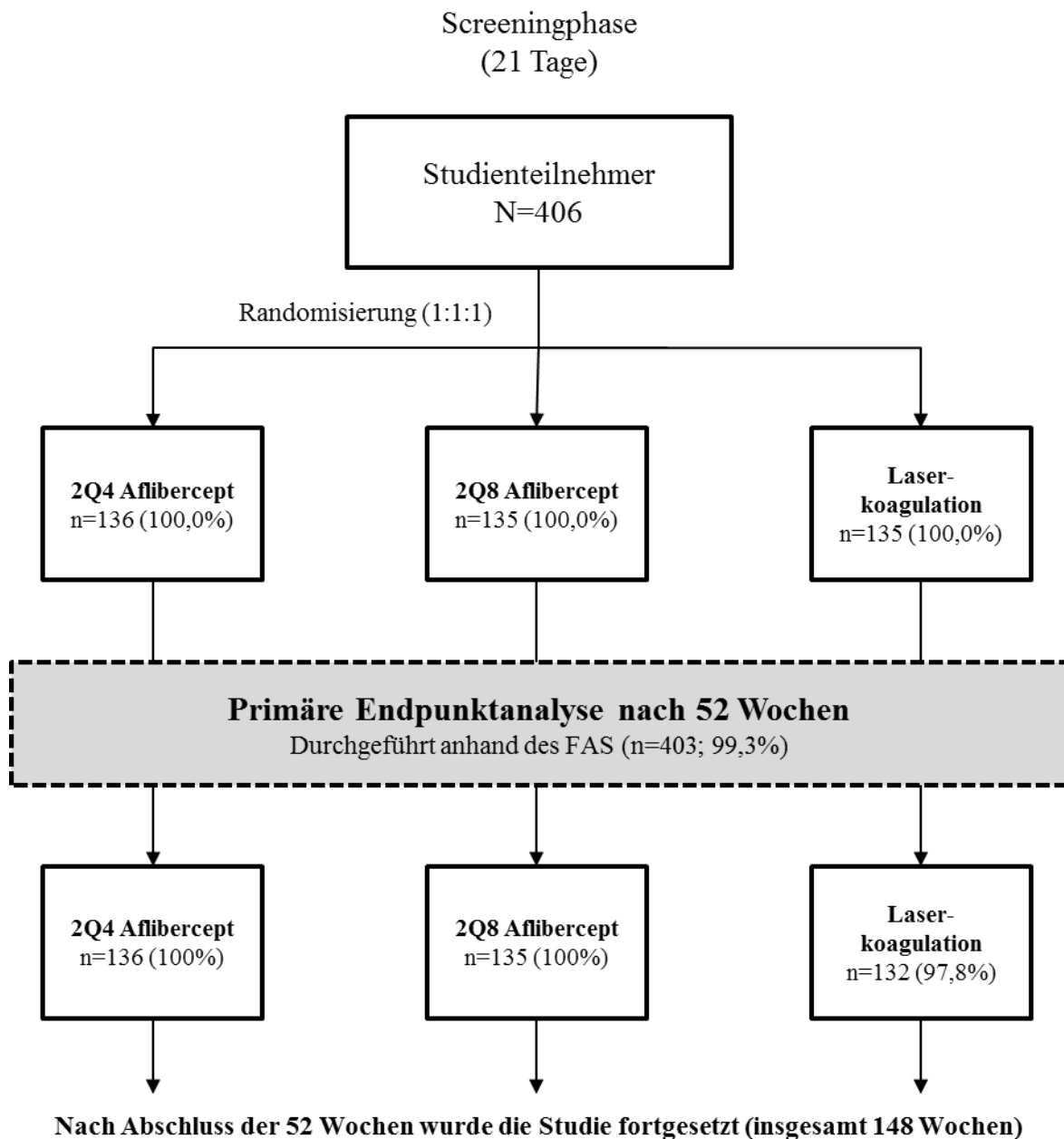


Abbildung 254: Flow-Chart zum Patientenfluss der VIVID-Studie

Tabelle 4-240 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;RESTORE&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>RESTORE-Hauptstudie</b></p> <p><b>Primäres Studienziel</b></p> <p>Nachweis der Überlegenheit von 0,5mg Ranibizumab als Monotherapie oder in Kombination mit einer Laserkoagulation im Vergleich zur Lasertherapie im Hinblick auf die mittlere durchschnittliche Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA, engl. <i>Best Corrected Visual Acuity</i>) nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn bei Patienten mit diabetischem Makulaödem (DMÖ).</p> <p><b>Sekundäre Studienziele</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Beurteilung ob 0,5mg Ranibizumab als Monotherapie oder Kombinationsbehandlung mit Laser einer Lasertherapie überlegen ist hinsichtlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>– des Anteils an Patienten mit einer Sehschärfe von &gt;73 Buchstaben (20/40 Snellen-Äquivalent),</li> <li>– des Anteils an Patienten mit einer Verbesserung der BCVA.</li> </ul> </li> <li>2. Darstellung des zeitlichen Verlaufs der BCVA-Veränderung unter Ranibizumabtherapie (0,5mg) und der Kombinationsbehandlung im Vergleich zur Lasertherapie</li> <li>3. Beurteilung der Wirkung einer Monotherapie mit Ranibizumab (0,5mg) und einer Kombinationsbehandlung hinsichtlich der zentralen Netzhautdicke (CRT, engl. <i>Central Retinal Thickness</i>; Subfeld) und weiterer anatomischer Veränderungen im Vergleich zur Lasertherapie</li> <li>4. Beurteilung der Wirkung einer Ranibizumabtherapie (0,5mg) und der Kombinationsbehandlung in Bezug auf patientenberichtete Ergebnisse (PROs, engl. <i>Patient-Reported Outcomes</i>) im Vergleich zur Lasertherapie</li> <li>5. Beurteilung der allgemeinen Sicherheit von intravitreal (IVT) verabreichtem Ranibizumab (0,5mg) als Monotherapie oder der Kombinationsbehandlung bei Patienten mit DMÖ und im Vergleich zur Lasertherapie</li> </ol> <p><b>RESTORE-Erweiterungsstudie</b></p> <p><b>Primäres Studienziel</b></p> <p>Bewertung okularer und nicht-okularer unerwünschter Ereignisse (UE) im Verlauf der 24-monatigen Erweiterungsphase bei Patienten, deren Behandlung mit 0,5mg Ranibizumab erfolgte.</p> <p><b>Sekundäre Studienziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Beschreibung der okularen und nicht-okularen UE über einen kumulierten Zeitraum von 36 Monaten – unter Einschluss der Haupt- und Erweiterungsstudie - bei Patienten, deren Behandlung mit 0,5mg Ranibizumab erfolgte.</li> <li>▪ Beurteilung der Veränderung der BCVA im Verlauf der 24-monatigen Erweiterungsphase, bei Patienten, deren Behandlung mit 0,5mg Ranibizumab erfolgte.</li> <li>▪ Beurteilung der Veränderung der BCVA im Verlauf der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		36-monatigen Studienphase - unter Einschluss der Haupt- und Erweiterungsstudie - bei Patienten, deren Behandlung mit 0,5mg Ranibizumab erfolgte.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>RESTORE-Hauptstudie</b></p> <p>Phase III-Studie</p> <p>Bei der RESTORE-Hauptstudie handelt es sich um eine 12-monatige, randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Laser kontrollierte Phase III-Studie.</p> <p>Randomisierung 1:1:1</p> <p>Die für die Teilnahme an der Studie geeigneten Patienten wurden nach Einschluss in einen der folgenden drei Studienarme randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IVT-Injektionen mit Ranibizumab (0,5mg) + Schein-Laserbehandlung</li> <li>▪ IVT-Injektionen mit Ranibizumab (0,5mg) + Laserkoagulation</li> <li>▪ Laserkoagulation + Scheininjektionen</li> </ul> <p><b>RESTORE-Erweiterungsstudie</b></p> <p>Phase IIIb-Studie</p> <p>Die RESTORE-Erweiterungsstudie ist eine 24-monatige, offene, multizentrische (Monate 12-36) Studie mit DMÖ-Patienten, welche die 12-monatige RESTORE-Hauptstudie (Tag 1-Woche 52) abgeschlossen hatten.</p> <p>Die Erweiterungsstudie umfasste eine 23-monatige Behandlungsphase mit einer Interimsanalyse nach 24 Monaten (12. Monat der Erweiterungsstudie).</p> <p>Sämtliche Patienten, die in der Hauptstudie eine Behandlung mit Ranibizumab, Ranibizumab + Laser oder eine Lasertherapie erhalten und die Visite in Woche 52 abgeschlossen hatten, eigneten sich für die Teilnahme an der Erweiterungsstudie. In dieser erfolgte die bedarfsorientierte Behandlung (PRN, lat. <i>pro re nata</i>) mit 0,5mg Ranibizumab gemäß der vorabdefinierten Kriterien für eine stabile BCVA und die Krankheitsprogression. Darüber hinaus erhielten die Patienten PRN eine Laserkoagulation basierend auf den Empfehlungen nach ETDRS, gemäß der Einschätzung des Prüfarztes.</p> <p>Im Rahmen der Haupt- und Erweiterungsstudie wurde jeweils dasselbe Auge (Studienauge) behandelt.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen in der veröffentlichten Studiendokumenten.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der	<b>RESTORE-Hauptstudie</b>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden / Patienten	<p><b>Haupteinschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stabile medikamentöse Behandlung des Diabetes innerhalb der drei Monate vor Randomisierung, und die vermutlich auch über den Verlauf der Studie stabil bleiben würde</li> <li>▪ Patienten mit einer Beeinträchtigung der Sehschärfe aufgrund eines fokalen oder diffusen DMÖ in mindestens einem Auge, welches sich gemäß Einschätzung des Prüfarztes für eine Laserbehandlung eignete</li> <li>▪ BCVA-Score (ETDRS-Tafeln) von 78 bis 39 Buchstaben bei einer Anfangsdistanz von vier Metern (entspricht ca. einem Snellen-Äquivalent von 20/32 bis 20/160)</li> <li>▪ Die Abnahme der Sehschärfe sollte ausschließlich durch ein DMÖ bedingt sein und nach Meinung des Prüfarztes nicht auf andere Ursachen zurückzuführen sein</li> </ul> <p><b>Hauptausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Begleiterkrankungen im Studienauge, die gemäß Einschätzung des Prüfarztes eine Verbesserung der Sehschärfe durch die Studienbehandlung verhindern könnten</li> <li>▪ Aktive intraokulare Entzündung oder Infektion in einem Auge</li> <li>▪ Unkontrolliertes Glaukom in einem Auge (z. B. intraokularer Druck [IOD] &gt;24mmHg unter Einnahme von Medikamenten oder gemäß Einschätzung des Prüfarztes)</li> <li>▪ Panretinale Laserkoagulation (innerhalb von sechs Monaten) oder Fokal-/grid-Laserkoagulation (innerhalb von drei Monaten) vor Studienbeginn</li> <li>▪ Antiangiogene Behandlung im Studienauge innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung</li> <li>▪ Schlaganfall in der Anamnese</li> <li>▪ Systolischer Blutdruck &gt;160mmHg oder diastolischer Blutdruck &gt;100mmHg, unbehandelter Bluthochdruck oder Änderung der blutdrucksenkenden Behandlung innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn</li> </ul> <p>Im Detail umfassten die Ausschlusskriterien:</p> <p><b>Okulare Begleitzustände/Erkrankungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Begleiterkrankungen im Studienauge, die gemäß Einschätzung des Prüfarztes eine Verbesserung der Sehschärfe durch die Studienbehandlung verhindern könnten</li> <li>▪ Aktive intraokulare Entzündung (leicht, mittelgradig oder schwer) in einem Auge</li> <li>▪ Jegliche aktive Infektion (z. B. Konjunktivitis, Keratitis, Skleritis, Uveitis, Endophthalmitis) in einem Auge</li> <li>▪ Uveitis in einem Auge in der Anamnese</li> <li>▪ Strukturelle Schäden innerhalb eines Scheibendurchmessers von 0,5 vom Zentrum der Makula im Studienauge, welche voraussichtlich eine Verbesserung der Sehschärfe nach Auflösung des Makulaödems verhindern</li> <li>▪ Okulare Erkrankungen des Studienauges, welche die Interpretation der Studienergebnisse verzerren und die Sehschärfe beeinflussen könnten sowie einen medizinischen oder operativen Eingriff im Verlauf der 12-monatigen</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienphase erfordern könnten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unkontrolliertes Glaukom in einem Auge (z. B. IOD &gt;24mmHg unter Einnahme von Medikamenten oder gemäß Einschätzung des Prüfarztes)</li> <li>▪ Neovaskularisation der Iris in einem Auge</li> <li>▪ Hinweis auf eine vitreomakuläre Traktion in einem Auge</li> <li>▪ Aktive proliferative diabetische Retinopathie (pDR) im Studienaue</li> <li>▪ Patienten mit nur einem Auge oder einer BCVA ≤24 Buchstaben (entspricht ca. einem Snellen-Äquivalent von 20/320) im Nicht-Studienaue bei Visite 1</li> </ul> <p><b>Okulare Behandlungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Panretinale Laserkoagulation im Studienaue innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn</li> <li>▪ Fokal-/grid-Laserkoagulation im Studienaue innerhalb von drei Monaten vor Eintritt in die Studie</li> <li>▪ Antiangiogene Behandlung (z. B. Pegaptanib-Natrium, Anecortav Acetat, Bevacizumab, Ranibizumab, etc.) im Studienaue innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung</li> <li>▪ Jeglicher intraokularer operativer Eingriff im Studienaue innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung</li> <li>▪ Vitrektomie im Studienaue in der Anamnese</li> <li>▪ Intravitreale Kortikosteroidbehandlung im phaken Studienaue in der Anamnese</li> <li>▪ Behandlung mit intravitrealen Kortikosteroiden im Studienaue nach einer Kataraktoperation (aphak oder pseudophak ohne beschädigte hintere Kapsel) innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung</li> <li>▪ Okulare Zustände im Studienaue, welche eine dauerhafte Begleitbehandlung mit okular