

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

Aflibercept (Eylea®)

Bayer Vital GmbH

Modul 4 D

*Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines
Makulaödems infolge eines retinalen
Venentastverschlusses (VAV)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik	26
4.2.1 Fragestellung	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	27
4.2.3 Informationsbeschaffung	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	32
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	58
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	64
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	78
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	80
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	81
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT.....	82
4.3.1.3.1.2 Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert – RCT	85

4.3.1.3.1.3	Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert – RCT	90
4.3.1.3.1.4	Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert – RCT	93
4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL).....	98
4.3.1.3.1.6	Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit – RCT	109
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	119
4.3.1.3.2.1	Gesamtmortalität	122
4.3.1.3.2.2	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert – RCT ..	123
4.3.1.3.2.3	Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert – RCT	126
4.3.1.3.2.4	Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert ..	127
4.3.1.3.2.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL).....	131
4.3.1.3.2.6	Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit	154
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	174
4.3.1.3.3.1	Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Analysen anhand der Gesamtpopulation	174
4.3.1.3.3.2	Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Analysen der vordefinierten Subgruppen	178
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	180
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	180
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	180
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	181
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	181
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	181
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	184
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	184
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	184
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	185
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	185
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	185
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	187
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	187
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	187
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	188
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	188
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	188
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	189
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	189
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	189
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	189

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	191
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	193
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	194
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	194
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	194
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	194
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	194
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	195
4.7	Referenzliste.....	198
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		203
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		214
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		222
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		224
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		234
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		254

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Aflibercept.....	17
Tabelle 4-2: Berücksichtigte Endpunkte in der Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Anwendungsgebiet – Patientenrelevanz und Validität	19
Tabelle 4-3: Ergebnisse der VIBRANT-Studie - Effektschätzer und Konfidenzintervalle jeweils nach 24 und 52 Wochen.....	23
Tabelle 4-4: Übersicht der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienselektion	28
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Auswertungspopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und Baseline-Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	71
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Baseline-Charakteristika im Studienauge – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	73
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“	83
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	84
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“	86

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ in der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	87
Tabelle 4-22: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; OC, multiple Imputationsanalyse).....	88
Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“	91
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ in der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	92
Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“	94
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ in der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF).....	96
Tabelle 4-29: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC)	97
Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Veränderung der Scores auf der NEI VFQ-25 für die Gesamtskala, die Subskala für Aktivitäten in der Ferne, Nähe und Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert“	99
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der Scores auf der NEI VFQ-25 für die Gesamtskala, die Subskala für Aktivitäten in der Ferne, Nähe und Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert“ in der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Scores auf der NEI VFQ-25 für die Gesamtskala, die Subskala für Aktivitäten in der Ferne, Nähe und Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	101

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Veränderung der Scores auf der NEI VFQ-25 für die Gesamtskala, die Subskala für Aktivitäten in der Ferne, Nähe und Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC).....	102
Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“	105
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“ in der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	107
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC)	107
Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“	110
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ in der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	115
Tabelle 4-41: Subgruppen für die Wirksamkeitsanalyse in der RCT VIBRANT (FAS).....	120
Tabelle 4-42: Subgruppen für die Sicherheitsanalyse in der RCT VIBRANT (SAF)	121
Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF, FAS)	123
Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF, FAS)	124
Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	127
Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	129
Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Skala gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	131
Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Skala gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	133

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF).	136
Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF).	138
Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF).	141
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF).	143
Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF).....	145
Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF).....	148
Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	150
Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	152
Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	155
Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	157
Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	159
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	160
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	162
Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	164
Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	166
Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	168

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für „Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	169
Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für „Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	171
Tabelle 4-67: Ergebnisse der VIBRANT-Studie - Effektschätzer und Konfidenzintervalle jeweils nach 24 und 52 Wochen.....	174
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	181
Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	182
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	182
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	183
Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	183
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	185
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	186
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	186
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	188
Tabelle 4-77: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	193
Tabelle 4-78: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in MEDLINE®	204
Tabelle 4-79: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in EMBASE®	205
Tabelle 4-80: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in Cochrane	207
Tabelle 4-81: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in MEDLINE® für indirekte Vergleiche	209
Tabelle 4-82: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in EMBASE® für indirekte Vergleiche	210
Tabelle 4-83: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in Cochrane für indirekte Vergleiche	212
Tabelle 4-84: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach Aflibercept.....	214
Tabelle 4-85: Suche im Studienregister EU-CTR nach Aflibercept	215
Tabelle 4-86: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach Aflibercept– Suchtabellen 1-4.....	215
Tabelle 4-87: Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO) nach Aflibercept – Suchtabellen 1-4	216

Tabelle 4-88: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche	218
Tabelle 4-89: Suche im Studienregister EU-CTR nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche	218
Tabelle 4-90: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche – Suchtabellen 1-4	218
Tabelle 4-91: Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO) nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche – Suchtabellen 1-4	219
Tabelle 4-92: Suche im Studienregister Novartis Clinical Trial Results Database (NOVCTR) nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche.....	220
Tabelle 4-93: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgrund gemäß der Ranibizumab-Suchstrategie für indirekte Vergleiche	222
Tabelle 4-94: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund gemäß der Aflibercept-Suchstrategie.....	224
Tabelle 4-95: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund gemäß der Ranibizumab-Suchstrategie für indirekte Vergleiche	225
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie VIBRANT	234
Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie VIBRANT	255

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (26.01.-27.01.2015) – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff Aflibercept.....	60
Abbildung 2: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (26.01.-27.01.2015) – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab	62
Abbildung 3: Übersicht zum Ablaufschema der VIBRANT-Studie.....	76
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	84
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	89
Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	93
Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	98
Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	104
Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	108
Abbildung 10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	119
Abbildung 11: Flow-Chart zum Patientenfluss der VIBRANT-Studie	253

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2Q4 Aflibercept	2,0mg Aflibercept verabreicht alle 4 Wochen
2Q8 Aflibercept	2,0mg Aflibercept verabreicht alle 8 Wochen
ADA	Anti-drug Antibody
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
APTC	Anti-Platelet Trialists' Collaboration
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATE	Arteriell thromboembolisches Ereignis
BCVA	Best Corrected Visual Acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
BMI	Body Mass Index
BVOS	Branch Vein Occlusion Study
CBVOS	Combined Branch Vein Occlusion Study
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRT	Central Retinal Thickness (zentrale Retinadicke)
CRVO	Central Retinal Vein Occlusion (retinaler Zentralvenenverschluss)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DR	Diabetische Retinopathie
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Dokumentationsbogen)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	Euro Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FA	Fluoreszenzangiographie
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FP	Fundusphotographie

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA _{1c}	Hämoglobin A _{1c} (glykosyliertes Hämoglobin)
HRVO	Hemiretinal Vein Occlusion (hemiretinale Venenverschluss)
hVAV	Hemisphärischer Venenastverschluss
IAI	Intravitreal Aflibercept Injection
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IOD	Intraokularer Druck
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IVT	Intravitreal
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KrCl	Kreatinin-Clearance
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	Mixed Treatment Comparison
NA	Not Applicable (nicht verfügbar)
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
PK	Pharmakokinetik
PPS	Per Protocol Set
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RVO	Retinal Vein Occlusion (Netzhautvenenverschluss)
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SOC	Systemorganklasse
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TMF	Trial Master File
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAV	Venenastverschluss
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VerfO	Verfahrensordnung
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

Im vorliegenden Nutzendossier soll anhand der derzeit vorhandenen Evidenz der Zusatznutzen für die intravitreale Behandlung mit Eylea® (Aflibercept) (2,0mg) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Ranibizumab (0,5mg) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) beurteilt werden. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Aflibercept umfasst die Behandlung von Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurden am 05.11.2014 für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) Ranibizumab oder die GRID-Laserkoagulation im Ergänzungs- oder Alternativverhältnis als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (1).

Bayer Vital GmbH (kurz BAYER) kann der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – im Besonderen der GRID-Laserkoagulation – nicht folgen (siehe dazu auch Ausführungen in Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Mehrere Studien der Evidenzstufe Ib zeigen die Überlegenheit der Anti-VEGF-Therapie gegenüber der GRID-Lasertherapie sodass die GRID-Lasertherapie nicht als gleichwertige Therapie im Anwendungsgebiet angesehen werden kann. Die Fachgesellschaften haben diese Evidenz aufgenommen und in ihren Empfehlungen Ranibizumab als Therapie der ersten Wahl klassifiziert. Die GRID-Laserkoagulation wird als weniger effektive Therapieoption der zweiten Wahl eingestuft, wobei insgesamt „[...] unklar ist, ob bei einer ischämischen Makulopathie oder einem makulären VAV eine GRID-Laserkoagulation sinnvoll ist.“. Somit entspricht die GRID-Lasertherapie bei der Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV nicht dem aktuellen Stand der medizinischen Praxis und kommt folglich nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

Aus Sicht von BAYER stellt nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis für das zu bewertende Arzneimittel Eylea® (Aflibercept) im relevanten Anwendungsgebiet Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV das Arzneimittel Lucentis® (Ranibizumab) die alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Umsetzung der Fragestellung

Gemäß der formellen Anforderung des G-BA ist das zu bewertende Arzneimittel Eylea® nach dem zugelassenen Anwendungsschema mit der ZVT Ranibizumab nach zugelassenem Anwendungsschema zu vergleichen. Durch die systematische Literaturrecherche konnten keine direkten Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und Ranibizumab für die hier

relevante Indikation identifiziert werden. Daher käme ein indirekter Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab als bestverfügbare Evidenz zur Beurteilung eines Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der ZVT Ranibizumab in Betracht. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherchen konnten jedoch keine Studien zu Ranibizumab identifiziert werden, die für die Durchführung eines indirekten Vergleiches geeignet sind.

Zur Darstellung des grundsätzlich positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Aflibercept werden daher die Ergebnisse der Aflibercept-Zulassungsstudie VIBRANT dargestellt. Festzuhalten ist, dass das in der Zulassungsstudie von Aflibercept angewendete Dosierschema von dem seitens der EMA festgelegten Anwendungsschema für Aflibercept abweicht.

Zum Zeitpunkt der VIBRANT-Studienplanung und Abstimmung des Studiendesigns mit den Zulassungsbehörden war der GRID-Laser als Standardtherapie bei VAV weltweit etabliert. Aus diesem Grund wurde dieser Komparator nach den Abstimmungen mit den Behörden für die VIBRANT-Studie gewählt. Ranibizumab hat sich jedoch aufgrund seiner guten Wirksamkeit beim VAV sehr schnell nach der Zulassung als Standardtherapie bei VAV etabliert. Inzwischen ist der GRID-Laser bei VAV so gut wie obsolet geworden. Die drei wichtigsten deutschen Fachgesellschaften raten daher von der GRID-Lasertherapie bei VAV ab. Eine Reihe von RCTs bestätigen mittlerweile auch im direkten Vergleich Ranibizumab vs. GRID-Laser bei VAV eine deutliche Überlegenheit von Ranibizumab (s. Abschnitt 3.1).

Zwischen den Abstimmungen der Studiendesigns von den Zulassungsstudien mit den Zulassungsbehörden und der eigentlichen Zulassung vergehen sehr oft mehrere Jahre. Daher ist es nicht überraschend, dass sich in dieser Zeit die Standardtherapie ändert wie das im aktuellen Fall bei VAV passiert ist.

Datenquellen

BAYER 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 am 26.01.2015 und 27.01.2015 separat für das zu bewertende Arzneimittel Eylea[®] und für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in 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 Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV)“ durchgeführt. Die Recherche erfolgte am 28.01.2015 und 29.01.2015 in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal sowie für Ranibizumab zusätzlich in der Datenbank Novartis Clinical Trial Results Database.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Eylea® in der Indikation „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV“ wurden klinisch relevante Studien anhand der in Tabelle 4-1 folgenden Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt.

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

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien	Prädefinierte Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	Patienten mit einer anderen Diagnose als einem retinalen VAV Patienten mit einem Makulaödem anderer Ursache Studienpopulation, die für einen indirekten Vergleich nicht geeignet ist
Intervention(en)	Aflibercept in der zugelassenen Dosierung unter obligater Berücksichtigung der Zulassungsstudie	Aflibercept in einem anderen als dem zugelassenen Behandlungsregime, ausgenommen der Zulassungsstudie
	Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung unter obligater Berücksichtigung der Zulassungsstudie*	Ranibizumab in einem anderen als dem zugelassenen Behandlungsregime, ausgenommen der Zulassungsstudie* Studiendesign, das für einen indirekten Vergleich nicht geeignet ist
Vergleichsintervention	Aflibercept, Ranibizumab, GRID-Laserkoagulation	Nicht konforme Verabreichung von Ranibizumab oder Aflibercept gemäß empfohlenem EMA-Anwendungsschema GRID-Laserkoagulation in Widerspruch zu den BVOS-Kriterien
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte	Keine spezifischen Ausschlusskriterien

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien	Prädefinierte Ausschlusskriterien
	wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität (d. h. Sehschärfe-Endpunkte) ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität (sehschärfebedingte Lebensqualität) ▪ Unerwünschte Ereignisse und Verträglichkeit 	
Studientyp	Abgeschlossene RCT der Phasen II, III, IV	Alle nicht-RCT
Sprache	Berücksichtigt wurden nur Publikationen in deutscher, englischer oder einer anderen westeuropäischen Sprache	
Studiendauer	Keine Einschränkungen	

*Wenn sich im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche herausstellen sollte, dass die Ranibizumab-Zulassungsstudie weder einen direkten Vergleich mit Aflibercept in der zugelassenen Dosierung noch eine für den indirekten Vergleich mit Aflibercept geeignete Vergleichsintervention beinhaltet, wird die Ranibizumab-Zulassungsstudie nicht berücksichtigt und damit nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

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 identifizierte Studie wurde anhand der im Anhang 4-E vorgegebenen Tabelle nach CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) 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 berücksichtigt:

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

Endpunkt	Patientenrelevanz und Validität
Mortalität: Gesamtmortalität	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: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 24/52 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 Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert 24/52 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.
Morbidität: Veränderung der BCVA nach 24/52 Wochen	Die 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.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung der Scores auf der NEI VFQ-25 für die Gesamtskala,	Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird von der EMA als sekundärer Studienendpunkt empfohlen. Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergibt sich unmittelbar aus Kapitel 5 §3

Endpunkt	Patientenrelevanz und Validität
die Subskala für Aktivitäten in der Ferne, Nähe und Visus-abhängigkeit nach 24/52 Wochen	Abs. 1 VerfO des G-BA. Der 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: Veränderung des EQ-5D Scores nach 24/52 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. Der <i>Euro Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions</i> (EQ-5D) ist der weltweit am weitesten verbreitete Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er ist ein validierter diagnostischer Fragebogen, der anhand von fünf Dimensionen die präferenzbasierte Lebensqualität erfasst.
UE	Die Verträglichkeit im Sinne von UE ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten: § 2 Abs. 3 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (2). Diese Aussage deckt sich mit dem Methodenpapier des IQWiG, dass die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (3)
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 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (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

Endpunkt	Patientenrelevanz und Validität
	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 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 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.
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	Die Verträglichkeit im Sinne von UE, die unter der Behandlung auftreten und zum Abbruch der Studienmedikation 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 (2). Diese Aussage deckt sich mit dem Methodenpapier des IQWiG, das die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (3).
Okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	Die Verträglichkeit im Sinne von okularen UE, die unter der Behandlung auftreten und zum Abbruch der Studienmedikation 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 (2). Diese Aussage deckt sich mit dem Methodenpapier des IQWiG, das die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (3).
ATPC-Ereignisse	Die Verträglichkeit im Sinne arterieller

Endpunkt	Patientenrelevanz und Validität
	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 (2).

Bewertung der Aussagekraft

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

Sensitivitätsanalysen

Es wurden Sensitivitätsanalysen mit dem *Observed Cases* (OC) *Analysis Set* für alle Endpunkte durchgeführt und zusätzlich für den primären Endpunkt die multiple Imputationsanalyse.

Subgruppenanalysemerkmale und andere Effektmodifikatoren

Zur Bewertung der identifizierten Studie wurde geprüft, inwieweit die dargestellten Patientencharakteristika für die Studienpopulation als relevant zu betrachten sind und inwiefern diese mit den in der Studie *a priori* gewählten Subgruppenkategorien übereinstimmen. Die *a priori* festgelegten Subgruppenkategorien wurden *post hoc* um eine weitere Subgruppe ergänzt. Für die identifizierte Studie wurde die Gesamtpopulation in diverse Subgruppen stratifiziert. Möglicherweise variierende Effekte zwischen den Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet.

Meta-Analysen und indirekter Vergleich

Zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers lagen für die Indikation retinaler VAV keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zu untersuchenden Wirkstoff Aflibercept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab vor. Auch konnten keine geeigneten Studien für die Durchführung von indirekten Vergleichen identifiziert werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Ergebnisdarstellung der Aflibercept-Zulassungsstudie VIBRANT

Gemäß der formellen Anforderung des G-BA, ist das zu bewertende Arzneimittel Eylea® nach dem zugelassenen Anwendungsschema mit der ZVT Ranibizumab nach zugelassenem Anwendungsschema zu vergleichen. Durch die systematische Literaturrecherche konnten keine direkten Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und Ranibizumab für die hier relevante Indikation identifiziert werden. Daher käme ein indirekter Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab als bestverfügbare Evidenz zur Beurteilung eines Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der ZVT Ranibizumab in Betracht. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherchen konnten jedoch keine Studien zu Ranibizumab identifiziert werden, die für die Durchführung eines indirekten Vergleiches geeignet sind.

Zur Darstellung des grundsätzlich positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Aflibercept werden daher die Ergebnisse der Aflibercept-Zulassungsstudie VIBRANT dargestellt. Festzuhalten ist, dass das in der Zulassungsstudie von Aflibercept angewendete Dosierschema von dem seitens der EMA festgelegten Anwendungsschema für Aflibercept abweicht.

Die Ergebnisse der Studie VIBRANT sind in der nachfolgenden Tabelle 4-3 getrennt für die betrachteten Endpunktedargestellt.

Tabelle 4-3: Ergebnisse der VIBRANT-Studie - Effektschätzer und Konfidenzintervalle jeweils nach 24 und 52 Wochen

Mortalität	Woche	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
Gesamtmortalität	24	0,33 [0,01; 8,29]	0,34 [0,01; 8,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
	52	0,33 [0,01; 8,29]	0,34 [0,01; 8,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
Morbidität (binäre Variablen)		OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	24	3,07 [1,65; 5,72]	1,98 [1,33; 2,93]	-0,26 [-0,40; -0,12]
	52	1,91 [1,06; 3,45]	1,39 [1,02; 1,88]	-0,16 [-0,30; -0,02]
Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	24	0,11 [0,01; 1,98]	0,11 [0,01; 2,01]	0,04 [0; 0,09]
	52	2 [0,18; 22,46]	1,98 [0,18; 21,43]	-0,01 [-0,05; 0,03]
Morbidität (kontinuierliche Variablen)		Mittlerer Unterschied [95% KI]		
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber	24	10,5 [7,1; 14,0]		

dem Ausgangswert	52	5,2 [1,7; 8,7]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)	Mittlerer Unterschied [95% KI]			
NEI VFQ-25	24	2,6 [-0,3; 5,5]		
	52	2,5 [-0,5; 5,4]		
Subskala Aktivitäten in der Nähe	24	7,3 [2,5; 12,2]		
	52	4,0 [-0,9; 8,9]		
Subskala Aktivitäten in der Ferne	24	5,7 [1,8; 9,7]		
	52	5,8 [1,7; 9,9]		
Subskala für Visusabhängigkeit	24	0,2 [-4,4; 4,8]		
	52	0,1 [-4,7; 4,9]		
EQ-5D	24	0,05 [-0,01; 0,10]		
	52	0,05 [-0,01; 0,10]		
Unerwünschte Ereignisse (UE)		OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
UE	24	1,13 [0,62; 2,04]	1,05 [0,83; 1,32]	-0,03 [-0,17; 0,11]
	52	1,15 [0,53 ; 2,47]	1,02 [0,90 ; 1,17]	-0,02 [-0,13 ; 0,09]
Okulare UE	24	1,60 [0,86; 2,99]	1,37 [0,90; 2,11]	-0,1 [-0,24; 0,03]
	52	1,07 [0,60 ; 1,91]	1,03 [0,77 ; 1,39]	-0,02 [-0,16 ; 0,13]
Nicht-okulare UE	24	0,86 [0,48; 1,53]	0,92 [0,69; 1,24]	0,04 [-0,11; 0,18]
	52	0,94 [0,50 ; 1,74]	0,98 [0,80 ; 1,20]	0,01 [-0,12 ; 0,15]
Schwerwiegende UE	24	1,15 [0,42; 3,13]	1,14 [0,46; 2,82]	-0,01 [-0,1; 0,07]
	52	1,49 [0,63; 3,56]	1,42 [0,66; 3,02]	-0,05 [-0,14; 0,05]
Okulare SUE	24	3,07 [0,12; 76,26]	3,03 [0,13; 73,48]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	52	3,07 [0,12; 76,26]	3,03 [0,13; 73,48]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Nicht-okulare SUE	24	1,01 [0,36; 2,82]	1,01 [0,40; 2,58]	0,00 [-0,08; 0,08]
	52	1,37 [0,57; 3,30]	1,31 [0,61; 2,84]	-0,03 [-0,13; 0,06]
UE, die zum Abbruch der	24	7,32	7,08	-0,03

Studienmedikation führten		[0,37; 143,68]	[0,37 ; 135,08]	[-0,07; 0]
	52	7,32 [0,37; 143,68]	7,08 [0,37; 135,08]	-0,03 [-0,07; 0]
Okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	24	5,17 [0,24; 109,14]	5,05 [0,25; 103,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	52	5,17 [0,24; 109,14]	5,05 [0,25; 103,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
ATPC-Ereignisse	24	0,33 [0,01; 8,29]	0,34 [0,01; 8,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
	52	0,2 [0,01;4,18]	0,2 [0,01; 4,15]	0,02 [-0,01;0,05]

Im Einzelnen wurden für die patientenrelevanten Endpunkte folgende Ergebnisse erzielt:

Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Aflibercept und der Lasertherapie.

Morbidität

Für den primären Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ der VIBRANT-Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter und therapeutisch relevanter Vorteil zugunsten von Aflibercept. Insgesamt zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit für den Patienten eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu erlangen unter der Behandlung mit Aflibercept nach 24 Wochen fast doppelt so hoch ist als im Vergleich zur Behandlung mit der GRID-Laserkoagulation. Auch wenn die Ergebnisse des Laserarms durch die zusätzliche Gabe von Aflibercept nach der Woche 24 verzerrt wurden, konnte auch noch nach 52 Wochen diese Überlegenheit festgestellt werden.

Für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ lag nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Aflibercept vor ($p=0,0426$). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nach 52 Wochen nicht mehr zu beobachten. Dieses Ergebnis ist primär damit zu erklären, dass die meisten Patienten in der Lasergruppe ab Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten..

Für den sekundären Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ zeigten sich statistisch und therapeutisch signifikante Unterschiede zugunsten von Aflibercept (mittlerer Unterschied Aflibercept vs. Laser 10,5 [7,1; 14,0] Buchstaben). Auch wenn die Ergebnisse des Laserarms durch die zusätzliche Gabe von Aflibercept ab Woche 24 verzerrt wurden, konnte noch nach 12 Monaten ein positiver Effekt nachgewiesen werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ können teilweise statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Aflibercept gezeigt werden. Auf den NEI VFQ-25 Subskalen für Aktivitäten in der Ferne und in der Nähe zeigte sich nach 24 Wochen jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen der Aflibercept- und der Lasergruppe ($p=0,0047$ bzw. $p=0,0032$). Nach 52 Wochen konnte noch auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne ein signifikanter Unterschied zwischen der Aflibercept- und der Lasergruppe ($p=0,0061$) gezeigt werden.

Unerwünschte Ereignisse und Verträglichkeit

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können in keiner untersuchten Endpunkt-Kategorie der VIBRANT-Studie statistisch signifikante Unterschiede zwischen Aflibercept und der GRID-Laserkoagulation beobachtet werden. Das Nebenwirkungs-niveau war zwischen dem Afliberceptarm und Laserarm vergleichbar.

In der Zusammenschau aller Endpunkte zeigte sich insgesamt eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Überlegenheit von Aflibercept gegenüber der GRID-Laserkoagulation bei der Behandlung von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV. Dieses Ergebnis ergibt sich aus einer Überlegenheit von Aflibercept im Rahmen des Endpunktes „Morbidity“. Die Endpunkte „Mortality“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sowie „Unerwünschte Ereignisse“ zeigen keinen Unterschied zwischen den betrachteten Behandlungsmethoden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In Ermangelung direkter Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und Ranibizumab sowie des Fehlens von adäquaten Studien zur Durchführung von indirekten Vergleichen konnte aus **formalen Gründen ein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab nicht belegt werden.**

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.

Wie ist die quantitative und qualitative Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für einen Zusatznutzen von Aflibercept im Anwendungsgebiet „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV)“ bei Erwachsenen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Ranibizumab hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit zu bewerten?

Das Anwendungsgebiet bzw. die Zielpopulation umfasst dabei erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV.

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 und zur Studiendauer.

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

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

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien	Prädefinierte Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV	Patienten mit einer anderen Diagnose als einem retinalen VAV Patienten mit einem Makulaödem anderer Ursache Studienpopulation, die für einen indirekten Vergleich nicht geeignet ist
Intervention(en)	Aflibercept in der zugelassenen Dosierung unter obligater Berücksichtigung der Zulassungsstudie	Aflibercept in einem anderen als dem zugelassenen Behandlungsregime, ausgenommen der Zulassungsstudie
	Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung unter obligater Berücksichtigung der Zulassungsstudie*	Ranibizumab in einem anderen als dem zugelassenen Behandlungsregime, ausgenommen der Zulassungsstudie* Studiendesign, das für einen indirekten Vergleich nicht geeignet ist
Vergleichsintervention	Aflibercept, Ranibizumab, GRID-Laserkoagulation	Nicht konforme Verabreichung von Ranibizumab oder Aflibercept gemäß empfohlenem EMA-Anwendungsschema. GRID-Laserkoagulation in Widerspruch zu den BVOS-Kriterien
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität (d. h. Sehschärfe-Endpunkte) 	Keine spezifischen Ausschlusskriterien

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien	Prädefinierte Ausschlusskriterien
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität (sehschärfebedingte Lebensqualität) ▪ Unerwünschte Ereignisse und Verträglichkeit 	
Studientyp	Abgeschlossene RCT der Phasen II, III, IV	Alle nicht-RCT
Studiendauer	Keine Einschränkungen	
Sprache	Berücksichtigt wurden nur Publikationen in deutscher, englischer oder einer anderen westeuropäischen Sprache	

*Wenn sich im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche herausstellen sollte, dass die Ranibizumab-Zulassungsstudie weder einen direkten Vergleich mit Aflibercept in der zugelassenen Dosierung noch eine für den indirekten Vergleich mit Aflibercept geeignete Vergleichsintervention beinhaltet, wird die Ranibizumab-Zulassungsstudie nicht berücksichtigt und damit nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Im vorliegenden Dossier wurde eine Recherche nach Studien für den zu bewertenden Wirkstoff Aflibercept, sowie getrennt davon, eine Recherche für die ZVT Ranibizumab in der Indikation „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV)“ durchgeführt. Die Recherche zur ZVT 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 nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gemäß den Vorgaben des Gemeinsamen Bundeszuschusses (G-BA) wurde am 26.01.2015 und 27.01.2015 eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept in der Indikation „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV)“ 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 Recherche für die Datenbank MEDLINE erfolgte anhand der Suchoberfläche auf der Internetpräsenz PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) und die Recherche 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 (4); EMBASE: validierter Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network: siehe unter <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random>, aufgerufen am 11.02.2014). Bei der Literaturrecherche in der Cochrane-Datenbank wurden Suchbegriffe, eingeteilt nach Indikation und Intervention, verwendet. Generell wurden in Bezug auf die Sprache keine Einschränkungen vorgenommen. Bei der Sichtung der jeweiligen Abstracts durch zwei unabhängige Reviewer wurden jedoch nur Publikationen berücksichtigt, die in deutscher, englischer oder einer anderen westeuropäischen Sprache publiziert wurden. Dies entspricht der vom IQWiG beschriebenen Vorgehensweise für die Literaturrecherche im Methodenpapier 4.1 (3). Hinsichtlich des Zeitpunktes wurde nur in der Datenbank EMBASE eine Einschränkung im zu durchsuchenden Zeitsegment definiert, da vor 1974 publizierte Studien zur retinalen VAV-Therapie keine Relevanz für die Nutzenbewertung besitzen.

In Anhang 4-A1, Tabelle 4-78 bis Tabelle 4-80 sind die Suchstrategien sowie Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept dargestellt.

Suche nach RCT mit der ZVT Ranibizumab

Zur Identifikation von Studien zur ZVT Ranibizumab in der Indikation „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV)“ wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Die bibliografische Literaturrecherche für die im vorliegenden Dossier formulierte Fragestellung erfolgte am 26.01.2015 und 27.01.2015 systematisch in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Library. Für die Datenbank EMBASE wurde die Suchoberfläche des DIMDI verwendet, die Recherche für die Datenbank MEDLINE erfolgte anhand der Suchoberfläche auf der Internetpräsenz PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) und die Recherche für die Cochrane-Library auf der Internetpräsenz der Cochrane-Collaboration mittels der Suchoption ‘Advanced Search‘.

Die Identifizierung von RCT erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE nach validierten Suchfiltern (MEDLINE: validierter Filter von Robinson & Dickersin 2002 (4); EMBASE: validierter Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network: siehe unter <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random>, aufgerufen am 11.02.2014). Bei der Literaturrecherche in der Cochrane-Datenbank wurden Suchbegriffe, eingeteilt nach

Indikation und Intervention, verwendet. Generell wurden in Bezug auf die Sprache keine Einschränkungen vorgenommen. Bei der Sichtung der jeweiligen Abstracts durch zwei unabhängige Reviewer wurden jedoch nur Publikationen berücksichtigt, die in deutscher, englischer oder einer anderen westeuropäischen Sprache publiziert wurden. Dies entspricht der vom IQWiG beschriebenen Vorgehensweise für die Literaturrecherche im Methodenpapier 4.1 (3). Hinsichtlich des Zeitpunktes wurde nur in der Datenbank EMBASE eine Einschränkung im zu durchsuchenden Zeitsegment definiert, da vor 1974 publizierte Studien zur retinalen VAV-Therapie keine Relevanz für die Nutzenbewertung besitzen.

In Anhang 4-A2, Tabelle 4-81 bis Tabelle 4-83 sind die Suchstrategien sowie die Ergebnisse der Suche 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), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer 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 den zu bewertenden Wirkstoff Aflibercept, sowie getrennt davon, eine Recherche für die ZVT Ranibizumab in der Indikation „Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV)“ durchgeführt. Die Registerrecherche zur ZVT 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 28.01.2015 und 29.01.2015 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 dem International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>).

In Anhang 4-B1, Tabelle 4-84 bis Tabelle 4-87 sind die Suchstrategien für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept dargestellt. Die Suche in den Studienregistern wurde mittels Screenshots dokumentiert (5-8).

Suche in Studienregistern nach RCT mit der ZVT Ranibizumab

Die Recherche nach RCT für die ZVT Ranibizumab erfolgte am 28.01.2015 und 29.01.2015 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>), dem International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) sowie der Datenbank Novartis Clinical Trial Results Database (<http://www.novctrd.com>).

In Anhang 4-B2, Tabelle 4-88 bis Tabelle 4-92 sind die Suchstrategien für die ZVT Ranibizumab dargestellt. Die Suche in den Studienregistern wurde mittels Screenshots dokumentiert (9-13).

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 Publikationen anhand der Zusammenfassung als potenziell relevant galten, 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 4-93).

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 jeweiligen Studienregisters, z. B. der NCT-Nummer von ClinicalTrials.gov, erfasst. Die Studien wurden gemäß ihren Einträgen in den Registern von zwei Reviewern nach dem Vier-Augen-Prinzip unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den für die Recherche definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Ausschlussgründe wurden pro Studie benannt und sind jeweils in einer Tabelle in Anhang 4-D angeführt (siehe Tabelle 4-94 und Tabelle 4-95).

Bezüglich der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus den bibliografischen Literaturrecherchen (siehe Anhang 4-C) sind diese jeweils als Volltext entsprechend in Modul 5 (siehe Modul5\Dateien_Modul4\AWG_D\Infobeschaffung\Anhang-4-C) hinterlegt. Im Fall der im Rahmen der Literaturrecherche aus den Studienregistern ausgeschlossenen Studien (siehe Anhang 4-D) wurde die jeweilige Website eines Registerbeitrages im PDF-Format abgespeichert und dieser PDF ebenfalls in Modul 5 an entsprechender Stelle hinterlegt (siehe Modul5\Dateien_Modul4\AWG_D\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 die Verzerrungsaspekte der Ereignisse 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 Aflibercept-Zulassungsstudie ist 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. War dieses bereits als hoch eingestuft, so wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt generell 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 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die selektierte RCT wurden gemäß dem CONSORT-Statement beurteilt. Beim CONSORT-Statement handelt es sich um ein Instrument zur Analyse von RCT anhand von ITEMS 2b bis 18 (14).

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 aktuellen vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herausgegebenen Methoden herangezogen (3).

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.

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

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

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 (KI) 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.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Darstellung der eingeschlossenen Studie 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 Makulaödems infolge eines retinalen VAV.

Therapeutisch potenziell relevante Charakteristika im Sinne der Wirksamkeit sind Geschlecht, Alter, Abstammung, Ethnizität, Rauchen in der Vorgeschichte, geografische Region, bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA, engl. *Best Corrected Visual Acuity*) zu Studienbeginn sowie Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF, engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*). Die Details der potenziellen 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. der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse / 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 (15). 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 Krankheiten in der Regel 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 der Studie 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 Aflibercept Zulassungsstudie VIBRANT wurden drei verschiedene patientenrelevante Morbiditätsendpunkte in Bezug auf die Sehschärfe untersucht, welche die unterschiedlichen Erkrankungssymptome der Visusbeeinträchtigung aufgrund einer retinalen

VAV widerspiegeln und damit die Beurteilung des Einflusses einer Therapie mit Aflibercept ermöglichen:

- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert
- Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert
- Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert

Die drei dargestellten Auswertungsformen werden in ihrer Aussagekraft hinsichtlich patientenrelevanter Veränderungen als jeweils gleichwertig betrachtet und liefern ergänzende Informationen, um den Gesamtkomplex der bestkorrigierten Sehschärfe angemessen zu erfassen.