wirksamen, topisch oder systemisch verabreichten Kortikosteroiden erforderte</li> </ul> <p><b>Systemische Zustände oder Behandlungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schlaganfall in der Anamnese</li> <li>▪ Dialysepflichtiges Nierenversagen oder Nierentransplant oder Nierenfunktionseinschränkung mit Kreatininwerten &gt;2,0mg/dl</li> <li>▪ Unbehandelter <i>Diabetes mellitus</i></li> <li>▪ Systolischer Blutdruck &gt;160mmHg oder diastolischer Blutdruck &gt;100mmHg</li> <li>▪ Unbehandelter Bluthochdruck oder Änderung der blutdrucksenkenden Behandlung innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn</li> <li>▪ Laufende oder voraussichtlich erforderliche Behandlung mit systemischen Medikamenten von denen bekannt ist, dass sie toxisch auf Linse, Netzhaut oder den Sehnerv wirken, einschließlich Deferoxamin, Chloroquin/Hydroxychloroquin (Plaquenil®), Tamoxifen, Phenothiazine und Ethambutol</li> <li>▪ Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Ranibizumab oder eines der Bestandteile der Ranibizumabrezeptur oder gegenüber Fluoreszein</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jegliche fortgeschrittene, schwere oder instabile Erkrankung oder deren Behandlung, welche die Beurteilung der primären und/oder sekundären Ergebnisse beeinträchtigen könnte. Dies umfasste jegliche medizinische Zustände, welche möglicherweise fortschreiten, wiederkehren oder sich in einem Ausmaß verändern könnten, was die Bewertung des klinischen Zustandes des Patienten signifikant verzerren könnte oder diesen einem hohen Risiko aussetzen würde.</li> </ul> <p><b>Compliance/administrativ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorhergehende Teilnahme an jeglicher klinischer Studie mit den Prüfpräparaten innerhalb von einem Monat (oder einem Zeitraum, der fünf Halbwertszeiten des Prüfpräparates entspricht, je nachdem welcher Zeitraum länger war) vor Randomisierung</li> <li>▪ Gebärfähige Frauen, es sei denn, sie wendeten zwei Verhütungsmethoden an</li> <li>▪ Schwangere oder stillende (laktierende) Frauen</li> <li>▪ Unfähigkeit, die Studien- oder Nachbeobachtungsprozedere zu befolgen.</li> </ul> <p><b>RESTORE-Erweiterungsstudie</b></p> <p><b>Haupteinschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abschluss aller RESTORE-Studienbewertungen bis einschließlich Woche 52</li> <li>▪ Unterzeichnete Einwilligungserklärung vor Beginn jeglicher studienbezogener Abläufe des Erweiterungsprotokolls.</li> </ul> <p><b>Hauptausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke in der Anamnese oder Überempfindlichkeit gegenüber Ranibizumab oder jeglichen Bestandteil der Lucentisrezeptur</li> <li>▪ Unkontrolliertes Glaukom in einem der Augen (IOD &gt;24mmHg unter medikamentöser Behandlung oder gemäß Einschätzung des Prüfarztes)</li> <li>▪ Nachweis einer vitreomakulären Traktion (in jeglichem Auge) oder einer aktiven proliferativen diabetischen Retinopathie (pDR, im Studienauge) in Woche 52</li> <li>▪ Verwendung anderer Prüfsubstanzen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses oder innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten des Studienmedikaments vor Studieneinschluss, je nachdem welcher Zeitraum länger war</li> <li>▪ Dauerhaft erforderliche Begleittherapie des Studienauges mit topischen Kortikosteroiden in Woche 52</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie</p> <p><b>Anzahl teilnehmender Studienzentren:</b> 73 Studienzentren in 10 europäischen Ländern, Australien, Kanada und der Türkei</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur	<p><b>Intervention pro Studienarm:</b> Die in der Hauptstudie (Tag 1 bis Woche 52) in drei Gruppen im Verhältnis 1:1:1 randomisierten Patienten erhielten:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Administration etc.	<p><u>1. Studienarm: N=116 Patienten</u> IVT-Injektionen mit 0,5mg Ranibizumab + Schein-Laserbehandlung</p> <p><u>2. Studienarm: N=118 Patienten</u> IVT-Injektionen mit 0,5mg Ranibizumab + Laserbehandlung</p> <p><u>3. Studienarm: N=111 Patienten</u> Laserbehandlung + Scheininjektion</p> <p>Pro Patient wurde ein Auge („Studienauge“) behandelt und bewertet.</p> <p><b>Ranibizumab/Scheinbehandlung</b> Ranibizumab (Lucentis®; Novartis Pharma AG, Schweiz und Genentech Inc., USA) ist ein humanisiertes monoklonales Antigenbindendes Fragment (Fab-Fragment) eines Antikörpers, welches alle Isoformen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF, engl. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)-A bindet und hemmt.</p> <p>Die Patienten erhielten initial drei aufeinanderfolgende monatliche IVT-Injektionen mit 0,5mg Ranibizumab (Monate 0-2; Beginn der Behandlungsphase) gefolgt von weiteren Behandlungen in den Monaten 3 bis 11 gemäß den im Protokoll definierten Wiederbehandlungskriterien (kontinuierliche/fortgesetzte Behandlungsphase). Die IVT-Injektionen mit Ranibizumab erfolgten gemäß der üblichen Routinen des Prüfarztes. Es wurden sowohl vor als auch nach der Injektion topische Antibiotika eingesetzt. Bei der Scheininjektion wurde mit einem nadellosen Spritzenkörper Druck auf den Augapfel ausgeübt und die Injektion auf diese Weise vorgetäuscht.</p> <p><b>Wiederbehandlungskriterien während der kontinuierlichen/fortgesetzten Behandlungsphase</b> Ab dem 3. Monat wurden die monatlichen Injektionen gemäß Protokoll kontinuierlich fortgeführt, solange bis die Sehschärfe stabil war. Die Behandlung wurde ausgesetzt, sobald eines der folgenden Kriterien erfüllt war:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Es wurde keine (weitere) Verbesserung der BCVA bei den letzten zwei aufeinanderfolgenden Visiten gemäß Einschätzung des Prüfarztes durch die IVT-Injektion erzielt, oder</li> <li>2. es wurde ein BCVA-Buchstabenscore <math>\geq 84</math> (entspricht ca. einem Snellen-Äquivalent von 20/20) an den letzten zwei aufeinanderfolgenden Visiten nachgewiesen.</li> </ol> <p>Die Injektionen wurden nach dem Aussetzen der Behandlung aus o. g. Gründen PRN fortgesetzt, sobald eine Verschlechterung der Sehschärfe, infolge des DMÖ, beobachtet wurde. Dass eine Verschlechterung aufgrund des DMÖ vorlag, musste vom Prüfarzt anhand der funduskopischen Untersuchung oder einer optischen Kohärenztomographie (OCT) oder anderer anatomischer/klinischer Untersuchungen bestätigt worden sein. Die Patienten wurden in monatlichen Abständen bis hin zur erneuten Stabilisierung der Sehschärfe behandelt. Daher umfasste die Wiederbehandlung wenigstens zwei erneute aufeinanderfolgende monatliche</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Injektionen.</p> <p><b>Laser/Schein-Laserbehandlung</b>  Die erste Laserbehandlung (aktiv oder Schein, in Abhängigkeit von der Behandlungsgruppe) wurde an Tag 1 durchgeführt. Die Behandlung konnte, wenn erforderlich, auch im Rahmen von zwei Sitzungen in 4-wöchigem Abstand durchgeführt werden. Wiederbehandlungen erfolgten in mindestens 3-monatigem Abstand zur vorhergehenden Behandlung gemäß ETDRS-Richtlinien und wenn eine erneute Behandlung nach Einschätzung des Prüfarztes erforderlich war. Patienten, die eine Laserbehandlung (aktiv oder Schein) erhielten, wurden weiterhin monatlich mit Ranibizumab oder Scheininjektionen behandelt, solange die Behandlungskriterien für IVT-Injektionen erfüllt wurden. Die Entscheidung eine Wiederbehandlung mit dem Laser/Schein-Laser durchzuführen, wurde unabhängig von den Entscheidungen getroffen, eine Behandlung mit Ranibizumab bzw. Scheininjektion vorzunehmen. Gleiches galt auch umgekehrt. Die Schein-Laserbehandlung erfolgte nach dem gleichen Schema wie die aktive Laserbehandlung, jedoch wurde der Laser nicht angeschaltet und die Betätigung des Auslösepedals wurde nachgeahmt.</p> <p><b>RESTORE-Erweiterungsstudie</b>  Sämtliche Patienten, die in die Erweiterungsstudie eingeschlossen wurden, eigneten sich für die <i>open-label</i> Behandlung mit Ranibizumab (0,5mg, IVT). Die Behandlung wurde ausgesetzt, sobald sich die Sehschärfe stabilisiert hatte, d. h.:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Es konnte keine (weitere) Verbesserung der BCVA an den letzten zwei aufeinanderfolgenden Visiten gemäß Einschätzung des Prüfarztes durch die IVT-Injektion erzielt werden oder</li> <li>2. es wurde ein BCVA-Buchstabenscore <math>\geq 84</math> (entspricht einem Snellen-Äquivalent von ca. 20/20) an den letzten zwei aufeinanderfolgenden Visiten nachgewiesen.</li> </ol> <p>Die monatliche Behandlung mit Ranibizumab wurde fortgesetzt, sobald eine durch das DMÖ bedingte Verschlechterung der BCVA vom Prüfarzt beobachtet wurde. Die Behandlung wurde bis Erreichen eines stabilen Visus fortgeführt.</p> <p>Sämtliche Patienten kamen für eine Laserbehandlung (dokumentiert als Begleitmedikation) in Abständen von mindestens 90 Tagen gemäß ETDRS-Richtlinien in Frage. Benötigte ein Patient gemäß Einschätzung des Prüfarztes am selben Tag sowohl eine Behandlung mit Ranibizumab als auch eine Laserbehandlung, so wurde die Laserbehandlung stets vor der Verabreichung von Ranibizumab durchgeführt. Es konnten maximal 12 monatliche Ranibizumabinjektionen im 2. Jahr (Monate 12-23) verabreicht werden.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	<p><b>RESTORE-Hauptstudie</b>  <b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</b>  Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben und <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer BCVA (ETDRS-Buchstabenscore) von <math>&gt;73</math> Buchstaben nach 52 Wochen</li> </ul> <p><b>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mittlere Veränderung der CRT im Verlauf der Zeit (definiert als durchschnittliche Dicke des zentralen Feldes im AREDS [Age Related Eye Disease Study]-Gitter)</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer CRT <math>&lt;275\mu\text{m}</math></li> <li>▪ Anteil an Patienten, bei denen laut zentralem Reading Center Leckagen und Zysten nach 52 Wochen abgeklingen waren</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit 3 Stufen Veränderung des ETDRS Schweregrad-Scores nach 52 Wochen (explorativer Endpunkt)</li> <li>▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL, engl. <i>Health-related Quality of Life</i>) anhand der Fragebögen <i>National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire</i> (NEI VFQ-25) und des <i>EuroQoL</i> (EQ-5D) sowie der <i>Time-Trade Off</i>-Methode (TTO). Die Endpunkte zur HrQoL umfassten die absolute Änderung der Scores, die Veränderung der Scores im Verlauf der Zeit und die Unterschiede der Scores zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen.</li> <li>▪ Anzahl an Ranibizumab- bzw. Scheininjektionen sowie der aktiven bzw. Schein-Laserbehandlungen und mittlere Dauer der behandlungsfreien Intervalle im Verlauf des 52-wöchigen Bewertungszeitraumes.</li> </ul> <p><b>Sicherheitsvariablen</b></p> <p>Die Beurteilung der Sicherheit erfolgte anhand von ophthalmologischen Untersuchungen und IOD-Messungen sowie Änderungen der Vital- und Laborparameter, wobei die Häufigkeit des Auftretens von UE und schwerwiegenden UE (SUE) innerhalb des 52-wöchigen Bewertungszeitraumes erfasst wurde.</p> <p><b>RESTORE-Erweiterungsstudie</b></p> <p><b>Behandlungsexposition</b></p> <p>Die Behandlungsexposition setzte sich aus der Anzahl Ranibizumabinjektionen und aktiver Laserbehandlungen (als Begleitmedikation dokumentiert) und der Zeit bis zur ersten Ranibizumabinjektion im 2. Studienjahr zusammen.</p> <p><b>Sicherheitsbeurteilung</b></p> <p>Die Sicherheit wurde anhand von ophthalmologischen Standarduntersuchungen, IOD-Messungen, Vital- und Laborparameter, dem Auftreten von okularen und nicht-okularen UE sowie SUE bewertet. Laborauswertungen der Sicherheitsparameter wurden durch ein zertifiziertes Zentrallabor durchgeführt. Okulare und nicht-okulare UE und SUE (im Studienauge) wurden,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einschließlich der Informationen zu ihrem Bezug zu Studienmedikation und –procedere, dokumentiert. Unerwünschte Ereignisse wurden mittels des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) erfasst und nach <i>Preferred Terms</i> (PTs) innerhalb der jeweiligen System-Organklasse (SOC, engl. <i>System Organ Class</i>) kodiert. Zusätzlich wurden UE von besonderem Interesse anhand früherer Erfahrungen mit Ranibizumab in klinischen Studien identifiziert. Die PTs wurden in Sicherheitskategorien bezüglich eines potenziellen Zusammenhangs mit der Ranibizumabbehandlung gruppiert.</p> <p><b>Wirksamkeitsbeurteilung</b></p> <p>Die BCVA im Studienauge (mittlere Veränderung, Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 10</math> und <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben, Anteil an Patienten mit einer BCVA <math>&gt; 78</math> Buchstaben) wurde zu jeder Visite bewertet. Zur Sicherstellung einer standardisierten Bewertung der BCVA erfolgte die Beurteilung der Sehschärfe durch zertifiziertes Personal. Sämtliche <i>time-domain</i>-OCTs wurden zur Bewertung an das Reading Center gesendet. Der anatomische Endpunkt – mittlere Veränderung der CRT (im Studienauge) – wurde durch das zentrale Reading Center beurteilt. Patientenberichtete Ergebnisse wurden mittels NEI VFQ-25 bezüglich der subjektiven Sehleistung evaluiert. Der bewertete Endpunkt war die „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 52 Wochen“.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Eine Fallzahl von 105 randomisierten Patienten pro Behandlungsgruppe wurde als geeignet angesehen, um einen Behandlungsunterschied von fünf Buchstaben (BCVA-Score) in Bezug auf die „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ mit einer Teststärke von <math>&gt; 90\%</math>, unter einer erwarteten Standardabweichung (SD, engl. <i>Standard Deviation</i>) von zehn Buchstaben mit einem eiseitigen <math>\alpha</math>-Niveau von 0,0125 (<i>Bonferroni</i>-Korrektur) für die zwei Vergleiche ermitteln zu können.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Interimsanalyse</b></p> <p>In der Hauptstudie wurde keine Interimsanalyse durchgeführt.</p> <p>In der RESTORE-Erweiterungsstudie wurde in Monat 24 eine Interimsanalyse durchgeführt (12. Monat der Erweiterungsstudie)</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierungsnummern wurden wie folgt generiert, um sicherstellen zu können, dass die Behandlungszuteilung unvoreingenommen und den Patienten sowie dem Studienpersonal gegenüber verblindet durchgeführt werden konnte:</p> <p>Unter der Verantwortung des <i>Novartis Drug Supply Management</i>, oder von diesem selbst, wurde eine Randomisierungsliste erstellt. Hierzu wurde ein validiertes System verwendet, welches die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		randomisierte Zuteilung auf die Behandlungsgruppen automatisierte und Randomisierungsnummern im zuvor spezifizierten Zuteilungsverhältnis erstellte.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 nach einem vorbestimmten zentralen Schema, welches durch ein validiertes System erstellt und bereitgestellt wurde.  Für die Analyse des primären Endpunktes erfolgte die Stratifizierung nach DMÖ-Typ (fokal, diffus) und dem BCVA-Buchstabenscore zu Studienbeginn.
<b>9</b>	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	Unter der Verantwortung des <i>Novartis Drug Supply Management</i> , oder von diesem selbst, wurde eine Randomisierungsliste erstellt. Hierzu wurde ein validiertes System verwendet, welches die randomisierte Zuteilung auf die Behandlungsgruppen automatisierte und Randomisierungsnummern im zuvor spezifizierten Zuteilungsverhältnis erstellte.  Die Verblindung der Patienten und des Studienpersonals der Behandlung gegenüber war während der gesamten Studie gesichert.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nachdem die Eignung der Patienten für den Eintritt in die Behandlungsphase der Studie festgestellt worden war, erfolgte die automatisierte Zuteilung der Patienten auf die einzelnen Studiengruppen durch ein validiertes System, welches die Randomisierungsnummern im zuvor spezifizierten Zuteilungsverhältnis erstellte.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	<b>Verblindung</b> <b>RESTORE-Hauptstudie</b> a) Die Patienten waren gegenüber der Behandlung verblindet. b) Der BCVA bewertende Untersucher, welcher die Sehschärfe der Patienten ermittelte und die Ergebnisse dem beurteilenden Prüfarzt übermittelte, war gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.  Sämtliche Injektionen, Laserkoagulationen sowie die Scheinbehandlungen, wurden von einem unverblindeten Arzt vorgenommen. Diese Person war gegenüber der Behandlungszuteilung nicht verblindet und durfte im Rahmen der Studie in keinerlei andere Aufgaben involviert werden, außer der Durchführung der Studienbehandlung. Zudem war diese Person im Hinblick auf die Behandlungszuteilung zur Verschwiegenheit verpflichtet.  c) Der die Sehschärfe beurteilende Prüfarzt erhielt die entsprechenden Ergebnisse vom BCVA-Untersucher und überwachte alle weiteren Beurteilungen bzw. führte diese selber durch. Darüber hinaus traf der Prüfarzt die Entscheidung über die weitere Behandlung und teilte diese mittels formalisierter Kommunikation dem behandelnden Arzt mit.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eine unabhängige und standardisierte Bewertung der Aufnahmen aus Fundusphotographie, Fluoreszeinangiographie und optischer Kohärenztomographie der gescreenten und in die Studie eingeschlossenen Patienten, wurde von einem zentralen Reading Center vorgenommen. Dieses hatte keinerlei Zugriff auf jegliche andere Patientendaten, außer den oben genannten.</p> <p>Ein Wechsel zwischen verblindeten und nicht-verblindeten Rollen war im Studienverlauf nicht gestattet.</p> <p><b>RESTORE-Erweiterungsstudie</b></p> <p>Bei der Erweiterungsstudie handelte es sich um eine <i>open-label</i> Studie. Der Prüfarzt war lediglich gegenüber der in der Hauptstudie verabreichten Behandlung (Studienauge) verblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Bei der Scheininjektion wurde mit einem nadellosen Spritzenkörper die Injektion nachgeahmt, indem Druck auf den Augapfel ausgeübt wurde.</p> <p>Die Schein-Laserbehandlung erfolgte nach dem gleichen Schema wie die aktive Laserbehandlung, jedoch wurde der Laser nicht angeschaltet und die Betätigung des Auslösepedals wurde nachgeahmt.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>RESTORE-Hauptstudie</b></p> <p><b>Datensets für die Analyse:</b></p> <p>Das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung ([Schein]-Injektion und/oder [Schein]-Laser) erhalten hatten und über mindestens einen BCVA-Messwert nach Studienbeginn verfügten.</p> <p>Das <i>Safety Analysis Set</i> (SAF) umfasste alle Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten und mindestens eine Sicherheitsbewertung nach Studienbeginn abgeschlossen hatten.