Operationalisierung: Die Operationalisierung der drei Morbiditätsendpunkte war innerhalb der Studie identisch. Im Folgenden wird die Operationalisierung deswegen lediglich einmal im Rahmen der Beschreibung des Endpunktes „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ aufgeführt.

Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert

Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben ist ein in Studien gebräuchlicher Verlaufsparemeter, der direkt den Gesundheitszustand widerspiegelt. Von den großen Zulassungsbehörden (EMA, *Food and Drug Administration* [FDA]) ist er als patientenrelevantes Maß anerkannt (16). Stellt eine Verbesserung von 10 Buchstaben, in etwa die minimale durch den Patienten wahrgenommene Sehschärfe dar, so handelt es sich bei einer Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben um einen deutlichen patientenrelevanten Behandlungseffekt nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA.

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 zugewiesenen 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, das 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 (16-18). Alle hier beschriebenen Parameter sind derzeit anerkannte Wirksamkeitsvariablen für Phase III-Zulassungsstudien.

Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert

Zusätzlich zu den in der Studie erhobenen Endpunkten wurde dieser Endpunkt zum Nachweis des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Aflibercept dargestellt:

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 Endpunkt diente (19). 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: Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert

Die Veränderung der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert ist ein in Studien zu Erkrankungen der Makula gebräuchlicher Verlaufsp parameter, der direkt den Gesundheitszustand widerspiegelt. Von den großen Zulassungsbehörden (EMA, FDA) ist er zusammen mit sekundären Responderanalysen als patientenrelevantes Maß anerkannt (20). Zudem ermöglichen kontinuierliche Endpunkte eine Ergänzung von dichotomen Responderanalysen bei der Darstellung von patientenrelevanten Nutzen. Sie reduzieren den Verlust von wichtigen Informationen, den Einfluss von Boden- und Deckeneffekten und die Missklassifizierungen von Werten zum Krankheitsverlauf, die bei dichotomen Endpunkten auftreten können.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem *National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25) gegenüber dem Ausgangswert
- Mittlere Veränderung der Scores auf den NEI VFQ-25 Subskalen für Aktivitäten in der Ferne, Aktivitäten in der Nähe und Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert
- Mittlere Veränderung des Scores auf dem *Euro Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions* (EQ-5D) gegenüber dem Ausgangswert

Endpunkte: Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 gegenüber dem Ausgangswert***Mittlere Veränderung der Scores auf den NEI VFQ-25 Subskalen für Aktivitäten in der Ferne, Aktivitäten in der Nähe und Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert***

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird von der EMA explizit als sekundärer Studienendpunkt empfohlen (21). Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergibt sich unmittelbar aus Kapitel 5 § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA. Der NEI VFQ-25 wurde durch

das *National Eye Institute* entwickelt und validiert (USA; Version 2000). Die Scores korrelieren mit der beidäugigen Sehschärfe (17). Er ist ein psychodiagnostischer Fragebogen, welcher die Kriterien für Objektivität und Reliabilität erfüllt (22, 23) und ist derzeit das meistbenutzte (29% aller ophthalmologischen Studien, in denen Lebensqualität erhoben wurde (16)) und am besten validierte psychometrische Instrument zur Begutachtung der visusbezogenen Lebensqualität (24).

Operationalisierung: Der NEI VFQ-25 wurde in der jeweiligen Landessprache bereitgestellt und zum Zeitpunkt der Screeningvisite (Visite 1 oder Visite 2), sowie in Woche 12, 24 und 52, jeweils vor Beginn der Visitenabläufe in einem ruhigen Raum durch zertifiziertes Personal vorgelegt. Patienten, die den Fragebogen aufgrund stark reduzierter Sehfähigkeit nicht lesen konnten, wurden von einer Begleitperson (Angehöriger/gesetzlicher Vertreter) oder dem Studienpersonal (verblindete *Study Nurse*/Prüfarzt) beim Ausfüllen des Fragebogens unterstützt.

Der NEI VFQ-25 besteht aus einem Set von 25 Einzelfragen (Items). Jeweils ein bis vier Items bilden eine der 12 Subskalen. Die Bearbeitungsdauer betrug etwa 10 Minuten. Die Ergebnisse wurden als Gesamtscore sowie separat in den Subskalen für Aktivitäten in der Nähe (Fragen 5-7), in der Ferne (Fragen 8, 9, und 14) und zur Visusabhängigkeit ausgewertet, da diese besonders relevant für die Beurteilung des Visus sind.

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 (25).

Eine Kopie des Fragebogens NEI VFQ-25 befindet sich im Appendix des Studienprotokolls (26). (Weitere Einzelheiten sind im Studienhandbuch abgelegt, das sich im TMF befindet).

Endpunkt: Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert

Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergibt sich unmittelbar aus Kapitel 5 § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA (15). Der EQ-5D wurde von der EuroQol-Gruppe validiert und wird als international standardisiertes, krankheitsübergreifendes Indexinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien verwendet (27). Der EQ-5D deckt fünf relevante Themenkomplexe (Beweglichkeit, Selbstständigkeit, 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 (28).

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 Fragebogen aufgrund von Einschränkungen in der Sehfähigkeit nicht lesen konnten, wurden von einem Familienmitglied, einem gesetzlichen Vertreter, von der *Study Nurse* oder dem Prüfarzt beim Ausfüllen des Fragebogens unterstützt. Der Fragebogen wurde im Rahmen der Studie VIBRANT zum Zeitpunkt der Screeningvisite (Visite 1 oder Visite 2) und anschließend in Woche 12, 24 und 52 ausgefüllt.

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 Studienauge (Okulare SUE)
- Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare SUE)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten)
- Okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (Okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten)
- Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß der *Anti-Platelet Trialists' Collaboration* (APTC; APTC-Ereignisse)

Diese Endpunkte werden für die Darstellung des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Aflibercept 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 von UE ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten: § 2 Abs. 3 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (2). Diese Aussage deckt sich mit dem Methodenpapier des IQWiG, dass die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (3).

Operationalisierung: Ein UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische 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. abnormaler 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.

Dagegen sind bei „UE“ insgesamt alle unerwünschten Ereignisse nach Studienabschluss erfasst, sowohl solche vor der ersten Applikation des Medikaments als 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* (PT) innerhalb der jeweiligen System-Organklasse (SOC, engl. *System Organ Class*) kodiert.

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 UE, 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 (2). 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 aufgetretenes okulares UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis am Auge oder dessen Funktion betreffend, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter 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 UE, 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 (2).

Operationalisierung: Ein unter der Behandlung aufgetretenes 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 von 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 (2). So ist insbesondere bei SUE (Definition „schwerwiegend“ entsprechend § 4 Abs. 13 des Arzneimittelgesetzes (AMG) (29) unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen. Dies deckt sich auch mit den Aussagen im Methodenpapier des IQWiG, das die Nebenwirkung und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (3).

Operationalisierung: Ein unter der Behandlung aufgetretenes SUE wurde definiert als jegliches, unabhängig von der Dosis der Behandlungsmodalität, aufgetretene unerwünschte lebensbedrohliche, tödliche Ereignis, das zu einer stationären Krankenhausbehandlung oder einer persistierenden Behinderung/Handlungsunfähigkeit führt.

Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung befindet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.6.

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

Die Verträglichkeit im Sinne schwerwiegender okularer UE, 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 (2). Ferner ist insbesondere bei SUE (Definition „schwerwiegend“ entsprechend § 4 Abs. 13 AMG (29) sowie insbesondere auch bei UE, die das behandelte Organ bzw. das Auge und dessen Funktion betreffen, unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

Operationalisierung: Ein okulares SUE im Studienauge wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis 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 nicht-okularer SUE, 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 (2). Ferner ist insbesondere bei SUE (Definition „schwerwiegend“ entsprechend § 4 Abs. 13 AMG (29) unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

Operationalisierung: Ein unter der Behandlung aufgetretenes nicht-okulares SUE 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: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten)

Die Verträglichkeit im Sinne von UE, die unter der Behandlung auftreten und zum Abbruch der Studienmedikation 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 (2). Diese Aussage deckt sich mit dem Methodenpapier des IQWiG, das die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (3).

Operationalisierung: Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden definiert als jegliche unerwünschte medizinische Ereignisse, die sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation ereigneten und zum Abbruch der Behandlung führten. Diese

Ereignisse mussten nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.

Endpunkt: Okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (Okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten)

Die Verträglichkeit im Sinne von okularen UE, die unter der Behandlung auftreten und zum Abbruch der Studienmedikation 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 (2). Diese Aussage deckt sich mit dem Methodenpapier des IQWiG, das die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (3).

Operationalisierung: Unter der Behandlung aufgetretene okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden definiert als jegliche unerwünschte medizinische Ereignisse, die sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation ereigneten und zum Abbruch der Behandlung führten. Diese Ereignisse mussten nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.

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

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 (2).

Operationalisierung: Alle potentiellen arteriellen thromboembolischen Ereignisse (ATE), die gemäß der definierten APTC-Kriterien (30) erhoben worden waren, wurden durch ein verblindetes Adjudizierungscommittee vor Entblindung der Daten bewertet. Gemäß APTC-Kriterien war ein ATE definiert als ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt, ein nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall, ein nicht-tödlicher hämorrhagischer Schlaganfall oder als Tod vaskulärer oder unbekannter Ursache. Die Entscheidung zur Bewertung der UE waren zuvor in der Charta des Adjudizierungscommittees seitens der unterzeichnenden Mitglieder festgelegt worden.

Im vorliegenden Nutzendossier werden die Analysen der Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen auf Basis der finalen Datenbank inklusive der Daten zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Start der Therapie dargestellt. Abweichungen zum CSR sind dadurch begründet, dass im CSR eine Zwischenanalyse auf Basis der Datenbank zum 24-Wochenzeitpunkt erfolgte. Nachfolgende Datenkorrekturen wurden hierbei im CSR nicht berücksichtigt. In der Analyse der Daten für das Nutzendossier wurde hingegen die finale Datenbank zum Zeitpunkt des 52-Wochen Zeitpunkts verwendet, da unter anderem auch die UE zum 52-Wochen Zeitpunkt berichtet werden.

Nicht berücksichtigte Endpunkte

Für die nachfolgend aufgeführten Endpunkte zeigte sich, dass diese sich nicht für die Beurteilung eines positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils für die Betroffenen eignen, da sie aufgrund ihrer Eigenschaft als Surrogate die Sehschärfe nicht direkt abbilden bzw. über eine unzureichende Patientenrelevanz verfügen:

- Veränderung der zentralen Retinadicke (CRT, engl. *Central Retinal Thickness*) gegenüber dem Ausgangswert, gemessen mittels optischer Kohärenztomographie (OCT, engl. *Optical Coherence Tomography*)
- Anteil an Patienten mit einer Abnahme der retinalen Ischämie bis Woche 24 bzw. 52, beurteilt anhand des Rückgangs des nicht durchbluteten Netzhautgebietes in der Fluoreszenzangiographie (FA)
- Retinaler Flüssigkeitsstatus in Woche 24 bzw. 52, gemessen mittels optischer Kohärenztomographie (OCT)
- Zeit bis zur ersten Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben der BCVA bis einschließlich Woche 24 bzw. 52
- Zeit bis zur ersten bestätigten Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben der BCVA bis Woche 24 bzw. 52

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz

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

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG, Version 4.1 wird eine Meta-Analyse verstanden als „eine statistische Zusammenfassung von Ergebnissen mehrerer Studien im Rahmen einer systematischen Übersicht“ (3).

Da die Literaturrecherchen nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept zur Behandlung eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV nur eine Studie (Aflibercept Zulassungsstudie VIBRANT) ergab, erfolgte demnach keine Durchführung einer Meta-Analyse.

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.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Mit Hilfe von Sensitivitätsanalysen kann das mögliche Ausmaß der Verzerrung eingeschätzt werden. Die Sensitivitätsanalysen wurden für die Wirksamkeitsparameter der VIBRANT-Studie anhand des *Full Analysis Set* (FAS) vorgenommen.

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse aus den Hauptanalysen wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um dem Einfluss fehlender Daten aufgrund von Studienabbruchern Rechnung zu tragen (31):

- **Analyse der beobachteten Fälle** (OC, engl. *Observed Cases*): Lediglich beobachtete und nicht zensierte Werte wurden für diese Analyse verwendet.
- **Multiple Imputationsanalyse**: Die primäre Wirksamkeitsvariable wurde zudem mit dem Verfahren der multiplen Imputation analysiert. Die multiple Imputationsmethode umfasste drei Schritte:
 1. Imputation – Bei diesem Schritt wurden fehlende BCVA-Messwerte mittels eines multiplen Imputationsverfahrens basierend auf den OC-Daten, d. h. den beobachteten BCVA-Messwerten ohne Imputation, vervollständigt. Zunächst wurden fehlende Werte mit Hilfe des *Markov-Ketten-Monte-Carlo*-Verfahrens imputiert, um ein monotonies Muster fehlender Werte zu erhalten, wobei die Anzahl an Imputationen =100 war. Nachfolgend wurden fehlende Werte mit Hilfe eines Regressionsmodells imputiert; hier war die Anzahl an Imputationen =1.
 2. Analyse – Die Respondervariable, der Gewinn von ≥ 15 Buchstaben in Woche 24 gegenüber Studienbeginn, wurde anhand des vollständigen BCVA-Datensets ermittelt. Der Anteil Responder wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test, stratifiziert nach Region und BCVA zu Studienbeginn, analysiert.
 3. Zusammenführung der Ergebnisse – Die *Cochran-Mantel-Haenszel*-Statistik aus Schritt 2 weist unter der Nullhypothese eine asymptotische Chi^2 -Verteilung auf. Mittels der *Wilson-Hilferty*-Transformation wurde diese Verteilung in eine Standardnormalverteilung umgewandelt. Im Anschluss an die Normalisierung wurden die Analyseergebnisse des multiplen Imputations-Datensets auf Basis von Rubin's Regeln mittels des MIANALYZE-Verfahrens der Analysesoftware (SAS, Version 9.2) zu einem Gesamtergebnis zusammengeführt.

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.

A priori definierte Subgruppen für mindestens einen Endpunkt der VIBRANT-Studie

Im Rahmen der VIBRANT-Studie wurden *a priori* definierte Subgruppenanalysen durchgeführt, um den möglichen Einfluss von Patientencharakteristika auf die Behandlung untersuchen zu können. Die Gesamtpopulation wurde dabei in folgende Subgruppen stratifiziert:

Subgruppen, die sowohl für die Wirksamkeits- als auch die Sicherheitsanalyse herangezogen wurden

- Geschlecht
- Alter (<40 Jahre, ≥40 bis <65 Jahre, ≥65 bis <75 Jahre, ≥75 Jahre)
- Abstammung: asiatisch oder nicht asiatisch (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas, hawaiianische Ureinwohner oder anderer Pazifikinseln, andere)
- Ethnizität: Hispanisch oder Latino (Nein/Ja)
- Rauchverhalten (nie/früher/derzeit)
- *Anti-drug Antibody* (ADA)-Ansprechen (positiv/negativ)

Subgruppen, die lediglich für die Wirksamkeitsanalyse herangezogen wurden

- Geografische Region: Japan oder Nordamerika

- Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn: >20/200 (35 bis 73 Buchstaben) oder ≤20/200 (24 bis 34 Buchstaben)
- Retinaler Perfusionsstatus zu Studienbeginn

Subgruppen, die lediglich für die Sicherheitsanalyse herangezogen wurden

- Bluthochdruck in der Anamnese
- Zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese
- Ischämische Herzkrankheit in der Anamnese
- Einschränkung der Nierenfunktion (normal: Kreatinin-Clearance [KrCl] >80ml/min; leicht: KrCl >50 bis 80ml/min; mittel: KrCl >30 bis 50ml/min, schwer/dialysepflichtig: KrCl ≤30ml/min)
- Einschränkung der Leberfunktion

Größtenteils waren die Anteile an Patienten der verschiedenen Subgruppen gleichmäßig auf die Behandlungsgruppen verteilt. Jedoch ist festzustellen, dass einige Subgruppen nur eine geringe Patientenzahl aufwiesen. Die Analyse und Interpretation von Subgruppen, die weniger als 20% der Patienten aufweisen ist mit Vorsicht zu betrachten, da die Aussagekraft solcher Analysen sehr eingeschränkt ist. Aus diesem Grund beschränkt sich die Darstellung von Subgruppenanalysen in dem vorliegenden Dossier auf vom G-BA vorgegebene Effektmodifikatoren:

***A priori* definierte Subgruppen, die für die im vorliegenden Dossier zur Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen wurden**

- Geschlecht
- Alter (<40 Jahre, ≥40 bis <65 Jahre, ≥65 bis <75 Jahre, ≥75 Jahre)
- Für die Darstellung der Krankheitsschwere bzw. -stadium
 - Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn: >20/200 (35 bis 73 Buchstaben) oder ≤20/200 (24 bis 34 Buchstaben)
- Anstelle der Zentrums- und Ländereffekte wurde die Abstammung als weitere Subgruppe herangezogen, da die 183 Patienten auf mehr als 60 Zentren aufgeteilt wurden und 85,2% der Patienten aus den USA stammten:
 - Abstammung: asiatisch oder nicht asiatisch (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas, hawaiianische Ureinwohner oder anderer Pazifikinseln, andere)

***Post hoc* definierte Subgruppe für mindestens einen Endpunkt der VIBRANT-Studie**

Da aktuelle Studienergebnisse darauf hinweisen, dass das Alter des Venenastverschlusses einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Anti-VAV-Therapien ausüben könnte (32), wurde zusätzlich zur Analyse der zuvor definierten Subgruppen eine *Post-hoc*-Subgruppenanalyse durchgeführt. Die Gesamtpopulation wurde dabei in die folgende Subgruppe stratifiziert:

- Alter des retinalen VAV: <3 Monate, ≥3 Monate

Die Analyse der Subgruppen erfolgte pro Endpunkt analog der Analyse der Gesamtpopulation des jeweiligen Endpunktes. Zusätzlich wurden Tests auf Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe auf Basis des jeweils unterliegenden statistischen Modells durch Hinzunahme des Interaktionsterms berechnet. Die Berechnung für das OR basierte dabei auf einem logistischen Modell, die Berechnung das RR auf einem logarithmischen Modell und die Berechnung für die ARR auf einem linearen Modell.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

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

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

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

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

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

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

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

Im vorliegenden Dossier wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da in den Literaturrecherchen keine entsprechenden Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleichs zwischen Aflibercept und der ZVT Ranibizumab identifiziert werden konnten (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3).

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 4-5 sind alle RCT (Zulassungsstudien) des zu bewertenden Arzneimittels Eylea® in der Indikation Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) aufgeführt, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VGFTe-RVO-1027 (VIBRANT)	ja	nein	abgeschlossen	52 Wochen (primärer Endpunkt nach 24 Wochen)	1. Arm 2,0mg Aflibercept 2Q4 bis Woche 24, dann 2Q8 bis Woche 48. IVT-Scheininjektionen 2Q8 ab Woche 28 bis Woche 44 im Wechsel mit 2,0mg Aflibercept 2Q8. Patienten in dieser Behandlungsgruppe erhielten an Tag 1 eine Schein-Laserbehandlung. 2. Arm Laserkoagulation an Tag 1 und IVT-Scheininjektionen 2Q4 ab Tag 1 bis Woche 48.

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-5 hinsichtlich der an die Zulassungsbehörde übermittelten Studien in der Indikation retinaler VAV beruht auf den Angaben zum Studienstatus vom 24.02.2015.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Nicht relevant.

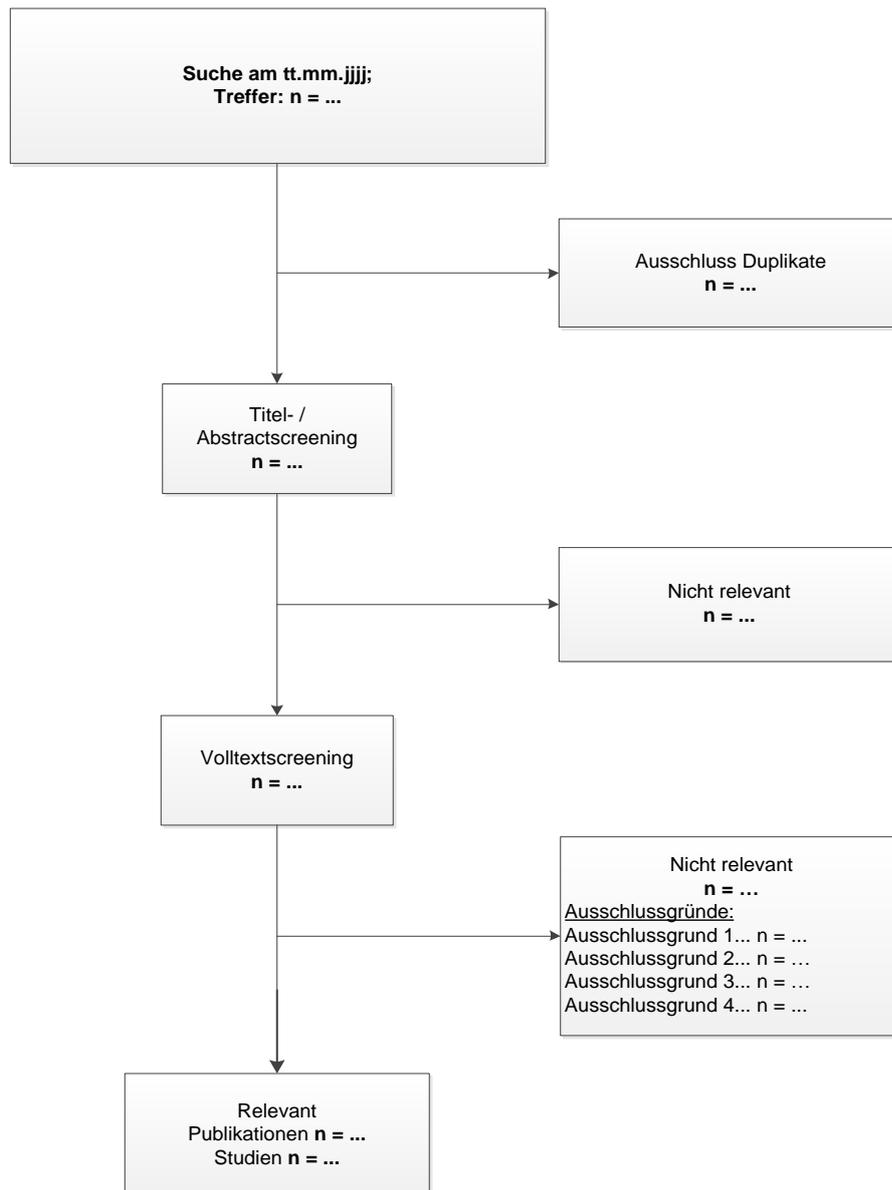
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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 **Eylea**[®] dargestellt.

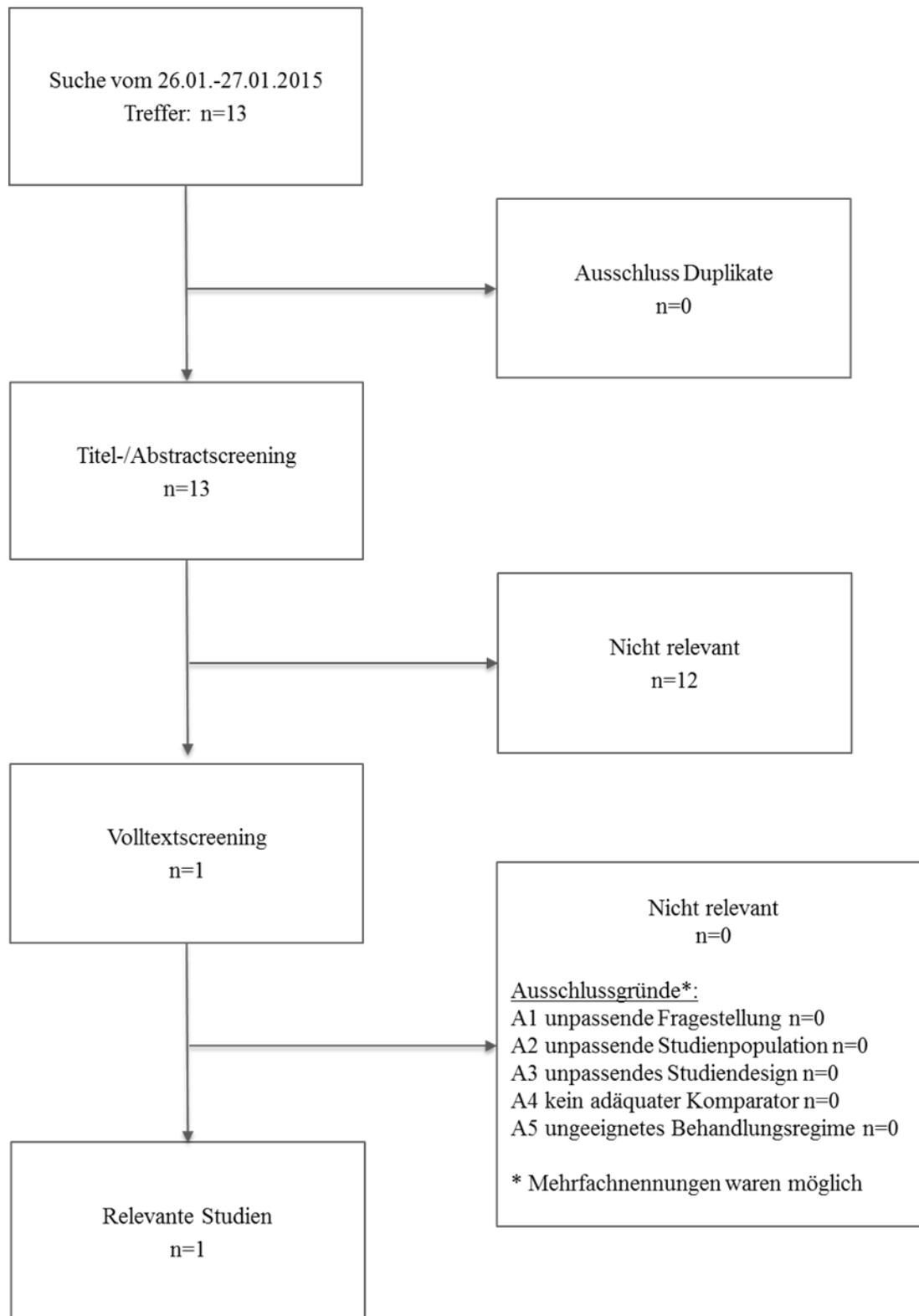


Abbildung 1: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (26.01.-27.01.2015) – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff Afibercept

In der bibliografischen Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden insgesamt 13 Studien identifiziert (MEDLINE: 2, EMBASE: 11 und Cochrane Library: 0; siehe Screenshots (33-35)). Die Recherche ergab keine Duplikate, so dass alle 13 Literaturstellen in die weitere Betrachtung einbezogen wurden.

Nach dem Titel-/Abstractscreening wurde lediglich eine der identifizierten Publikationen als relevant eingestuft und entsprechend nachfolgend im Volltext gesichtet. Diese erfüllte die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien und wurde somit in die weitere Auswertung eingeschlossen (siehe Abbildung 1).

Bibliografische Recherche zur Suche nach RCT mit Ranibizumab

In der nachfolgenden Abbildung 2 ist das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zur Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie **Ranibizumab** dargestellt.

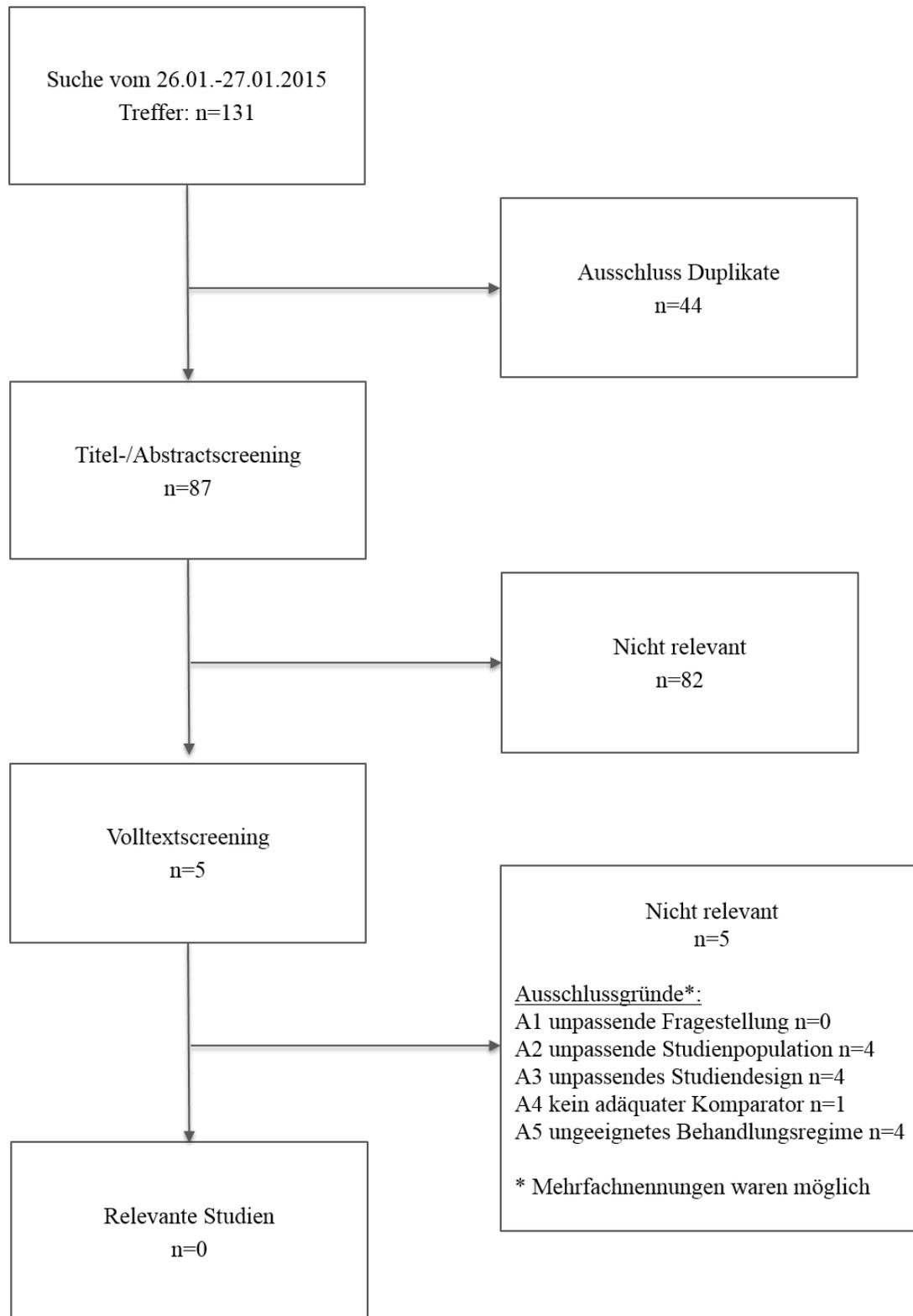


Abbildung 2: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (26.01.-27.01.2015) – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab

In der bibliografischen Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Ranibizumab wurden insgesamt 131 Studien identifiziert (MEDLINE: 46, EMBASE: 61 und Cochrane Library: 24; siehe Screenshots (36-38). Nach Durchsicht auf doppelt vorliegende Treffer (Duplikate; n=44) verblieben 87 Literaturstellen, von denen 82 als nicht relevant eingestuft wurden. Von den 5 verbliebenen und im Volltext bewerteten Publikationen konnte entsprechend der definierten Ein- und Ausschlusskriterien keine Studie für die Bewertung eines Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der ZVT Ranibizumab identifiziert werden.

Bei zwei der in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen handelt es sich um RCT zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit bzw. zur Beurteilung der anatomischen und funktionellen Wirksamkeit von intravitreal verabreichtem Ranibizumab bzw. Bevacizumab zur Behandlung eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) in Kombination mit Standard-Lasertherapie (39, 40). Da in beiden Studien die Verabreichung von Ranibizumab ausschließlich in Kombination mit einer Standard-Lasertherapie erfolgte, wurden diese Studien in Ermangelung eines einheitlichen Brückenkomparators für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ausgeschlossen.

In einem weiteren Fall der in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen handelt es sich ebenfalls um eine RCT zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von intravitreal verabreichtem Ranibizumab zur Behandlung eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV (41). Da in dieser Studie jedoch Scheininjektionen als Komparator eingesetzt wurden, wurde die Studie für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ausgeschlossen.

Im Fall der verbliebenen zwei identifizierten Publikationen handelt es sich wiederum um RCT zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von intravitreal verabreichtem Ranibizumab zur Behandlung eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV) im Vergleich zur Standard-Lasertherapie (42, 43). Die zwei Studien Pielen et al. 2014 und Tan et al. 2014 verfügen über einen einheitlichen Brückenkomparator mit der VIBRANT-Studie. Die Wirksamkeitsnachweise für Aflibercept und Ranibizumab können dadurch gegen grundsätzlich eine gemeinsame Vergleichsgruppe adjustiert werden, wodurch die Fehlerwahrscheinlichkeit gegenüber naiven, unadjustierten Vergleichen stark reduziert wird.

Zwar waren die Fragestellungen zwischen den Studien annähernd identisch und die Ergebnisse für die betrachteten Endpunkte gleichgerichtet, dennoch traten einige Ungleichheiten im Studiendesign und der betrachteten Patientenpopulation zutage, welche die Ergebnisse im Rahmen eines indirekten Vergleichs beeinflussen würden. Diese Heterogenität reduziert die Durchführbarkeit und qualitative Ergebnissicherheit eines indirekten Vergleichs und erhöht das Verzerrungspotenzial zwischen den Studien.