</p> <p><b>Subgruppenanalyse-Set</b></p> <p>Subgruppen, welche für die Analyse des primären Endpunktes herangezogen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DMÖ-Typ (fokal/diffus)</li> <li>▪ BCVA-Buchstabenscore: ≤60, 61-73, &gt;73 Buchstaben</li> <li>▪ Diabetes-Typ 1 oder -2</li> <li>▪ Vorhergehende Fokal- und/oder grid-Laserbehandlung (ja/nein)</li> <li>▪ CRT: &lt;300, 300-400, &gt;400µm</li> <li>▪ ETDRS-Score der Schweregrade: 10-35, 43 oder 47 und 53-85</li> <li>▪ Ischämie der Makula (ja/nein); gemessen gemäß modifizierter ETDRS-Bewertungsskala im zentralen Subfeld von 1.000µm Durchmesser anhand des Kapillarverlustes in der Fluoreszeinangiographie. Dabei wurde ein Kapillarverlust mit den Schweregraden „moderat“, „schwer“ oder „vollständig zerstört“ als „ja“ eingestuft und „kein“ oder „schwacher“ Kapillarverlust als „nein“.</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Statistische Methoden</b></p> <p><b>Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes</b></p> <p>Die primäre Analyse erfolgte anhand des FAS, welches alle Patienten umfasste, die mindestens eine Studienbehandlung ([Schein] Injektion und/oder [Schein] Laser) erhalten und mindestens eine Bewertung bezüglich der BCVA nach Studienbeginn abgeschlossen hatten.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels der <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF)-Methode ersetzt.</p> <p>Die Hypothesentestung der Überlegenheit einer Ranibizumabtherapie und/oder der Ranibizumab/Laser-Kombinationsbehandlung im Vergleich zur Lasertherapie wurde parallel unter Verwendung des Hochberg-Verfahrens zur Kontrolle des einseitigen <math>\alpha</math>-Niveaus bei 0,025 durchgeführt. Die statistische Hypothesentestung der durchschnittlichen Veränderung der BCVA im Vergleich zu Studienbeginn basierte auf dem stratifizierten <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Test unter Verwendung der beobachteten Werte als Scores und mit der Stratifizierung nach DMÖ-Typ (fokal oder diffus) und BCVA-Buchstabenscore (<math>\leq 60</math>, 61-73, <math>&gt;73</math>) zu Studienbeginn. Die 2-seitigen 95% Konfidenzintervalle für die mittleren durchschnittlichen Veränderungen der BCVA und für den entsprechenden paarweisen Unterschied zwischen den Behandlungen wurden anhand der <i>Least-Square</i>-Mittelwerte aus einem <i>Analysis of Variance</i> (ANOVA)-Modell mit Behandlung, DMÖ-Typ und BCVA zu Studienbeginn als Faktoren berechnet.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Sensitivitätsanalysen des primären Endpunktes wurden unter Verwendung folgender Ansätze durchgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. eines „wie dokumentiert“-Ansatzes mit dem FAS, bei dem die durchschnittliche Veränderung der BCVA im Vergleich zu Studienbeginn ausschließlich anhand der beobachteten Veränderungen berechnet wurde,</li> <li>2. einem <i>Per Protocol Set</i>, bei dem fehlende Werte auf die gleiche Weise behandelt wurden wie beim FAS.</li> </ol> <p><b>RESTORE-Erweiterungsstudie</b></p> <p>Alle statistischen Analysen in der Erweiterungsstudie wurden nach den Behandlungsgruppen der Hauptstudie stratifiziert. In der Erweiterungsstudie wurden diese Gruppen als „ehemalige 0,5mg Ranibizumab-“, „ehemalige 0,5mg Ranibizumab + Laser-“, und „ehemalige Lasertherapie-Gruppe“ bezeichnet.</p> <p>Da es sich um eine offene Studie handelte, waren keine Vergleiche der Behandlungsgruppen mittels statistischer Hypothesen geplant. Die Daten wurden in zwei Analyseperioden zusammengefasst:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Analyse der 2-Jahres- oder 24 Monate-Daten (Analyse der kombinierten Haupt- und Interims-Erweiterungsdaten, d. h. Tag 1 bis Monat 24) und</li> <li>2. Analyse der Daten des 2. Jahres oder 52 Wochen-Analyse (Analyse der Interims-Erweiterungsdaten, d. h. Monate 12 bis 24).</li> </ol> <p>Die primäre Analyse (Auftreten von UE) wurde anhand des</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitssets durchgeführt, d. h. den Patienten, die in die Erweiterungsstudie eingetreten waren und sich dort mindestens einer Sicherheitsbewertung unterzogen hatten. Die UE wurden gemäß SOC und PT nach dem Anteil an Patienten, bei denen UE aufgetreten waren, zusammengefasst. Ein LOCF-Ansatz wurde beim Sicherheitsset für die Ergebnisse der BCVA, der CRT und des NEI VFQ-25 angewendet.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>In der Hauptstudie wurde auf Basis der demografischen Daten und der Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn eine Subgruppenanalyse des primären Endpunktes durchgeführt. Die bewerteten Schlüsselkategorien sind unter Punkt 12a dargestellt.</p> <p>Die Subgruppenanalyse der BCVA in der Erweiterungsstudie erfolgte anhand der Krankheitscharakteristika zu Beginn der Hauptstudie.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flow-Chart zum Patientenfluss im Anschluss an die Tabelle
<b>13a</b>	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><b>RESTORE-Hauptstudie</b></p> <p>a) Randomisierte Patienten: N=345 (100%):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Studienarm (0,5mg Ranibizumab): N=116 Patienten, 100%</li> <li>Studienarm (0,5mg Ranibizumab + Laser): N=118 Patienten, 100%</li> <li>Studienarm (Lasertherapie): N=111 Patienten, 100%</li> </ol> <p>b) Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N=343 (99,4%):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Studienarm (0,5mg Ranibizumab): n=115 Patienten, 99%</li> <li>Studienarm (0,5mg Ranibizumab + Laser): n=118 Patienten, 100%</li> <li>Studienarm (Lasertherapie): n=110 Patienten, 99%</li> </ol> <p>c) Patienten, die für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt wurden (FAS): N=343 (99,4%):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Studienarm (0,5mg Ranibizumab): n=115 Patienten, 99%</li> <li>Studienarm (0,5mg Ranibizumab + Laser): n=118 Patienten, 100%</li> <li>Studienarm (Lasertherapie): n=110 Patienten, 99%</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>24-Monate Interimsanalyse der RESTORE-Erweiterungsstudie</b></p> <p>Zweihundertvierzig der 303 Patienten, welche die RESTORE-Hauptstudie abgeschlossen hatten, nahmen an der Erweiterungsstudie teil. Die Gründe für den Nichteinschluss der 63 Patienten wurden nicht ausreichend dokumentiert. Die Patienten in Griechenland (n=17) und Großbritannien (n=2) konnten aus administrativen Gründen nicht in die Studie eingeschlossen werden (keine rechtzeitige Genehmigung).</p> <p>Alle Analysen der Erweiterungsstudie erfolgten anhand des SAF Gesamtzahl Patienten im SAF: N=240 (100%)</p> <p>Davon Patienten aus der:</p> <p><b>Ehemaligen 0,5mg Ranibizumabgruppe</b> n=83 Patienten, 34,6%</p> <p><b>Ehemaligen 0,5mg Ranibizumab + Lasergruppe</b> n=83 Patienten, 34,6%</p> <p><b>Ehemalige Lasertherapie-Gruppe</b> n=74 Patienten, 30,8%</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>RESTORE-Hauptstudie</b></p> <p><b>0,5mg Ranibizumabgruppe:</b> Woche 52 abgeschlossen Ja: n=102 (87,9%); Nein: n=14 (12,1%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5x (4,3%) unerwünschtem Ereignis,</li> <li>- 1x (0,9%) anomale Laborwerte,</li> <li>- 1x (0,9%) unbefriedigendem Therapieansprechen,</li> <li>- 4x (3,4%) Rückzug der Einwilligungserklärung,</li> <li>- 0x (0%) lost to follow-up,</li> <li>- 2x (1,7%) Tod,</li> <li>- 1x (0,9%) Protokollverletzung.</li> </ul> <p><b>0,5mg Ranibizumab + Lasergruppe:</b> Woche 52 abgeschlossen Ja: n=103 (87,3%); Nein: n=15 (12,7%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3x (2,5%) unerwünschtem Ereignis,</li> <li>- 0x (0%) anomale Laborparameter,</li> <li>- 1x (0,8%) unbefriedigendem Therapieansprechen,</li> <li>- 7x (5,9%) Rückzug der Einwilligungserklärung,</li> <li>- 1x (0,8%) lost to follow-up,</li> <li>- 2x (1,7%) Tod,</li> <li>- 1x (0,8%) Protokollverletzung.</li> </ul> <p><b>Lasertherapie-Gruppe:</b> Woche 52 abgeschlossen Ja: n=98 (88,3%); Nein: n=13 (11,7%)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3x (2,7%) unerwünschtem Ereignis,</li> <li>- 0x (0%) anomale Laborparameter,</li> <li>- 1x (0,9%) unbefriedigendem Therapieansprechen,</li> <li>- 7x (6,3%) Rückzug der Einwilligungserklärung,</li> <li>- 0x (0%) lost to follow-up,</li> <li>- 2x (1,8%) Tod,</li> <li>- 0x (0%) Protokollverletzung.</li> </ul> <p><b>RESTORE-Erweiterungsstudie</b></p> <p><b><i>Ehemalige 0,5mg Ranibizumabgruppe</i></b></p> <p>Monat 36 abgeschlossen Ja: n=73 (88,0%); Nein: n=10 (12,0%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2x (2,4%) unerwünschtem Ereignis,</li> <li>- 3x (3,6%) Rückzug der Einwilligungserklärung,</li> <li>- 2x (2,4%) lost to follow-up,</li> <li>- 1x (1,2%) administrativer Probleme,</li> <li>- 2x (2,4%) Tod.</li> </ul> <p><b><i>Ehemalige 0,5mg Ranibizumab + Lasergruppe</i></b></p> <p>Monat 36 abgeschlossen Ja: n=72 (86,7%); Nein: n=11 (13,3%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2x (2,4%) unerwünschtem Ereignis,</li> <li>- 4x (4,8%) Rückzug der Einwilligungserklärung,</li> <li>- 1x (1,2%) lost to follow-up,</li> <li>- 1x (1,2%) administrativer Probleme,</li> <li>- 3x (3,6%) Tod.</li> </ul> <p><b><i>Ehemalige Lasertherapie-Gruppe</i></b></p> <p>Monat 36 abgeschlossen Ja: n=63 (85,1%); Nein: n=11 (14,9%)</p> <p>Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2x (2,7%) unerwünschtem Ereignis,</li> <li>- 4x (5,4%) Rückzug der Einwilligungserklärung,</li> <li>- 2x (2,7%) lost to follow-up,</li> <li>- 0x (0%) administrativer Probleme,</li> <li>- 3x (4,1%) Tod.</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Beginn der Studie: Mai 2008</li> <li>▪ Ende der Datenerhebung für die Analyse des primären Endpunktes: Januar 2010</li> <li>▪ Ende der Studie: Januar 2012</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die	Die RESTORE-Hauptstudie endete planmäßig im Januar 2010.