Hinsichtlich der Gleichartigkeit sind unter klinischen Gesichtspunkten bedeutende Unterschiede zwischen den Studien erkennbar. Während in der VIBRANT-Studie Patienten des Kontrollarms an Tag 1 der Studie eine Laserbehandlung bekamen, wurde bei Tan et al. eine Laserbehandlung erst in Woche 13 und nur bei Erfüllung bestimmter Kriterien durchgeführt (nur 13 Patienten erhielten in Woche 13 eine Laserbehandlung; (43). Bei Pielen et al. 2014 konnten Patienten eine Lasertherapie an Tag 1 und bei Bedarf nach weiteren

8 Wochen erhalten (42). Zudem unterschied sich der durchschnittliche Ausgangsvisus der Patientenpopulation wesentlich zwischen den Studien: bei Tan et al. 2014 Laserarm: 46,2 Buchstaben; Ranibizumabarm: 39,5 Buchstaben; bei VIBRANT Laserarm: 57,7 Buchstaben; Ranibizumabarm: 58,6 Buchstaben; bei Pielen et al. 2014 Laserarm: 57,7 $20/63 = 75$ Buchstaben; Ranibizumabarm: $20/63$ Snellen = 75 Buchstaben. Tan et al. 2014 selber weisen in ihrer Studie darauf hin, dass der Ausgangsvisus einen Einfluss auf die maximal zu erreichende Visusverbesserung hat und das Ausmaß der Effekte demnach beeinflusst werden könnte. Zusätzlich liegen in beiden Studien mit $n=30$ (Pielen et al. 20124 und $n=36$ (Tan et al. 2014) nur sehr geringe Patientenzahlen vor, sodass nach Randomisierung der Studienteilnehmer in die einzelnen Studienarme (3 bzw. 2) eine nur unzureichende Patientenanzahl für die statistische Analyse der relevanten Endpunkte vorliegt und so keine validen Aussagen zulassen.

Die qualitative Ergebnissicherheit dieses indirekten Vergleiches wäre somit zusammenfassend als sehr niedrig einzustufen und daher nicht geeignet, um damit im Rahmen der frühen Nutzenbewertung einen Zusatznutzen nachzuweisen.

Aus diesem Grund wurden beide Publikationen aus der Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der ZVT Ranibizumab ausgeschlossen.

Die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund aus der bibliographischen Literaturrecherche zu Ranibizumab findet sich im Anhang 4-C in Tabelle 4-93.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Injection (IAI;EYLEA [®] ;BAY8 6-5321) in Patients With Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO) (VIBRANT)*	clinicaltrials.gov: NCT01521559 (44)	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>* Offizieller Titel: A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection [IAI]) in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion</p>				

Die Ergebnisse aus den Recherchen nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept in den jeweiligen Studienregistern sind mittels Screenshots dokumentiert (45, 46).

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-7 zu den relevanten Studien aus der Suche in Studienregistern in der Indikation retinaler VAV beruht auf dem Stand der Informationen zum Studienstatus vom 28.-29.01.2015.

Die Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund aus der Suche in Studienregistern zu Aflibercept findet sich in Anhang 4-D in Tabelle 4-94.

Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der ZVT Ranibizumab

Die Ergebnisse aus den Recherchen nach RCT zur ZVT Ranibizumab in den jeweiligen Studienregistern für indirekte Vergleiche sind mittels Screenshots dokumentiert (47-51).

Die Listen der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund aus der Suche in Studienregistern zur ZVT Ranibizumab für indirekte Vergleiche finden sich in Anhang 4-D in Tabelle 4-95.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
aktivkontrolliert						
VIBRANT	ja	nein	ja	ja (52)	ja (44)	ja (53)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen.

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

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

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

Tabelle 4-9: 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
VIBRANT	RCT, randomisiert, aktivkontrolliert, doppelblind, multizentrisch, klinische Phase III	Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit zentral fovealem Makulaödem aufgrund eines Venenastverschlusses	1. Arm (n=91) 2,0mg Aflibercept IVT alle 4 Wochen [2Q4] bis Woche 24, dann alle 8 Wochen [2Q8] bis Woche 48; Schein- Laserbehandlung an Tag 1; Scheininjektionen IVT [2Q8] ab Woche 28, abwechselnd mit 2,0mg Aflibercept IVT bis Woche 44 2. Arm (n=92) Laserkoagulation nach CBVOS- Protokoll an Tag 1. Scheininjektion an Tag 1, gefolgt von monatlichen Scheininjektionen bis Woche 48	<u>Screeningphase:</u> Tag -21 bis Tag -1 <u>Behandlungsphase:</u> Tag 1 bis Woche 48/Visite 15 <u>Abschlussunter- suchung:</u> Woche 52/Visite 16 <u>Studienende voraussichtlich:</u> 2014	<u>Zeitraum der Durchführung (52 Wochen):</u> April 2012 - März 2014 <u>Ort der Durchführung:</u> 63 Studienzentren in Nordamerika und Japan	<u>Primärer Endpunkt:</u> ▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS- Buchstaben nach 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert <u>Sekundäre Endpunkte:</u> ▪ Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert ▪ Veränderung der CRT gemessen mittels OCT gegenüber dem Ausgangswert (nicht patientenrelevant) ▪ Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 gegenüber dem Ausgangswert <u>Sicherheitsendpunkte:</u> ▪ Unerwünschte

	<p>Ereignisse / Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Gesamtmortalität <p><u>Sonstige Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ Anteil an Patienten mit einer Abnahme der retinalen Ischämie, beurteilt anhand des Rückgangs des nicht durchbluteten Netzhautgebietes in der FA (nicht patientenrelevant)▪ Retinaler Flüssigkeitsstatus in Woche 24 bzw. 52, gemessen mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) (nicht patientenrelevant)▪ Zeit bis zur ersten Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben der BCVA bis einschließlich Woche 24 bzw. 52 (nicht patientenrelevant)▪ Zeit bis zur ersten bestätigten Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben der BCVA bis Woche 24
--	--

	<p>bzw. 52 (nicht patientenrelevant)</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Mittlere Veränderung der Scores auf den NEI VFQ-25 Subskalen für Aktivitäten in der Ferne, Aktivitäten in der Nähe und Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert <p>Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert</p> <p><u>Post hoc:</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert▪ Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert
--	---

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
VIBRANT	2,0mg Aflibercept IVT 2Q4 bis Woche 24, dann 2Q8 bis Woche 48 + Schein- Laserbehandlung an Tag 1 + Scheininjektionen IVT [2Q8] ab Woche 28, abwechselnd mit 2,0mg Aflibercept IVT bis Woche 44	Laserkoagulation nach CBVOS- Protokoll an Tag 1 + Scheininjektion an Tag 1, gefolgt von monatlichen Scheininjektionen bis Woche 48	Ab Woche 12 Untersuchung der Patienten aller Behandlungsarme auf Kriterien für eine zusätzliche Therapie. Bei Erfüllen dieser Kriterien erfolgt Behandlung mit aktivem Laser (max. alle 12 Wochen) in den Aflibercept- Behandlungsarmen und mit Aflibercept im Laserbehandlungsarm.

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

Auswertungspopulation VIBRANT	Aflibercept N (%)	Laser N (%)	Gesamt N (%)
Randomisiert (ITT-Population)	91 (100%)	92 (100%)	183 (100%)
Full Analysis Set (FAS)	91 (100%)	90 (97,8%)	181 (98,9%)
Safety Analysis Set (SAF)	91 (100%)	92 (100%)	183 (100%)

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und Baseline-Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

	VIBRANT		
	Aflibercept N=91	Laser N=90	Gesamt N=181
	N (%)	N (%)	N (%)
Geschlecht			
Männlich	44 (48,4)	54 (60,0)	98 (54,1)
Weiblich	47 (51,6)	36 (40,0)	83 (45,9)
Ethnizität			
Nicht hispanisch oder Latino	84 (92,3)	78 (86,7)	162 (89,5)
Hispanisch oder Latino	7 (7,7)	11 (12,2)	18 (9,9)
Keine Angaben	0	1 (1,1)	1 (0,6)

	VIBRANT		
	Aflibercept N=91	Laser N=90	Gesamt N=181
	N (%)	N (%)	N (%)
Abstammung			
Weißer	70 (76,9)	62 (68,9)	132 (72,9)
Schwarze oder amerikanische Afrikaner	8 (8,8)	11 (12,2)	19 (10,5)
Asiaten	12 (13,2)	11 (12,2)	23 (12,7)
Amerikanische Ureinwohner	0	0	0
Hawaiianische Ureinwohner oder Pazifikinsulaner	1 (1,1)	0	1 (0,6)
Keine Angaben	0	6 (6,7)	6 (3,3)
Alter (Jahre)			
n	91	90	181
Mittelwert (SD)	67,0 (10,41)	63,9 (11,37)	65,5 (10,98)
Median	67,0	64,0	66,0
Min - Max	42 – 90	42 – 94	42 - 94
Alter nach Kategorie (Jahre)			
≥40-<65	38 (41,8)	47 (52,2)	85 (47,0)
≥65 bis <75	32 (35,2)	27 (30,0)	59 (32,6)
≥75	21 (23,1)	16 (17,8)	37 (20,4)
Gewicht (kg)			
n	91	90	181
Mittelwert (SD)	83,9 (26,40)	86,5 (21,00)	85,2 (23,84)
Median	77,1	82,4	81,6
Min - Max	38 – 205	48 – 163	38 - 205
Körpergröße (cm)			
n	91	90	181
Mittelwert (SD)	165,8 (10,73)	167,5 (8,92)	166,7 (9,88)
Median	165,1	167,3	165,1
Min - Max	140 – 187	147 – 187	140 - 187
Body Mass Index (BMI, kg/m²)			
n	91	90	181
Mittelwert (SD)	30,2 (8,04)	30,8 (6,94)	30,5 (7,50)
Median	29,6	28,7	29,4
Min - Max	17 – 66	18 – 55	17 - 66
Geografische Region			

	VIBRANT		
	Aflibercept N=91	Laser N=90	Gesamt N=181
	N (%)	N (%)	N (%)
Japan	11 (12,1)	9 (10,0)	20 (11,0)
Nordamerika	80 (87,9)	81 (90,0)	161 (89,0)
Rauchverhalten			
Nie	42 (46,2)	49 (54,4)	91 (50,3)
Früher	37 (40,7)	31 (34,4)	68 (37,6)
Derzeit	12 (13,2)	10 (11,1)	22 (12,2)
Krankengeschichte/Anamnese			
Bluthochdruck	66 (72,5)	74 (82,2)	140 (77,3)
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	8 (8,8)	5 (5,6)	13 (7,2)
Ischämische Herzkrankheiten	7 (7,7)	13 (14,4)	20 (11,0)
Lebererkrankungen	2 (2,2)	4 (4,4)	6 (3,3)
Nierenerkrankungen			
Normal (KrCl >80ml/min)	50 (54,9)	61 (67,8)	111 (61,3)
Mild (KrCl >50 - 80ml/min)	26 (28,6)	22 (24,4)	48 (26,5)
Moderat (KrCl >30 bis 50ml/min)	8 (8,8)	3 (3,3)	11 (6,1)
Schwer (KrCl ≤30 ml/min oder dialysepflichtig)	1 (1,1)	2 (2,2)	3 (1,7)
Keine Angaben	6	2	8

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

	VIBRANT		
	Aflibercept N=91	Laser N=90	Gesamt N=181
BCVA im Studienauge (Buchstaben, n [%])			
n	91	90	181
Mittelwert (SD)	58,6 (11,36)	57,7 (11,27)	58,2 (11,29)
Median	59,0	59,0	59,0
Min – Max	27 - 73	25 - 73	25 - 73
Verteilung (n [%])			
>20/200 (35-73)	85 (93,4)	83 (92,2)	168 (92,8)
≤20/200 (24-34)	6 (6,6)	7 (7,8)	13 (7,2)
BCVA im nicht behandelten Auge (Buchstaben, n [%])			

	VIBRANT		
	Aflibercept N=91	Laser N=90	Gesamt N=181
n	91	90	181
Mittelwert (SD)	81,5 (10,81)	84,0 (8,09)	82,8 (9,61)
Median	84,0	85,0	84,0
Min – Max	19:95	48:98	19:98
Baseline BCVA			
Nicht behandeltes Auge ≤ Studienauge	2 (2,2)	2 (2,2)	4 (2,2)
Nicht behandeltes Auge > Studienauge	89 (97,8)	88 (97,8)	177 (97,8)
Baseline Status retinaler Durchblutung			
Nicht durchblutet	20 (22,0)	16 (17,8)	36 (19,9)
Durchblutet	55 (60,4)	62 (68,9)	117 (64,6)
Nicht messbar	16 (17,6)	10 (11,1)	26 (14,4)
Keine Angaben	0	2	2
Zentrale Netzhautdicke in der OCT (µm)			
n	91	90	181
Mittelwert (SD)	558,9 (185,91)	553,5 (188,14)	556,2 (186,52)
Median	528,0	525,0	528,0
Min – Max	227 - 1273	247 - 1114	227 - 1273
Intraokularer Druck (mmHg)			
n	91	90	181
Mittelwert (SD)	14,6 (3,11)	14,9 (2,96)	14,7 (3,03)
Median	14,0	15,0	15,0
Min - Max	8 - 22	8 - 22	8 - 22
NEI VFQ-25 Gesamtscore			
n	91	90	181
Mittelwert (SD)	77,8 (15,40)	75,6 (16,39)	76,7 (15,89)
Median	81,2	77,5	79,7
Min - Max	29 - 98	28 - 98	28 - 98
NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne			
n	91	90	181
Mittelwert (SD)	76,9 (19,80)	76,3 (20,04)	76,6 (19,87)
Median	83,3	83,3	83,3
Min - Max	17 - 100	25 - 100	17 - 100
NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe			
n	91	90	181

	VIBRANT		
	Aflibercept N=91	Laser N=90	Gesamt N=181
Mittelwert (SD)	70,0 (21,40)	69,7 (18,41)	69,8 (19,92)
Median	75,0	66,7	75,0
Min - Max	17 - 100	33 - 100	17 - 100
NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit			
n	91	90	181
Mittelwert (SD)	86,8 (21,55)	81,9 (24,50)	84,3 (23,14)
Median	100	95,8	100,0
Min - Max	17 - 100	8 - 100	8 - 100
Zeit seit VAV-Diagnose (Tage)			
n	83	82	165
Mittelwert (SD)	43,1 (38,81)	42,4 (43,37)	42,8 (41,02)
Median	29,0	31,5	31,0
Min - Max	1:156	2:290	1:290
≥3 Monate	11 (12,2)	7 (7,7)	18 (9,9)
<3 Monate	72 (80,0)	75 (82,4)	147 (81,2)
Keine Angaben	7	9	16

Alle Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Studiengruppen Aflibercept und Laser, wie im nachfolgenden Text beschrieben, vergleichbar.

Die anhand der Patienten des FAS ermittelten demografischen Charakteristika und die Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-12). Das Alter der Gesamtpopulation reichte von 42 bis 94 Jahren und betrug im Mittel 65,5 Jahre. Die meisten Patienten waren weiß (132/181, 72,9%) und nicht hispanisch oder Latinos (162/181, 89,5%). Etwa die Hälfte der Patienten waren weiblich (83/181, 45,9%). Das Gewicht zu Studienbeginn betrug im Mittel 85,2kg, die mittlere Körpergröße betrug 166,7cm bei einem mittleren Gesamt-*Body Mass Index* (BMI) von 30,5kg/m². 77,3% (140/181) der Patienten litten unter Bluthochdruck und 61,3% (111/181) hatten keine messbare Funktionseinschränkung der Niere (bei 8 Patienten gab es hierzu keine Angaben).

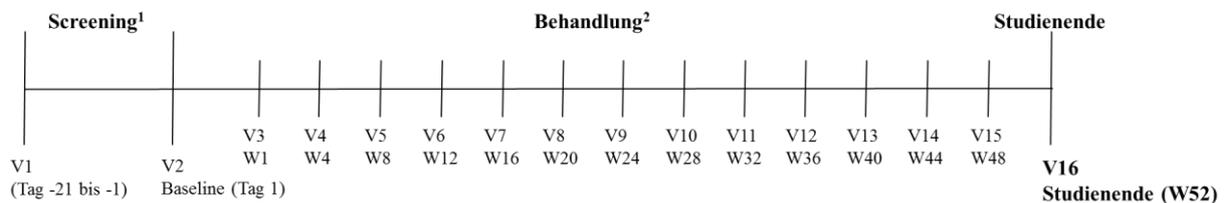
Tabelle 4-13 fasst die Baseline-Charakteristika im Studienauge der Patienten des FAS zusammen. Diese waren zwischen den Behandlungsgruppen zu Studienbeginn vergleichbar. Die BCVA im Studienauge lag zwischen 25 und 73 Buchstaben und betrug im Mittel 58,2. Die mittlere CRT betrug 556,2µm und der mittlere IOD lag bei 14,7mmHg. Der Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 sowie die Scores auf den Subskalen für Aktivitäten in der Ferne, Aktivitäten in der Nähe und für Visusabhängigkeit betrugen 76,7; 76,6; 69,8 und 84,3 Punkte.

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 eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV basiert auf den Daten der Zulassungsstudie VIBRANT (52, 54).

Ziel der Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von intravitreal (IVT) verabreichtem Aflibercept (2,0mg) im Vergleich zu einer Laserbehandlung im Hinblick auf die Verbesserung der BCVA bei Patienten mit Makulaödem infolge eines retinalen VAV zu beurteilen. Da zum Zeitpunkt der Studienplanung und Abstimmung mit den Zulassungsbehörden keine Anti-VEGF-Therapie für diese Indikation zugelassen war, wurden im Kontrollarm Laserbehandlungen als damalige Standardtherapie basierend auf den Empfehlungen der *Branch Vein Occlusion Study* (BVOS) durchgeführt. Die Anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab hat nach ihrer Zulassung im Jahr 2011 aufgrund einer deutlich überlegenen Wirksamkeit die Laserbehandlung in der Indikation VAV größtenteils abgelöst (siehe dazu auch Ausführungen in Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Das Ablaufschema der VIBRANT-Studie ist in Abbildung 3 dargestellt.



V=Visite; W=Woche

Anmerkung: Die Skala ist nicht linear.

1. Das Screening und die Visiten an Tag 1 konnten kombiniert werden (Visite 1 und 2), außer bei Frauen im gebärfähigen Alter.

2. Die Patienten wurden an Tag 1 (Visite 2), in Woche 1 (Visite 3) und Woche 4 (Visite 4) sowie nachfolgend alle 4 Wochen bis zur Visite bei Studienende in die Klinik einbestellt.

Abbildung 3: Übersicht zum Ablaufschema der VIBRANT-Studie

Insgesamt wurden 183 Patienten randomisiert und im Verhältnis 1:1 auf die zwei Studienarme aufgeteilt. Das Erreichen des primären Endpunktes wurde nach 24 Wochen gemessen.

Abläufe und Analysen wurden so gewählt, dass sie eine solide Basis für klinisch relevante Untersuchungen auf Überlegenheit liefern:

- In der Studie wurde die Laserkoagulation als Komparator gewählt.
- In der Studie wurden vergleichbare und klinisch relevante Wirksamkeitsparameter gewählt.

- Die Beurteilung der Wirksamkeit von Aflibercept gegenüber der Laserkoagulation stellt die Hauptanalyse dar. Diese wurde mithilfe von Sensitivitätsanalysen zur Sicherstellung der Robustheit der Ergebnisse untermauert.

Festzuhalten ist, dass das Anwendungsschema von Aflibercept aus der Studie VIBRANT nicht dem von der EMA zugelassenen Anwendungsschema entspricht und von der Dosierungsempfehlung in der Fachinformation abweicht (55).

Dosierung von Aflibercept

Im Studienzeitraum der hier dargestellten Phase III-Studie erhielten die Patienten Aflibercept mit initial 6 Injektionen im monatlichen Abstand [2Q4] (Tag 1, Monat 2-6), gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate [2Q8]. Zu den Visiten, an denen keine aktive Injektion erfolgte, wurden Scheininjektionen verabreicht. Bei einer Scheininjektion wurde mit einer Spritze ohne Nadel und aktive Medikation Druck auf die Oberfläche der Bindehaut ausgeübt. Eine Penetration des Augapfels erfolgte nicht.

Zudem erhielten die Patienten in der Afliberceptgruppe Schein-Laserbehandlungen zum Studienbeginn an Tag 1.

Nach 12 Wochen wurde ferner beurteilt, ob die Kriterien für die Durchführung einer zusätzlichen Therapie erfüllt wurden. Diese lauteten wie folgt:

- Zunahme der zentralen Netzhautdicke (CRT) um $>50\mu\text{m}$ in der optischen Kohärenztomographie (OCT), im Vergleich zum niedrigsten zuvor gemessenen Wert.
- Vorliegen neuer oder persistierender zystischer Veränderungen der Netzhaut oder subretinale Flüssigkeit in der OCT oder persistierendes diffuses Ödem im zentralen Subfeld in der OCT.
- Durch einen retinalen VAV bedingter Verlust von ≥ 5 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur besten vorhergehenden Messung, in Verbindung mit jeglicher Zunahme der CRT im zentralen Subfeld nach OCT.

Patienten des Aflibercept-Behandlungsarms, die mindestens eines der Kriterien für eine zusätzliche Behandlung erfüllten, erhielten eine Behandlung entsprechend den Vorgaben des Studienprotokolls. Die zugeteilte Studienbehandlung wurde fortgesetzt.

Durchführung der Laserkoagulation

Bei den Patienten des Laserarms erfolgte an Tag 1 eine Laserkoagulation der Makula entsprechend dem Protokoll der *Combined Branch Vein Occlusion Study* (CBVOS).

Patienten des Laserarms, die mindestens eines der Kriterien für eine zusätzliche Behandlung erfüllten, erhielten zusätzliche Laserbehandlungen und ab Woche 24, unter Erfüllung der oben

bestimmten Kriterien, eine zusätzliche Therapie mit Aflibercept (initial 3 monatliche Injektionen, gefolgt von einer Injektion alle 2 Monate).

Studienpopulation

Für die Teilnahme an der Studie eigneten sich Männer und Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren mit einem Makulaödem infolge eines retinalen VAV oder hemisphärischen Venenastverschlusses (hVAV) mit Beteiligung des Makulazentrums im Studienaue und daraus resultierender Visusbeeinträchtigung von 73 bis 24 Buchstaben (erhoben mittels ETDRS-Tafeln, Snellen-Äquivalent: 20/40 bis 20/230) im Studienaue. Nur das Studienaue wurde in die Studie mit aufgenommen. Sämtliche Ein- und Ausschlusskriterien wurden festgelegt, um die Studienpopulation auf Patienten zu beschränken, die bezüglich des Krankheitsstadiums repräsentative demografische und Baseline-Charakteristika aufwiesen und deren Prognose eine angemessene Möglichkeit der Verbesserung darstellt.

Geeignete Studienteilnehmer wurden nach geografischer Region (Japan/Nordamerika) und Ausgangs-BCVA stratifiziert und im Verhältnis 1:1 (Aflibercept, Laser) randomisiert.

Analysesets und Gruppendifinition

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Zielpopulation im relevanten Anwendungsgebiet (vgl. Modul 3) vollständig durch die Studienpopulation abgebildet wird und die Ethnizität der Patienten in der vorgelegten Studie 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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der VIBRANT-Studie wurde eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz erzielt, da die Gruppenzuteilung rein zufällig mit Hilfe der zentralen unabhängigen Einheit 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 Region (Japan und Nordamerika) und BCVA Ausgangsscore ($>20/200$ und $\leq 20/200$) stratifiziert. Sowohl die Patienten als auch der Arzt, welcher eingesetzt wurde, um unerwünschte Ereignisse zu bewerten, die verblindete Bewertung der Wirksamkeit zu beaufsichtigen, die Wiederbehandlungskriterien zu bewerten und zusätzliche Behandlungskriterien zu beurteilen, waren über den gesamten Studienverlauf der Behandlung gegenüber verblindet. Die Injektion mit der Studienmedikation bzw. die Scheininjektion sowie die Laserkoagulation wurden von einem unverblindeten Behandler durchgeführt.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als dass der Anteil an Patienten im FAS, d. h. dem in die Analyse eingegangenen Anteil an Patienten der ITT-Population, über 98% betrug (siehe Tabelle 4-11). 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 3 Patienten (3,3%) gering. Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die über eine Ausgangswertenerhebung zu Studienbeginn und mindestens eine Wirksamkeitserhebung nach Studienbeginn verfügten. Fehlende oder zensierte Werte wurden mittels der *Last Observation Carried Forward* (LOCF)-Methode ersetzt.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige endpunktübergreifende Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Die im Studienprotokoll geplanten und vorgestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sind im klinischen Studienbericht (*Clinical Study Report* - CSR) dargestellt. Aufgrund der Tatsache, dass Patienten im Laserkoagulationsarm nach Woche 24 unter gewissen Voraussetzungen eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept

erhalten konnten, und diese Zusatzbehandlung bei 73% der Patienten durchgeführt wurde, werden die Ergebnisse nach 52 Wochen als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Da der primäre Endpunkt der VIBRANT-Studie jedoch nach 24 Wochen lag und somit keine bedeutende Ergebnisverzerrung zu diesem Zeitpunkt vorliegt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach insgesamt 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 4-15: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität: Anteil an Patienten mit einer Verbes- serung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS- Buchstaben gegenüber dem Ausgangs- wert	Morbidität: Anteil an Patienten mit einer Verschlech- terung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS- Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert	Morbidität: Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert	Gesundheits- bezogene Lebensquali- tät (HrQoL) ¹³	Unerwünschte Ereignisse / Verträglich- keit ¹⁴
VIBRANT	ja	ja (post hoc nach 24 Wochen)	ja (post hoc)	ja	ja	ja

Für sämtliche Endpunkte erfolgte, falls erforderlich, die statistische Nachberechnung von Standardfehlern, Standardabweichungen und Effektschätzern der Studienergebnisse für die Wochen 24 und 52, da diese Angaben den CSR nicht zu entnehmen waren (siehe Nachberechnungen in (56-60)).

¹³ Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ setzt sich zusammen aus den Unterkategorien „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 gegenüber dem Ausgangswert“, „Mittlere Veränderung der Scores auf den NEI VFQ-25 Subskalen für Aktivitäten in der Ferne, Aktivitäten in der Nähe und Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert“ und „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“.

¹⁴ 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 Abbruch der Studienmedikation führten“ „Okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ und „Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß der Anti Platelet Trialists‘ Collaboration (APTC)“.

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 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 4-16: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
VIBRANT	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 sowie den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen. Der Behandlungseffekt wurde mittels <i>Mantel-Haenszel-Test</i> getestet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIBRANT 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIBRANT 52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der primäre Endpunkt der VIBRANT-Studie war nach 24 Wochen und zu diesem Zeitpunkt lag keine bedeutende Ergebnisverzerrung vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt mit niedrig bewertet.

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde in der Studie VIBRANT 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 für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ nach 24 Wochen wird daher mit niedrig bewertet. Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 24 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach 52 Wochen jedoch als hoch eingestuft (siehe Tabelle 4-17 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 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Unterschied [95% KI] p-Wert ^b	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
Gesamtmortalität								
VIBRANT 24 Wochen	91	0 (0)	92	1 (1,1)	-1,7 [-23,7; 20,2] 0,3200	0,33 [0,01; 8,29]	0,34 [0,01; 8,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
VIBRANT 52 Wochen	91	0 (0)	92	1 (1,1)	-1,7 [-23,7; 20,2] 0,3200	0,33 [0,01; 8,29]	0,34 [0,01; 8,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der Unterschied (Aflibercept minus Laserkoagulation) und das assoziierte 95% KI wurde mittels <i>Mantel-Haenszel</i> -Gewichtungsschema berechnet.								

Die Anzahl der Todesfälle war in der VIBRANT-Studie sehr gering (siehe Tabelle 4-18). Insgesamt verstarb 1 Patient aus der Lasergruppe an einer Pneumonie.

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wird im CSR der VIBRANT-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalyse unter den unerwünschten Ereignissen geführt. Die Gesamtmortalität wird lediglich aus Gründen der Vollständigkeit dargestellt, spielt jedoch für die Bewertung der Wirksamkeit von Aflibercept keine Rolle, da ein retinaler VAV in der Regel keinen tödlichen Ausgang nimmt.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da in den durchgeführten Literaturrecherchen keine relevanten Studien (siehe Abschnitt 4.2.2 für Einschlusskriterien von Studien) zur Durchführung einer Meta-Analyse von Einzelergebnissen identifiziert werden konnten (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3), war an dieser Stelle keine Meta-Analyse von Studien für das hier zu bewertende Arzneimittel Aflibercept zur Behandlung eines Makulaödems infolge eines VAV durchführbar.

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.

4.3.1.3.1.2 Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben 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 4-19: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“

Studie	Operationalisierung
VIBRANT	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 <i>Chochran-Mantel-Haenszel-Test</i> getestet.

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ in der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIBRANT 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIBRANT 52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der primäre Endpunkt der VIBRANT-Studie war nach 24 Wochen und zu diesem Zeitpunkt lag keine bedeutende Ergebnisverzerrung vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt mit niedrig bewertet.

Der Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ wurde in der Studie VIBRANT 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) weisen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen daher mit niedrig bewertet. Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 24 73% der Patienten im Laserarm eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach 52 Wochen jedoch als hoch eingestuft (siehe Tabelle 4-20 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben 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 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Unterschied [95% KI] p-Wert ^b	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert								
VIBRANT 24 Wochen	91	48 (52,8)	90	24 (26,7)	26,6 [13,0; 40,1] 0,0003	3,07 [1,65; 5,72]	1,98 [1,33; 2,93]	-0,26 [-0,40; -0,12]
VIBRANT 52 Wochen	91	52 (57,1)	90	37 (41,1)	16,2 [2,0; 30,5] 0,0296	1,91 [1,06; 3,45]	1,39 [1,02; 1,88]	-0,16 [-0,30; -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. Der p-Wert wurde mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet. Die Analysen wurden für die Region und Ausgangs-BCVA adjustiert.								

Bei dem Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ handelt es sich zum Zeitpunkt nach 24 Wochen um den primären Wirksamkeitsendpunkt der VIBRANT-Studie und zum Zeitpunkt nach 52 Wochen um einen *post hoc* definierten Endpunkt.

In Woche 24 zeigte die Afliberceptgruppe mit 48 Patienten (52,8%) einen statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben als die Lasergruppe mit 24 Patienten (26,7%). Der adjustierte Unterschied betrug 26,6% ([13,0; 40,1], $p=0,0003$). Die Effektmaße OR, RR und ARR bestätigen diesen Vorteil (siehe Tabelle 4-21).

In Woche 52 zeigte die Afliberceptgruppe mit 52 Patienten (57,1%) ebenfalls einen statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben als die Lasergruppe mit 37 Patienten (41,1%). Der adjustierte Unterschied betrug 16,2% ([2,0; 30,5], $p=0,0296$). Die Effektmaße RR, OR und ARR bestätigen diesen Vorteil (siehe Tabelle 4-21). Der Unterschied zwischen Afliberceptgruppe und Laser war nach 52 Wochen immer noch signifikant besser zu Gunsten von Aflibercept, jedoch geringer als nach 24 Wochen. Dies ist primär damit zu erklären, dass die meisten Patienten in der Lasergruppe ab Woche 24 zusätzlich Aflibercept als Zusatzmedikation bekamen.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-22: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; OC, multiple Imputationsanalyse)

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI] p-Wert
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert (FAS, OC)					
VIBRANT 24 Wochen	84	43 (51,29)	83	23 (27,7)	24,8 [10,7; 38,9] 0,0011 ^b
VIBRANT 52 Wochen	73	38 (52,1)	77	35 (45,5)	7,2 [-8,7; 23,1] 0,3838 ^b
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert (FAS, Multiple Imputationsanalyse)					
VIBRANT 24 Wochen	84	48 (52,8)	83	24 (27,0)	26,3 [12,8; 39,8] 0,0005 ^c

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Adjustierter Unterschied (%) [95% KI] p-Wert
VIBRANT 52 Wochen	73	41 (45,1)	77	51 (55,7)	10,8 [-3,5; 25,1] 0,1632 ^c

a: Patienten in der Analysepopulation
b: Der p-Wert wurde mittels 2-seitigem *Cochran-Mantel-Haenszel-Test*, adjustiert bei Region (Japan vs. Nordamerika) und Ausgangs-BCVA ($\leq 20/200$; $>20/200$), berechnet.
c: berechnet anhand CMH Test für jeden berechneten Datensatz, danach berechnet nach *Wilson Hilferty* Transformation.

Die Analyse der Ergebnisse aus der VIBRANT-Studie für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ wurde in Woche 24 und 52 anhand des OC-Analyseansatzes des FAS wiederholt. Zudem erfolgte eine multiple Imputationsanalyse der Daten.

Die Ergebnisse in Woche 24 waren vergleichbar mit denen der Hauptanalyse (FAS, LOCF) und belegen damit die Robustheit der statistischen Analysen (siehe Tabelle 4-22). Die Sensitivitätsanalysen nach 52 Wochen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dieser Vorteilsverlust ist darauf zurückzuführen, dass 73% der Patienten des Laserarms nach Abschluss der Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten. Die Ergebnisse nach 52 Wochen können somit nicht für eine Beurteilung der Effektstärke herangezogen werden.

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.

Da in den durchgeführten Literaturrecherchen keine relevanten (siehe Abschnitt 4.2.2 für Einschlusskriterien von Studien) Studien zur Durchführung einer Meta-Analyse von Einzelergebnissen identifiziert werden konnten, ist an dieser Stelle keine Meta-Analyse von Studien für das hier zu bewertende Arzneimittel Aflibercept zur Behandlung eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses möglich.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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.

4.3.1.3.1.3 Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben 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 4-23: Operationalisierung von „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“

Studie	Operationalisierung
VIBRANT	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 <i>Chochran-Mantel-Haenszel-Test</i> getestet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ in der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIBRANT 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIBRANT 52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der primäre Endpunkt der VIBRANT-Studie war nach 24 Wochen und zu diesem Zeitpunkt lag keine bedeutende Ergebnisverzerrung vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt mit niedrig bewertet.

Der Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ wurde in der Studie VIBRANT 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) weisen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen daher mit niedrig bewertet. Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 24 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach 52 Wochen jedoch als hoch eingestuft (siehe Tabelle 4-20 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben 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 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Unterschied [95% KI] p-Wert ^b	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert								
VIBRANT 24 Wochen	91	0 (0)	90	4 (4,4)	-4,4 [-25,7; 16,9] 0,0426	0,11 [0,01; 1,98]	0,11 [0,01; 2,01]	0,04 [0; 0,09]
VIBRANT 52 Wochen	91	2 (2,2)	90	1 (1,1)	1,0 [-8,5; 10,5] 0,5680	2 [0,18; 22,46]	1,98 [0,18; 21,43]	-0,01 [-0,05; 0,03]
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der Unterschied (Aflibercept minus Laserkoagulation) und das assoziierte 95% KI wurde mittels <i>Mantel-Haenszel</i> -Gewichtungsschema berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet. Die Analysen wurden für die Region und Ausgangsvisus adjustiert.								

In Woche 24 zeigte die Lasergruppe mit 4 Patienten (4,4%) einen statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben als die Afliberceptgruppe mit 0 Patienten (0,0%). Der adjustierte Unterschied betrug -4,4% ([-25,7; 16,9], p=0,0426). Die Effektmaße RR, OR, und ARR bestätigen diesen Vorteil (siehe Tabelle 4-25).

In Woche 52 zeigte die Afliberceptgruppe mit 2 Patienten (2,2%) einen Patienten mehr mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben als die Lasergruppe mit 1 Patienten (1,1%). Der adjustierte Unterschied betrug 1,0% ([-8,5; 10,5], p=0,5680). Dieses

Ergebnis ist primär damit zu erklären, dass die meisten Patienten in der Lasergruppe ab Woche 24 zusätzlich Aflibercept als Zusatzmedikation bekamen.

Sensitivitätsanalysen

Aufgrund der sehr kleinen Ereignisrate wurde für diesen Endpunkt auf Sensitivitätsanalysen verzichtet

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da in den durchgeführten Literaturrecherchen keine relevanten (siehe Abschnitt 4.2.2 für Einschlusskriterien von Studien) Studien zur Durchführung einer Meta-Analyse von Einzelergebnissen identifiziert werden konnten, ist an dieser Stelle keine Meta-Analyse von Studien für das hier zu bewertende Arzneimittel Aflibercept zur Behandlung eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses möglich.

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.

4.3.1.3.1.4 Mittlere Veränderung der BCVA 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 4-26: Operationalisierung von „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“

Studie	Operationalisierung
VIBRANT	<p>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 zertifizierte Untersucher. Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung und dem 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 <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen. Die Analysen wurden adjustiert für die Faktoren Region und Ausgangs-BCVA.</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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ in der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIBRANT 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIBRANT 52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der primäre Endpunkt der VIBRANT-Studie war nach 24 Wochen und zu diesem Zeitpunkt lag keine bedeutende Ergebnisverzerrung vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt mit niedrig bewertet.

Der Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ wurde in der Studie VIBRANT 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) weisen auf eine hohe methodische Qualität der Auswertungen hin. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen daher mit niedrig bewertet. Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 24 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach 52 Wochen jedoch als hoch eingestuft (siehe Tabelle 4-27 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA 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 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert ^b
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert									
VIBRANT 24 Wochen	91	58,6 (11,4)	75,6 (11,7)	13,7 (2,6)	90	57,7 (11,3)	64,6 (15,8)	3,2 (2,6)	10,52 [7,1; 14,0] <0,0001
VIBRANT 52 Wochen	91	58,6 (11,4)	75,7 (13,1)	12,4 (2,6)	90	57,7 (11,3)	69,9 (15,2)	7,1 (2,6)	5,24 [1,7; 8,7] 0,0035
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, Region sowie der Ausgangs-BCVA als fixe Faktoren.									

Aflibercept zeigte in der VIBRANT-Studie nach Woche 24 eine statistisch signifikante Verbesserung der BCVA im Vergleich zur Lasergruppe auf (siehe Tabelle 4-28). Die Afliberceptgruppe zeigte in Woche 24 gegenüber Studienbeginn eine mittlere Verbesserung der BCVA von 13,7 Buchstaben, während die entsprechende BCVA-Veränderung in der Lasergruppe bei 3,2 Buchstaben lag. Der Behandlungsunterschied betrug 10,5 Buchstaben ([7,1; 14,0], p=0,0001). Das bedeutet, dass die Behandlung mit Aflibercept im Gegensatz zur Laserbehandlung nach 24 Wochen im Durchschnitt zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Sehschärfe geführt hat.

Nach 52 Wochen zeigte Aflibercept ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung der BCVA im Vergleich zur Lasergruppe auf (siehe Tabelle 4-28). Die Afliberceptgruppe zeigte gegenüber Studienbeginn eine mittlere Verbesserung der BCVA von 12,4 Buchstaben, während die entsprechende BCVA-Veränderung in der Lasergruppe bei 7,1 Buchstaben lag. Der Behandlungsunterschied betrug 5,24 Buchstaben ([1,7; 8,7], p=0,0035). Das bedeutet, dass die Behandlung mit Aflibercept im Gegensatz zur Laserbehandlung auch nach 52 Wochen im Durchschnitt zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Sehschärfe geführt hat. Der Unterschied zwischen der Afliberceptgruppe und Laser war nach 52 Wochen zwar immer noch signifikant besser zu Gunsten von Aflibercept, jedoch war dieser Effekt geringer als nach 24 Wochen. Dies ist primär damit zu erklären, dass die meisten Patienten in der Lasergruppe ab Woche 24 zusätzlich Aflibercept als Zusatzmedikation bekamen

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC)

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert ^b
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert (FAS, OC)									
VIBRANT 24 Wochen	84	58,7 (11,6)	75,6 (11,3)	14,9 (2,7)	83	58,5 (10,8)	65,7 (15,3)	4,8 (2,8)	10,1 [6,5; 13,6] <0,0001
VIBRANT 52 Wochen	73	58,7 (12,0)	75,1 (13,4)	13,6 (2,8)	77	58,7 (10,8)	72,4 (13,5)	10,7 (3,0)	2,9 [-0,8; 6,7] 0,127
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, Region sowie der Ausgangs-BCVA als fixe Faktoren.									

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurden die Ergebnisse der VIBRANT-Studie nach 24 und 52 Wochen für diesen Endpunkt auf Basis der OC analysiert, um den Einfluss fehlender Daten zu beurteilen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse waren mit der Hauptanalyse vergleichbar, wobei nach 52 Wochen lediglich noch ein numerischer Vorteil zugunsten von Aflibercept bestand (siehe Tabelle 4-29). Dieser Vorteilsverlust ist darauf zurückzuführen, dass 74% der Patienten des Laserarms nach Abschluss der Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten.

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.

Da in den durchgeführten Literaturrecherchen keine relevanten (siehe Abschnitt 4.2.2 für Einschlusskriterien von Studien) Studien zur Durchführung einer Meta-Analyse von Einzelergebnissen identifiziert werden konnten, ist an dieser Stelle keine Meta-Analyse von

Studien für das hier zu bewertende Arzneimittel Aflibercept zur Behandlung eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses möglich.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)

4.3.1.3.1.5.1 Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 für die Gesamtskala, Subskalen für Aktivitäten in der Ferne, Aktivitäten in der Nähe und Visusabhängigkeit 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 4-30: Operationalisierung von „Veränderung der Scores auf der NEI VFQ-25 für die Gesamtskala, die Subskala für Aktivitäten in der Ferne, Nähe und Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert“

Studie	Operationalisierung
VIBRANT	<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 Ferne, Aktivitäten in der Nähe und Visusabhängigkeit). Der Fragebogen wurde den Patienten zum Zeitpunkt der Screeningvisite (Visite 1 oder Visite 1+2) und anschließend etwa alle drei 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 Ferne“ waren definiert als das Lesen von Straßenschildern oder von Geschäftsbezeichnungen, das Herabsteigen von Treppen, Stufen oder Bordsteinkanten.</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>„Visusabhängigkeit“ war definiert als sehbedingt meist oder immer zu Hause zu bleiben, sich zu sehr auf andere verlassen zu müssen und viel Hilfe zu benötigen.</p> <p>Eine Kopie des Fragebogens NEI VFQ-25 befindet sich im Appendix des Studienprotokolls.</p> <p>Auf Basis einer Co-Varianzanalyse wurde die Kleinste-Quadrat-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 <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen. Die Analysen wurden adjustiert für die Faktoren Region und Ausgangs-BCVA. Fehlende Werte wurden mit dem Verfahren <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) imputiert.</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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der Scores auf der NEI VFQ-25 für die Gesamtskala, die Subskala für Aktivitäten in der Ferne, Nähe und Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert“ in der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIBRANT 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIBRANT 52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der primäre Endpunkt der VIBRANT-Studie war nach 24 Wochen und zu diesem Zeitpunkt lag keine bedeutende Ergebnisverzerrung vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt mit niedrig bewertet.

Der Endpunkt „Mittlere Veränderung der Scores auf den NEI VFQ-25 Subskalen für Aktivitäten in der Ferne, Aktivitäten in der Nähe und Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert“ wurde in der Studie VIBRANT verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Die die FAS wich um weniger als 5% von der ITT Population ab (FAS Population: Aflibercept 88/91 (96,7%), Laser 87/90 (96,7%), insgesamt 175/181 (96,7%)). 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 wird für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der Scores auf den NEI VFQ-25 Subskalen für Aktivitäten in der Ferne, Aktivitäten in der Nähe und Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen daher mit niedrig bewertet. Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 24 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach 52 Wochen jedoch als hoch eingestuft (siehe Tabelle 4-31 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Scores auf der NEI VFQ-25 für die Gesamtskala, die Subskala für Aktivitäten in der Ferne, Nähe und Visusabhängigkeit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Scores auf der NEI VFQ-25 für die Gesamtskala, die Subskala für Aktivitäten in der Ferne, Nähe und Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert ^b
Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 gegenüber dem Ausgangswert									
VIBRANT 24 Wochen	88	77,5 (15,5)	85,2 (13,1)	5,3 (1,9)	87	75,4 (16,5)	81,7 (14,8)	2,7 (2,0)	2,6 [-0,3; 5,5] 0,0833
VIBRANT 52 Wochen	88	77,5 (15,5)	86,9 (12,7)	5,4 (1,9)	87	75,4 (16,5)	83,7 (14,0)	2,9 (2,0)	2,5 [-0,5; 5,4] 0,0986
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne gegenüber dem Ausgangswert									
VIBRANT 24 Wochen	88	76,4 (19,9)	86,0 (15,5)	3,3 (2,6)	87	76,3 (20,1)	80,7 (19,4)	-2,4 (2,7)	5,7 [1,8; 9,7] 0,0047
VIBRANT 52 Wochen	88	76,4 (19,9)	87,4 (16,3)	5 (2,7)	87	76,3 (20,1)	81,9 (18,2)	-0,8 (2,8)	5,8 [1,7; 9,9] 0,0061
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe gegenüber dem Ausgangswert									
VIBRANT 24 Wochen	88	69,4 (21,5)	80,6 (18,4)	7,4 (3,2)	87	69,6 (18,7)	73,9 (20,5)	0,03 (3,3)	7,3 [2,5; 12,2] 0,0032
VIBRANT 52 Wochen	88	69,4 (21,5)	81,4 (18,5)	5,3 (3,2)	87	69,6 (18,7)	78,0 (20,1)	1,3 (3,3)	4,0 [-0,9; 8,9] 0,1060
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert									
VIBRANT 24 Wochen	88	86,5 (21,8)	91,2 (17,8)	5,2 (3,0)	87	81,4 (24,8)	88,3 (21,6)	5,0 (3,1)	0,2 [-4,4; 4,8] 0,9276
VIBRANT 52 Wochen	88	86,5 (21,8)	91,3 (16,7)	6,0 (3,1)	87	81,4 (24,8)	89,1 (21,1)	5,9 (3,2)	0,1 [-4,7; 4,9]

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert ^b
									0,9757
a: Patienten in der Analysepopulation									
b: Punktschätzung, 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, Region sowie der Ausgangs-BCVA als fixe Faktoren.									

Die mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 war zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-32). Nach Woche 24 war die mittlere Veränderung in der Afliberceptgruppe etwas höher als in der Lasergruppe. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen lag bei 2,6 Punkten ([-0,4; 5,5], $p=0,0833$) und war somit nicht signifikant. Allerdings ist zu beachten, dass in der VIBRANT Studie 98% aller Patienten in beiden Studiengruppen eine bessere Sehschärfe im Partnerauge (Fellow Eye) hatten und diese auch Auswirkung auf das Ergebnis des NEI VFQ-25 hatte. Auf den NEI VFQ-25 Subskalen für Aktivitäten in der Ferne und in der Nähe zeigte sich jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen der Aflibercept- und der Lasergruppe ($p=0,0047$ bzw. $p=0,0032$; siehe Tabelle 4-32). Kein signifikanter Unterschied trat dahingegen zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Visusabhängigkeit in Woche 24 auf.

In Woche 52 zeigte sich für die mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 ein vergleichbares Ergebnis wie nach 24 Wochen. Auch hier war die Veränderung in der Afliberceptgruppe etwas höher als in der Lasergruppe. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen lag bei 2,5 Punkten ([-0,5; 5,4], $p=0,0986$). Auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Aflibercept- und der Lasergruppe ($p=0,0061$; siehe Tabelle 4-32). Keine signifikanten Unterschiede traten dahingegen zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Subskalen der Aktivitäten in der Nähe und Visusabhängigkeit auf.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Veränderung der Scores auf der NEI VFQ-25 für die Gesamtskala, die Subskala für Aktivitäten in der Ferne, Nähe und Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC)

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert ^b

Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 gegenüber dem Ausgangswert (FAS, OC)									
VIBRANT 24 Wochen	83	77,8 (15,4)	84,7 (13,3)	5,2 (1,9)	83	75,5 (16,8)	81,9 (14,8)	3,5 (1,9)	1,7 [-1,2; 4,6] 0,2535
VIBRANT 52 Wochen	73	78,4 (15,8)	86,7 (13,1)	5,7 (2,0)	77	75,8 (16,9)	84,0 (14,1)	4,1 (2,01)	1,6 [-1,5; 4,7] 0,3068
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne gegenüber dem Ausgangswert (FAS, OC)									
VIBRANT 24 Wochen	83	76,8 (19,9)	85,3 (15,6)	3,2 (2,6)	83	76,5 (20,3)	80,7 (19,4)	-1,7 (2,7)	4,9 [0,9; 8,9] 0,0160
VIBRANT 52 Wochen	73	78,1 (20,0)	87,0 (16,9)	5,1 (2,8)	77	76,5 (20,3)	81,7 (18,6)	-0,01 (3,0)	5,1 [0,6; 9,6] 0,0265
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe gegenüber dem Ausgangswert (FAS, OC)									
VIBRANT 24 Wochen	83	69,7 (21,5)	80,4 (18,7)	8,1 (3,1)	83	69,4 (19,0)	74,5 (19,7)	1,7 (3,3)	6,4 [1,5; 11,2] 0,0108
VIBRANT 52 Wochen	73	70,0 (21,5)	81,1 (18,5)	6,3 (3,2)	77	70,5 (18,5)	78,6 (19,7)	3,0 (3,3)	3,3 [-1,7; 8,3] 0,195
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert (FAS, OC)									
VIBRANT 24 Wochen	83	86,4 (22,4)	90,7 (18,2)	4,8 (3,0)	83	81,5 (25,0)	88,2 (22,0)	4,9 (3,2)	-0,1 [-4,8; 4,7] 0,9792
VIBRANT 52 Wochen	71	86,7 (23,3)	91,0 (17,8)	7,0 (3,3)	77	82,1 (25,2)	89,4 (21,1)	7,5 (3,5)	-0,5 [-5,8; 4,9] 0,8622
a: Patienten in der Analysepopulation b: Punktschätzung, 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, Region sowie der Ausgangs-BCVA als fixe Faktoren.									

Im OC-Analyseansatz des FAS zeigten sich für die NEI VFQ-25 Skalen Gesamtscore, Aktivitäten in der Ferne, Aktivitäten in der Nähe und Visusabhängigkeit nach 24 und 52 Wochen vergleichbare Ergebnisse zur Hauptanalyse. Die Robustheit dieser Ergebnisse wurde somit bestätigt.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da in den durchgeführten Literaturrecherchen keine relevanten (siehe Abschnitt 4.2.2 für Einschlusskriterien von Studien) Studien zur Durchführung einer Meta-Analyse von Einzelergebnissen identifiziert werden konnten, ist an dieser Stelle keine Meta-Analyse von Studien für das hier zu bewertende Arzneimittel Aflibercept zur Behandlung eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses möglich.

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.

4.3.1.3.1.5.2 Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D 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 4-34: Operationalisierung von „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“

Studie	Operationalisierung
VIBRANT	<p>Die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgte anhand des Fragebogens EQ-5D. Der Fragebogen wurde zum Zeitpunkt der Screeningvisite (Visite 1 oder Visite 1+2) und anschließend in Woche 24 (Visite 9) und Woche 52 (Visite 16) 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>Eine Kopie des Fragebogens EQ-5D befindet sich im Appendix 6 des Studienprotokolls (S. 84).</p> <p>Der Fragebogen war validiert in der jeweiligen Landessprache verfügbar und wurde entsprechend 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 <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen. Die Analysen wurden adjustiert für die Faktoren Region und Ausgangs-BCVA. Fehlende Werte wurden mit dem Verfahren <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) imputiert.</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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“ in der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIBRANT 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIBRANT 52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der primäre Endpunkt der VIBRANT-Studie war nach 24 Wochen und zu diesem Zeitpunkt lag keine bedeutende Ergebnisverzerrung vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt mit niedrig bewertet.

Der Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“ wurde in der Studie VIBRANT verblindet erhoben. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Das FAS wich insgesamt um weniger als 5% von der ITT Population ab (FAS Population: Aflibercept 87/91 (95,6%), Laser 85/90 (94,4%), insgesamt 172/181 (95,0%)). 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 wird für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen daher mit niedrig bewertet. Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 24 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach 52 Wochen jedoch als hoch eingestuft (siehe Tabelle 4-35 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D 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 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert ^b
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert									
VIBRANT 24 Wochen	87	0,85 (0,18)	0,87 (0,18)	-0,01 (0,03)	85	0,85 (0,20)	0,83 (0,25)	-0,06 (0,03)	0,05 [-0,01; 0,10] 0,0797
VIBRANT 52 Wochen	87	0,85 (0,18)	0,88 (0,15)	0,01 (0,03)	85	0,85 (0,20)	0,84 (0,24)	-0,04 (0,04)	0,05 [-0,01; 0,10] 0,0817
a: Patienten in der Analysepopulation									
b: Punktschätzung, 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, Region sowie der Ausgangs-BCVA als fixe Faktoren.									

Der Unterschied der Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“ lag im FAS nach 24 Wochen bei 0,05 Punkten ([-0,01; 0,10, p=0,0797) und war nicht signifikant (siehe Tabelle 4-36). Dies mag daran liegen, dass der EQ-5D den allgemeinen Gesundheitszustand, jedoch keine visusbasierten Kategorien erfasst und somit für Augenkrankheiten eine äußerst geringe Änderungssensitivität aufweist.

Auch nach 52 Wochen zeigte sich mit 0,05 Punkten ([-0,01; 0,10], p=0,0817) kein signifikanter Unterschied zwischen der Aflibercept- und der Lasergruppe in Bezug auf den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“ (siehe Tabelle 4-36).

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC)

	Aflibercept	Laser	Aflibercept vs. Laser

	N ^a	MW (SD) zum Studien- beginn	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studien- beginn	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert ^b
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert (FAS, OC)									
VIBRANT 24 Wochen	83	0,85 (0,18)	0,87 (0,18)	-0,01 (0,03)	81	0,85 (0,20)	0,83 (0,25)	-0,05 (0,04)	0,04 [-0,01; 0,09] 0,1340
VIBRANT 52 Wochen	72	0,85 (0,19)	0,87 (0,16)	0,05 (0,03)	75	0,86 (0,17)	0,86 (0,19)	0,03 (0,04)	0,02 [-0,03; 0,07] 0,4835
a: Patienten in der Analysepopulation									
b: Punktschätzung, 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, Region sowie der Ausgangs-BCVA als fixe Faktoren.									

In Bezug auf den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“ glichen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse anhand der OC denjenigen der Hauptanalyse und bestätigten somit die Robustheit dieser Ergebnisse.

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.

Da in den durchgeführten Literaturrecherchen keine relevanten (siehe Abschnitt 4.2.2 für Einschlusskriterien von Studien) Studien zur Durchführung einer Meta-Analyse von Einzelergebnissen identifiziert werden konnten, ist an dieser Stelle keine Meta-Analyse von Studien für das hier zu bewertende Arzneimittel Aflibercept zur Behandlung eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses möglich.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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.

4.3.1.3.1.6 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 4-38: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
VIBRANT	<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 \pm 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>Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)</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 <i>Preferred Terms</i> zu ersehen (z. B. Sehverschlechterung bei Glaskörperblutung oder Schmerzen bei Entzündungen).</p> <p>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"> ▪ 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). <p>Bei sämtlichen unerwünschten Ereignissen, die 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.</p> <p>Endpunkt: Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)</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>Endpunkt: Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)</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>

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Sämtliche schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (okulare sowie nicht-okulare SUE) sind unmittelbar patientenrelevant, da sie zu Symptomen beim Patienten führen.

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 aufgetretenes schwerwiegendes okulares UE umfassten:

- Verschlechterung der BCVA um >30 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur vorherigen Messung
- 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 Gastamponade) 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]).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten)

Dieser Endpunkt ist zwangsläufig patientenrelevant. Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation 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]).

Endpunkt: Okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten)

Dieser Endpunkt ist zwangsläufig patientenrelevant. Okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden definiert als jegliches okulares unerwünschtes 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 okulares UE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse [UE]).

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

Der überwiegende Anteil der APTC-Ereignisse ging mit Symptomen für den Patienten einher und ist daher unmittelbar patientenrelevant. Alle potentiellen arteriellen thromboembolischen Ereignisse (ATE), die gemäß der definierten APTC-Kriterien (26) erhoben worden waren, wurden durch ein verblindetes Adjudizierungskomitee 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.

Beurteilung der Intensität/des Schweregrades und der Beziehung zur Studienmedikation

Beurteilung der Intensität/des Schweregrades:

Die Intensität bzw. der Schweregrad eines UE wurde durch den Prüfarzt (verblindeter Arzt) unter Verwendung einer 3-Punkte Skala (leicht, mittel, schwerwiegend) bewertet:

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

Beurteilung der Beziehung zur Studienmedikation:

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, 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).

Die Bewertung als „nicht in Beziehung stehend“ umfasst folgende Punkte:

- Das Vorliegen einer eindeutigen alternativen Erklärung, z. B. eine Blutung an einer Venenpunktionsstelle oder
- 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.

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.

Folgende Faktoren wurden für die Bewertung der Beziehung des UE zur Studienbehandlung herangezogen:

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Beurteilung der Beziehung zu anderen Studienprozeduren:

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“.

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.

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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ in der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>						
VIBRANT 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIBRANT 52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
<i>Okulare unerwünschte Ereignisse</i>						
VIBRANT 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIBRANT 52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
<i>Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse</i>						
VIBRANT 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIBRANT 52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>						
VIBRANT 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIBRANT 52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
<i>Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse</i>						
VIBRANT 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIBRANT 52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
<i>Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse</i>						
VIBRANT 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIBRANT 52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
<i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i>						
VIBRANT 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIBRANT 52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
<i>Okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i>						
VIBRANT 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIBRANT 52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
<i>APTC-Ereignisse</i>						
VIBRANT 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIBRANT 52 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der primäre Endpunkt der VIBRANT-Studie war nach 24 Wochen und zu diesem Zeitpunkt lag keine bedeutende Ergebnisverzerrung vor. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt mit niedrig bewertet.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ wurde in der Studie VIBRANT verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte 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. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ nach 24 Wochen daher mit niedrig bewertet. Aufgrund der Tatsache, dass nach Woche 24 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach 52 Wochen jedoch als hoch eingestuft (siehe Tabelle 4-39 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Unterschied [95% KI] p-Wert ^b	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
Patientenzahl mit Ereignis, n (%)								
UE								
VIBRANT 24 Wochen	91	57 (62,6)	92	55 (59,8)	3,6 [-10,7; 17,9] 0,6927	1,13 [0,62; 2,04]	1,05 [0,83; 1,32]	-0,03 [-0,17; 0,11]
VIBRANT 52 Wochen	91	76 (83,5)	92	75 (81,5)	2,3 [-8,8; 13,4] 0,7232	1,15 [0,53 ; 2,47]	1,02 [0,90 ; 1,17]	-0,02 [-0,13 ; 0,09]
Okulare UE^a								
VIBRANT 24 Wochen	91	34 (37,4)	92	25 (27,2)	9,6 [-3,9; 23,0] 0,1415	1,60 [0,86; 2,99]	1,37 [0,90; 2,11]	-0,1 [-0,24; 0,03]
VIBRANT 52 Wochen	91	45 (49,5)	92	44 (47,8)	1,8 [-12,4; 16,1] 0,8265	1,07 [0,60 ; 1,91]	1,03 [0,77 ; 1,39]	-0,02 [-0,16 ; 0,13]
Nicht-okulare UE								
VIBRANT 24 Wochen	91	43	92	47	-3,8	0,86	0,92	0,04

		(47,3)		(51,1)	[-18,2; 10,7] 0,6049	[0,48; 1,53]	[0,69; 1,24]	[-0,11; 0,18]
VIBRANT 52 Wochen	91	61 (67,0)	92	63 (68,5)	-0,8 [-14,6; 13,0] 0,8348	0,94 [0,50 ; 1,74]	0,98 [0,80 ; 1,20]	0,01 [-0,12 ; 0,15]
SUE								
VIBRANT 24 Wochen	91	9 (9,9)	92	8 (8,7)	2,3 [-6,2; 10,8] 0,7814	1,15 [0,42; 3,13]	1,14 [0,46; 2,82]	-0,01 [-0,1; 0,07]
VIBRANT 52 Wochen	91	14 (15,4)	92	10 (10,9)	4,7 [-4,4; 13,8] 0,3669	1,49 [0,63; 3,56]	1,42 [0,66; 3,02]	-0,05 [-0,14; 0,05]
Okulare SUE^a								
VIBRANT 24 Wochen	91	1 (1,1)	92	0 (0,0)	1,8 [-20,0; 23,6] 0,3147	3,07 [0,12; 76,26]	3,03 [0,13; 73,48]	-0,01 [-0,03; 0,01]
VIBRANT 52 Wochen	91	1 (1,1)	92	0 (0,0)	1,8 [-20,0; 23,6] 0,3147	3,07 [0,12; 76,26]	3,03 [0,13; 73,48]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Nicht-okulare SUE								
VIBRANT 24 Wochen	91	8 (8,8)	92	8 (8,7)	1,2 [-7,1; 9,5] 0,9818	1,01 [0,36; 2,82]	1,01 [0,40; 2,58]	0,00 [-0,08; 0,08]
VIBRANT 52 Wochen	91	13 (14,3)	92	10 (10,9)	3,6 [-5,3; 12,5] 0,487	1,37 [0,57; 3,30]	1,31 [0,61; 2,84]	-0,03 [-0,13; 0,06]
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten								
VIBRANT 24 Wochen	91	3 (3,3)	92	0 (0,0)	3,6 [-17,8; 24,9] 0,0799	7,32 [0,37; 143,68]	7,08 [0,37; 135,08]	-0,03 [-0,07; 0]
VIBRANT 52 Wochen	91	3 (3,3)	92	0 (0,0)	0,0799	7,32 [0,37 ; 143,68]	7,08 [0,37; 135,08]	-0,03 [-0,07; 0]
Okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten								
VIBRANT 24 Wochen	91	2 (2,2)	92	0 (0,0)	2,7 [-18,8; 24,2] 0,1539	5,17 [0,24; 109,14]	5,05 [0,25; 103,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
VIBRANT 52 Wochen	91	2 (2,2)	92	0 (0,0)	2,7 [-18,8; 24,2] 0,1539	5,17 [0,24; 109,14]	5,05 [0,25; 103,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
APTC-Ereignisse								
VIBRANT 24 Wochen	91	0 (0,0)	92	1 (1,1)	-1,7 [-23,7; 20,2] 0,3200	0,33 [0,01; 8,29]	0,34 [0,01; 8,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
VIBRANT	91	0	92	2	-2,5	0,2[0,01;	0,2 [0,01;	0,02[-0,01

52 Wochen		(0,0)		(2,2)	[-24,3; 19,3] 0,1584	4,18]	4,15]	;0,05]
<p>a: Ereignis betraf das Studienauge</p> <p>b: Der Unterschied (Aflibercept minus Laserkoagulation) und das assoziierte 95% KI wurde mittels <i>Mantel-Haenszel</i>-Gewichtungsschema berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet. Die Analysen wurden für die Region und Ausgangsvisus adjustiert.</p>								

Unerwünschte Ereignisse und Verträglichkeit aus der RCT VIBRANT

Tabelle 4-40 zeigt eine Übersicht über das Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 24 bzw. 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 unerwünschte Ereignisse vor der ersten Applikation des Medikaments.

Abweichungen zum CSR sind dadurch begründet, dass im CSR eine Zwischenanalyse auf Basis der Datenbank zum 24-Wochenzeitpunkt erfolgte. Nachfolgende Datenkorrekturen wurden hierbei im CSR nicht berücksichtigt (siehe hierzu 4.2.5.2).

UE

Die Mehrzahl der Patienten (62,6% Aflibercept und 59,8% Laser) erlitt im Verlauf der Studie bis Woche 24 mindestens ein UE.

Bis Woche 52 erlitten 83,5% der Patienten in der Afliberceptgruppe und 81,5% der Patienten in der Lasergruppe ein UE.

Okulare UE

Die Inzidenz okularer UE im Studienauge lag nach 24 Wochen in der Afliberceptgruppe (34 [37,4%]) im Vergleich zur Lasergruppe (25 [27,2%]) etwas höher. Die höhere Anzahl an okularen UE in der Afliberceptgruppe ist hierbei zu einem großen Teil auf die intravitreale Injektion an sich zurückzuführen. Die häufigsten UE im Studienauge ($\geq 5\%$) waren Blutungen der Konjunktiva (19,8% im Afliberceptarm und 4,3% im Laserarm) sowie Augenschmerzen (4,4% im Afliberceptarm und 5,4% im Laserarm).

Nach 52 Wochen war die Inzidenz okularer UE im Studienauge mit 45 (49,5%) Patienten in der Afliberceptgruppe und 44 (47,8%) Patienten in der Lasergruppe zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Nicht-okulare UE

Die Inzidenz nicht-okularer UE war in beiden Behandlungsarmen mit 47,3% in der Afliberceptgruppe und 51,1% in der Lasergruppe nach 24 Wochen vergleichbar. Die am

häufigsten berichteten nicht-okularen UE waren Bluthochdruck (6 [6,6%] Aflibercept und 10 [10,9%] Laser) und Nasopharyngitis (6 [6,6%] Aflibercept und 5 [5,4%] Laser).

Auch nach 52 Wochen traten nicht-okulare UE in beiden Behandlungsarmen mit 67,0% in der Afliberceptgruppe und 68,5% in der Lasergruppe vergleichbar häufig auf.

SUE

Die Inzidenz der im Studienverlauf bis Woche 24 eingetretenen schwerwiegenden UE war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und lag unter Aflibercept bei 9,9% und unter Laser bei 8,7%.

Nach 52 Wochen hatten in der Afliberceptgruppe 15,4% der Patienten und 10,9% der Patienten in der Lasergruppe ein SUE erlitten. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p=0,3669$)

Okulare SUE

In der Studie VIBRANT wurden okulare SUE im Studienauge sehr selten dokumentiert. Insgesamt trat nur bei einem Patienten (1,1%) der Afliberceptgruppe ein okulares SUE auf. Bei diesem Patienten trat eine Katarakt infolge der Injektion auf, welche ebenso als SUE infolge der Injektion mit 1,1% dokumentiert wurde.

Nicht-okulare SUE

Nicht-okulare SUE wurden nach 24 Wochen bei 8,8% der Patienten in der Afliberceptgruppe und 8,7% der Patienten in der Lasergruppe dokumentiert.

Nach 52 Wochen war die Anzahl von nicht-okularen SUEs zwischen der Afliberceptgruppe (13 [14,3%]) und der Lasergruppe (10 [10,9%]) auf einem ähnlichen Niveau. Die Ergebnisse zeigen keine statistische Signifikanz ($p=0,487$)

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Insgesamt brachen drei (3,3%) Patienten der Afliberceptgruppe und kein Patient der Lasergruppe die Studienmedikation bis Woche 52 aufgrund eines UE ab. Ein Patient der Afliberceptgruppe entwickelte ein Katarakt infolge der Injektion, bei einem anderen Patienten erhöhte sich der Augeninnendruck (diese Ereignis wurde ebenso als okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten dokumentiert). Beide Patienten konnten sich von dieser UE wieder erholen. Eine Patientin erkrankte an Brustkrebs und brach die Studie ab.

Okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Okulare UEs, die zum Abbruch der Studienmedikation führten wurden in der Studie sehr selten dokumentiert. Insgesamt traten nur bei zwei (2,2%) Patienten der Afliberceptgruppe ein okulares UE auf, dass zum Abbruch der Studienmedikation führte auf. Beide ereigneten sich noch vor Woche 24. Im weiteren Verlauf der Studie konnten keine weiteren Ereignisse dokumentiert werden.

APTC-Ereignisse

In der Afliberceptgruppe trat weder nach 24 noch nach 52 Wochen ein APTC-Ereignis auf. Im Gegensatz dazu wurde in der Lasergruppe bis Woche 24 ein APTC-Ereignis dokumentiert. Bis Woche 52 hatte sich diese Anzahl in der Lasergruppe um ein weiteres Ereignis erhöht.

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.

Da in den durchgeführten Literaturrecherchen keine relevanten (siehe Abschnitt 4.2.2 für Einschlusskriterien von Studien) Studien zur Durchführung einer Meta-Analyse von Einzelergebnissen identifiziert werden konnten, ist an dieser Stelle keine Meta-Analyse von Studien für das hier zu bewertende Arzneimittel Aflibercept zur Behandlung eines Makulaödems infolge eines Venenastverschlusses möglich.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

Zur Analyse der Studienergebnisse wurde sich in dem vorliegenden Dossier auf die folgenden, für die Darstellung des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils relevanten, Subgruppen beschränkt (siehe Tabelle 4-41).