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>Charakteristikum</b>	<b>Studieninformation</b>
	Studie endete oder beendet wurde	Die Erweiterungsstudie endete planmäßig im Januar 2012.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

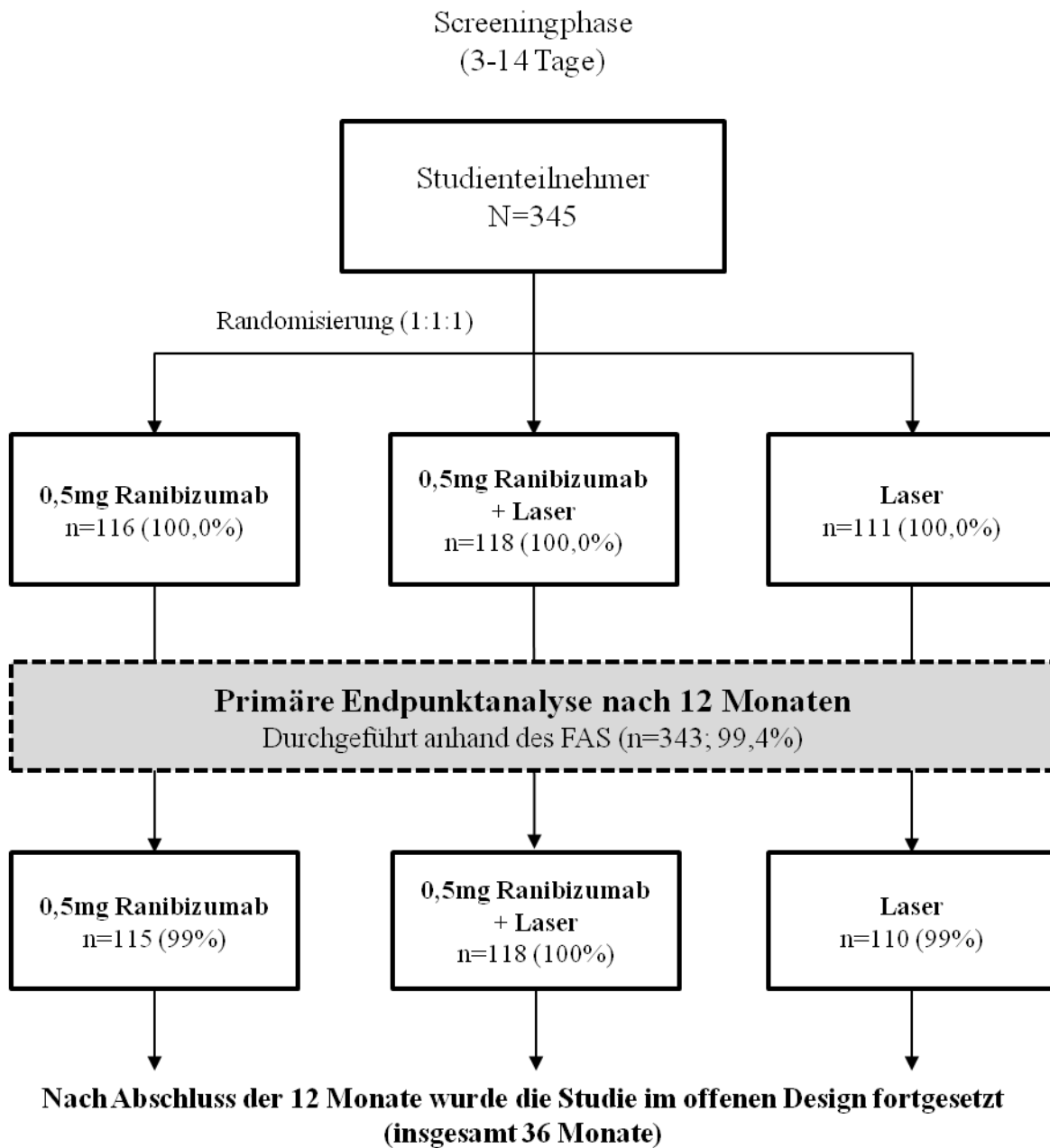


Abbildung 255: Flow-Chart zum Patientenfluss der RESTORE-Studie

Tabelle 4-241 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;REVEAL&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Primäres Studienziel</b> Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab (0,5mg) als Begleittherapie zur Laserkoagulation und/oder als Monotherapie bei asiatischen Patienten, die eine durch ein diabetisches Makulaödem (DMÖ) bedingte Beeinträchtigung der Sehschärfe aufweisen.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III-Studie Die REVEAL-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Laser kontrollierte Phase III-Studie. Randomisierung 1:1:1  Die für die Teilnahme an der Studie geeigneten Patienten wurden nach Einschluss in einen der folgenden drei Studienarme randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IVT-Injektionen mit Ranibizumab (0,5mg) + Laserkoagulation</li> <li>▪ IVT-Injektionen mit Ranibizumab (0,5mg) + Schein-Laserbehandlung</li> <li>▪ Laserkoagulation + Scheininjektionen</li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Aus den auf ClinicalTrials.gov zur REVEAL-Studie veröffentlichten Angaben geht kein Hinweis auf eine relevante Änderung der Studienmethodik hervor.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<b>Einschlusskriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Männliche oder weibliche Patienten <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>▪ Patienten mit <i>Diabetes mellitus</i> Typ 1 oder -2 gemäß Richtlinien der <i>American Diabetes Association</i> (ADA) oder der Weltgesundheitsorganisation (WHO, engl. <i>World Health Organization</i>) und einem <math>HbA_{1c}</math>-Wert <math>\leq 10\%</math> zum Zeitpunkt des Screenings (Visite 1). Die Patienten mussten diätetisch behandelt sein, sich sportlich betätigen und/oder eine medikamentöse Diabetesbehandlung erhalten.</li> <li>▪ Patienten mit einer Beeinträchtigung der Sehschärfe aufgrund eines fokalen oder diffusen DMÖ in mindestens einem Auge, welches sich für eine Laserbehandlung eignet. Eigneten sich beide Augen für die Behandlung, so wurde das Auge mit der zu Visite 1 schlechteren Sehschärfe ausgewählt, es sei denn, der Prüfarzt hielt aus medizinischen Gründen das andere Auge für behandlungswürdiger.</li> <li>▪ Das Studienauge musste bei Visite 1 folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA, engl. <i>Best Corrected Visual Acuity</i>) zwischen 78 bis 39 Buchstaben nach den Richtlinien der <i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i> (ETDRS) bei einer Anfangsdistanz von vier Metern</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(entspricht ca. einem Snellen-Äquivalent von 20/32 bis 20/160).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durch ein DMÖ bedingte Abnahme der Sehschärfe, die gemäß Einschätzung des Prüfarztes nicht auf andere Ursachen zurückzuführen war.</li> <li>- Stabile medikamentöse Behandlung des Diabetes innerhalb der vergangenen drei Monate vor der Randomisierung, und die vermutlich auch über den Verlauf der Studie stabil bleiben würde.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p><b>Okulare Begleitzustände/Erkrankungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Begleiterkrankungen im Studienauge, die gemäß Einschätzung des Prüfarztes eine Verbesserung der Sehschärfe durch die Studienbehandlung verhindern könnten</li> <li>▪ Aktive intraokulare Entzündung in einem Auge</li> <li>▪ Jegliche aktive Infektion in einem Auge</li> <li>▪ Vorgeschichte einer Uveitis</li> <li>▪ Unkontrolliertes Glaukom in einem Auge</li> </ul> <p><b>Okulare Behandlungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Panretinale Laserkoagulation im Studienauge innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn</li> <li>▪ Fokal-/grid-Laserkoagulation im Studienauge innerhalb von drei Monaten vor Eintritt in die Studie</li> </ul> <p><b>Systemische Zustände oder Behandlungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schlaganfall in der Anamnese</li> <li>▪ Dialysepflichtiges Nierenversagen oder Nierentransplantat oder eingeschränkte Nierenfunktion mit Kreatininwerten &gt;2,0mg/dl</li> <li>▪ Unbehandelter <i>Diabetes mellitus</i></li> <li>▪ Systolischer Blutdruck &gt;160mmHg oder diastolischer Blutdruck &gt;100mmHg</li> </ul> <p><b>Compliance/administrativ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schwangere oder stillende Frauen</li> </ul> <p>Es können zudem weitere im Protokoll definierte Ein-/Ausschlusskriterien gelten.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie</p> <p><b>Anzahl der teilnehmenden Studienzentren in der Hauptstudie:</b> 35 Studienzentren in China (9), Hongkong (1), Japan (20), Singapur (1), Südkorea (1) und Taiwan (3).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die in drei Gruppen im Verhältnis 1:1:1 randomisierten Patienten erhielten intravitreale (IVT)-Injektionen + Laserbehandlung, IVT-Injektionen + Schein-Laserbehandlung oder Laserbehandlung + Scheininjektionen in einem Auge („Studienauge“).</p> <p>Je Patient wurde ein Auge behandelt und ausgewertet (Studienauge).</p> <p><b>Studienarme und Interventionen:</b></p> <p><u>1. Studienarm: N=132 Patienten</u></p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>IVT-Injektionen mit 0,5mg Ranibizumab + Laserbehandlung</p> <p>Die Teilnehmer erhielten an Tag 1, Monat 1 und Monat 2 je eine IVT-Injektion mit 0,5mg Ranibizumab. Die monatlichen Injektionen wurden kontinuierlich weitergeführt, wenn sich die Sehschärfe bis Monat 3 nicht stabilisiert hatte. Bei Stabilisierung wurden die IVT-Injektionen unterbrochen und bei Bedarf wieder fortgeführt. An Tag 1 erfolgte eine aktive Laserbehandlung, anschließend erfolgten diese in Abständen von mindestens drei Monaten nach Bedarf (PRN, lat. <i>pro re nata</i>).</p> <p><u>2. Studienarm: N=133 Patienten</u></p> <p>IVT-Injektionen mit 0,5mg Ranibizumab + Schein-Laserbehandlung</p> <p>Die Teilnehmer erhielten an Tag 1, Monat 1 und Monat 2 je eine IVT-Injektion mit 0,5mg Ranibizumab. Die monatlichen Injektionen wurden kontinuierlich weitergeführt, wenn sich die Sehschärfe in Monat 3 nicht stabilisiert hatte. Bei Stabilisierung wurden die IVT-Injektionen unterbrochen und bei Bedarf wieder fortgeführt. An Tag 1 erfolgte eine Schein-Laserbehandlung.</p> <p><u>3. Studienarm: N=131 Patienten</u></p> <p>Laserkoagulation + Scheininjektionen</p> <p>Die Teilnehmer erhielten an Tag 1 eine aktive Laserbehandlung. Anschließend erfolgten die Laserbehandlungen nach Bedarf in Abständen von mindestens drei Monaten. Zusätzlich erhielten die Teilnehmer Scheininjektionen an Tag 1, Monat 1 und Monat 2. Falls erforderlich wurden die IVT-Injektionen beendet und nach Bedarf wieder fortgeführt.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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><b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. Die BCVA wurde gemäß ETDRS-Tafeln aus vier Metern Entfernung im Sitzen gemessen. Die ETDRS-Spanne lag zwischen 0 und 100 Buchstaben. Eine positive durchschnittliche Veränderung der BCVA im Vergleich zu Studienbeginn deutete auf eine Verbesserung hin.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Veränderung der zentralen (Subfeld) Netzhautdicke (CRST, engl. <i>Central Retinal Subfield Thickness</i>) nach 52 Wochen. Die CRST wurde mittels optischer Kohärenztomographie (OCT, eng. <i>Optical Coherence Tomography</i>) in Mikrometern gemessen. Eine negative Veränderung der CRST im Vergleich zu Studienbeginn deutete auf eine Verbesserung hin.</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit anatomischen Veränderungen in Form von intraretinalen Zysten zu Studienende. Das Vorliegen oder nicht Vorliegen von intraretinalen Zysten in jeglichem der sechs Bereiche des Studienauges wurde mittels OCT ermittelt. Ein vollständiges Verschwinden oder ein Rückgang der intraretinalen Zysten im Vergleich zu Studienbeginn deutete auf eine Verbesserung hin.</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit anatomischen Veränderungen der subretinalen Flüssigkeit zu Studienende. Das Vorliegen oder</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht Vorliegen von subretinaler Flüssigkeit in jeglichem der sechs Bereiche des Studienauges wurde mittels OCT ermittelt. Ein vollständiges Verschwinden oder ein Rückgang der subretinalen Flüssigkeit im Vergleich zu Studienbeginn deutete auf eine Verbesserung hin.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Sehschärfe &gt;73 Buchstaben nach 52 Wochen. Die Sehschärfe wurde anhand von ETDRS-Tafeln zu Studienbeginn und in Woche 52 aus vier Metern Entfernung im Sitzen gemessen. Die ETDRS-Spanne lag zwischen 0 und 100 Buchstaben. Eine BCVA &gt;73 Buchstaben nach 52 Wochen deutete auf ein positives Ergebnis hin.</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen. Die Sehschärfe wurde mittels ETDRS-Tafeln aus vier Metern Entfernung im Sitzen gemessen. Die ETDRS-Spanne lag zwischen 0 und 100 Buchstaben. Ein Gewinn von <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert deutete auf eine Verbesserung hin. Eine BCVA von <math>\geq 84</math> Buchstaben nach 52 Wochen deutete auf eine Verbesserung hin.</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 10</math> ETDRS- Buchstaben nach 52 Wochen. Die Sehschärfe wurde mittels ETDRS-Tafeln aus vier Metern Entfernung im Sitzen gemessen. Die ETDRS-Spanne lag zwischen 0 und 100 Buchstaben. Ein Verlust von <math>\geq 10</math> ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert deutete auf eine Verschlechterung hin.</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen. Die Sehschärfe wurde mittels ETDRS-Tafeln aus vier Metern Entfernung im Sitzen gemessen. Die ETDRS-Spanne lag zwischen 0 und 100 Buchstaben. Ein Gewinn von <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen deutete auf eine Verbesserung hin. Eine BCVA von <math>\geq 84</math> Buchstaben nach 52 Wochen deutete auf eine Verbesserung hin.</li> <li>▪ Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um <math>\geq 15</math> ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen. Die Sehschärfe wurde mittels ETDRS-Tafeln aus vier Metern Entfernung im Sitzen gemessen. Die ETDRS-Spanne lag zwischen 0 und 100 Buchstaben. Ein Verlust von <math>\geq 15</math> BCVA-Buchstaben im Vergleich zu Studienbeginn deutete auf eine Verschlechterung hin.</li> <li>▪ Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Die BCVA wurde mittels ETDRS-Tafeln aus vier Metern Entfernung im Sitzen gemessen. Die ETDRS-Spanne lag zwischen 0 und 100 Buchstaben. Eine positive Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert deutete auf eine Verbesserung hin.</li> <li>▪ Subjektive Einschätzung der Lebensqualität mittels des Fragebogens <i>Euro Quality of Life Questionnaire</i> (EQ-5D). Das standardisierte Messinstrument EQ-5D wurde zur Messung von Gesundheitsergebnissen zu Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnlichen Tätigkeiten, Schmerzen/Unwohlsein sowie Angst/Depression verwendet. Die Teilnehmer bewerteten ihre Gesundheit von 0 bis 100 mittels einer visuellen, vertikalen Analogskala, wobei die Endpunkte mit „bester denkbarer Gesundheitszustand“ (100) und „schlechtester denkbarer</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Gesundheitszustand“ (0) bezeichnet wurden.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aus den auf ClinicalTrials.gov zur REVEAL-Studie veröffentlichten Angaben geht kein Hinweis auf eine relevante Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn hervor.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine diesbezüglichen Informationen in den zur REVEAL-Studie auf ClinicalTrials.gov veröffentlichten Angaben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine diesbezüglichen Informationen in den zur REVEAL-Studie auf ClinicalTrials.gov veröffentlichten Angaben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine diesbezüglichen Informationen in den zur REVEAL-Studie auf ClinicalTrials.gov veröffentlichten Angaben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine diesbezüglichen Informationen in den zur REVEAL-Studie auf ClinicalTrials.gov veröffentlichten Angaben.
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	Keine diesbezüglichen Informationen in den zur REVEAL-Studie auf ClinicalTrials.gov veröffentlichten Angaben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine diesbezüglichen Informationen in den zur REVEAL-Studie auf ClinicalTrials.gov veröffentlichten Angaben.
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?	<b>Verblindung</b> a) Die Patienten waren gegenüber der Behandlung verblindet. b) Keine diesbezüglichen Informationen in den zur REVEAL-Studie auf ClinicalTrials.gov veröffentlichten Angaben. c) Die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet. Bezüglich der Verblindung gab es auf ClinicalTrials.gov keine weiteren Angaben.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine diesbezüglichen Informationen in den zur REVEAL-Studie auf ClinicalTrials.gov veröffentlichten Angaben.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Bewertung des primären Endpunkts</b></p> <p>Für die Bewertung des primären Endpunktes wurde das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) herangezogen. Das FAS bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung (Ranibizumab oder Scheininjektion und/oder Laserbehandlung oder Schein-Laserbehandlung) erhalten hatten und über mindestens einen BCVA-Messwert nach Studienbeginn verfügten.</p> <p><b>Bewertung des sekundären Endpunkts</b></p> <p>Für die Bewertung der sekundären Endpunkte wurde das FAS herangezogen. Das FAS bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung (Ranibizumab oder Scheininjektion und/oder Laserbehandlung oder Schein-Laserbehandlung) erhalten hatten und entsprechend dem jeweiligen Endpunkt entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einen CRST-Wert mit einer Signalstärke <math>\geq 5</math> in der OCT (OCT 3, Zeiss) hatten,</li> <li>▪ zu Studienbeginn intraretinale Zysten in jeglichem der sechs Bereiche des Studienauges aufwiesen,</li> <li>▪ zu Studienbeginn subretinale Flüssigkeit in jeglichem der sechs Bereiche des Studienauges aufwiesen oder</li> <li>▪ über mindestens eine Bewertung der BCVA nach Studienbeginn verfügten.</li> </ul> <p>Es finden sich keine weiteren Angaben zu den statistischen Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine diesbezüglichen Informationen in den zur REVEAL-Studie auf ClinicalTrials.gov veröffentlichten Angaben.
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flow-Chart zum Patientenfluss im Anschluss an die Tabelle
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Randomisierte Patienten: N=396 (100%):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Studienarm (0,5mg Ranibizumab + Laserbehandlung): n=132 Patienten, 100%</li> <li>2. Studienarm (0,5mg Ranibizumab + Schein-Laserbehandlung): n=133 Patienten, 100%</li> <li>3. Studienarm (Laserkoagulation + Scheininjektionen): n=131 Patienten, 100%</li> </ol> <p>b) Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N=390 (98,5%):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Studienarm (0,5mg Ranibizumab + Laserbehandlung):</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>n=129 Patienten, 97,7%</p> <p>2. Studienarm (0,5mg Ranibizumab + Schein-Laserbehandlung): n=133 Patienten, 100%</p> <p>3. Studienarm (Laserkoagulation + Scheininjektion): n=128 Patienten, 97,7%</p> <p>c) Patienten, die für die primäre Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt wurden (FAS): N=390 (98,5%):</p> <p>1. Studienarm (0,5mg Ranibizumab + Laserbehandlung): n=129 Patienten, 97,7%</p> <p>2. Studienarm (0,5mg Ranibizumab + Schein-Laserbehandlung): n=133 Patienten, 100%</p> <p>3. Studienarm (Laserkoagulation + Scheininjektion): n=128 Patienten, 97,7%</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>0,5mg Ranibizumab + Laserbehandlung:</b> Woche 52 abgeschlossen Ja: n=114 (86,4%); Nein: n=18 (13,6%)</p> <p><b>0,5mg Ranibizumab + Schein-Laserbehandlung:</b> Woche 52 abgeschlossen Ja: n=123 (92,5%); Nein: n=10 (7,5%)</p> <p><b>Laserbehandlung + Scheininjektionen:</b> Woche 52 abgeschlossen Ja: n=108 (82,4%); Nein: n=23 (17,6%)</p> <p>Es finden sich keine weiteren detaillierten Auflistungen der Gründe für den Studienabbruch in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie.</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><b>Tatsächliche Studienzeiträume</b> Beginn der Studie: September 2009 Ende der Studie: August 2011</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die REVEAL-Studie wurde August 2011 planmäßig abgeschlossen.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