Wirksamkeitsanalyse VIBRANT

Tabelle 4-41: Subgruppen für die Wirksamkeitsanalyse in der RCT VIBRANT (FAS)

	VIBRANT	
	2Q8 Aflibercept N=91	Laser N=90
	n (%)	n (%)
Geschlecht		
Männlich	44 (48,4)	54 (60,0)
Weiblich	47 (51,6)	36 (40,0)
Alter nach Kategorie (Jahre)		
≥40 bis <65	38 (41,8)	47 (52,2)
≥65 bis <75	32 (35,2)	27 (30,0)
≥75	21 (23,1)	16 (17,8)
BCVA Kategorie zu Studienbeginn im Studienauge		
≤20/200 (24 bis 34)	6 (6,6)	7 (7,8)
>20/200 (35 bis 73)	85 (93,4)	83 (92,2)
Alter des Verschlusses		
< 3 Monate	75 (82,4)	72 (80,0)
≥ 3 Monate	7 (7,7)	11 (12,2)
Fehlende Information ^a	9 (9,9)	7 (7,7)
Abstammung		
Asiatisch	12 (13,2)	11 (12,2)
Schwarz/Afroamerikanisch	8 (8,8)	11 (12,2)

	VIBRANT	
	2Q8 Aflibercept N=91	Laser N=90
	n (%)	n (%)
Weiß	70 (76,9)	62 (68,9)
Andere / Fehlende Information ^a	1 (1,1)	6 (6,7)
^a diese Kategorie wurde nicht in die Subgruppenanalysen aufgenommen;		

Die Anteile an Patienten für die Subgruppe der Wirksamkeitsanalyse sind in Tabelle 4-41 aufgeführt. Insgesamt waren die Subgruppen relativ gleichmäßig auf die einzelnen Behandlungsarme verteilt. Jedoch zeigten folgende Subgruppen eine Ungleichheit bezüglich der Anteile an Patienten: Die Lasergruppe hatte verglichen mit der Afliberceptgruppe einen höheren Anteil an männlichen Patienten (60% versus 48,4%) und einen höheren Anteil an Patienten der Subgruppe Alter ≥ 40 -<65 (52,2% versus 41,8%).

Eine Reihe von Subgruppenanalysen wurden für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte anhand des FAS durchgeführt.

Sicherheitsanalyse VIBRANT

Tabelle 4-42: Subgruppen für die Sicherheitsanalyse in der RCT VIBRANT (SAF)

	VIBRANT	
	Aflibercept N=91	Laser N=92
	n (%)	n (%)
Geschlecht		
Weiblich	47 (51,6)	36 (39,1)
Männlich	44 (48,4)	56 (60,9)
Alter nach Kategorie (Jahre)		
≥ 40 bis <65	38 (41,8)	49 (53,3)
≥ 65 bis <75	32 (35,2)	27 (29,3)
≥ 75	21 (23,1)	16 (17,4)
BCVA Kategorie zu Studienbeginn im Studienauge		
$\leq 20/200$ (24 bis 34)	6 (6,6)	7 (7,61)
$> 20/200$ (35 bis 73)	85 (93,4)	85 (92,4)
Alter des Verschlusses		
< 3 Monate	75 (82,4)	73 (79,3)
≥ 3 Monate	7 (7,7)	11 (12,0)

	VIBRANT	
	Aflibercept N=91	Laser N=92
	n (%)	n (%)
Fehlende Information ^a	9 (9,9)	8 (8,7)
Abstammung		
Asiatisch	12 (13,2)	12 (13,0)
Schwarz/Afroamerikanisch	8 (8,8)	12 (13,0)
Weiß	70 (76,9)	62 (67,4)
Andere / Fehlende Information ^a	1 (1,1)	6 (6,5)
^a diese Kategorie wurde nicht in die Subgruppenanalysen aufgenommen, da in mindestens einer der Behandlungsgruppen kein Patient dieser Kategorie zugeordnet werden konnte (Abstammung "Andere") oder keine Information zur Kategorie vorlag (fehlende Information).		

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität

Die Inzidenz von Todesfällen war insgesamt niedrig (n=1). Auf Subgruppenanalysen wurde daher verzichtet.

4.3.1.3.2 Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert – RCT

Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF, FAS)

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	44	23 (52,3)	54	15 (27,8)	2,85 [1,23; 6,59]	1,88 [1,12; 3,15]	-0,24 [-0,43; -0,06]	0,7802 0,7653 0,7935
Weiblich	47	25 (53,2)	36	9 (25,0)	3,41 [1,32; 8,79]	2,13 [1,14; 3,98]	-0,28 [-0,48; -0,08]	
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter								
≥ 40 bis < 65	38	26 (68,4)	47	17 (36,2)	3,82 [1,54; 9,47]	1,89 [1,22; 2,93]	-0,32 [-0,52; -0,12]	0,9757 0,7513 0,8794
≥ 65 bis < 75	32	14 (43,8)	27	5 (18,5)	3,42 [1,03; 11,32]	2,36 [0,98; 5,72]	-0,25 [-0,48; -0,03]	
≥ 75	21	8 (38,1)	16	2 (12,5)	4,31 [0,77; 24,14]	3,05 [0,75; 12,44]	-0,26 [-0,52; 0,01]	
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Ausgangsvisus im Studienauge								
$\leq 20/200$ (24-34)	6	4 (66,7)	7	2 (28,6)	5,00 [0,47; 52,96]	2,33 [0,64; 8,57]	-0,38 [-0,89; 0,12]	0,6736 0,7936 0,6404
$> 20/200$ (35-73)	85	44 (51,8)	83	22 (26,5)	2,98 [1,56; 5,68]	1,95 [1,29; 2,95]	-0,25 [-0,40; -0,11]	
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses								

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<3 Monate	75	40 (53,3)	72	21 (29,2)	2,78 [1,40; 5,49]	1,83 [1,20; 2,78]	-0,42 [-0,40; -0,09]	0,7617 0,8270 0,7239
≥3 Monate	7	3 (42,9)	11	3 (27,3)	2,00 [0,27; 14,78]	1,57 [0,43; 5,71]	-0,16 [-0,61; 0,30]	
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung								
Asiatisch	12	5 (41,7)	11	2 (18,2)	3,21 [0,47; 21,80]	2,29 [0,55; 9,49]	-0,23 [-0,60; 0,13]	0,4755 0,5991 0,3691
Schwarz/Afroamerikanisch	8	2 (25,0)	11	3 (27,3)	0,89 [0,11; 7,11]	0,92 [0,20; 4,28]	0,02 [-0,38; 0,42]	
Weiß	70	41 (58,6)	62	18 (29,0)	3,46 [1,67; 7,14]	2,02 [1,30; 3,12]	-0,30 [-0,46; -0,13]	
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								

Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen für „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LOCF, FAS)

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Männlich	44	26 (59,1)	54	22 (40,7)	2,10 [0,93; 4,72]	1,45 [0,97; 2,17]	-0,18 [-0,38; 0,01]	0,7522 0,7791 0,7513
Weiblich	47	26 (55,3)	36	15 (41,7)	1,73 [0,72; 4,17]	1,33 [0,83; 2,11]	-0,14 [-0,35; 0,08]	
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter								
≥40 bis <65	38	27 (71,1)	47	23 (48,9)	2,56 [1,04; 6,33]	1,45 [1,02; 2,07]	-0,22 [-0,42; 0,02]	0,7027 0,7719 0,7205
≥65 bis <75	32	15 (46,9)	27	10 (37,0)	1,50 [0,53; 4,27]	1,27 [0,68; 2,34]	-0,10 [-0,35; 0,15]	
≥75	21	10 (47,6)	16	4 (25,0)	2,73 [0,66; 11,27]	1,90 [0,73; 4,97]	-0,23 [-0,53; 0,07]	
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ausgangsvisus im Studienauge								
≤20/200 (24-34)	6	4 (66,7)	7	2 (28,6)	5,00 [0,47; 52,96]	2,33 [0,64; 8,57]	-0,38 [-0,89; 0,12]	0,3946 0,3850 0,3959
>20/200 (35-73)	85	48 (56,5)	83	35 (42,2)	1,78 [0,97; 3,28]	1,34 [0,98; 1,83]	-0,14 [-0,29; 0,0]	
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses								
<3 Monate	75	44 (58,7)	72	30 (41,7)	1,99 [1,03; 3,83]	1,41 [1,01; 1,96]	-0,17 [-0,33; 0,01]	0,9952 0,8716 0,9538
≥3 Monate	7	3 (42,9)	11	3 (27,3)	2,00 [0,27; 14,78]	1,57 [0,43; 5,71]	-0,16 [-0,61; 0,30]	
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung								

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Asiatisch	12	6 (50,0)	11	4 (36,4)	1,75 [0,33; 9,30]	1,38 [0,52; 3,61]	-0,14 [-0,54; 0,26]	0,8368 0,9048 0,8206
Schwarz/Afroamerikanisch	8	3 (37,5)	11	4 (36,4)	1,05 [0,16; 6,92]	1,03 [0,31; 3,38]	0,01 [-0,45; 0,43]	
Weiß	70	43 (61,4)	62	28 (45,2)	1,93 [0,97; 3,87]	1,36 [0,98; 1,89]	-0,16 [-0,33; 0,01]	

a: Patienten in der Analysepopulation

b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.

4.3.1.3.2.3 Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert – RCT

Aufgrund von wenigen Respondern (nach 24 Wochen n=4 (2,2%), nach 52 Wochen n=3 (1,7%)) in dieser Kategorie, wurde auf Subgruppenanalysen verzichtet.

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

4.3.1.3.2.4 Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studien- beginn	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studien- beginn	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	44	58,8 (11,3)	77,0 (10,3)	18,6 (1,8)	54	56,9 (11,3)	63,5 (16,7)	6,3 (1,6)	12,2 [7,3; 17,1] 0,0001	0,2672
Weiblich	47	58,5 (11,5)	74,4 (12,9)	15,8 (1,7)	47	58,9 (11,3)	66,3 (14,4)	7,5 (1,9)	8,3 [3,2; 13,4] 0,0018	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter										
≥40 bis <65	38	58,5 (11,4)	78,9 (11,8)	20,3 (1,8)	47	58,8 (10,3)	69,6 (12,2)	10,9 (1,56)	9,4 [4,75; 14,14] 0,0001	0,4323
≥65 bis <75	32	61,9 (8,01)	76,4 (8,0)	15,2 (2,1)	27	56,4 (12,9)	58,7 (18,4)	1,5 (2,2)	13,7 [7,5; 19,9] 0,0001	
≥75	21	53,8 (14,0)	68,34 (13,5)	14,2 (2,6)	16	56,6 (11,5)	60,0 (16,4)	3,89 (3,0)	10,3 [2,2; 18,5] 0,0145	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Ausgangsvisus im Studienauge										
≤20/200 (24-34)	6	30,0 (2,5)	64,5 (22,4)	34,0 (7,4)	7	30,9 (3,4)	38,1 (10,9)	7,7 (6,8)	26,3 [3,8; 48,9] 0,0262	0,0088

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studien- beginn	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studien- beginn	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
>20/200 (35-73)	85	60,67 (8,7)	76,4 (10,4)	15,87 (1,2)	83	60,0 (8,4)	66,9 (14,0)	6,8 (1,2)	9,1 [5,7; 12,5] 0,0001	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses										
<3 Monate	75	58,5 (11,4)	75,8 (12,0)	17,6 (1,4)	72	56,9 (11,5)	64,2 (16,4)	7,0 (1,5)	10,6 [6,6; 14,7] 0,0001	0,4109
≥3 Monate	7	58,4 (13,2)	71,9 (14,3)	12,9 (3,9)	11	64,3 (6,0)	70,1 (11,3)	6,2 (3,1)	6,7 [-4,2; 17,5] 0,2093	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung										
Asiatisch	12	57,6 (12,0)	71,1 (13,3)	13,6 (2,8)	11	55,6 (13,3)	59,9 (15,8)	4,2 (2,9)	9,5 [1,1; 17,8] 0,0287	0,4290
Schwarz/Afroamerik anisch	8	55,8 (8,6)	67,6 (13,9)	12,1 (4,0)	11	54,6 (9,6)	63,5 (11,6)	8,7 (3,4)	3,4 [-7,7; 14,5] 0,5250	
Weiß	70	59,0 (11,6)	77,3 (10,8)	18,4 (1,4)	62	58,4 (11,7)	66,0 (16,3)	7,4 (1,5)	11,0 [6,9; 15,1] 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>										

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

Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studien- beginn	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studien- beginn	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	44	58,8 (11,3)	77,4 (10,1)	19,0 (1,8)	54	56,9 (11,3)	68,5 (16,8)	11,3 (1,7)	7,7 [2,8; 12,6] 0,0023	0,1273
Weiblich	47	58,5 (11,5)	74,1 (15,3)	15,5 (1,7)	36	58,9 (11,3)	72,1 (12,3)	13,3 (2,0)	2,2 [-3,1; 7,5] 0,4069	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter										
≥40 bis <65	38	58,5 (11,4)	78,9 (13,6)	20,3 (1,7)	47	58,8 (10,3)	75,0 (9,7)	16,3 (1,5)	4,0 [-0,5; 8,5] 0,0820	0,5543
≥65 bis <75	32	61,9 (8,1)	76,6 (8,5)	15,0 (1,9)	27	56,4 (12,9)	65,7 (18,0)	8,8 (2,1)	6,2 [0,5; 11,9] 0,0330	
≥75	21	53,8 (14,0)	68,6 (15,5)	14,4 (3,2)	16	56,6 (11,5)	62,1 (18,4)	6,0 (3,7)	8,4 [-1,6; 18,3] 0,0961	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ausgangsvisus im Studienauge										
≤20/200 (24-34)	6	30,0 (2,5)	63,5 (21,2)	31,9 (7,8)	7	30,9 (3,4)	38,6 (17,9)	9,1 (7,2)	22,9 [-0,9; 46,6] 0,0574	0,0014
>20/200 (35-73)	85	60,7 (8,7)	76,6 (12,0)	16,0 (1,2)	83	60,0 (8,4)	72,6 (11,6)	12,5 (1,2)	3,6	

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studien- beginn	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studien- beginn	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
									[0,3; 6,9] 0,0337	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses										
<3 Monate	75	58,5 (11,8)	76,0 (13,1)	17,8 (1,4)	72	56,9 (11,5)	69,3 (15,4)	12,7 (1,5)	5,8 [1,7; 9,8] 0,0061	0,2438
≥3 Monate	7	58,4 (13,2)	70,1 (17,7)	11,9 (3,8)	11	64,3 (6,0)	75,6 (10,8)	11,1 (3,0)	0,8 [-9,9; 11,5] 0,8759	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung										
Asiatisch	12	57,6 (12,0)	73,1 (12,0)	15,57 (2,4)	11	55,6 (13,3)	65,6 (16,)	9,9 (2,5)	5,7 [-1,7; 13,0] 0,1240	0,6080
Schwarz/Afroamerikanisch	8	55,8 (8,6)	68,9 (13,6)	13,1 (4,7)	11	54,6 (9,6)	68,4 (17,4)	13,7 (4,0)	-0,6 [-13,7; 12,4] 0,9196	
Weiß	70	59,0 (11,6)	76,9 (13,2)	18,0 (1,5)	62	58,4 (11,7)	70,8 (15,3)	12,3 (1,6)	5,7 [1,4; 10,0] 0,0098	
<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>										

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

4.3.1.3.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)**4.3.1.3.2.5.1 Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 gegenüber dem Ausgangswert**

Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Skala gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Skala nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	44	79,2 (13,8)	85,9 (12,5)	7,1 (1,6)	51	76,6 (15,7)	81,6 (15,5)	4,7 (1,5)	2,5 [-1,8; 6,7] 0,2508	0,7582
Weiblich	44	75,8 (17,1)	84,6 (13,8)	9,1 (1,5)	36	73,8 (17,7)	81,7 (14,1)	7,4 (1,6)	1,7 [-2,6; 6,0] 0,4346	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Skala nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter										
≥40 bis <65	36	78,3 (13,5)	87,1 (11,9)	9,6 (1,8)	47	74,7 (16,6)	80,9 (15,8)	5,6 (1,5)	4,0 [-0,7; 8,6] 0,0952	0,3776
≥65 bis <75	31	78,4 (14,2)	85,5 (11,4)	7,0 (1,6)	25	79,1 (14,8)	86,5 (11,0)	7,8 (1,8)	-0,7 [-5,6; 4,2] 0,7730	
≥75	21	74,9 (20,5)	81,6 (16,9)	7,1 (2,1)	15	71,5 (19,6)	76,0 (15,5)	3,8 (2,5)	3,3 [-3,4; 10,0] 0,3229	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Skala nach 24 Wochen, stratifiziert nach Baseline BCVA Kategorie im Studienauge										

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
≤20/200 (24-34)	6	76,3 (11,0)	85,1 (14,6)	8,9 (3,7)	5	76,0 (21,0)	82,9 (15,5)	6,9 (4,0)	2,0 [-10,5; 14,5] 0,7241	0,9687
>20/200 (35-73)	82	77,6 (15,9)	85,2 (13,1)	8,1 (1,1)	82	75,4 (16,4)	81,68 (14,9)	5,8 (1,1)	2,3 [-0,8; 5,4] 0,1501	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Skala nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses										
<3 Monate	72	77,6 (15,8)	85,5 (12,7)	8,3 (1,1)	70	75,8 (15,6)	82,3 (14,2)	6,1 (1,2)	2,1 [-1,1; 5,3] 0,1954	0,2459
≥3 Monate	7	82,6 (13,2)	90,2 (12,8)	8,9 (5,1)	11	78,7 (15,6)	79,8 (16,1)	0,4 (4,0)	8,5 [-5,4; 22,4] 0,2122	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Skala nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung										
Asiatisch	12	73,0 (15,1)	74,6 (14,9)	1,8 (2,7)	10	70,9 (13,4)	74,2 (14,1)	3,0 (2,9)	-1,2 [-9,6; 7,1] 0,7626	0,0819
Schwarz/Afroamerikanisch	7	71,5 (15,5)	88,9 (7,0)	18,1 (5,4)	11	69,3 (16,3)	75,1 (18,8)	5,3 (4,3)	12,8 [-1,8; 27,4] 0,0820	
Weiß	68	79,3 (15,3)	87,0 (12,4)	8,1 (1,1)	60	77,1 (16,9)	83,6 (14,1)	6,0 (1,2)	2,1 [-1,1; 5,3] 0,1976	

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
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.										

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Skala gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	44	79,2 (13,8)	87,8 (11,7)	9,2 (1,6)	51	76,6 (15,7)	83,0 (14,7)	5,9 (1,5)	3,4 [-1,00; 7,7] 0,1279	0,2966
Weiblich	44	75,8 (17,1)	86,0 (13,7)	10,6 (1,5)	36	73,8 (17,7)	84,7 (13,1)	10,4 (1,6)	0,2 [-4,3; 4,6] 0,9424	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter										
≥40 bis <65	36	78,3 (13,5)	89,0 (11,9)	11,6 (1,7)	47	74,7 (16,6)	83,3 (14,3)	7,9 (1,5)	3,7 [-0,8; 8,1]	0,0951

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
									0,1073	
≥65 bis <75	31	78,4 (14,2)	86,5 (12,0)	7,9 (1,7)	25	79,1 (14,8)	89,2 (9,5)	10,3 (1,9)	-2,4 [-7,4; 2,6] 0,3333	0,9512
≥75	21	74,9 (20,5)	84,0 (15,0)	9,7 (2,5)	15	71,5 (19,0)	76,0 (16,1)	3,5 (2,9)	6,2 [-1,6; 13,9] 0,1143	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Baseline BCVA Kategorie im Studienauge										
≤20/200 (24-34)	6	76,3 (11,0)	85,3 (16,6)	9,0 (4,3)	5	76,0 (21,0)	82,7 (17,9)	6,7 (4,7)	2,4 [-12,4; 17,1] 0,7225	0,9512
>20/200 (35-73)	82	77,6 (15,9)	87,0 (12,5)	9,9 (1,13)	82	75,4 (16,36)	83,8 (13,9)	7,9 (1,1)	2,1 [-1,1; 5,2] 0,1942	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses										
<3 Monate	72	77,6 (15,8)	87,5 (11,5)	10,3 (1,2)	70	75,8 (15,6)	83,7 (14,3)	7,5 (1,2)	2,9 [-0,5; 6,2] 0,0947	0,8742
≥3 Monate	7	82,6 (13,2)	89,8 (16,7)	8,5 (4,9)	11	78,7 (15,6)	85,7 (12,3)	6,3 (3,9)	2,2 [-11,0; 15,5] 0,7251	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Skala nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung										

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Asiatisch	12	73,0 (15,1)	76,5 (16,4)	3,8 (3,9)	10	70,9 (13,4)	73,8 (17,2)	2,6 (4,3)	1,2 [-10,9; 13,2] 0,8407	0,4764
Schwarz/Afroamerikanisch	7	71,5 (15,5)	89,8 (5,6)	18,9 (4,3)	11	69,3 (16,3)	80,5 (16,8)	10,8 (3,4)	8,1 [-3,6; 19,9] 0,1604	
Weiß	68	79,3 (15,3)	88,5 (11,9)	9,7 (1,1)	60	77,1 (16,9)	85,4 (12,8)	7,7 (1,2)	2,0 [-1,3; 5,2] 0,2290	

a: Patienten in der Analysepopulation

b: Das KI und der p-Wert basiert 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.

4.3.1.3.2.5.2 Mittlere Veränderung der Scores auf den NEI VFQ-25 Subskalen für Aktivitäten in der Ferne, Aktivitäten in der Nähe und Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert

Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	44	78,0 (16,6)	88,2 (13,6)	10,2 (2,1)	51	77,7 (19,2)	81,2 (20,2)	3,5 (1,9)	6,8 [1,1; 12,4] 0,0191	0,4573
Weiblich	44	74,8 (22,9)	83,8 (17,0)	9,1 (2,1)	36	74,3 (21,5)	79,9 (18,4)	5,4 (2,3)	3,7 [-2,4; 9,8] 0,2307	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter										
≥40 bis <65	36	78,0 (18,1)	89,1 (16,2)	11,5 (2,4)	47	76,4 (20,7)	80,9 (19,6)	4,1 (2,1)	7,4 [1,0; 13,7] 0,0232	0,3956
≥65 bis <75	31	75,9 (18,1)	84,5 (11,6)	8,2 (2,2)	25	77,7 (17,5)	84,0 (16,7)	6,9 (2,4)	1,3 [-5,2; 7,7] 0,6939	
≥75	21	74,4 (25,6)	82,7 (18,7)	8,5 (3,1)	15	73,6 (23,3)	74,4 (22,6)	0,7 (3,7)	7,8 [-2,0; 17,6] 0,1142	

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 24 Wochen, stratifiziert nach Baseline BCVA Kategorie im Studienauge										
≤20/200 (24-34)	6	80,6 (14,6)	84,7 (23,8)	4,0 (6,2)	5	83,3 (24,3)	80,0 (20,9)	-3,2 (6,8)	7,2 [-13,9; 28,3] 0,4533	0,9047
>20/200 (35-73)	82	76,1 (20,3)	86,1 (14,9)	10,0 (1,5)	82	75,9 (20,0)	80,7 (19,4)	4,8 (1,5)	5,3 [1,1; 9,4] 0,0140	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses										
<3 Monate	72	76,6 (20,5)	86,2 (15,5)	9,6 (1,6)	70	77,1 (19,0)	81,9 (18,4)	4,9 (1,6)	4,6 [0,3; 9,0] 0,0385	0,4460
≥3 Monate	7	83,9 (11,9)	89,3 (18,5)	6,5 (7,5)	11	80,3 (18,7)	77,3 (22,4)	-3,7 (6,0)	10,2 [-10,5; 30,8] 0,3099	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung										
Asiatisch	12	66,0 (16,5)	73,6 (15,4)	7,0 (3,6)	10	72,5 (17,2)	67,5 (20,2)	-4,2 (3,9)	11,2 [-0,1; 22,4] 0,0509	0,3452
Schwarz/Afroamerikanisch	7	70,8 (20,8)	88,1 (9,5)	17,1 (6,8)	11	71,2 (15,1)	75,0 (21,4)	3,9 (5,4)	13,2 [-5,4; 31,8] 0,1516	
Weiß	68	79,0 (20,0)	88,1 (15,1)	9,5 (1,5)	60	77,4 (21,2)	82,9 (18,6)	5,1 (1,6)	4,4 [-0,1; 8,8]	

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
									0,0555	

a: Patienten in der Analysepopulation

b: Das KI und der p-Wert basiert 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.

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	44	78,0 (16,6)	88,3 (15,0)	10,3 (2,2)	51	77,7 (19,2)	81,5 (19,5)	3,8 (2,0)	6,5 [0,6; 12,5] 0,0307	0,5110
Weiblich	44	74,8 (22,9)	86,5 (17,6)	11,8 (2,1)	36	74,3 (21,5)	82,5 (16,6)	8,1 (2,4)	3,7 [-2,6; 10,0] 0,2453	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter										

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungzeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungzeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
≥40 bis <65	36	78,0 (18,1)	91,8 (12,2)	14,2 (2,2)	47	76,4 (20,7)	81,2 (19,2)	4,5 (1,9)	9,8 [3,9; 15,6] 0,0013	0,0280
≥65 bis <75	31	75,9 (18,1)	85,5 (16,5)	9,1 (2,3)	25	77,7 (17,5)	88,8 (13,0)	11,7 (2,5)	-2,6 [-9,4; 4,2] 0,4478	
≥75	21	74,4 (25,6)	82,5 (21,2)	8,3 (3,8)	15	73,6 (23,3)	72,8 (19,0)	-1,1 (4,4)	9,4 [-2,4; 21,2] 0,1148	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach Baseline BCVA Kategorie im Studienauge										
≤20/200 (24-34)	6	80,6 (14,6)	84,7 (15,3)	3,7 (4,8)	5	83,3 (24,3)	85,0 (18,1)	2,2 (5,2)	1,5 [-14,9; 17,9] 0,8394	0,6099
>20/200 (35-73)	82	76,1 (20,3)	87,6 (16,5)	11,5 (1,6)	82	75,9 (20,0)	81,8 (18,3)	5,8 (1,6)	5,7 [1,2; 10,1] 0,0130	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses										
<3 Monate	72	76,6 (20,5)	88,0 (15,4)	11,3 (1,7)	70	77,1 (19,0)	82,3 (18,0)	5,3 (1,7)	6,0 [1,4; 10,7] 0,0118	0,8403
≥3 Monate	7	83,9 (11,9)	89,9 (15,6)	7,4 (6,7)	11	80,3 (18,7)	83,7 (19,4)	2,5 (5,4)	4,9 [-13,5; 23,3] 0,5762	

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung										
Asiatisch	12	66,0 (16,5)	75,0 (21,0)	8,6 (4,5)	10	72,5 (17,2)	70,0 (20,5)	-2,0 (5,0)	10,6 [-3,6; 24,7] 0,1337	0,6276
Schwarz/Afroamerikanisch	7	70,8 (20,8)	89,9 (7,6)	18,9 (6,6)	11	71,1 (15,1)	78,0 (21,8)	6,9 (5,3)	12,0 [-6,1; 30,0] 0,1783	
Weiß	68	79,0 (20,0)	89,5 (15,3)	10,9 (1,6)	60	77,4 (21,2)	83,4 (16,9)	5,5 (1,7)	5,4 [0,7; 10,0] 0,0242	
<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>										

Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	44	74,4 (20,0)	82,1 (17,4)	8,8 (2,7)	51	70,6 (19,7)	73,7 (22,1)	2,1 (2,6)	6,7 [-0,7; 14,2] 0,0770	0,9722
Weiblich	44	64,4 (22,0)	79,2 (19,4)	13,9 (2,4)	36	68,2 (17,3)	74,2 (18,4)	7,0 (2,7)	6,9 [-0,3; 14,1] 0,0601	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter										
≥40 bis <65	36	70,4 (21,9)	82,6 (17,5)	12,6 (3,1)	47	69,4 (19,1)	73,5 (22,1)	3,8 (2,7)	8,8 [0,5; 17,0] 0,0373	0,7787
≥65 bis <75	31	71,2 (17,7)	81,3 (18,2)	9,6 (3,1)	25	73,0 (18,7)	77,7 (19,5)	5,3 (3,5)	4,4 [-5,1; 13,8] 0,3599	
≥75	21	65,1 (26,0)	76,2 (20,3)	11,2 (2,7)	15	64,4 (17,1)	68,9 (16,5)	4,3 (3,2)	6,9 [-1,6; 15,4] 0,1096	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 24 Wochen, stratifiziert nach Baseline BCVA Kategorie im Studienauge										
≤20/200 (24-34)	6	58,3 (25,8)	83,3 (16,7)	20,0 (5,3)	5	80,0 (19,2)	83,3 (15,6)	9,3 (5,9)	10,7	0,7316

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
									[-8,6; 29,9] 0,2381	
>20/200 (35-73)	82	70,2 (21,1)	80,4 (18,6)	10,6 (1,9)	82	69,0 (18,6)	73,3 (20,7)	4,0 (1,9)	6,5 [1,2; 11,9] 0,0175	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses										
<3 Monate	72	69,4 (20,4)	81,0 (17,7)	11,4 (2,0)	70	69,9 (18,3)	74,1 (20,1)	4,3 (2,0)	7,1 [1,5; 12,7] 0,0139	0,3986
≥3 Monate	7	75,0 (27,6)	89,3 (16,5)	15,6 (7,4)	11	72,0 (19,8)	73,5 (22,3)	0,7 (5,9)	14,9 [-5,4; 35,1] 0,1390	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung										
Asiatisch	12	66,0 (20,6)	66,0 (20,2)	-1,2 (5,6)	10	73,8 (18,2)	63,8 (25,6)	-8,6 (6,2)	7,4 [-10,2; 25,1] 0,3904	0,5737
Schwarz/Afroamerikanisch	7	67,9 (18,3)	88,1 (9,5)	21,1 (5,6)	11	65,9 (11,5)	71,2 (17,6)	4,8 (4,5)	16,3 [0,9; 31,6] 0,0393	
Weiß	68	70,3 (22,3)	82,7 (17,7)	12,5 (2,0)	60	69,7 (19,2)	75,0 (20,4)	5,1 (2,1)	7,4 [1,7; 13,1] 0,0117	
a: Patienten in der Analysepopulation										

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
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.										