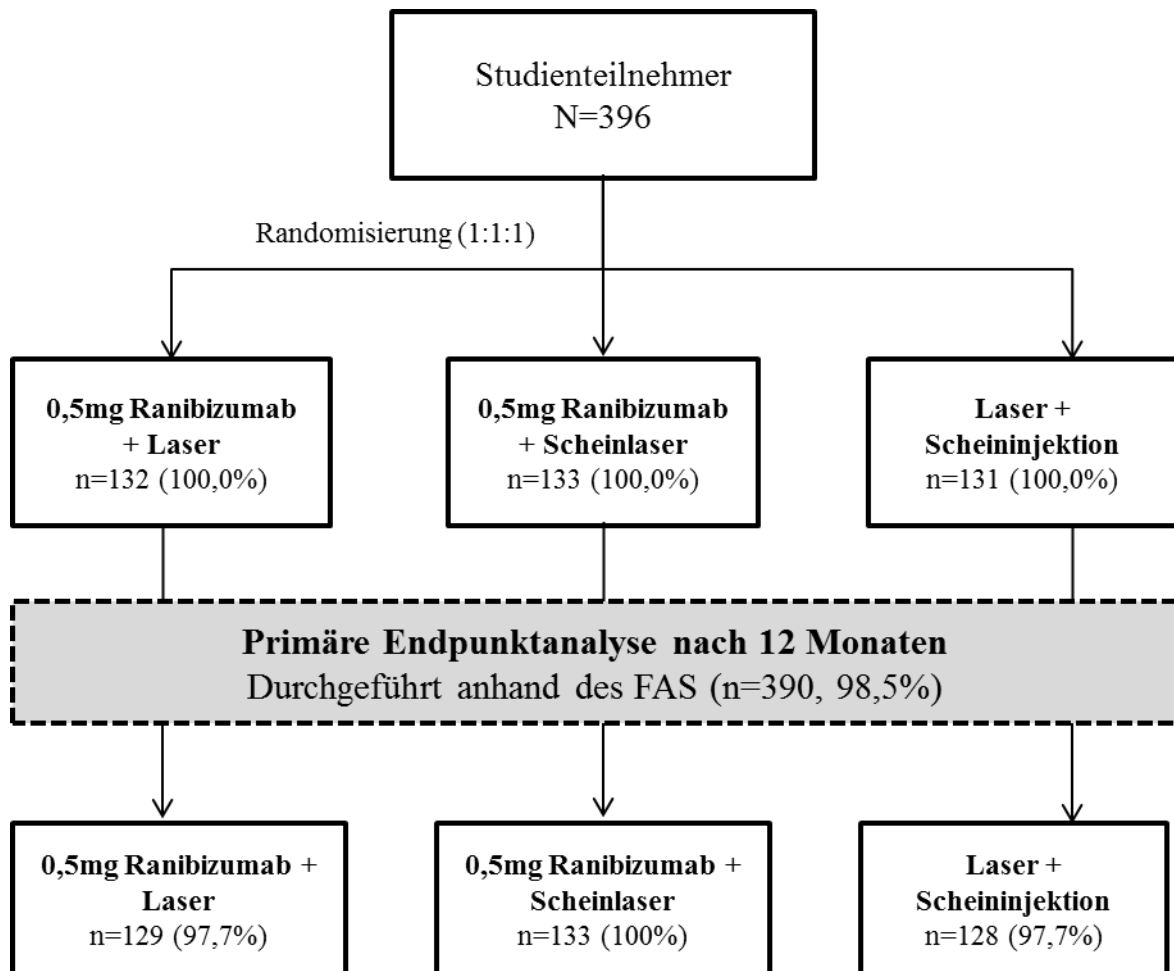


Abbildung 256: Flow-Chart zum Patientenfluss der REVEAL-Studie

**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 4-242 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <VISTA>

**Studie: A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (VISTA)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Studienbericht der Studie</b> A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (69)	A
<b>Dokumentation der statistischen Methoden</b> <b>STATISTICAL ANALYSIS PLAN FINAL</b> <b>Title:</b> A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (41)	B
<b>Protokoll der Studie</b> Clinical Study Protocol A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (75)	C
<b>Statistischer Analyse Plan zur IPD Meta-Analyse</b> <b>INTEGRATED STATISTICAL ANALYSIS PLAN Final</b> <b>Title:</b> Integrated Analysis of Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (DME) (95)	D

**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:

Die Patienten wurden in eine der drei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt (A).

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Mit dem IV/WRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. (A)



**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung erfolgte mittels IV/WRS. (A)

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie: Sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person waren verblindet. (A, B)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie: Die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. (A, B)

Die Injektionen der Studienmedikation bzw. der Scheininjektion sowie die Laserkoagulation oder die Schein-Laserbehandlung wurden von einem separaten unverblindeten Arzt durchgeführt. Dieser Arzt oder beauftragte Person war gegenüber der Behandlungszuteilung nicht verblindet und führte im Rahmen der Studie keinerlei Aufgaben durch außer dem Empfang, der Nachverfolgung, der Vorbereitung, der Entsorgung und der Verabreichung der Studienmedikation sowie der Sicherheitsbeurteilung während des Beobachtungszeitraums nach der Studienbehandlung. Darüber hinaus war dieser unverblindete Arzt für die Durchführung zusätzlicher Behandlungen

verantwortlich, sofern der verblindete Prüferarzt diese als erforderlich erachtete. (A)

---

#### 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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

#### 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 Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte multizentrische, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie, in der sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet waren. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit niedrig bewertet. (A, B)

---

#### B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

##### Endpunkt: „Gesamtmortalität“

###### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ war im gesamten Studienverlauf gegeben. (A, B, C)

---

###### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), welche dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind in geeigneter Weise bzgl. Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe genau beschrieben, sodass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

---

### 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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysepopulation bestand aus sämtlichen Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung (Aflibercept oder Laser) erhalten hatten (SAF). Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten Analysen der Todesfälle sind ausreichend beschrieben: Die Todesfälle wurden Patientenindividuell berichtet sowie zusammenfassend nach Behandlungsgruppe.

Weiterhin liegen für die VISTA-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Gesamtmortalität“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

### Endpunkt: „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ (primärer Endpunkt)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B)

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysepopulation für diesen Endpunkt bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlag (FAS). Die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode.

Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind ausreichend (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe) genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

---

## 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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysepopulation für diesen Endpunkt bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlag (FAS). Die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode.

Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind ausreichend (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe) genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

Wenngleich diese Auswertung dieses Endpunktes *post hoc* erfolgte, basierte diese aber auf den Daten des primären Endpunktes. Demnach erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips.

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Wenngleich diese Auswertung dieses Endpunktes *post hoc* erfolgte, basierte diese aber auf den Daten des primären Endpunktes. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---



**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des NEI VFQ-25****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-5D****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse (UE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---



**Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Schwerwiegende okuläre unerwünschte Ereignisse im Studienauge (Okuläre SUE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare SUE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß der Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt - indirekte Vergleiche aus RCT****Endpunkt: „Gesamtmortalität“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ (primärer Endpunkt) - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysepopulation für diesen Endpunkt bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlag (FAS). Die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode.

Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind ausreichend (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe) genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**             **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**             **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

Wenngleich die Auswertung dieses Endpunktes *post hoc* erfolgte, basierte diese aber auf den Daten des primären Endpunktes. Demnach erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**             **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Wenngleich die Auswertung dieses Endpunktes *post hoc* erfolgte, basierte diese aber auf den Daten des primären Endpunktes. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - indirekte Vergleiche aus RCT**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - indirekte Vergleiche aus RCT**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - indirekte Vergleiche aus RCT**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des NEI VFQ-25 - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-VAS - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---



**Endpunkt: „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge (Okulare SUE)“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare SUE)“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

Tabelle 4-243 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <VIVID>

**Studie: A randomized, double masked, active controlled, phase III study of the efficacy and safety of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with diabetic macular edema (VIVID)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Studienbericht der Studie</b> A randomized, double masked, active controlled, phase III study of the efficacy and safety of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with diabetic macular edema (70)	A
<b>Dokumentation der statistischen Methoden</b> <b>Statistical Analysis Plan v1.0, Protocol No.: BAY 86-5321/91745</b> A randomized, double masked, active controlled, phase III study of the efficacy and safety of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with diabetic macular edema Efficacy and safety of VEGF Trap-Eye in DME with central involvement (46)	B
<b>Protokoll der Studie</b> 1.1 Final Protocol, Including any Amendments. (73)	C
<b>Statistischer Analyse Plan zur IPD Meta-Analyse</b> <b>INTEGRATED STATISTICAL ANALYSIS PLAN Final</b> <b>Title:</b> Integrated Analysis of Efficacy and Safety of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (DME) (95)	D

**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:

---

Die Patienten wurden in eine der drei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt (A).

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Mit dem IV/WRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. (A)

---

**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 mittels IV/WRS. (A)

---

**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:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie:  
Sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person waren verblindet. (A, B)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten waren gegenüber der Behandlung verblindet; um die Verblindung zu wahren, erhielten die Patienten Scheininjektionen und Schein-Laserbehandlungen.

Die Injektionen mit der Studienmedikation bzw. die Scheininjektionen, sowie die Laserkoagulation oder die Schein-Laserbehandlung, die Laser-Wiederbehandlung sowie die Durchführung einer Zusatzbehandlung wurden von einem unverblindeten Arzt durchgeführt. Diese Person oder dessen Vertreter (z. B. Apotheker) war gegenüber der

Behandlungszuteilung nicht verblindet und führte im Rahmen der Studie keinerlei Aufgaben durch, außer dem Empfang, der Nachverfolgung, der Vorbereitung, der Entsorgung und der Verabreichung der Studienmedikation sowie der Sicherheitsbeurteilung im Rahmen der Beobachtungsphase nach Verabreichung der Studienmedikation.

Ein verblindeter Arzt wurde eingesetzt, um 1) UE zu bewerten, 2) die verblindete Bewertung der Wirksamkeit durchzuführen, 3) die Bewertung hinsichtlich der Wiederbehandlungskriterien und 4) die Bewertung hinsichtlich der Kriterien für eine Zusatzbehandlung vorzunehmen. (A)

#### 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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B)

#### 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 Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte multizentrische, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie, in der sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet waren. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit niedrig bewertet. (A, B)

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: „Gesamt mortalität“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ war im gesamten Studienverlauf gegeben. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), welche dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind in geeigneter Weise bzgl. Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe genau beschrieben, sodass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (primärer Endpunkt)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysepopulation für diesen Endpunkt bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlag (FAS). Die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode.

Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind ausreichend (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe) genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

#### Endpunkt: „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation für diesen Endpunkt bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlag (FAS). Die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode. Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind ausreichend (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe) genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

Wenngleich die Auswertung dieses Endpunktes *post hoc* erfolgte, basierte diese aber auf den Daten des primären Endpunktes. Demnach erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips.

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Wenngleich die Auswertung dieses Endpunktes *post hoc* erfolgte, basierte diese aber auf den Daten des primären Endpunktes. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des NEI VFQ-25****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---



**Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-5D****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse (UE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Schwerwiegende okuläre unerwünschte Ereignisse im Studienauge (Okuläre SUE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare SUE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---



**Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß der Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt - indirekte Vergleiche aus RCT****Endpunkt: „Gesamtmortalität“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ (primärer Endpunkt) - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysepopulation für diesen Endpunkt bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlag (FAS). Die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode.

Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind ausreichend (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe) genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

 niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ - indirekte Vergleiche aus RCT**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysepopulation für diesen Endpunkt bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl eine Erhebung der Wirksamkeit zu Studienbeginn als auch mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlag (FAS). Die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode. Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind ausreichend (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe) genau beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

Wenngleich diese Auswertung dieses Endpunktes *post hoc* erfolgte, basierte diese aber auf den Daten des primären Endpunktes. Demnach erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Wenngleich die Auswertung dieses Endpunktes *post hoc* erfolgte, basierte diese aber auf den Daten des primären Endpunktes. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - indirekte Vergleiche aus RCT**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - indirekte Vergleiche aus RCT**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---



**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - indirekte Vergleiche aus RCT**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des NEI VFQ-25 - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-VAS - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge (Okulare SUE)“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---



**Endpunkt: „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare SUE)“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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 auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

Tabelle 4-244 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <RESTORE>

**Studie: A 12 Month Core Study to Assess the Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema and a 24 Month Open-label Extension Study (RESTORE)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Publikation zur Studie</b> The RESTORE Study <i>Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema</i> (49)	A
<b>Appendices zur Publikation zur Studie</b> The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema (84)	B
<b>Publikation zur Studie</b> Patient-Reported Visual Function Outcomes Improve After Ranibizumab Treatment in Patients With Vision Impairment Due to Diabetic Macular Edema Randomized Clinical Trial (83)	C
<b>Supplement zur Publikation zur Studie</b> Supplementary Online Content Mitchell P, Bressler N, Tolley K, et al; for the RESTORE Study Group. Patient-reported visual function outcomes after ranibizumab treatment. <i>JAMA Ophthalmol.</i> Published online August 22, 2013. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.8992 (86)	D
<b>Registereintrag ClinicalTrials.gov zur Studie</b> A 12 Month Core Study to Assess the Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema and a 24 Month Open-label Extension Study (RESTORE) (47)	E
<b>Publikation zur Studie</b> Two-Year Safety and Efficacy of Ranibizumab 0.5 mg in Diabetic Macular Edema Interim Analysis of the RESTORE Extension Study (105)	F
<b>Clinical Trial Results Database, Novartis 2013</b> <b>Informationen zur Extensionstudie RESTORE</b> <b>Title</b> An open-label, multi-center, 24-month extension study to evaluate the safety of ranibizumab as symptomatic treatment for visual impairment due to diabetic macular edema in patients who have completed the RESTORE trial (104)	G

**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:

---

Die Patienten wurden in eine der drei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt (A).

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Mit dem IV/WRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. (A)

---

**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 mittels IV/WRS. (A)

---

**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:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie: Sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person waren verblindet. (A-G)

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie: Die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren verblindet. (A-G)

---

**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 eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**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 Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A-G)

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte multizentrische, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie, in der sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet waren. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit niedrig bewertet. (A-G)

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: „Gesamtmortalität“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ war im gesamten Studienverlauf gegeben. (A, B, E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysepopulation bestand aus sämtlichen Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung (Ranibizumab oder Laser) und eine Beurteilung der Sicherheit nach Studienbeginn erhalten hatten (SAF). Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die Inzidenz von Todesfällen wurde in den zur Zeit der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers

verfügbaren Publikationen für jeden Behandlungsarm zusammenfassend dargestellt. Weiterhin liegen für die RESTORE-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Gesamt mortalität“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**Endpunkt: „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ (primärer Endpunkt)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**



ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ - anhand des NEI VFQ-25****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A-G)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-5D****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A-G)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ - anhand des EQ-VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A-G)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A-G)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A-G)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---



**Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A-G)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge (Okulare SUE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A-G)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereigniss (Nicht-okulare SUE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A-G)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt - indirekte Vergleiche aus RCT****Endpunkt: „Gesamtmortalität“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A-G)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ (primärer Endpunkt) - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - indirekte Vergleiche aus RCT**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - indirekte Vergleiche aus RCT**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---



**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, E)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ - anhand des NEI VFQ-25- indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A-G)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A-G)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A-G)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A-G)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge (Okulare SUE)“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A-G)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereigniss (Nicht-okulare SUE)“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A-G)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A-G)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---



Tabelle 4-245 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <REVEAL>

**Studie: Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema (REVEAL)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Registereintrag ClinicalTrials.gov zur Studie</b> <b>Full Text View</b> Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema (REVEAL) (42)	A
<b>Registereintrag ClinicalTrials.gov zur Studie</b> <b>Tabular View</b> Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema (REVEAL) (45)	B
<b>Registereintrag ClinicalTrials.gov zur Studie</b> <b>Study Results</b> Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema (REVEAL) (43)	C
<b>Registereintrag ClinicalTrials.gov zur Studie</b> <b>History of Changes</b> Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema (REVEAL) (44)	D
<b>Abstract zur Studie</b> Ohji M., Ishibashi T. 2012. Efficacy And Safety Of Ranibizumab 0.5 Mg As Monotherapy Or Adjunctive To Laser Versus Laser Monotherapy In Asian Patients With Visual Impairment Due To Diabetic Macular Edema: 12-month Results Of The REVEAL Study (50)	E
<b>Publikation zur Studie</b> Fong AH, Lai TY, 2013. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema (85)	F

**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:

---

Die Patienten wurden in eine der drei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt (A).