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	44	74,4 (20,0)	84,0 (15,5)	10,6 (2,5)	51	70,6 (19,7)	78,2 (21,5)	6,7 (2,3)	3,9 [-2,8; 10,7] 0,2486	0,8375
Weiblich	44	64,4 (22,0)	78,8 (21,0)	13,5 (2,7)	36	68,2 (17,3)	77,7 (18,3)	10,6 (3,0)	2,9 [-5,1; 10,8] 0,4761	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter										
≥40 bis <65	36	70,4 (21,9)	82,9 (18,4)	12,8 (2,9)	47	69,4 (19,1)	76,4 (21,3)	6,8 (2,6)	6,0 [-1,8; 13,8] 0,1287	0,6282

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
≥65 bis <75	31	71,2 (17,7)	81,7 (16,6)	10,1 (2,9)	25	73,0 (18,7)	81,0 (20,5)	8,5 (3,3)	1,6 [-7,2; 10,4] 0,7190	
≥75	21	65,1 (26,0)	78,4 (21,9)	13,4 (3,7)	15	64,4 (17,1)	77,8 (15,6)	13,1 (4,4)	0,3 [-11,4; 12,0] 0,9566	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Baseline BCVA Kategorie im Studienauge										
≤20/200 (24-34)	6	58,3 (25,8)	72,9 (25,5)	12,9 (6,8)	5	80,0 (19,2)	81,7 (22,4)	3,7 (7,5)	9,1 [-15,6; 33,9] 0,4196	0,8404
>20/200 (35-73)	82	70,2 (21,1)	82,0 (18,0)	12,1 (1,9)	82	69,0 (18,6)	77,7 (20,1)	8,4 (1,9)	3,7 [-1,5; 8,9] 0,1634	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses										
<3 Monate	72	69,4 (20,4)	82,2 (16,5)	12,6 (1,9)	70	69,9 (18,3)	78,3 (19,4)	8,6 (2,0)	4,1 [-1,3; 9,5] 0,1385	0,3323
≥3 Monate	7	75,0 (27,6)	88,1 (24,9)	13,6 (7,7)	11	72,0 (19,8)	74,2 (26,2)	1,9 (6,2)	11,7 [-9,4; 32,8] 0,2557	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung										
Asiatisch	12	66,0 (20,6)	69,1 (18,8)	1,6 (5,5)	10	73,8 (18,2)	69,6 (24,5)	-2,3 (6,1)	3,9 [-13,4; 21,3]	0,4744

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
									0,6406	
Schwarz/Afroamerikanisch	7	67,9 (18,3)	88,1 (9,5)	20,8 (7,2)	11	65,9 (11,5)	73,5 (23,8)	7,2 (5,7)	13,6 [-5,9; 33,1] 0,1574	
Weiß	68	70,3 (22,3)	82,7 (18,6)	12,5 (1,9)	60	69,7 (19,2)	79,1 (19,0)	9,2 (2,1)	3,3 [-2,3; 8,9] 0,2411	

a: Patienten in der Analysepopulation
 b: Das KI und der p-Wert basiert 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 der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Männlich	44	87,1 (21,2)	91,9 (19,5)	6,1 (2,5)	51	81,7 (24,0)	87,9 (21,8)	5,1 (2,3)	1,0 [-5,9; 7,8] 0,7797	0,6752
Weiblich	44	85,8 (22,7)	90,5 (16,1)	5,7 (2,1)	36	81,0 (26,1)	88,9 (21,6)	6,7 (2,3)	-0,9 [-7,1; 5,2] 0,7656	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter										
≥40 bis <65	36	88,0 (18,8)	91,7 (19,3)	5,0 (2,7)	47	82,3 (26,2)	88,1 (22,1)	4,8 (2,3)	0,2 [-6,9; 7,2] 0,9591	0,2503
≥65 bis <75	31	88,2 (21,9)	94,4 (10,6)	7,7 (1,6)	25	84,0 (21,8)	96,3 (8,7)	10,5 (1,8)	-2,7 [-7,6; 2,2] 0,2666	
≥75	21	81,4 (26,3)	85,7 (22,5)	5,0(3,4)	15	74,4 (25,3)	75,6 (29,0)	0,2 (4,0)	4,8 [-6,0; 15,5] 0,3742	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit nach 24 Wochen, stratifiziert nach Baseline BCVA Kategorie im Studienauge										
≤20/200 (24-34)	6	88,9 (12,6)	94,4 (10,1)	10,5 (8,3)	5	65,0 (32,5)	78,3 (31,0)	7,4 (9,2)	3,2 [-27,1; 33,5] 0,8152	0,7380
>20/200 (35-73)	82	86,3 (22,4)	91,0 (18,3)	5,6 (1,7)	82	82,4 (24,1)	88,9 (21,0)	5,6 (1,7)	-0,1 [-4,8; 4,6] 0,9796	

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses										
<3 Monate	72	86,3 (22,4)	91,8 (18,0)	6,5 (1,7)	70	81,4 (24,2)	89,4 (20,8)	6,9 (1,7)	-0,4 [-5,2; 4,4] 0,8715	0,5163
≥3 Monate	7	94,1 (12,5)	91,7 (11,8)	-0,1 (6,9)	11	90,2 (18,9)	84,9 (20,4)	-6,7 (5,5)	6,6 [-12,3; 25,5] 0,4666	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung										
Asiatisch	12	86,1 (24,2)	84,0 (25,7)	-1,8 (3,6)	10	81,7 (17,5)	90,0 (16,1)	8,0 (3,9)	-9,8 [-20,9; 1,3] 0,0810	0,0950
Schwarz/Afroamerikanisch	7	76,2 (28,2)	89,3 (14,2)	14,4 (8,1)	11	73,5 (32,5)	75,0 (25,3)	0,7 (6,5)	13,7 [-8,4; 35,8] 0,2064	
Weiß	68	88,2 (20,2)	92,9 (16,4)	5,8 (1,7)	60	82,5 (25,0)	90,4 (21,8)	6,6 (1,8)	-0,8 [-5,8; 4,1] 0,7373	
<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>										

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

Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	44	87,1 (21,2)	91,5 (17,2)	6,3 (2,8)	51	81,7 (24,0)	87,6 (22,0)	4,2 (2,6)	2,1 [-5,5; 9,7] 0,5910	0,4476
Weiblich	44	85,8 (22,7)	91,1 (16,3)	6,3 (1,8)	36	81,0 (26,1)	91,2 (19,9)	9,0 (2,0)	-2,8 [-8,2; 2,7] 0,3175	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter										
≥40 bis <65	36	88,0 (18,8)	94,7 (14,5)	8,3 (2,8)	47	82,3 (26,2)	88,3 (24,0)	4,8 (2,7)	3,5 [-4,0; 11,0] 0,3539	0,0076
≥65 bis <75	31	88,2 (21,9)	88,7 (18,6)	1,9 (2,5)	25	84,0 (21,8)	97,3 (7,1)	11,6 (2,8)	-9,7 [-17,1; -2,2] 0,0121	
≥75	21	81,4 (26,3)	89,3 (16,9)	9,4 (3,2)	15	74,4 (25,3)	77,8 (22,2)	1,3 (3,8)	8,1 [-2,1; 18,3] 0,1141	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit nach 52 Wochen, stratifiziert nach Baseline BCVA Kategorie im Studienauge										
≤20/200 (24-34)	6	88,9 (12,6)	95,8 (10,2)	13,0 (8,3)	5	65,0 (32,5)	85,0 (29,1)	12,8 (9,2)	0,2 [-30,3; 30,7] 0,9901	0,9768

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
>20/200 (35-73)	82	86,3 (22,4)	91,0 (17,0)	5,8 (1,8)	82	82,4 (24,1)	89,3 (20,7)	5,8 (1,8)	-0,1 [-5,0; 4,8] 0,9705	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses										
<3 Monate	72	86,3 (22,4)	91,6 (16,9)	6,5 (1,9)	70	81,4 (24,2)	88,9 (21,1)	6,2 (1,9)	0,4 [-4,9; 5,7] 0,8904	0,6917
≥3 Monate	7	94,1 (12,5)	96,4 (9,5)	4,8 (7,5)	11	90,2 (18,9)	90,9 (23,1)	-0,8 (6,0)	5,6 [-14,9; 26,1] 0,5699	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung										
Asiatisch	12	86,1 (24,2)	84,0 (23,7)	-1,7 (4,0)	10	81,7 (17,5)	86,7 (18,9)	4,5 (4,4)	6,2 [-18,7; 6,4] 0,3170	0,1590
Schwarz/Afroamerikanisch	7	76,2 (28,2)	92,9 (10,1)	17,7 (8,6)	11	73,5 (32,5)	78,0 (30,6)	3,9 (6,9)	13,8 [-9,7; 37,4] 0,2302	
Weiß	68	88,2 (20,2)	92,5 (15,7)	5,9 (1,9)	60	82,5 (25,0)	91,3 (19,7)	7,0 (2,0)	-1,1 [-6,4; 4,3] 0,6939	
<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>										

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.										

4.3.1.3.2.5.3 Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	43	0,87 (0,17)	0,88 (0,13)	0,02 (0,02)	50	0,86 (0,24)	0,83 (0,25)	-0,04 (0,02)	0,05 [-0,01; 0,12] 0,0920	0,6881
Weiblich	44	0,83 (0,19)	0,86 (0,21)	0,03 (0,03)	35	0,85 (0,13)	0,84 (0,25)	-0,01 (0,03)	0,03 [-0,05; 0,12] 0,4410	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter										
≥40 bis <65	36	0,88 (0,16)	0,92 (0,11)	0,04 (0,03)	47	0,85 (0,24)	0,81 (0,29)	-0,04 (0,03)	0,09 [0,00; 0,17] 0,0401	0,1915

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
≥65 bis <75	30	0,88 (0,13)	0,90 (0,14)	0,01 (0,03)	24	0,89 (0,12)	0,86 (0,18)	-0,03 (0,03)	0,04 [-0,04; 0,12] 0,3421	
≥75	21	0,75 (0,23)	0,76 (0,25)	0,00 (0,04)	14	0,82 (0,16)	0,85 (0,17)	0,04 (0,05)	-0,04 [-0,16; 0,08] 0,5346	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 24 Wochen, stratifiziert nach Baseline BCVA Kategorie im Studienauge										
≤20/200 (24-34)	6	0,88 (0,11)	0,93 (0,11)	0,05 (0,13)	5	0,89 (0,15)	0,61 (0,49)	-0,28 (0,14)	0,33 [-0,12; 0,78] 0,1318	0,0046
>20/200 (35-73)	81	0,85 (0,18)	0,87 (0,18)	0,02 (0,02)	80	0,85 (0,20)	0,84 (0,22)	-0,01 (0,02)	0,03 [-0,02; 0,07] 0,2610	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses										
<3 Monate	71	0,84 (0,18)	0,87 (0,18)	0,03 (0,02)	68	0,85 (0,21)	0,83 (0,26)	-0,02 (0,02)	0,05 [-0,01; 0,11] 0,1044	0,8483
≥3 Monate	7	0,90 (0,12)	0,94 (0,11)	0,04 (0,04)	11	0,87 (0,15)	0,85 (0,16)	-0,03 (0,04)	0,07 [-0,05; 0,19] 0,2551	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung										
Asiatisch	12	0,89 (0,15)	0,89 (0,15)	0,00 (0,03)	10	0,90 (0,12)	0,90 (0,14)	0,00 (0,04)	-0,01 [-0,11; 0,09]	0,2547

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
									0,8644	
Schwarz/Afroamerikanisch	7	0,79 (0,15)	0,91 (0,12)	0,07 (0,08)	10	0,86 (0,13)	0,78 (0,25)	-0,04 (0,07)	0,11 [-0,12; 0,34] 0,3387	
Weiß	67	0,85 (0,19)	0,86 (0,19)	0,01 (0,02)	59	0,86 (0,19)	0,83 (0,24)	-0,03 (0,02)	0,04 [-0,02; 0,10] 0,1793	

a: Patienten in der Analysepopulation
 b: Das KI und der p-Wert basiert 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.

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	43	0,87 (0,17)	0,88 (0,14)	0,02 (0,02)	50	0,86 (0,24)	0,86 (0,19)	0,00 (0,02)	0,02 [-0,04; 0,07] 0,5919	0,1831

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
Weiblich	44	0,83 (0,19)	0,88 (0,16)	0,05 (0,16)	35	0,85 (0,13)	0,80 (0,29)	-0,05 (0,28)	0,09 [-0,01; 0,18] 0,0646	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter										
≥40 bis <65	36	0,88 (0,16)	0,90 (0,14)	0,03 (0,03)	47	0,85 (0,24)	0,86 (0,27)	0,00 (0,03)	0,03 [-0,06; 0,12] 0,4798	0,5851
≥65 bis <75	30	0,88 (0,13)	0,91 (0,12)	0,03 (0,03)	24	0,89 (0,12)	0,82 (0,23)	-0,07 (0,03)	0,09 [0,01; 0,18] 0,0243	
≥75	21	0,75 (0,23)	0,80 (0,20)	0,04 (0,03)	14	0,82 (0,16)	0,80 (0,12)	0,00 (0,04)	0,03 [-0,08; 0,14] 0,5444	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen, stratifiziert nach Baseline BCVA Kategorie im Studienauge										
≤20/200 (24-34)	6	0,88 (0,11)	0,90 (0,11)	0,01 (0,14)	5	0,89 (0,15)	0,73 (0,52)	-0,16 (0,15)	0,17 [-0,29; 0,64] 0,4160	0,2459
>20/200 (35-73)	81	0,85 (0,18)	0,88 (0,16)	0,03 (0,02)	80	0,85 (0,20)	0,84 (0,22)	-0,01 (0,02)	0,04 [-0,01; 0,09] 0,1259	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses										
<3 Monate	71	0,84 (0,18)	0,88 (0,16)	0,04 (0,02)	68	0,85 (0,21)	0,84 (0,25)	-0,01 (0,02)	0,05 [-0,01; 0,11]	0,9173

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

	Aflibercept				Laser				Aflibercept vs. Laser	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zum Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95% KI]; p-Wert ^b	
									0,0898	
≥3 Monate	7	0,90 (0,12)	0,88 (0,11)	-0,02 (0,07)	11	0,87 (0,15)	0,80 (0,26)	-0,07 (0,05)	0,05 [-0,13; 0,23] 0,5733	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung										
Asiatisch	12	0,89 (0,15)	0,88 (0,14)	-0,01 (0,04)	10	0,90 (0,12)	0,90 (0,13)	0,01 (0,04)	0,02 [-0,14; 0,10] 0,7406	0,1382
Schwarz/Afroamerikanisch	7	0,79 (0,15)	0,95 (0,09)	0,11 (0,09)	10	0,86 (0,13)	0,78 (0,27)	-0,04 (0,07)	0,15 [-0,09; 0,39] 0,1984	
Weiß	67	0,85 (0,19)	0,87 (0,16)	0,02 (0,02)	59	0,86 (0,19)	0,84 (0,23)	-0,02 (0,02)	0,04 [-0,02; 0,10] 0,2062	
<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>										

4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit

Im Folgenden sind zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ die entsprechenden Kategorien definiert, für die eine Subgruppen-Spezifizierung vorgenommen wurde. Im Einzelfall handelt es sich dabei um:

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

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Okulare UE,
- Nicht-okulare UE,
- Schwerwiegende UE (SUE),
- Nicht-okulare SUE,

Subgruppen-Analysen zu okularen SUE; UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten; okularen UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten und APTC-Ereignisse wurden nicht durchgeführt, da die Inzidenz dieser UE sehr niedrig war (n<=5)

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	44	24 (54,5)	56	34 (60,7)	0,78 [0,35; 1,73]	0,9 [0,64; 1,27]	0,06 [-0,13; 0,26]	0,506 0,4876 0,497
Weiblich	47	33 (70,2)	36	24 (66,7)	1,18 [0,46; 3]	1,05 [0,78; 1,42]	-0,04 [-0,24; 0,17]	
Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter								
≥40 bis <65	38	21 (55,3)	49	30 (61,2)	0,78 [0,33; 1,85]	0,9 [0,63; 1,3]	0,06 [-0,15; 0,27]	0,355 0,3517

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
≥65 bis <75	32	18 (56,3)	27	17 (62,9)	0,76 [0,27; 2,16]	0,89 [0,59; 1,36]	0,07 [-0,18; 0,32]	0,3463
≥75	21	18 (85,7)	16	11 (68,8)	2,73 [0,54; 13,73]	1,25 [0,86; 1,81]	-0,17 [-0,44; 0,1]	
Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit nach 24 Wochen, stratifiziert nach Ausgangsvisus im Studienauge								
≤20/200 (24-34)	6	6 (100)	7	3 (42,9)	14,67 [0,56; 381,74]	2,14 [0,88; 5,2]	-0,49 [-0,92; -0,06]	0,0416 0,0414 0,0415
>20/200 (35-73)	85	51 (60)	85	55 (64,8)	0,82 [0,44; 1,52]	0,93 [0,73; 1,17]	0,05 [-0,1; 0,19]	
Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses								
<3 Monate	75	45 (60)	73	47 (64,4)	0,83 [0,43; 1,61]	0,93 [0,72; 1,2]	0,04 [-0,11; 0,2]	0,9138 0,8742 0,8943
≥3 Monate	7	5 (71,4)	11	8 (72,7)	0,94 [0,11; 7,73]	0,98 [0,54; 1,78]	0,01 [-0,41; 0,44]	
Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung								
Asiatisch	12	6 (50)	12	7 (58,3)	0,71 [0,14; 3,58]	0,86 [0,41; 1,8]	0,08 [-0,31; 0,48]	0,3927 0,4018 0,3966
Schwarz/Afroamerikanisch	8	6 (75)	12	6 (50)	3,0 [0,42; 21,3]	1,5 [0,75; 3,00]	-0,25 [-0,66; 0,16]	
Weiß	70	44 (62,9)	62	43 (69,4)	0,75 [0,36; 1,54]	0,91 [0,71; 1,16]	0,06 [-0,1; 0,23]	

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								

Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	44	35 (79,6)	56	46 (82,1)	0,85 [0,31; 2,30]	0,97 [0,80; 1,17]	0,03 [-0,13; 0,18]	0,9904 0,9167 0,9297
Weiblich	47	41 (87,2)	36	32 (88,9)	0,85 [0,22; 3,28]	0,98 [0,84; 1,15]	0,02 [-0,12; 0,16]	
Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter								
≥40 bis <65	38	29 (76,3)	49	40 (81,6)	0,73 [0,26; 2,05]	0,93 [0,75; 1,17]	0,05 [-0,12; 0,23]	0,8338 0,8164 0,8029
≥65 bis <75	32	28 (87,5)	27	23 (85,2)	1,22 [0,27; 5,41]	1,03 [0,84; 1,26]	-0,02 [-0,20; 0,15]	
≥75	21	19 (90,5)	16	15 (93,8)	0,63 [0,05; 7,67]	0,97 [0,80; 1,16]	0,03 [-0,14; 0,21]	

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ausgangsvisus im Studienauge								
≤20/200 (24-34)	6	6 (100,0)	7	5 (71,4)	4,40 [0,16; 122,59]	1,28 [0,76; 2,17]	-0,20 [-0,60; 0,20]	0,2750 0,2835 0,2816
>20/200 (35-73)	85	70 (82,4)	85	73 (85,9)	0,77 [0,34; 1,75]	0,96 [0,84; 1,09]	0,04 [-0,07; 0,15]	
Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses								
<3 Monate	75	63 (84,0)	73	65 (89,0)	0,65 [0,25; 1,69]	0,94 [0,83; 1,07]	0,05 [-0,06; 0,16]	0,9408 0,3941 0,3831
≥3 Monate	7	6 (85,7)	11	8 (72,7)	2,25 [0,18; 27,37]	1,18 [0,74; 1,89]	-0,13 [-0,50; 0,24]	
Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung								
Asiatisch	12	9 (75,0)	12	7 (58,3)	2,14 [0,38; 12,20]	1,29 [0,72; 2,29]	-0,17 [-0,54; 0,20]	0,1857 0,2642 0,2425
Schwarz/Afroamerikanisch	8	8 (100,0)	12	10 (83,3)	3,00 [0,12; 76,63]	1,12 [0,83; 1,53]	-0,10 [-0,37; 0,17]	
Weiß	70	58 (82,9)	62	57 (91,9)	0,42 [0,14; 1,28]	0,90 [0,79; 1,03]	0,09 [0,02; 0,20]	
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)

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

Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	44	16 (36,36)	56	12 (21,43)	2,1 [0,86; 5,08]	1,7 [0,9; 3,2]	-0,15 [-0,33; 0,03]	0,3156 0,2803 0,362
Weiblich	47	18 (38,3)	36	13 (36,11)	1,1 [0,45; 2,7]	1,06 [0,6; 1,87]	-0,02 [-0,23; 0,19]	
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter								
≥40 bis <65	38	15 (39,47)	49	15 (30,61)	1,48 [0,61; 3,6]	1,29 [0,72; 2,3]	-0,09 [-0,29; 0,11]	0,2304 0,265 0,1943
≥65 bis <75	32	8 (25)	27	7 (25,93)	0,95 [0,29; 3,08]	0,96 [0,4; 2,31]	0,01 [-0,21; 0,23]	
≥75	21	11 (52,38)	16	3 (18,75)	4,77 [1,04; 21,79]	2,79 [0,93; 8,38]	-0,34 [-0,62; -0,05]	
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Ausgangsvisus im Studienauge								
≤20/200 (24-34)	6	5 (83,33)	0	0 (0)	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35-73)	85	29 (34,12)	85	25 (29,41)	1,24 [0,65; 2,37]	1,16 [0,75; 1,81]	-0,05 [-0,19; 0,09]	
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses								
<3 Monate	75	26 (34,67)	73	20 (27,4)	1,41 [0,7; 2,83]	1,27 [0,78; 2,06]	-0,07 [-0,22; 0,08]	0,6280 0,7049

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
≥3 Monate	7	4 (57,14)	11	4 (36,36)	2,33 [0,34; 16,18]	1,57 [0,57; 4,32]	-0,21 [-0,67; 0,26]	0,5906
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung								
Asiatisch	12	2 (16,67)	12	3 (25)	0,6 [0,08; 4,45]	0,67 [0,13; 3,3]	0,08 [-0,24; 0,41]	0,4613 0,5411 0,3894
Schwarz/Afroamerikanisch	8	5 (62,5)	12	4 (33,33)	3,33 [0,51; 21,58]	1,87 [0,72; 4,91]	-0,29 [-0,72; 0,14]	
Weiß	70	26 (37,14)	62	17 (27,42)	1,56 [0,75; 3,28]	1,35 [0,82; 2,25]	-0,1 [-0,26; 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.								

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Männlich	44	21 (47,7)	56	24 (42,9)	1,22 [0,55 ; 2,69]	1,11 [0,72 ; 1,72]	-0,05 [-0,25; 0,15]	0,5302 0,5271 0,5303
Weiblich	47	24 (51,1)	36	20 (55,6)	0,83 [0,35 ; 2,00]	0,92 [0,61 ; 1,38]	0,04 [-0,17; 0,26]	
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter								
≥40 bis <65	38	18 (47,4)	49	25 (51,0)	0,86 [0,37 ; 2,02]	0,93 [0,60 ; 1,43]	0,04 [-0,18; 0,25]	0,6882 0,6898 0,6883
≥65 bis <75	32	15 (46,9)	27	12 (44,4)	1,10 [0,39 ; 3,09]	1,05 [0,60 ; 1,85]	0,02 [-0,28; 0,23]	
≥75	21	12 (57,1)	16	7 (43,8)	1,71 [0,46 ; 6,37]	1,31 [0,67 ; 2,55]	-0,13 [-0,46; 0,19]	
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ausgangsvisus im Studienauge								
≤20/200 (24-34)	6	5 (83,3)	7	3 (42,9)	6,67 [0,49 ; 91,33]	1,94 [0,77 ; 4,91]	-0,40 [-0,88; 0,07]	0,1276 0,1347 0,1284
>20/200 (35-73)	85	40 (47,1)	85	41 (48,2)	0,95 [0,52 ; 1,74]	0,98 [0,71 ; 1,34]	0,01 [-0,14; 0,16]	
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses								
<3 Monate	75	37 (49,3)	73	36 (49,3)	1,00 [0,53 ; 1,91]	1,00 [0,72 ; 1,39]	0,0 [-0,162; 0,16]	0,9189 0,9202 0,9191
≥3 Monate	7	4 (57,1)	11	6 (54,6)	1,11 [0,16 ; 7,51]	1,05 [0,45 ; 2,42]	-0,03 [-0,5; 0,44]	

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung								
Asiatisch	12	2 (16,7)	12	4 (33,3)	0,40 [0,06 ; 2,77]	0,50 [0,11 ; 2,23]	0,17 [-0,17; 0,51]	0,3348 0,3440 0,3348
Schwarz/Afroamerikanisch	8	6 (75,0)	12	6 (50,0)	3,00 [0,42 ; 21,30]	1,50 [0,75 ; 3,00]	-0,25 [-0,66; 0,16]	
Weiß	70	36 (51,4)	62	32 (51,6)	0,99 [0,50 ; 1,97]	1,00 [0,72 ; 1,39]	0,00 [-0,17; 0,17]	
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								

Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	44	17 (38,6)	56	29 (51,8)	0,59 [0,26; 1,31]	0,75 [0,48; 1,17]	0,13 [-0,06; 0,33]	0,2147 0,199

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
								0,215
Weiblich	47	26 (55,3)	36	18 (50,0)	1,24 [0,52; 2,96]	1,11 [0,73; 1,68]	-0,05 [-0,27; 0,16]	
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter								
≥40 bis <65	38	17 (44,7)	49	24 (48,9)	0,84 [0,36; 1,97]	0,91 [0,58; 1,44]	0,04 [-0,17; 0,25]	0,9985 0,9973 0,9984
≥65 bis <75	32	15 (46,9)	27	14 (51,9)	0,82 [0,29; 2,29]	0,90 [0,54; 1,52]	0,05 [-0,21; 0,31]	
≥75	21	11 (52,4)	16	9 (56,3)	0,86 [0,23; 3,16]	0,93 [0,51; 1,69]	0,04 [-0,28; 0,36]	
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Ausgangsvisus im Studienauge								
≤20/200 (24-34)	6	4 (66,7)	7	3 (42,9)	2,67 [0,28; 25,64]	1,56 [0,56; 4,34]	-0,24 [-0,76; 0,29]	0,3004 0,2946 0,3001
>20/200 (35-73)	85	39 (45,9)	85	44 (51,8)	0,79 [0,43; 1,44]	0,89 [0,65; 1,21]	0,06 [-0,09; 0,21]	
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses								
<3 Monate	75	35 (46,7)	73	38 (52,1)	0,81 [0,42; 1,54]	0,90 [0,65; 1,24]	0,05 [-0,11; 0,21]	0,8044 0,8046 0,8044
≥3 Monate	7	3 (42,9)	11	6 (54,6)	0,63 [0,09; 4,22]	0,79 [0,29; 2,16]	0,12 [-0,35; 0,59]	
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung								

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Asiatisch	12	5 (41,7)	12	5 (41,7)	1,00 [0,2; 5,07]	1,00 [0,39; 2,58]	0,00 [-0,39; 0,39]	0,0314 0,0409 0,0294
Schwarz/Afroamerikanisch	8	5 (62,5)	12	2 (16,7)	8,33 [1,03; 67,14]	3,75 [0,95; 14,82]	-0,46 [-0,85; -0,06]	
Weiß	70	32 (45,7)	62	38 (61,3)	0,53 [0,27; 1,07]	0,75 [0,54; 1,03]	0,16 [-0,01; 0,32]	

a: Patienten in der Analysepopulation
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	44	25 (56,8)	56	38 (67,9)	0,62 [0,27 ; 1,41]	0,84 [0,61 ; 1,15]	0,11 [-0,08; 0,30]	0,1984 0,1817 0,1877
Weiblich	47	36 (76,6)	36	25 (69,4)	1,44 [0,54 ; 3,83]	1,10 [0,84 ; 1,44]	-0,07 [-0,26; 0,12]	
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter								

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
≥40 bis <65	38	23 (60,5)	49	33 (67,4)	0,74 [0,31 ; 1,80]	0,90 [0,65 ; 1,24]	0,07 [-0,14; 0,28]	0,7041 0,6982 0,7011
≥65 bis <75	32	23 (71,9)	27	20 (74,1)	0,89 [0,28 ; 2,84]	0,97 [0,71 ; 1,32]	0,02 [-0,21; 0,25]	
≥75	21	15 (71,4)	16	10 (62,5)	1,50 [0,38 ; 6,00]	1,14 [0,72 ; 1,82]	-0,09 [-0,40; 0,22]	
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ausgangsvisus im Studienauge								
≤20/200 (24-34)	6	6 (100,0)	7	4 (57,1)	8,25 [0,32 ; 214,73]	1,60 [0,81 ; 3,18]	-0,35 [-0,77; 0,08]	0,1145 0,1119 0,1129
>20/200 (35-73)	85	55 (64,7)	85	59 (69,4)	0,81 [0,43 ; 1,53]	0,93 [0,75 ; 1,15]	0,05 [-0,09; 0,19]	
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses								
<3 Monate	75	50 (66,7)	73	52 (71,2)	0,81 [0,40 ; 1,62]	0,94 [0,75 ; 1,16]	0,05 [-0,10; 0,19]	0,6024 0,6107 0,6066
≥3 Monate	7	5 (71,4)	11	7 (63,6)	1,43 [0,18 ; 11,09]	1,12 [0,59 ; 2,14]	-0,08 [-0,52; 0,36]	
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung								
Asiatisch	12	8 (66,7)	12	6 (50,0)	2,00 [0,38 ; 10,41]	1,33 [0,67 ; 2,67]	-0,17 [-0,56; 0,22]	0,1203 0,1240 0,1218
Schwarz/Afroamerikanisch	8	7 (87,5)	12	7 (58,3)	5,00 [0,46 ; 54,51]	1,50 [0,87 ; 2,59]	-0,29 [-0,65; 0,07]	

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Weiß	70	45 (64,3)	62	46 (74,2)	0,63 [0,30 ; 1,33]	0,87 [0,69 ; 1,09]	0,10 [-0,06; 0,26]	
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 UE (SUE)

Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	44	3 (6,8)	56	5 (8,9)	0,75 [0,17; 3,31]	0,76 [0,19; 3,02]	0,02 [-0,08; 0,13]	0,4641 0,466
Weiblich	47	6 (12,8)	36	3 (8,4)	1,61 [0,37; 6,93]	1,53 [0,41; 5,71]	-0,04 [-0,18; 0,09]	0,4524
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter								
≥40 bis <65	38	3 (7,9)	49	3 (6,1)	1,31 [0,25; 6,91]	1,29 [0,28; 6,03]	-0,02 [-0,13; 0,09]	0,0803 0,0812

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
≥65 bis <75	32	1 (3,1)	27	4 (14,8)	0,19 [0,02; 1,77]	0,21 [0,03; 1,78]	0,12 [-0,03; 0,26]	0,0811
≥75	21	5 (23,8)	16	1 (6,3)	4,69 [0,49; 44,9]	3,81 [0,49; 29,48]	-0,18 [-0,39; 0,04]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Ausgangsvisus im Studienauge								
≤20/200 (24-34)	6	1 (16,7)	7	3 (42,9)	0,27 [0,02; 3,65]	0,39 [0,05; 2,83]	0,26 [-0,21; 0,73]	0,1896 0,1792 0,2459
>20/200 (35-73)	85	8 (9,4)	85	5 (5,9)	1,66 [0,52; 5,3]	1,6 [0,55; 4,69]	-0,04 [-0,12; 0,04]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses								
<3 Monate	75	8 (10,7)	73	7 (9,6)	1,13 [0,39; 3,28]	1,11 [0,43; 2,91]	-0,01 [-0,11; 0,09]	NE
≥3 Monate	7	0 (0)	11	1 (9,1)	NE	NE	NE	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung								
Asiatisch	0	0 (0)	12	1 (8,3)	NE	NE	NE	0,0361 0,0432 0,0285
Schwarz/Afroamerikanisch	8	4 (50,0)	12	1 (8,3)	11 [0,93; 130,32]	6 [0,81; 44,35]	-0,42 [-0,8; -0,04]	
Weiß	70	5 (7,1)	62	6 (9,7)	0,72 [0,21; 2,48]	0,74 [0,24; 2,3]	0,03 [-0,07; 0,12]	
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	44	4 (9,1)	56	5 (8,9)	1,02 [0,26 ; 4,05]	1,02 [0,29 ; 3,57]	0,00 [-0,11 ; 0,11]	0,5893 0,6128 0,4794
Weiblich	47	10 (21,3)	36	5 (13,9)	1,68 [0,52 ; 5,43]	1,53 [0,57 ; 4,09]	-0,07 [-0,24 ; 0,09]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter								
≥40 bis <65	38	6 (15,8)	49	3 (6,1)	2,88 [0,67 ; 12,35]	2,58 [0,69 ; 9,65]	-0,10 [-0,23 ; 0,04]	0,0586 0,0575 0,0707
≥65 bis <75	32	3 (9,4)	27	6 (22,2)	0,36 [0,08 ; 1,62]	0,42 [0,12 ; 1,53]	0,13 [-0,06 ; 0,31]	
≥75	21	5 (23,8)	16	1 (6,3)	4,69 [0,49 ; 44,90]	3,81 [0,49 ; 29,48]	-0,18 [-0,39 ; 0,04]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ausgangsvisus im Studienauge								
≤20/200 (24-34)	6	3 (50,0)	7	3 (42,9)	1,33 [0,15 ; 11,93]	1,17 [0,36 ; 3,76]	-0,07 [-0,61 ; 0,47]	0,8600 0,6932 0,9309
>20/200 (35-73)	85	11 (12,9)	85	7 (8,2)	1,66 [0,61 ; 4,50]	1,57 [0,64 ; 3,86]	-0,05 [-0,14 ; 0,05]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses								

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
<3 Monate	75	12 (16,0)	73	9 (12,3)	1,35 [0,53 ; 3,44]	1,30 [0,58 ; 2,89]	-0,04 [-0,15; 0,08]	NE
≥3 Monate	7	0 (.)	11	1 (9,1)	NE	NE	NE	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung								
Asiatisch	12	1 (8,3)	12	1 (8,3)	1,00 [0,06 ; 18,08]	1,00 [0,07 ; 14,21]	0,00 [-0,22; 0,22]	0,4274 0,4930 0,3282
Schwarz/Afroamerikanisch	8	4 (50,0)	12	2 (16,7)	5,00 [0,64 ; 39,06]	3,00 [0,71 ; 12,69]	-0,33 [-0,74; 0,07]	
Weiß	70	9 (12,9)	62	7 (11,3)	1,16 [0,40 ; 3,32]	1,14 [0,45 ; 2,88]	0,02 [-0,13; 0,10]	
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								

Nicht-okulare SUE

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für „Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	44	3 (6,8)	56	5 (8,9)	0,75 [0,17; 3,31]	0,76 [0,19; 3,02]	0,02 [-0,08; 0,13]	0,5993 0,5991 0,6022
Weiblich	47	5 (10,6)	36	3 (8,3)	1,31 [0,29; 5,88]	1,28 [0,33; 4,99]	-0,02 [-0,15; 0,1]	
Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter								
≥40 bis <65	38	2 (5,3)	49	3 (6,1)	0,85 [0,14; 5,37]	0,86 [0,15; 4,89]	0,01 [-0,09; 0,11]	0,0837 0,0828 0,0969
≥65 bis <75	32	1 (3,1)	27	4 (14,8)	0,19 [0,02; 1,77]	0,21 [0,03; 1,78]	0,12 [-0,03; 0,26]	
≥75	21	5 (23,8)	16	1 (6,3)	4,69 [0,49; 44,9]	3,81 [0,49; 29,48]	-0,18 [-0,39; 0,04]	
Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Ausgangsvisus im Studienauge								
≤20/200 (24-34)	6	1 (16,7)	7	3 (42,9)	0,27 [0,02; 3,65]	0,39 [0,05; 2,83]	0,26 [-0,21; 0,73]	0,2311 0,2307 0,264
>20/200 (35-73)	85	7 (8,2)	85	5 (5,9)	1,44 [0,44; 4,72]	1,40 [0,46; 4,24]	-0,02 [-0,1; 0,05]	
Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses								
<3 Monate	75	7 (9,3)	73	7 (9,6)	0,97 [0,32; 2,92]	0,97 [0,36; 2,64]	0 [-0,09; 0,10]	NE
≥3 Monate	7	0 (0)	11	1 (9,1)	NE	NE	NE	

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Abstammung								
Asiatisch	0	0 (0)	12	1 (8,3)	NE	NE	NE	0,0239 0,0274 0,0235
Schwarz/Afroamerikanisch	8	4 (50,0)	12	1 (8,3)	11,00 [0,93; 130,32]	6,00 [0,81; 44,35]	-0,42 [-0,8; -0,04]	
Weiß	70	4 (5,7)	62	6 (9,7)	0,57 [0,15; 2,11]	0,59 [0,17; 2,00]	0,04 [-0,05; 0,13]	
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.								

Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für „Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach 52 Wochen aus der RCT VIBRANT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	44	4 (9,1)	56	5 (8,9)	1,02 [0,26 ; 4,05]	1,02 [0,29 ; 3,57]	0,00 [-0,11; 0,11]	0,6941 0,7101 0,6120
Weiblich	47	9 (19,2)	36	5 (13,9)	1,47 [0,45 ; 4,83]	1,38 [0,51 ; 3,76]	-0,05 [-0,21; 0,11]	

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter								
≥40 bis <65	38	5 (13,2)	49	3 (6,1)	2,32 [0,52 ; 10,41]	2,15 [0,55 ; 8,43]	-0,07 [-0,20; 0,06]	0,0780 0,0770 0,0889
≥65 bis <75	32	3 (9,4)	27	6 (22,2)	0,36 [0,08 ; 1,62]	0,42 [0,12 ; 1,53]	0,13 [-0,06; 0,31]	
≥75	21	5 (23,8)	16	1 (6,3)	4,69 [0,49 ; 44,90]	3,81 [0,49 ; 29,48]	-0,18 [-0,39; 0,04]	
Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Ausgangsvisus im Studienauge								
≤20/200 (24-34)	6	3 (50,0)	7	3 (42,9)	1,33 [0,15 ; 11,93]	1,17 [0,36 ; 3,76]	-0,07 [-0,61; 0,47]	0,9301 0,7899 0,8977
>20/200 (35-73)	85	10 (11,8)	85	7 (8,2)	1,49 [0,54 ; 4,11]	1,43 [0,57 ; 3,58]	-0,4 [-0,13; 0,05]	
Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Alter des Verschlusses								
<3 Monate	75	11 (14,7)	73	9 (12,3)	1,22 [0,47 ; 3,15]	1,19 [0,52 ; 2,70]	-0,02 [-0,13; 0,09]	NE
≥3 Monate	7	0 (.)	11	1 (9,1)	NE	NE	NE	
Nicht-okulare schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen, stratifiziert nach Abstammung								
Asiatisch	12	1 (8,3)	12	1 (8,3)	1,00 [0,06 ; 18,08]	1,00 [0,07 ; 14,21]	0,00 [-0,22; 0,22]	0,3750 0,4268 0,3043
Schwarz/Afroamerikanisch	8	4 (50,0)	12	2 (16,7)	5,00 [0,64 ; 39,06]	3,00 [0,71 ; 12,69]	-0,33 [-0,74; 0,07]	

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

	Aflibercept		Laser		Aflibercept vs. Laser			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	OR RR ARR
Weiß	70	8 (11,4)	62	7 (11,3)	1,01 [0,35 ; 2,98]	1,01 [0,39 ; 2,63]	0,00 [-0,11; 0,11]	
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 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Aufgrund fehlender direkter und indirekter Vergleiche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab, wurde im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers das positive Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Aflibercept anhand der Zulassungsstudie VIBRANT dargestellt. Es ist darauf hinzuweisen, dass das in der Zulassungsstudie angewandte Dosierschema nicht dem von der EMA zugelassenen Anwendungsschema entspricht.

Dargestellt wurden die Ergebnisse der 24 Wochen- und 52 Wochen-Analyse zur vordefinierten Verbesserung der Sehschärfe, der Veränderung der Sehschärfe im Studienverlauf sowie die Veränderung der (visusbezogenen) Lebensqualität. Weiterhin wurden die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und die Gesamtmortalität als Sicherheitsparameter erhoben. Es ist festzuhalten, dass ein hoher Anteil an Patienten des Laserarms nach Vollendung der 24. Studienwoche Aflibercept als zusätzliche Behandlung erhielt. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse der 52 Woche-Analyse als hoch verzerrt zu bewerten.

4.3.1.3.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Analysen anhand der Gesamtpopulation

Tabelle 4-67: Ergebnisse der VIBRANT-Studie - Effektschätzer und Konfidenzintervalle jeweils nach 24 und 52 Wochen

Mortalität	Woche	OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
Gesamtmortalität	24	0,33 [0,01; 8,29]	0,34 [0,01; 8,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
	52	0,33 [0,01; 8,29]	0,34 [0,01; 8,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
Morbidität (binäre Variablen)		OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	24	3,07 [1,65; 5,72]	1,98 [1,33; 2,93]	-0,26 [-0,40; -0,12]
	52	1,91 [1,06; 3,45]	1,39 [1,02; 1,88]	-0,16 [-0,30; -0,02]
Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15	24	0,11 [0,01; 1,98]	0,11 [0,01; 2,01]	0,04 [0; 0,09]

ETDRS-Buchstaben	52	2 [0,18; 22,46]	1,98 [0,18, 21,43]	-0,01 [-0,05; 0,03]
Morbidität (kontinuierliche Variablen)	Mittlerer Unterschied [95% KI]			
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert	24	10,5 [7,1; 14,0]		
	52	5,2 [1,7; 8,7]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)	Mittlerer Unterschied [95% KI]			
NEI VFQ-25	24	2,6 [-0,3; 5,5]		
	52	2,5 [-0,5; 5,4]		
Subskala Aktivitäten in der Nähe	24	7,3 [2,5; 12,2]		
	52	4,0 [-0,9; 8,9]		
Subskala Aktivitäten in der Ferne	24	5,7 [1,8; 9,7]		
	52	5,8 [1,7; 9,9]		
Subskala für Visusabhängigkeit	24	0,2 [-4,4; 4,8]		
	52	0,1 [-4,7; 4,9]		
EQ-5D	24	0,05 [-0,01; 0,10]		
	52	0,05 [-0,01; 0,10]		
Unerwünschte Ereignisse (UE)		OR [95% KI]	RR [95% KI]	ARR [95% KI]
UE	24	1,13 [0,62; 2,04]	1,05 [0,83; 1,32]	-0,03 [-0,17; 0,11]
	52	1,15 [0,53 ; 2,47]	1,02 [0,90 ; 1,17]	-0,02 [-0,13 ; 0,09]
Okulare UE	24	1,60 [0,86; 2,99]	1,37 [0,90; 2,11]	-0,1 [-0,24; 0,03]
	52	1,07 [0,60 ; 1,91]	1,03 [0,77 ; 1,39]	-0,02 [-0,16 ; 0,13]
Nicht-okulare UE	24	0,86 [0,48; 1,53]	0,92 [0,69; 1,24]	0,04 [-0,11; 0,18]
	52	0,94 [0,50 ; 1,74]	0,98 [0,80 ; 1,20]	0,01 [-0,12 ; 0,15]
Schwerwiegende UE	24	1,15 [0,42; 3,13]	1,14 [0,46; 2,82]	-0,01 [-0,1; 0,07]
	52	1,49 [0,63; 3,56]	1,42 [0,66; 3,02]	-0,05 [-0,14; 0,05]
Okulare SUE	24	3,07 [0,12; 76,26]	3,03 [0,13; 73,48]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	52	3,07	3,03	-0,01

		[0,12; 76,26]	[0,13; 73,48]	[-0,03; 0,01]
Nicht-okulare SUE	24	1,01 [0,36; 2,82]	1,01 [0,40; 2,58]	0,00 [-0,08; 0,08]
	52	1,37 [0,57; 3,30]	1,31 [0,61; 2,84]	-0,03 [-0,13; 0,06]
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	24	7,32 [0,37; 143,68]	7,08 [0,37 ; 135,08]	-0,03 [-0,07; 0]
	52	7,32 [0,37; 143,68]	7,08 [0,37; 135,08]	-0,03 [-0,07; 0]
Okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	24	5,17 [0,24; 109,14]	5,05 [0,25; 103,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	52	5,17 [0,24; 109,14]	5,05 [0,25; 103,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
ATPC-Ereignisse	24	0,33 [0,01; 8,29]	0,34 [0,01; 8,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
	52	0,2 [0,01;4,18]	0,2 [0,01; 4,15]	0,02 [-0,01;0,05]

Mortalität

Die Anzahl der Todesfälle war in der VIBRANT-Studie sehr gering. Insgesamt verstarb 1 Patient aus der Lasergruppe an einer Pneumonie. Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Aflibercept und der Lasertherapie.

Morbidität

Für den primären Endpunkt der Studie „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ lagen nach 24 Wochen sowie nach 52 Wochen jeweils statistisch und klinisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Aflibercept vor ($p=0,0003$ bzw. $p=0,0296$).

Für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ lag nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Aflibercept vor ($p=0,0426$). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nach 52 Wochen nicht mehr zu beobachten. Dieses Ergebnis ist primär damit zu erklären, dass die meisten Patienten in der Lasergruppe ab Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten.

Für die „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ zeigte sich nach 24 Wochen sowie nach 52 Wochen ein statistisch und klinisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Aflibercept ($p<0,0001$ bzw. $p=0,0035$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)

Für die Subskalen des NEI VFQ-25 für Aktivitäten in der Ferne sowie Aktivitäten in der Nähe bestand in Woche 24 eine statistisch signifikante Überlegenheit in der Behandlung mit Aflibercept versus Laser ($p=0,0047$ bzw. $0,0032$). In Woche 52 konnte diese nur noch für Aktivitäten in der Ferne festgestellt werden ($p=0,0061$). Sowohl für den Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 sowie den Score auf der Subskala für Visusabhängigkeit und den Gesamtscore auf dem EQ-5D bestand eine numerische Überlegenheit, statistisch signifikante Unterschiede konnten jedoch nicht nachgewiesen werden (jeweils $p>0,05$). Allerdings ist es zu beachten, dass in der VIBRANT Studie 98% aller Patienten in beiden Studiengruppen eine bessere Sehschärfe im Partnerauge (Fellow Eye) hatten und dies sicherlich auch Auswirkungen auf das Ergebnis des NEI VFQ-25 hatte.

Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit

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 als auch solche während der Behandlung.

Insgesamt zeigte sich, dass die Inzidenz über alle aufgeführten UE zwischen der Behandlung mit Aflibercept und Laser nach 24 und 52 Wochen vergleichbar war.

Unerwünschte Ereignisse (UE): Die Mehrzahl der Patienten (nach 24 Wochen 62,6% in der Afliberceptgruppe gegenüber 59,8% in der Lasergruppen; nach 52 Wochen 83,5% in der Afliberceptgruppe gegenüber 81,5% in der Lasergruppe) erlitt im Studienverlauf bis Woche 52 mindestens ein UE.

Okulare UE: Die Inzidenz okularer UE im Studienauge war nach 24 Wochen etwas höher in der Afliberceptgruppe (37,4% vs. 27,2% in der Lasergruppen). Nach 52 Wochen war die Inzidenz zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und betraf 49,5% der Patienten in der Afliberceptgruppe und 47,8% der Patienten in der Lasergruppe.

Nicht-okulare UE: Die Inzidenz nicht-okularer UE war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und betraf nach 24 Wochen 47,3% bzw. nach 52 Wochen 67,0% der Patienten in der Afliberceptgruppe und in der Lasergruppe nach 24 Wochen 51,1%, bzw. nach 52 Wochen 68,5% der Patienten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE): SUE traten nach 24 Wochen bei 9,9% der Patienten in der Afliberceptgruppe und bei 8,7% der Patienten in der Lasergruppe auf. Nach 52 Wochen erlitten 15,4% der Patienten in der Afliberceptgruppe und 10,9% der Patienten in der Lasergruppe eine SUE.

Okulare SUE: Die Inzidenz okularer SUE im Studienauge war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und betraf einen Patienten (1,1%) in der Afliberceptgruppe und keinen Patienten in der Lasergruppe.

Nicht-okulare SUE: Der Anteil an Patienten mit nicht-okularen SUE war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Woche 24: Aflibercept: 8,8%, Laser: 8,7%; Woche 52: Aflibercept: 14,3%, Laser: 10,9%).

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten: Insgesamt 3 Patienten (3,3%) der Afliberceptgruppe und kein Patient (0%) der Lasergruppe brachen die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines UE ab.

Okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten: Insgesamt 2 Patienten (2,2%) der Afliberceptgruppe und kein Patient der Lasergruppe brachen die Behandlung der Studienmedikation aufgrund eines okularen UEs ab.

APTC-Ereignisse: APTC-Ereignisse waren insgesamt selten und traten unter der Behandlung mit Aflibercept bei keinem Patienten und unter Laserbehandlung bei 2 (2,2%) Patienten auf.

4.3.1.3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Analysen der vordefinierten Subgruppen

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert

Bei der Subgruppenanalyse zeigte sich sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen für keine der Unterkategorien ein Hinweis oder ein Beleg für eine Interaktion. Signifikante Unterschiede zwischen Aflibercept und Laser traten nach 24 Wochen in den Subgruppen Ausgangsvisus „ ≥ 35 ETDRS-Buchstaben“, Altersgruppe „ ≥ 40 bis < 65 “ und „ ≥ 65 bis < 75 “, Geschlecht „männlich“ und „weiblich“, Abstammung „weiß“ sowie Alter des Verschlusses „ < 3 Monate“ auf. In Woche 52 traten Unterschiede in den Subgruppen Altersgruppe „ ≥ 40 bis < 65 “, Geschlecht „männlich“ sowie Alter des Verschlusses „ < 3 Monate“ auf. Sämtliche Unterschiede zeigten einen signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept.

Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert

Aufgrund von wenigen Respondern (nach 24 Wochen $n=4$ (2,2%), nach 52 Wochen $n=3$ (1,7%)) in dieser Kategorie, wurde auf Subgruppenanalysen verzichtet.

Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert

Bei der Subgruppenanalyse zeigte sich sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen für die Unterteilung nach dem Ausgangsvisus ein Beleg für eine Interaktion ($p=0,0088$ bzw. $p=0,0014$), die Schätzer sind allerdings in beiden Fällen gleichgerichtet, die Interaktion also rein quantitativ. Signifikante Unterschiede zwischen Aflibercept und Laser traten nach

24 Wochen in den Subgruppen Abstammung „asiatisch“ und „weiß“, Alter des Verschlusses „<3 Monate“, sämtlichen Altersgruppen, dem Ausgangsvisus „<35 ETDRS-Buchstaben“ und „≥35 ETDRS-Buchstaben“ sowie Geschlecht „männlich“ und „weiblich“ auf. In Woche 52 traten Unterschiede in den Subgruppen Abstammung „weiß“, Alter des Verschlusses „<3 Monate“, Altersgruppe „≥65 bis <75“, Ausgangsvisus „≥35 ETDRS-Buchstaben“ sowie Geschlecht „männlich“ auf. Sämtliche Unterschiede zeigten einen signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept.

NEI VFQ-25 Gesamtscore

Bei der Subgruppenanalyse zeigte sich in Woche 24 für die Unterteilung nach der Abstammung ein Hinweis auf Interaktion ($p=0,0819$). In Woche 52 zeigte sich für die Unterteilung nach der Altersgruppe ein Hinweis auf Interaktion ($p=0,0951$). Für keine der Subgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Aflibercept und Laser.

NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne

Für Aktivitäten in der Ferne traten in Woche 24 keine Interaktionen auf. Dahingegen zeigte sich in Woche 52 für die Unterteilung nach Altersgruppe ein Beleg für eine Interaktion ($p=0,028$). Signifikante Unterschiede zwischen Aflibercept und Laser traten sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 in den Subgruppen Ausgangsvisus „≥35 ETDRS-Buchstaben“, Altersgruppe „≥40 bis <65“, Geschlecht „männlich“ sowie Alter des Verschlusses „<3 Monate“ auf. In Woche 52 zeigte sich zudem ein Behandlungsunterschied für die Subgruppe Abstammung „weiß“. Sämtliche Unterschiede zeigten einen signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept.

NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe

Weder in Woche 24 noch in Woche 52 traten Interaktionen in den analysierten Subgruppen auf. Signifikante Unterschiede zu Gunsten von Aflibercept zeigten sich lediglich in Woche 24 für die Subgruppen Ausgangsvisus „≥35 ETDRS-Buchstaben“, Altersgruppe „≥40 bis <65“, Abstammung „schwarz/afroamerikanisch“ und „weiß“ sowie Alter des Verschlusses „<3 Monate“.

NEI VFQ-25 Subskala für Visusabhängigkeit

Bei der Subgruppenanalyse zeigte sich in den Wochen 24 und 52 für die Unterteilung nach der Abstammung ein Beleg bzw. ein Hinweis auf Interaktion ($p=0,095$ bzw. $p=0,159$). In Woche 52 lag zudem für die Unterteilung nach Altersgruppe ein Beleg für eine Interaktion vor ($p=0,0076$). Signifikante Unterschiede zwischen Aflibercept und Laser traten lediglich in Woche 52 für die Altersgruppe „≥65 bis <75“ auf. Der Unterschied zeigte einen signifikanten Vorteil zugunsten von Laser.

EQ-5D

Bei der Subgruppenanalyse zeigte sich in Woche 24 für die Unterteilung nach dem Ausgangsvisus und der Altersgruppe ein Beleg bzw. ein Hinweis auf Interaktion ($p=0,005$ bzw. $p=0,192$). In Woche 52 zeigte sich für die Unterteilung nach Geschlecht und Abstammung jeweils ein Hinweis auf Interaktion (jeweils $p=0,138$). Signifikante Unterschiede zu Gunsten von Aflibercept zeigten sich in Woche 24 für die Altersgruppe „ ≥ 40 bis < 65 “ und in Woche 52 für die Altersgruppe „ ≥ 65 bis < 75 “.

UE-Kategorien

Bei der Subgruppenanalyse zeigten sich höchstens Hinweise für Interaktionen, welche die Aussagen hinsichtlich der Gesamtpopulation jedoch nicht ändern. Nach 24 Wochen traten für nicht okulare UEs, SUEs und nicht okulare SUEs Hinweise auf eine Interaktion für die Unterteilung nach der Abstammung auf. Für UEs zeigten sich im selben Zeitraum Hinweise auf eine Interaktion für die Unterteilung nach Ausgangsvisus. In der Woche 52 zeigte sich für die Unterteilung nach dem Alter Hinweise auf eine Interaktion für schwerwiegende UEs. Insgesamt sind alle Interaktionen auf die geringe Anzahl von Ereignissen oder das Ungleichgewicht in der Verteilung der Patienten auf die Subgruppen zurückzuführen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht relevant.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht relevant.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>

Nicht relevant.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht relevant.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an 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.

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.6.

Nicht relevant.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (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 4-73: 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 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht relevant.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-75: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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 4.3.1.3.1.6.***

Nicht relevant.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Nicht relevant

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (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 4-76: 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 4.3.1.3.1.6.

Nicht relevant.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht relevant.

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.

Zwischen dem zu bewertenden Wirkstoff Aflibercept und der ZVT Ranibizumab liegen zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers keine direkten randomisierten und kontrollierten Vergleichsstudien vor. Ebenso konnten auf Basis der durchgeführten Literaturrecherchen keine Studien identifiziert werden, welche die Durchführung eines indirekten Vergleichs dieser beiden Wirkstoffe ermöglicht hätten (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3).

Zum Nachweis des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Aflibercept erfolgte daher eine Darstellung der wichtigsten Ergebnisse aus der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie VIBRANT, in der ein direkter Vergleich zwischen Aflibercept und der Lasertherapie erfolgte.

Da zum Zeitpunkt der VIBRANT-Studienplanung und Abstimmung des Studiendesigns mit den Zulassungsbehörden Ranibizumab noch nicht für die Behandlung des VAV zugelassen war, wurde nach Absprache mit den Zulassungsbehörden die GRID-Lasertherapie als Komparator für die VIBRANT Studie gewählt.

Gemäß der Klassifizierung in § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der aktuellen VerFO des G-BA ist die Evidenzstufe der zugrundeliegenden VIBRANT-Studie mit Ib zu bewerten (15). Die Studienqualität ist insgesamt als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit niedrig bewertet (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nach 24 Wochen ebenfalls mit niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F). Da die Patienten jedoch ab Woche 12 hinsichtlich des Bedarfs für eine zusätzliche Therapie untersucht wurden und in diesem Zusammenhang 67 von 92 Patienten (73%) der Lasergruppe ab Woche 24 eine zusätzliche Therapie mit Aflibercept erhielten, ist eine valide Bewertung der Effektstärke anhand der 52-Wochendaten nicht möglich. Aus diesem Grund ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach 52 Wochen als hoch einzustufen (siehe Anhang 4-F).

Für die betrachteten Endpunkte wird die Validität wie folgt bewertet:

Mortalität: Grundsätzlich gilt Mortalität als ein valider Endpunkt. Da es sich beim retinalen VAV jedoch um keine tödliche Krankheit handelt wurde die Mortalität in der eingeschlossenen Studie als unerwünschtes Ereignis erfasst. Somit ist die Validität des Endpunktes als niedrig einzustufen.

Morbidität: Für die Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) liegen verschiedene Auswertungen nach ETDRS-Kriterien vor. Die Messung der BCVA erfolgte mit einer Sehtafel gemäß dem Standard nach ETDRS, der eine objektive und zuverlässige Messung der Sehschärfe erlaubt. Die Änderung der BCVA ist unmittelbar patientenrelevant. Die Validität der Morbiditätsendpunkte ist als hoch einzustufen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL): Die HrQoL wurde mit dem krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogen NEI VFQ-25 und dem generischen Instrument EQ-5D gemessen. Der 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. Die Ergebnisse des NEI VFQ-25 werden dabei vor allem aber durch die Sehfähigkeit des bessersehenden Auges beeinflusst. In der VIBRANT Studie hatten 98% aller Patienten in beiden Studiengruppe eine bessere Sehschärfe im Partnerauge. In der VIBRANT-Studie dagegen wurde jedoch nur das schlechtersehende Auge mit der Studienmedikation behandelt. Die Ergebnisse des NEI VFQ-25 sind daher mit vorsicht zu bewerten, da sie sich – anders als bei der BCVA – nicht ausschließlich auf das Studienauge, sondern auf beide Augen beziehen. Der EQ-5D erfasst ferner den allgemeinen Gesundheitszustand, jedoch keine visusbasierte Kategorie. Somit weist er für Augenkrankheiten eine äußerst geringe Änderungssensitivität auf. Die Validität des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität ist demnach als niedrig einzustufen.

Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse sind patientenrelevant. Es konnten verschiedene Kategorien verglichen werden. Die Validität des Endpunktes wird für die Ergebnisse nach 24 Wochen als hoch eingestuft.

Insgesamt kann die Aussagekraft der Ergebnisse für die morbiditätsbezogenen Endpunkte nach 24 Wochen als hoch eingestuft werden. Die Mortalität dagegen steht in keinem direkten Zusammenhang mit dem Indikationsgebiet, weshalb die Aussagekraft der Ergebnisse als gering anzusehen ist. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen, wie oben beschrieben, ebenfalls keine aussagekräftigen Daten vor. Die Aussagekraft der Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse wird nach 24 Wochen als hoch eingestuft.

Für sämtliche Endpunkte wird die Aussagekraft der Ergebnisse nach 52 Wochen als niedrig eingestuft, da bei einem Großteil der Patienten in der Lasergruppe ab Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erfolgte. Die Aussage der Ergebnisse ist dadurch hoch verzerrt, sodass eine Bewertung des Behandlungserfolgs der Laserkoagulation nicht mehr valide möglich ist.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4 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 Ermangelung direkter Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab, sowie des Fehlens von adäquaten Studien zur Durchführung von indirekten Vergleichen, **kann aus formalen Gründen der Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber Ranibizumab nicht belegt werden.**

Zur Darstellung des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Aflibercept wurden daher die Ergebnisse der Zulassungsstudie VIBRANT herangezogen. Es ist festzuhalten, dass das in der Zulassungsstudie von Aflibercept angewendete Dosierschema von dem seitens der EMA festgelegten Anwendungsschema und damit von der deutschen Fachinformation abweicht.

In der Zusammenschau aller Endpunkte aus der Zulassungsstudie VIBRANT zeigte sich insgesamt eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Überlegenheit von Aflibercept gegenüber der GRID-Laserkoagulation bei der Behandlung von Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV. Diese Überlegenheit ergibt sich aus den Ergebnissen von Aflibercept im Rahmen des Endpunktes „Morbidity“. Bei den Endpunkten „Mortality“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ sowie „Unerwünschte Ereignisse“ zeigten sich keine Unterschiede zwischen den betrachteten Behandlungsmethoden. Wie schon in Abschnitt 3.1.1 dieses Dokuments beschreiben, akzeptiert Bayer die GRID-Lasertherapie nicht als ZVT im Anwendungsgebiet, da mehrere Studien der Evidenzstufe Stufe 1b vorliegen, die eine Überlegenheit der Anti-VEGF-Therapie gegenüber der GRID-Lasertherapie belegen und damit zeigen, dass die GRID-Lasertherapie nicht als Standardtherapie im Anwendungsgebiet angesehen werden kann.

VIBRANT: Endpunkte mit Nachweis einer überlegenen Wirksamkeit

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt, zeigte sich für den primären Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben“ der VIBRANT-Studie ein statistisch signifikanter und therapeutisch relevanter Vorteil zugunsten von Aflibercept ($p < 0,0003$). Gemessen am Punktschätzer des RR (1,98, 95% KI [1,33; 2,93]) ist die Wahrscheinlichkeit für den Patienten, eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu erlangen, nach 24 Wochen fast doppelt so hoch unter der Behandlung mit Aflibercept im Vergleich zur Behandlung mit der GRID-Laserkoagulation. Auch wenn infolge der Zusatztherapien die Ergebnisse des Laserarms verzerrt sind und die Aussagekraft dadurch verringert wird, kann dieser Vorteil auch noch nach 52 Wochen festgestellt werden (1,39, 95% KI [1,02; 1,88]). Demnach kann auch aus diesen Ergebnissen eine therapeutische Überlegenheit abgeleitet werden.

Für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ lag nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Aflibercept vor ($p = 0,0426$). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nach 52 Wochen nicht mehr zu

beobachten. Dieses Ergebnis ist primär damit zu erklären, dass die meisten Patienten in der Lasergruppe ab Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten.

Für den sekundären Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ zeigten sich durchweg und konsistent Vorteile zugunsten von Aflibercept. Im Mittel hatten die Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen VAV unter der Behandlung mit Aflibercept über einen Zeitraum von 24 Wochen 10,5 [7,1; 14,0] Buchstaben mehr gewonnen als unter der Behandlung mit der GRID-Lasertherapie. Auch über 52 Wochen kann dieser Vorteil weiter beobachtet werden, wobei die Aussagekraft dieser Ergebnisse durch den hohen Anteil an Zusatzbehandlungen in der Lasergruppe verzerrt werden. Diese Änderungen entsprechen ungefähr zwei Zeilen beim standardisierten ETDRS-Sehtest, was für den Patienten einen spürbaren und damit klinisch relevanten Effekt bedeutet. Der statistisch signifikante Vorteil ($p < 0,0001$) blieb auch im Rahmen der durchgeführten Sensitivitätsanalyse nach 24 Wochen bestehen. Die Effekte zeigten statistisch signifikante und therapeutisch relevante Ergebnisse, welche die therapeutische Überlegenheit von Aflibercept gegenüber der Lasertherapie untermauern.

VIBRANT: Endpunkte ohne Nachweis einer überlegenen Wirksamkeit

Für die Endpunkte „Mortalität“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ liegen keine therapeutisch relevanten Unterschiede vor. Wie in Abschnitt 4.4 beschrieben, ist die Validität der Ergebnisse ohnehin eingeschränkt.

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können in keiner untersuchten Kategorie statistisch signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Therapien beobachtet werden.

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 4-77: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV)	Kein Zusatznutzen belegbar

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.

Nicht relevant.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

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.

Nicht relevant.

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 2005¹⁵, Molenberghs 2010¹⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen

¹⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁶ 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.

durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁷) 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 2006¹⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht relevant.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

¹⁷ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁸ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Studienbezeichnung **Quelle**

VIBRANT

A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection [IAI]) in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion

Publikation zur Studie

Campochiaro et al. (2014). Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion (53)

Studienbericht der Studie – 24 Wochen

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2014

Clinical Study Report

A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection [IAI]) in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion (52)

Studienbericht der Studie – 52 Wochen

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2014

Clinical Study Report

A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection [IAI]) in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion (54)

Dokumentation der statistischen Methoden

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2013

Statistical Analysis Plan Final

A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection [IAI]) in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion (31)

Protokoll der Studie

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. 2013

Studienbezeichnung **Quelle**

Clinical Study Protocol

A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection [IAI]) in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion (26)

Studienregistereintrag

Regeneron Pharmaceuticals, 2014

A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection [IAI]) in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion (44)

Post-hoc-Analysen

SCO:SSiS, 2015

Nachberechnungen der Analysen der VIBRANT-Studie für die binären Endpunkte „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung / Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ (56)

SCO:SSiS, 2015

Nachberechnungen der Analysen der VIBRANT-Studie für den kontinuierlichen Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert (57)

SCO:SSiS, 2015

Nachberechnungen der Analysen der VIBRANT-Studie für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQol) – NEI VQ-25“ (58)

SCO:SSiS, 2015

Nachberechnungen der Analysen der VIBRANT-Studie für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQol) – EQ-5D“ (60)

SCO:SSiS, 2015

Nachberechnungen der Analysen der VIBRANT-Studie für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ und „Gesamtmortalität“ (59)

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) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-085 Aflibercept zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenastverschlusses. Datum des Gesprächs: 05.11.2014. 2014.
2. 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.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]. Allgemeine Methoden, Version 4.1. 2013: Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
4. 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.
5. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept im Studienregister ClinicalTrials.gov (Screenshot vom 28.01.2015). 2015.
6. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept im Studienregister EU Clinical Trials Register (Screenshot vom 28.01.2015). 2015.
7. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept im Studienregister PharmNet.Bund (Screenshot vom 28.01.2015). 2015.
8. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept im Studienregister ICTRP WHO (Screenshot vom 29.01.2015). 2015.
9. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab im Studienregister ClinicalTrials.gov (Screenshot vom 28.01.2015). 2015.
10. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab im Studienregister EU Clinical Trials Register (Screenshot vom 28.01.2015). 2015.
11. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab im Studienregister PharmNet.Bund (Screenshot vom 28.01.2015). 2015.
12. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab im Studienregister ICTRP WHO (Screenshot vom 29.01.2015). 2015.
13. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab im Studienregister Novartis Clinical Trial Results Database (Screenshot vom 28.01.2015). 2015.

14. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2010 Jul;1(2):100-7.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 19. Juni 2014, in Kraft getreten am 19. November 2014. 2014.
16. European Medicines Agency [EMA]. EU Regulatory Workshop - Ophthalmology - Summary and Report (31 August 2012). 2012.
17. 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.
18. Moseley J, European Medicines Agency [EMA]. Visual Function Endpoints: The Regulatory Perspective. EMA Scientific Advice 27, October 2011, EMA Ophthalmology Workshop. 2011.
19. Ohne Autor. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Archives of ophthalmology*. 1985 Dec;103(12):1796-806.
20. Koch KR, Muether PS, Hermann MM, Hoerster R, Kirchhof B, Fauser S. Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Feb;250(2):201-9.
21. European Medicines Agency [EMA]. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. 2005.
22. 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. *Archives of ophthalmology*. 1998 Nov;116(11):1496-504.
23. 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.
24. Finger RP, Fleckenstein M, Holz FG, Scholl HP. Quality of life in age-related macular degeneration: a review of available vision-specific psychometric tools. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2008 May;17(4):559-74.
25. 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.

26. Regeneron Pharmaceuticals Inc. VIBRANT-Studie Clinical Study Protocol: A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection [IAI]) in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. 2013 29. März 2013.
27. 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.
28. 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.
29. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz [juris]. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) 1976. p. 146.
30. 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.
31. Regeneron Pharmaceuticals Inc. VIBRANT-Studie Statistical Analysis Plan - Final: A Double Masked, Randomized, Active-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection [IAI]) in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. 2013 04. Oktober 2013.
32. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1102-12 e1.
33. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept in der Cochrane Library (Screenshot vom 27.01.2015). 2015.
34. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept in der MEDLINE Library (Screenshot vom 26.01.2015). 2015.
35. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept in der EMBASE Library (Screenshot vom 26.01.2015). 2015.
36. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab in der Cochrane Library (Screenshot vom 27.01.2015). 2015.
37. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab in der MEDLINE Library (Screenshot vom 26.01.2015). 2015.
38. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab in der EMBASE Library (Screenshot vom 26.01.2015). 2015.