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja     **unklar**     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Anhand der zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers vorhandenen Quellen sind keine Informationen zu der Erzeugung der Randomisierungssequenz entnehmbar. (A-D)

---

**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:

---



---

**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:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie: Sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person waren verblindet. (A, B, C)

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie: Die behandelnde bzw. weiterbehandelnde Person (Investigator) war verblindet. (A, B, C)

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aus den zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers vorhandenen Quellen sind keine Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanten Endpunkte entnehmbar. (A-D)

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aus den zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers vorhandenen Quellen sind keine Informationen zu Hinweisen auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, entnehmbar. (A-D)

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Anhand der zum Zeitpunkt der Dossiererstellung vorliegenden Unterlagen für die REVEAL-Studie können keine Rückschlüsse auf eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gezogen werden, so dass diese als unklar eingestuft wird (A-F). Die Patienten und auch die zertifizierten Untersucher waren der Behandlung und der Dosis gegenüber verblindet. Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung bzgl. einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanten Endpunkte nicht zu. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: „Gesamtmortalität“**

Die Gesamtrate der Todesfälle für die Studie REVEAL wurde in den zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers verfügbaren Quellen nicht berichtet (A-D). Eine Bewertung des Endpunktes „Gesamtmortalität“ erfolgt daher nicht.

**Endpunkt: „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung des ITT-Prinzips entnehmbar sind, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. (A-D)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Berichterstattung dieses Endpunktes entnehmbar sind, ist die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar. (A-D)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten war nur wenig hinreichend beschrieben. Die Auswertung des Endpunktes „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ erfolgte rein deskriptiv, weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Bedingt durch unzureichend verfügbare Unterlagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung waren keine Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung für diesen Endpunkt erhältlich. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.

Die Ergebnisse der REVEAL-Studie waren bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (A-F) (50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

**Endpunkt: „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ (primärer Endpunkt)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Information zur Umsetzung des ITT-Prinzips entnehmbar sind, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. (A-D)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Berichterstattung dieses Endpunktes entnehmbar sind, ist die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar. (A-D)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten war nur wenig hinreichend beschrieben. Die Auswertung des Endpunktes „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ erfolgte rein deskriptiv, weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Bedingt durch unzureichend verfügbare Unterlagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung waren keine Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung für diesen Endpunkt erhältlich. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.

Die Ergebnisse der REVEAL-Studie waren bis zur Berichtlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (A-F) (50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung des ITT-Prinzips entnehmbar sind, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. (A-D)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Berichterstattung dieses Endpunktes entnehmbar sind, ist die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar. (A-D)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten war nur wenig hinreichend beschrieben. Die Auswertung des Endpunktes „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ erfolgte rein deskriptiv, weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur

REVEAL-Studie bislang nicht berichtet. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Bedingt durch unzureichend verfügbare Unterlagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung waren keine Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung für diesen Endpunkt erhältlich. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.

Die Ergebnisse der REVEAL-Studie waren bis zur Berichtlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (A-F) (50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung des ITT-Prinzips entnehmbar sind, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. (A-D)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Berichterstattung dieses Endpunktes entnehmbar sind, ist die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar. (A-D)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten war nur wenig hinreichend beschrieben. Die Auswertung des Endpunktes „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ erfolgte rein deskriptiv, weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Bedingt durch unzureichend verfügbare Unterlagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung waren keine Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung für diesen Endpunkt erhältlich. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.

Die Ergebnisse der REVEAL-Studie waren bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (A-F)(50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung des ITT-Prinzips entnehmbar sind, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. (A-D)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Berichterstattung dieses Endpunktes entnehmbar sind, ist die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar. (A-D)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten war nur wenig hinreichend beschrieben. Die Auswertung des Endpunktes „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ erfolgte rein deskriptiv, weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Bedingt durch unzureichend verfügbare Unterlagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung waren keine Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung für diesen Endpunkt erhältlich. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.

Die Ergebnisse der REVEAL-Studie waren bis zur Berichtlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (A-F) (50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung des ITT-Prinzips entnehmbar sind, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. (A-D)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Berichterstattung dieses Endpunktes entnehmbar sind, ist die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar. (A-D)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten war nur wenig hinreichend beschrieben. Die Auswertung des Endpunktes „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ erfolgte rein deskriptiv, weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer

Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Bedingt durch unzureichend verfügbare Unterlagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung waren keine Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung für diesen Endpunkt erhältlich. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.

Die Ergebnisse der REVEAL-Studie waren bis zur Berichtlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (A-F) (50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

### Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand des EQ-VAS

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung des ITT-Prinzips entnehmbar sind, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. (A-D)

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Berichterstattung dieses Endpunktes entnehmbar sind, ist die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar. (A-D)

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten wurde nur wenig hinreichend beschrieben(42-45). Die Auswertung des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erfolgte rein deskriptiv. Weitere statistische Analysen waren für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Bedingt durch unzureichend verfügbare Unterlagen bis zum Zeitpunkt der Dossiererstellung waren keine Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung für diesen Endpunkt erhältlich. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben. Die Ergebnisse der REVEAL-Studie wurden bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (A-F) (50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse (UE)“****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung des ITT-Prinzips entnehmbar sind, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. (A-D)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Berichterstattung dieses Endpunktes entnehmbar sind, ist die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar. (A-D)

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Inzidenz der UE und SUE wurde für jeden Behandlungsarm zusammenfassend dargestellt. Die Ergebnisse der REVEAL-Studie wurden bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (E)(50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar (F)(85). Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

#### Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung des ITT-Prinzips entnehmbar sind, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. (A-D)

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Berichterstattung dieses Endpunktes entnehmbar sind, ist die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar. (A-D)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Inzidenz der UE und SUE wurde für jeden Behandlungsarm zusammenfassend dargestellt. Die Ergebnisse der REVEAL-Studie wurden bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (E)(50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar (F)(85). Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt - indirekte Vergleiche aus RCT****Endpunkt: „Gesamtmortalität“ - indirekte Vergleiche aus RCT**

Die Gesamtrate der Todesfälle für die Studie REVEAL wurde in den zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers verfügbaren Quellen nicht berichtet (A-F). Eine Bewertung des Endpunktes „Gesamtmortalität“ erfolgt daher nicht.

**Endpunkt: „Mittlere Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung des ITT-Prinzips entnehmbar sind, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. (A-D)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Berichterstattung dieses Endpunktes entnehmbar sind, ist die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar. (A-D)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten war nur wenig hinreichend beschrieben. Die Auswertung des Endpunktes „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ erfolgte rein deskriptiv, weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Bedingt durch unzureichend verfügbare Unterlagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung waren keine Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung für diesen Endpunkt erhältlich. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.

Die Ergebnisse der REVEAL-Studie waren bis zur Berichtlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (A-F) (50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

**Endpunkt: „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ (primärer Endpunkt) - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Information zur Umsetzung des ITT-Prinzips entnehmbar sind, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. (A-D)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Berichterstattung dieses Endpunktes entnehmbar sind, ist die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar. (A-D)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten war nur wenig hinreichend beschrieben. Die Auswertung des Endpunktes „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ erfolgte rein deskriptiv, weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Bedingt durch unzureichend verfügbare Unterlagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung waren keine Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung für diesen Endpunkt erhältlich. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.

Die Ergebnisse der REVEAL-Studie waren bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (A-F) (50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung des ITT-Prinzips entnehmbar sind, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. (A-D)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Berichterstattung dieses Endpunktes entnehmbar sind, ist die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar. (A-D)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten war nur wenig hinreichend beschrieben. Die Auswertung des Endpunktes „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ erfolgte rein deskriptiv, weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer

Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Bedingt durch unzureichend verfügbare Unterlagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung waren keine Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung für diesen Endpunkt erhältlich. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.

Die Ergebnisse der REVEAL-Studie waren bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (A-F) (50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - indirekte Vergleiche aus RCT**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung des ITT-Prinzips entnehmbar sind, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. (A-D)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Berichterstattung dieses Endpunktes entnehmbar sind, ist die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar. (A-D)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten war nur wenig hinreichend beschrieben. Die Auswertung des Endpunktes „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ erfolgte rein deskriptiv, weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Bedingt durch unzureichend verfügbare Unterlagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung waren keine Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung für diesen Endpunkt erhältlich. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.

Die Ergebnisse der REVEAL-Studie waren bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (A-F) (50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

**Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung des ITT-Prinzips entnehmbar sind, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. (A-D)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Berichterstattung dieses Endpunktes entnehmbar sind, ist die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar. (A-D)

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten war nur wenig hinreichend beschrieben. Die Auswertung des Endpunktes „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ erfolgte rein deskriptiv, weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Bedingt durch unzureichend verfügbare Unterlagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung waren keine Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung für diesen Endpunkt erhältlich. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 15$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.

Die Ergebnisse der REVEAL-Studie waren bis zur Berichtlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (A-F) (50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

---

#### Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um $\geq 10$ ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ - indirekte Vergleiche aus RCT

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung des ITT-Prinzips entnehmbar sind, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. (A-D)

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Berichterstattung dieses Endpunktes entnehmbar sind, ist die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar. (A-D)

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten war nur wenig hinreichend beschrieben. Die Auswertung des Endpunktes „Mittlere durchschnittliche Veränderung der BCVA von Woche 4 bis Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert“ erfolgte rein deskriptiv, weitere statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Bedingt durch unzureichend verfügbare Unterlagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung waren keine Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung für diesen Endpunkt erhältlich. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um  $\geq 10$  ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben.

Die Ergebnisse der REVEAL-Studie waren bis zur Berichtlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (A-F) (50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

---





**Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anhand des EQ-VAS - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung des ITT-Prinzips entnehmbar sind, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. (A-D)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Berichterstattung dieses Endpunktes entnehmbar sind, ist die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar. (A-D)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Statistik in den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung veröffentlichten Dokumenten wurde nur wenig hinreichend beschrieben(42-45). Die Auswertung des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erfolgte rein deskriptiv. Weitere statistische Analysen waren für diesen Endpunkt in den veröffentlichten Dokumenten zur REVEAL-Studie bislang nicht berichtet. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse im Rahmen einer Publikation lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vor. Bedingt durch unzureichend verfügbare Unterlagen bis zum Zeitpunkt der Dossiererstellung waren

keine Informationen zu einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung für diesen Endpunkt erhältlich. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ war über den gesamten Studienverlauf gegeben. Die Ergebnisse der REVEAL-Studie wurden bis zur Berichterlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (A-F) (50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ - indirekte Vergleiche aus RCT****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Umsetzung des ITT-Prinzips entnehmbar sind, ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. (A-D)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine Publikation zu den Daten der REVEAL-Studie vorliegt und aus den vorhandenen Unterlagen keine ausreichenden Informationen zur Berichterstattung dieses Endpunktes entnehmbar sind, ist die ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar. (A-D)

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Inzidenz der UE und SUE wurde für jeden Behandlungsarm zusammenfassend dargestellt. Die Ergebnisse der REVEAL-Studie wurden bis zur Berichtlegung des vorliegenden Dossiers nicht voll publiziert (E) (50). Somit lagen einige Informationen zur Beurteilung der Studie nicht vor. Da es sich bei REVEAL und RESTORE aber um die beiden parallel und lediglich in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführten Zulassungsstudien von Ranibizumab in der Indikation DMÖ handelte, war das Design und damit auch die Qualität zwischen beiden Studien vergleichbar (F) (85). Das Verzerrungspotenzial von REVEAL war daher genau wie RESTORE als niedrig einzustufen.

---