39. Azad R, Vivek K, Sharma Y, Chandra P, Sain S, Venkataraman A. Ranibizumab as an adjunct to laser for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol.* 2012 Jul;60(4):263-6.
40. Azad SV, Salman A, Mahajan D, Sain S, Azad R. Comparative evaluation between ranibizumab combined with laser and bevacizumab combined with laser versus laser alone for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2014 Oct-Dec;21(4):296-301.
41. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology.* 2011 Aug;118(8):1594-602.
42. Pielen A, Mirshahi A, Feltgen N, Lorenz K, Korb C, Junker B, et al. Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol.* 2014 Jul 8.
43. Tan MH, McAllister IL, Gillies ME, Verma N, Banerjee G, Smithies LA, et al. Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2014 Jan;157(1):237-47 e1.
44. Regeneron Pharmaceuticals. VIBRANT-Studie - NCT01521559: Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Injection (IAI;EYLEA®;BAY86-5321) in Patients With Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO). 2014 [03.12.2014]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01521559>.
45. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Aflibercept im Studienregister ClinicalTrials.gov (Screenshot vom 13.02.2015). 2015.
46. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Aflibercept im Studienregister ICTRP WHO (Screenshot vom 29.01.2015). 2015.
47. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Ranibizumab im Studienregister ClinicalTrials.gov (Screenshot vom 13.02.2015). 2015.
48. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Ranibizumab im Studienregister PharmNet.Bund (Screenshot vom 28.01.2015). 2015.
49. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Ranibizumab im Studienregister ICTRP WHO (Screenshot vom 29.01.2015). 2015.
50. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Ranibizumab im Studienregister EU Clinical Trials Register (Screenshot vom 13.02.2015). 2015.
51. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Ranibizumab im Studienregister Novartis Clinical Trial Results Database (Screenshot vom 28.01.2015). 2015.
52. Regeneron Pharmaceuticals Inc. VIBRANT-Studie Clinical Study Report (24 weeks): A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and

- Tolerability of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection [IAI]) in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. 2014 05. Mai 2014.
53. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: The 24-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2014.
 54. Regeneron Pharmaceuticals Inc. VIBRANT-Studie Clinical Study Report (52 weeks): A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection [IAI]) in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. 2014 08. August 2014.
 55. Bayer Pharma AG. Fachinformation: EYLEA® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Stand der Information: 02/2015. 2015.
 56. SCO:SSiS. Nachberechnungen der Analysen der VIBRANT-Studie für die binären Endpunkte „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung / Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“. 2015.
 57. SCO:SSiS. Nachberechnungen der Analysen der VIBRANT-Studie für den kontinuierlichen Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“. 2015.
 58. SCO:SSiS. Nachberechnungen der Analysen der VIBRANT-Studie für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) - NEI VFQ-25“. 2015.
 59. SCO:SSiS. Nachberechnungen der Analysen der VIBRANT-Studie für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ und „Gesamt mortalität“. 2015.
 60. SCO:SSiS. Nachberechnungen der Analysen der VIBRANT-Studie für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) - EQ-5D“. 2015.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁹ 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 ArzneimittelSuche nach Aflibercept:

Tabelle 4-78: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in MEDLINE®

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	http://www.pubmed.gov	
Datum der Suche	26.01.2015	
Zeitsegment	komplette Datenbank	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter von Robinson & Dickersin 2002 (4).	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(((((follow-up studies[mh]) OR (prospective studies[mh]) OR (crossover studies[mh]) OR (control*[tw]) OR (prospectiv*[tw]) OR (volunteer*[tw]))) 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[pt]) OR (evaluation studies[pt]))) 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])))) NOT (("Animals"[Mesh])) NOT ("Humans"[Mesh]))	53
#2	(((((brvo) OR ((branch retina*) AND vein occlu*) OR ((branch retina*) AND venous occlu*) OR ((branch retina*) AND vein thrombosis) OR ((branch retina*) AND venous thrombosis)) OR (((branch retina*)) AND (((vein obstruct*) OR venous obstruct*) OR ((vein clos*) OR venous clos*) OR ((vein stricture*) OR venous stricture*) OR ((vein stenosi*) OR venous stenosi*) OR ((vein block*) OR venous block*) OR ((vein emboli*) OR venous emboli*))) OR (bvo) OR (branch rvo))) OR (((branch AND retina* AND (vein OR veins OR venous)) AND (occlu* OR obstruct* OR clotur* OR closing* OR closed OR stricture* OR stenosi* OR stenoti* OR block* OR emboli*)) OR ("Retinal Vein Occlusion"[Mesh]) AND (branch))	1.530
#3	((((((((((aflibercept*)) OR (vegf trap*)) OR (vegftap*)) OR (vegftap*)) OR (eylea*)) OR (vascular endothelial growth factor trap*))	661

	OR (vascular endothelium growth factor trap*) OR (vasculotropin trap) OR (vasculotropin trap-eye*) OR (vasculotropintrap*)	
#4	((#1) AND #2) AND #3	2

Tabelle 4-79: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in EMBASE®

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	DIMDI, http://www.dimdi.de	
Datum der Suche	26.01.2015	
Zeitsegment	1974 ff.	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network : http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random , aufgerufen am 11.02.2014	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74	25.377.611
2	CT D CLINICAL TRIAL	1.001.175
3	CT D RANDOMIZATION	65.518
4	CT D SINGLE BLIND PROCEDURE	19.538
5	CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE	123.246
6	CT D CROSSOVER PROCEDURE	41.406
7	CT D PLACEBO	256.037
8	RANDOMI#ED CONTROLLED TRIAL?	460.511
9	RCT/(TI;AB)	15.929
10	RANDOM ALLOCATION	1.464
11	RANDOMLY ALLOCATED	21.769
12	ALLOCATED RANDOMLY	2.007
13	ALLOCATED # # RANDOM	868
14	RANDOM # # ALLOCATED	28

15	SINGLE BLIND?	27.729
16	DOUBLE BLIND?	191.554
17	(TREBLE OR TRIPLE) ?, BLIND?/(TI;AB)	1.496
18	PLACEBO?	339.760
19	CT D PROSPECTIVE STUDY	275.803
20	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	1.518.901
21	CT D CASE STUDY	29.004
22	CASE REPORT/(TI;AB)	271.608
23	CT D ABSTRACT REPORT	89.637
24	CT D LETTER	849.634
25	21 OR 22 OR 23 OR 24	1.233.750
26	20 NOT 25	1.476.282
27	EM74	25.377.611
28	CT D BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION	545
29	CT D RETINAL VEIN OCCLUSION AND BRANCH	1.751
30	(BRVO OR BVO)/(TI;AB)	651
31	BRANCH? ?, (VEIN# OR VENOUS).	7.737
32	VEIN# ?, (OCCLU? OR OBSTRUCT? OR CLOSED OR CLOSING# OR CLOSURE# OR STRICTUR? OR STENOSI? OR STENOTI? OR BLOCK OR BLOCKS OR BLOCKED OR BLOCKING# OR BLOCKADE# OR EMBOLI?).	45.599
33	VENOUS? ?, (OCCLU? OR OBSTRUCT? OR CLOSED OR CLOSING# OR CLOSURE# OR STRICTUR? OR STENOSI? OR STENOTI? OR BLOCK OR BLOCKS OR BLOCKED OR BLOCKING# OR BLOCKADE# OR EMBOLI?).	27.357
34	BRANCH RVO	69
35	31 AND (32 OR 33)	2.988
36	28 OR 29 OR 30 OR 34 OR 35	3.114
37	EM74	25.377.611
38	CT D AFLIBERCEPT	1.865

39	AFLIBERCEPT?	1.824
40	VEGF TRAP? OR VEGFTRAP?	411
41	EYLEA OR EYLEAR OR EYLEATM	165
42	VASCULAR ENDOTHEL? GROWTH FACTOR ?, TRAP?.	129
43	VASCULOTROPIN TRAP? OR VASCULOTROPINTRAP?	56
44	38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43	2.059
45	26 AND 36 AND 44	11

Tabelle 4-80: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in Cochrane

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	27.01.2015	
Zeitsegment	unbegrenzt	
Suchfilter	--	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Retinal Vein Occlusion] explode all trees	169
#2	retina next vein*	65
#3	retinal next vein*	394
#4	retina next venous*	0
#5	retinal next venous*	38
#6	vein next occlu*	500
#7	venous next occlu*	639
#8	#6 or #7	1.056
#9	retina*	4.816
#10	#8 and #9	353
#11	occlu* or obstruct* or closur* or closing* or closed or strictur* or stenosi* or stenoti* or block* or emboli*	86.191
#12	#2 or #3 or #4 or #5	422

#13	#11 and #12	356
#14	#1 or #10 or #13	374
#15	branch	3.476
#16	#14 and #15	144
#17	brvo	80
#18	branch next rvo	7
#19	#16 or #17 or #18	148
#20	aflibercept*	73
#21	vegf next trap*	41
#22	"vascular endothelial growth factor" next trap*	13
#23	eylea*	10
#24	"vascular endothelium growth factor*" next trap*	0
#25	vasculotropin next trap*	1
#26	vasculotropintrap*	0
#27	vegftap*	0
#28	#20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27	94
#29	#19 and #28	4
	There are 0 results from 841492 records for your search on #29 - #19 and #28 in Trials for strategy: brvo	

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Aflibercept:

Suchstrategie siehe zuvor in Tabelle 4-78 bis Tabelle 4-80.

Suche nach Ranibizumab:

Tabelle 4-81: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in MEDLINE® für indirekte Vergleiche

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	http://www.pubmed.gov	
Datum der Suche	26.01.2015	
Zeitsegment	komplette Datenbank	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter von Robinson & Dickersin 2002 (4).	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	((((((follow-up studies[mh]) OR (prospective studies[mh]) OR (crossover studies[mh]) OR (control*[tw]) OR (prospectiv*[tw]) OR (volunteer*[tw]))) 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[pt]) OR (evaluation studies[pt]))) 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]))))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT ("Humans"[Mesh]))	5.312.883
#2	((((((brvo) OR ((branch retina*) AND vein occlu*) OR ((branch retina*) AND venous occlu*) OR ((branch retina*) AND vein thrombosis) OR ((branch retina*) AND venous thrombosis)) OR (((branch retina*)) AND (((vein obstruct*) OR venous obstruct*) OR ((vein clos*) OR venous clos*) OR ((vein stricture*) OR venous stricture*) OR ((vein stenosi*) OR venous stenosi*) OR ((vein block*) OR venous block*) OR ((vein emboli*) OR venous emboli*)))) OR (bvo) OR (branch rvo))) OR (((branch AND retina* AND (vein OR veins OR venous))) AND (occlu* OR obstruct* OR closur* OR closing* OR closed OR stricture* OR stenosi* OR stenoti* OR block* OR emboli*)) OR (("Retinal Vein Occlusion"[Mesh]) AND (branch))	1.530
#3	(((ranibizumab*)) OR (lucentis*)) OR (rhufab v2)) OR	2.213

	("ranibizumab"[Supplementary Concept])	
#4	((#1) AND #2) AND #3	46

Tabelle 4-82: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in EMBASE® für indirekte Vergleiche

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	DIMDI, http://www.dimdi.de	
Datum der Suche	26.01.2015	
Zeitsegment	1974 ff.	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network : http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random , aufgerufen am 11.02.2014	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74	25.377.611
2	CT D CLINICAL TRIAL	1.001.175
3	CT D RANDOMIZATION	65.518
4	CT D SINGLE BLIND PROCEDURE	19.538
5	CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE	123.246
6	CT D CROSSOVER PROCEDURE	41.406
7	CT D PLACEBO	256.037
8	RANDOMI#ED CONTROLLED TRIAL?	460.511
9	RCT/(TI;AB)	15.929
10	RANDOM ALLOCATION	1.464
11	RANDOMLY ALLOCATED	21.769
12	ALLOCATED RANDOMLY	2.007
13	ALLOCATED # # RANDOM	868
14	RANDOM # # ALLOCATED	28

15	SINGLE BLIND?	27.729
16	DOUBLE BLIND?	191.554
17	(TREBLE OR TRIPLE) ?, BLIND?/(TI;AB)	1.496
18	PLACEBO?	339.760
19	CT D PROSPECTIVE STUDY	275.803
20	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	1.518.901
21	CT D CASE STUDY	29.004
22	CASE REPORT/(TI;AB)	271.608
23	CT D ABSTRACT REPORT	89.637
24	CT D LETTER	849.634
25	21 OR 22 OR 23 OR 24	1.233.750
26	20 NOT 25	1.476.282
27	EM74	25.377.611
28	CT D BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION	545
29	CT D RETINAL VEIN OCCLUSION AND BRANCH	1.751
30	(BRVO OR BVO)/(TI;AB)	651
31	BRANCH? ?, (VEIN# OR VENOUS).	7.737
32	VEIN# ?, (OCCLU? OR OBSTRUCT? OR CLOSED CLOSING# OR CLOSURE# OR STRICTUR? OR STENOSI? OR STENOTI? OR BLOCK OR BLOCKS OR BLOCKED OR BLOCKING# OR BLOCKADE# OR EMBOLI?).	45.599
33	VENOUS? ?, (OCCLU? OR OBSTRUCT? OR CLOSED CLOSING# OR CLOSURE# OR STRICTUR? OR STENOSI? OR STENOTI? OR BLOCK OR BLOCKS OR BLOCKED OR BLOCKING# OR BLOCKADE# OR EMBOLI?).	27.357
34	BRANCH RVO	69
35	31 AND (32 OR 33)	2.988
36	28 OR 29 OR 30 OR 34 OR 35	3.114
37	EM74	25.377.611
38	CT D RANIBIZUMAB	4.097

39	RANIBIZUMAB? OR LUCENTIS OR LUCENTISR OR LUCENTISTM	4.220
40	RHUFABV2	2
41	RHUFAB V2	11
42	RHU FABV2	0
43	RHU FAB V2	0
44	38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43	4.220
45	26 AND 36 AND 44	61

Tabelle 4-83: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in Cochrane für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	27.01.2015	
Zeitsegment	unbegrenzt	
Suchfilter	--	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Retinal Vein Occlusion] explode all trees	169
#2	retina next vein*	65
#3	retinal next vein*	394
#4	retina next venous*	0
#5	retinal next venous*	38
#6	vein next occlu*	500
#7	venous next occlu*	639
#8	#6 or #7	1.056
#9	retina*	4.816
#10	#8 and #9	353
#11	occlu* or obstruct* or closur* or closing* or closed or strictur* or stenosi* or stenoti* or block* or emboli*	86.191

#12	#2 or #3 or #4 or #5	422
#13	#11 and #12	356
#14	#1 or #10 or #13	374
#15	branch	3.476
#16	#14 and #15	144
#17	brvo	80
#18	branch next rvo	7
#19	#16 or #17 or #18	148
#20	ranibizumab*	403
#21	lucentis*	91
#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	414
#27	#19 and #26	29
	There are 24 results from 841492 records for your search on #27 - #19 and #26 in Trials for strategy: brvo	

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:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach Aflibercept:

Tabelle 4-84: Suche im Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) nach Aflibercept

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	28.01.2015
Suchstrategie	branch OR brvo "retinal vein" OR "retina vein" OR "retinal venous" OR "retina venous" OR brvo 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"
Treffer	1

Tabelle 4-85: Suche im Studienregister EU-CTR nach Aflibercept

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	http:// www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	28.01.2015
Suchstrategie	Clinical trials for ((branch AND (retina OR retinal) AND (vein OR veins OR venous)) OR brvo) AND (aflibercept OR eylea OR "vegf trap" OR vegftrap OR "vegf trapeye" OR vegftrapeye OR "vegf trap-eye" OR "vegftrap-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)
Treffer	0

Tabelle 4-86: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach Aflibercept– Suchtabellen 1-4

Suchtabelle 1:

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	28.01.2015
Suchstrategie	Suche nach ?aflibercept? in Active substance ODER ?vegf trap? in Product name/code ODER ?eylea? in Product name/code UND ?branch retina? in Medical condition
Treffer	0

Suchtabelle 2:

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	28.01.2015
Suchstrategie	Suche nach ?aflibercept? in Active substance ODER ?vegf trap? in Product name/code ODER ?eylea? in Product name/code UND ?venenastverschluss? in Medical condition
Treffer	0

Suchtabelle 3:

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	28.01.2015
Suchstrategie	Suche nach ?aflibercept? in Active substance ODER ?vegf trap? in Product name/code ODER ?eylea? in Product name/code UND ?brvo? in Medical condition
Treffer	0

Suchtabelle 4:

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	28.01.2015
Suchstrategie	Suche nach ?aflibercept? in Active substance ODER ?vegf trap? in Product name/code ODER ?eylea? in Product name/code UND ?branch? in Medical condition
Treffer	0

Tabelle 4-87: Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO) nach Aflibercept – Suchtabellen 1-4

Suchtabelle 1:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.01.2015
Suchstrategie	(Kein Suchwort) in the Title AND branch retina* OR brvo 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
Treffer	2

Suchtabelle 2:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.01.2015
Suchstrategie	branch OR brvo in the Title AND retinal vein* OR retina vein* OR retinal venous* OR retina venous* 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
Treffer	1

Suchtabelle 3:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.01.2015
Suchstrategie	branch AND retina* in the Title AND (kein Suchwort) 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
Treffer	1

Suchtabelle 4:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.01.2015
Suchstrategie	brvo in the Title AND (kein Suchwort) 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
Treffer	1

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Aflibercept:

Suchstrategie siehe zuvor in Tabelle 4-84 bis

Suche nach Ranibizumab:

Tabelle 4-88: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	28.01.2015
Suchstrategie	branch OR brvo "retinal vein" OR "retina vein" OR "retinal venous" OR "retina venous" OR brvo ranibizumab OR lucentis OR "rhufab v2" OR "rhu fabv2" OR "rhu fab v2" OR rhufabv2
Treffer	26

Tabelle 4-89: Suche im Studienregister EU-CTR nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	28.01.2015
Suchstrategie	Clinical trials for ((branch AND (retina OR retinal) AND (vein OR veins OR venous)) OR brvo) 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")
Treffer	7

Tabelle 4-90: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche – Suchtabellen 1-4

Suchtabelle 1:

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	28.01.2015
Suchstrategie	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 ?branch retina? in Medical condition
Treffer	4

Suchtabelle 2:

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	28.01.2015
Suchstrategie	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 ?venenastverschlus?	in Medical condition
Treffer	1	

Suchtabelle 3:

Studienregister	PharmNet.Bund	
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
Datum der Suche	28.01.2015	
Suchstrategie	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 ?brvo?	in Medical condition
Treffer	2	

Suchtabelle 4:

Studienregister	PharmNet.Bund	
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
Datum der Suche	28.01.2015	
Suchstrategie	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 ?branch?	in Medical condition
Treffer	5	

Tabelle 4-91: Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO) nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche – Suchtabellen 1-4

Suchtabelle 1:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.01.2015
Suchstrategie	(Kein Suchwort) in the Title AND branch retina* OR brvo in the Condition AND ranibizumab* OR lucentis OR rhufab v2* OR rhu fabv2* OR rhu fab v2* OR rhufabv2* in the Intervention
Treffer	19

Suchtabelle 2:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.01.2015
Suchstrategie	branch OR brvo in the Title AND retinal vein* OR retina vein* OR retinal venous* OR retina venous* in the Condition AND ranibizumab* OR lucentis OR rhufab v2* OR rhu fabv2* OR rhu fab v2* OR rhufabv2* in the Intervention
Treffer	20

Suchtabelle 3:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.01.2015
Suchstrategie	branch AND retina* in the Title AND (kein Suchwort) in the Condition AND ranibizumab* OR lucentis OR rhufab v2* OR rhu fabv2* OR rhu fab v2* OR rhufabv2* in the Intervention
Treffer	19

Suchtabelle 4:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.01.2015
Suchstrategie	brvo in the Title AND (kein Suchwort) in the Condition AND ranibizumab* OR lucentis OR rhufab v2* OR rhu fabv2* OR rhu fab v2* OR rhufabv2* in the Intervention
Treffer	11

Tabelle 4-92: Suche im Studienregister Novartis Clinical Trial Results Database (NOVCTR) nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche

Studienregister	Novartis Clinical Trial Results Database
Internetadresse	http://www.novctr.com
Datum der Suche	28.01.2015
Suchstrategie	Gesamtliste für Ranibizumab -> dort in den Dokumenten gesucht mit den Suchwörtern <i>brvo</i> bzw. <i>branch</i>
Treffer	3

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

Suche nach Aflibercept:

Bei der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien wurde im Volltextscreening keine Publikation aus der Bewertung ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Aflibercept:

Bei der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien wurde im Volltextscreening keine Publikation aus der Bewertung ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche).

Suche nach Ranibizumab:

Tabelle 4-93: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgrund gemäß der Ranibizumab-Suchstrategie für indirekte Vergleiche

Nummer	Titel	Ausschlussgrund
1.	Azad R et al. Ranibizumab as an adjunct to laser for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Indian J Ophthalmol. 2012 Jul;60(4):263-266. doi: 10.4103/0301-4738.98701	A2, A3
2.	Azad SV et al. Comparative evaluation between ranibizumab combined with laser and bevacizumab combined with laser versus laser alone for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. Middle East Afr J Ophthalmol. 2014 Oct-Dez;21(4):296-301. doi: 10.4103/0974-9233.142264	A2, A3, A5

3.	Brown DM et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. <i>Ophthalmology</i> . 2011 Aug;118(8):1594-602. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.022	A4, A5
4.	Pielen A et al. Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial. <i>Acta Ophthalmol</i> . 2015 Feb;93(1):e29-37. doi: 10.1111/aos.12488. Epub 2014 Jul 8.	A2, A3, A5
5.	Tan MH et al. Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2014 Jan;157(1):237-247.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2013.08.013. Epub 2013 Oct 7.	A2, A3, A5

Ausschlussgründe bei der Ranibizumab-Suchrecherche

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

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

Suche nach Aflibercept:

Tabelle 4-94: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund gemäß der Aflibercept-Suchstrategie

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
1.	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009312 (aufgerufen am 13.02.2015)	A6

Ausschlussgründe bei der Aflibercept-Suchrecherche

A1	Unpassende Fragestellung
A2	Unpassende Studienpopulation
A3	Unpassendes Studiendesign
A4	Kein adäquater Komparator
A5	Ungeeignetes Behandlungsregime
A6	Unpassende Indikation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Aflibercept:

Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund bei der Aflibercept-Suchstrategie siehe zuvor in Tabelle 4-94.

Suche nach Ranibizumab:

Tabelle 4-95: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund gemäß der Ranibizumab-Suchstrategie für indirekte Vergleiche

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
1.	clinicaltrials.gov NCT01976338 ICTRP Search Portal NCT01976338	Novartis Pharmaceuticals Novartis. Ranibizumab Intravitreal Injections Versus Sham Control in Patients With Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO). 2013. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01976338?term=NCT01976338&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01976338 (aufgerufen am 13.02.2015)	A4
2.	clinicaltrials.gov NCT01396057	Novartis Pharmaceuticals Novartis. Efficacy and Safety of Ranibizumab Intravitreal Injections Versus Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients With Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO). 2011. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01396057?term=NCT01396057&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015)	A4
3.	clinicaltrials.gov NCT01189526 ICTRP Search Portal NCT01189526	Seoul Retina Investigator Group Samsung Medical Center Kyungpook National University. Comparison of Intravitreal Ranibizumab and Macular Laser Photocoagulation for ME Following Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO). 2010. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189526?term=NCT01189526&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01189526 (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A7
4.	clinicaltrials.gov NCT01968239 ICTRP Search Portal NCT01968239	University of Leipzig. Proof of Concept Study of Re-treatment in BRVO With Ranibizumab Guided by OCT. 2013. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968239?term=NCT01968239&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968239 (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A4, A7
5.	clinicaltrials.gov NCT01635803 ICTRP Search Portal	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) Leiden University Medical Center Free University Medical	A4, A7

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
	NCT01635803	Center Erasmus Medical Center Radboud University UMC Utrecht University Medical Centre Groningen. Comparing the Effectiveness and Costs of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients With Retinal Vein Occlusions (BRVO). 2012. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01635803?term=NCT01635803&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01635803 (aufgerufen am 13.02.2015)	
6.	clinicaltrials.gov NCT01027481 ICTRP Search Portal NCT01027481	Medical University of Vienna. Ranibizumab in Patients With Branch Retinal Vein Occlusion. 2009. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01027481?term=NCT01027481&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027481 (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A4
7.	clinicaltrials.gov NCT02033031 ICTRP Search Portal NCT02033031	Medical University of Vienna. Long-term Treatment Effect of Intravitreal Ant-VEGF in Branch Retinal Vein Occlusion. 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02033031?term=NCT02033031&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02033031 (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A4
8.	clinicaltrials.gov NCT01795209 ICTRP Search Portal NCT01795209	Seoul National University Bundang Hospital Samsung Medical Center Novartis. Ranibizumab for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion in Patients With Fair Vision. 2013. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01795209?term=NCT01795209&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01795209 (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A4, A7
9.	clinicaltrials.gov NCT01599650	Novartis Pharmaceuticals Novartis. Efficacy and Safety of Ranibizumab With or Without Laser in Comparison to Laser in Branch Retinal Vein Occlusion. 2012. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01599650?term=NCT01599650&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015)	A7
10.	clinicaltrials.gov	Ranibizumab Zulassungsstudie:	A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
	NCT00486018 ICTRP Search Portal NCT00486018	Genentech, Inc. A Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab Injection in Patients With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion (BRAVO). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00486018?term=NCT00486018&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00486018 (aufgerufen am 13.02.2015)	
11.	clinicaltrials.gov NCT01710839 ICTRP Search Portal NCT01710839	Charles C Wykoff, PhD, MD Genentech, Inc. Greater Houston Retina Research. Widefield Angiography Guided Targeted-retinal Photocoagulation Combined With Anti VEGF Intravitreal Injections for the Treatment of Ischemic Central Retinal Vein Occlusion, Hemi Retinal Vein Occlusion, and Branch Retinal Vein Occlusion. 2012. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01710839?term=NCT01710839&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01710839 (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A4
12.	clinicaltrials.gov NCT01198327	Peter A Campochiaro, MD The Macula Foundation, Inc. Genentech, Inc. Johns Hopkins University. Extended Follow-up of Patients With Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. 2010. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01198327?term=NCT01198327&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A4
13.	clinicaltrials.gov NCT01247220 ICTRP Search Portal NCT01247220	Retina Associates of Florida, P.A. RETinal Vein OccLUision Treatment With Scatter Laser Guided by UWFA in combiNAtion With Ranibizumab Study. 2010. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01247220?term=NCT01247220&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01247220 (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A4
14.	clinicaltrials.gov NCT01377597 ICTRP Search Portal NCT01377597	Novartis Pharmaceuticals Novartis. Efficacy and Safety of Ranibizumab in Japanese Patients With Retinal Vein Occlusion. 2011. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01377597?term=NCT01377597&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01377597 (aufgerufen am 13.02.2015)	
15.	clinicaltrials.gov NCT00562406 EudraCT Number 2006-006131-53 ICTRP Search Portal EUCTR2006-006131-53-DE NCT00562406	Klinikum Ludwigshafen Novartis Pharma, Nuremberg, Germany Coordination center for clinical studies, Mainz, Germany. Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES). 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00562406?term=NCT00562406&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006131-53 (aufgerufen am 13.02.2015; PharmNet.Bund aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006131-53-DE (aufgerufen am 13.02.2015)	A2
16.	clinicaltrials.gov NCT02169648 ICTRP Search Portal NCT02169648	Tokyo Medical University. Development of Intravitreal Ranibizumab by Determining the Pathogenesis of Macular Edema With Retinal Vein Occlusion. 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02169648?term=NCT02169648&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02169648 (aufgerufen am 13.02.2015)	A4, A7
17.	clinicaltrials.gov NCT01427751 EudraCT Number 2010-023900-29 ICTRP Search Portal EUCTR2010-023900-29-GB	Allergan. Safety and Efficacy Study of Ozurdex® Compared to Lucentis® in Patients With Branch Retinal Vein Occlusion. 2011. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01427751?term=NCT01427751&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023900-29 (aufgerufen am 13.02.2015; PharmNet.Bund aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023900-29-GB (aufgerufen am 13.02.2015)	A4
18.	clinicaltrials.gov NCT01011374	Retina Associates of Cleveland, Inc Genentech, Inc. Impact of Lucentis on Psychological Morbidity in Patients With Retinal Vein Occlusion. 2009. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01011374?term=NCT01011374&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
19.	clinicaltrials.gov NCT01580020	Novartis Pharmaceuticals Novartis. Extension Study to Compare Long-term Efficacy and Safety of Ranibizumab Intravitreal Injections Versus Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients With RVO. 2012. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01580020?term=NCT01580020&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015)	A4, A7
20.	clinicaltrials.gov NCT01827722	Valley Retina Institute. Ozurdex Versus Ranibizumab Versus Combination for Central Retinal Vein Occlusion. 2013. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01827722?term=NCT01827722&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A4, A7
21.	clinicaltrials.gov NCT01471691 ICTRP Search Portal NCT01471691	Hanscom, Thomas, M.D. Genentech, Inc. Intravitreal Ranibizumab 0.5MG, or 1.0mg for RVO With Macular Edema Previously Receiving Bevacizumab. 2011. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471691?term=NCT01471691&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471691 (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A4
22.	clinicaltrials.gov NCT01968616 ICTRP Search Portal NCT01968616	Kyoto University, Graduate School of Medicine Novartis. Ranibizumab Treatment for Retinal Vein Occlusion. 2013. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968616?term=NCT01968616&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968616 (aufgerufen am 13.02.2015)	A4
23.	clinicaltrials.gov NCT01003106	Peter A Campochiaro, MD Genentech, Inc. Johns Hopkins University. Ranibizumab Dose Comparison and the Role of LASER in RETinal Vein Occlusions (RELATE). 2009. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01003106?term=NCT01003106&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A7
24.	clinicaltrials.gov NCT01277302	Genentech, Inc. A Study Evaluating Dosing Regimens for Treatment With Intravitreal Ranibizumab Injections in Subjects With Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion. 2011. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01277302?term=NCT01277302&rank=1 (aufgerufen am	A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		13.02.2015)	
25.	clinicaltrials.gov NCT01581151	Brian Burke, MPH Wills Eye. Ozurdex With Rescue Lucentis for Treating Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. 2012. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01581151?term=NCT01581151&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A4, A7
26.	clinicaltrials.gov NCT00407355	Peter A Campochiaro, MD Genentech, Inc. Johns Hopkins University. Ranibizumab (Lucentis) for Macular Edema Secondary to Vein Occlusions. 2006. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00407355?term=NCT00407355&rank=1 (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A4
27.	EudraCT Number 2011-002859-34 ICTRP Search Portal EUCTR2011-002859-34-IE	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...2011. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002859-34 (aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002859-34-IE (aufgerufen am 13.02.2015)	A7
28.	EudraCT Number 2011-001019-30 ICTRP Search Portal EUCTR2011-001019-30-DE	Novartis Pharma GmbH. A 6-month multicenter, randomized, double-masked phase IIIb-study comparing the efficacy and safety of Lucentis (Ranibizumab) intravitreal injections versus Ozurdex (Dexamethasone) intravitreal imp... 2011. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001019-30 (aufgerufen am 13.02.2015) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-001019-30 (aufgerufen am 13.02.2015; PharmNet.Bund aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001019-30-DE (aufgerufen am 13.02.2015)	A4
29.	EudraCT Number 2007-002826-31 ICTRP Search Portal EUCTR2007-002826-31-AT	Medical University of Vienna. Response of retinal vessels to anti vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment in patients with branch retinal vein occlusion (BRVO). 2007. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2, A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2007-002826-31 (aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002826-31-AT (aufgerufen am 13.02.2015)	
30.	EudraCT Number 2011-005045-13 ICTRP Search Portal EUCTR2011-005045-13-DE	Novartis Pharma GmbH. An open-label, multi-center, 6-month extension study comparing the long-term efficacy and safety of Lucentis (Ranibizumab) intravitreal injections versus Ozurdex (Dexamethasone) intravitreal implan... 2012. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005045-13 (aufgerufen am 13.02.2015; PharmNet.Bund aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005045-13-DE (aufgerufen am 13.02.2015)	A4
31.	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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009312 (aufgerufen am 13.02.2015)	A4, A6
32.	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. 2011. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006992 (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A4
33.	ICTRP Search Portal ACTRN12607000262404	Individual Associate Professor Ian McAllister. The Efficacy and Safety of Treatment with Intravitreal Ranibizumab in Patients with Branch Retinal Vein Occlusion. L-BRVO Study. 2007. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000262404 (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A4
34.	ICTRP Search Portal NTR3257	Academic Medical Center (AMC), Department of Ophtalmology. BRVO. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3257 (aufgerufen am 13.02.2015)	A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
35.	EudraCT Number 2012-005439-10 ICTRP Search Portal EUCTR2012-005439- 10-DE	University of Leipzig Ritterstr. 26, 04109 Leipzig. Re-treatment with intravitreal application of ranibizumab guided by morphological macular changes documented by optical coherence tomography (OCT) in patients with macular edema due to branch retinal vein occlusion. 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005439-10 (aufgerufen am 13.02.2015; PharmNet.Bund aufgerufen am 13.02.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005439-10-DE (aufgerufen am 13.02.2015)	A2, A4
36.	NOVCTRD Number CRFB002E2301	Novartis. A 3-month, phase III, open-label, single arm, multicenter study assessing the efficacy and safety of 0.5 mg ranibizumab monthly intravitreal injections as monotherapy in patients with visual impairment due to macular edema secondary to branch or central retinal vein occlusion. 2011. Verfügbar unter: http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=7583 (aufgerufen am 28.01.2015)	A3, A4
37.	NOVCTRD Number CRFB002EDE18	Novartis Pharma GmbH, Germany. A 6-month multicenter, randomized, double-masked phase IIIb-study comparing the efficacy and safety of Lucentis (Ranibizumab) intravitreal injections versus Ozurdex (Dexamethasone) intravitreal implant in patients with visual impairment due to macular edema following central retinal vein occlusion (CRVO). 2011. Verfügbar unter: http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=13265 (aufgerufen am 28.01.2015)	A6
38.	NOVCTRD Number CRFB002EDE17	Novartis Pharma GmbH, Germany. A 6-month multicenter, randomized, double-masked phase IIIb-study comparing the efficacy and safety of Ranibizumab intravitreal injections versus Dexamethasone intravitreal implant in patients with visual impairment due to macular edema following branch retinal vein occlusion (BRVO). 2011. Verfügbar unter: http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=12044 (aufgerufen am 28.01.2015)	A4

Ausschlussgründe bei der Ranibizumab-Suchrecherche

A1	Unpassende Fragestellung
A2	Unpassende Studienpopulation
A3	Unpassendes Studiendesign
A4	Kein adäquater Komparator
A5	Ungeeignetes Behandlungsregime
A6	Unpassende Indikation
A7	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 4-96 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 4-96 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie VIBRANT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel</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 Makulaödem infolge eines retinalen Venenastverschlusses (VAV).</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von IVT verabreichtem Aflibercept bei Patienten mit Makulaödem infolge eines retinalen VAV. ▪ Beurteilung der Effekte von IVT verabreichtem Aflibercept auf die zentrale Netzhautdicke (CRT, engl. <i>Central Retinal Thickness</i>) bei Patienten mit Makulaödem infolge eines retinalen VAV. <p>Statistische Hypothese</p> <p>p_t bezeichnet den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in der Afliberceptgruppe in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert, und p_c den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in der Lasergruppe in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Die folgenden Hypothesen wurden überprüft:</p> <p>H_0: $p_t = p_c$, d. h., der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert der Afliberceptgruppe ist identisch zu dem der Lasergruppe.</p> <p>H_1: $p_t \neq p_c$, d. h., der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert unterscheidet sich zwischen der Afliberceptgruppe und der Lasergruppe.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive	Phase III-Studie Die Studie VIBRANT ist eine 52-wöchige, multizentrische,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilungsverhältnis	<p>doppelblinde, randomisierte und aktivkontrollierte Phase III-Studie.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte 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>) bereitgestellt wurde.</p> <p>Die zur Teilnahme an der Studie geeigneten Patienten wurden nach geografischer Region (Japan und Nordamerika) sowie der BCVA zu Studienbeginn ($>20/200$ und $\leq 20/200$) stratifiziert und einem der folgenden zwei Studienarme zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2Q4: 2,0mg Aflibercept monatlich verabreicht (2Q4) bis Woche 24 und nachfolgend alle 8 Wochen (2Q8) bis Woche 48. Intravitreale Scheininjektionen erfolgten ab Woche 28 und bis Woche 44 im Dosisregime 2Q8 zu den Visiten, an denen keine aktive Injektion mit 2Q8 Aflibercept erfolgte. Bei den Patienten in dieser Behandlungsgruppe erfolgte eine Schein-Laserbehandlung zu Studienbeginn (Tag 1). ▪ Laserkoagulation: Durchführung einer Laserkoagulation zu Studienbeginn (Tag 1) und IVT-Scheininjektionen 2Q4 von Tag 1 bis Woche 48. <p>Ab Woche 12 wurden die Patienten hinsichtlich des Bedarfs einer zusätzlichen Therapie untersucht. Sofern mindestens eines der Kriterien für die Durchführung einer zusätzlichen Therapie erfüllt wurde, so wurde diese wie folgt durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten in der Lasergruppe konnten ab Woche 12 eine Laserbehandlung als zusätzliche Therapie erhalten. ▪ Patienten in der Lasergruppe konnten ab Woche 24 eine zusätzliche Therapie mit Aflibercept erhalten. Es wurden initial drei IVT-Injektionen im Dosisregime 2Q4, gefolgt von 2Q8 Injektionen verabreicht. ▪ Patienten in der Afliberceptgruppe konnten lediglich eine Laser-Zusatztherapie erhalten, sofern sie mindestens eines der erforderlichen Kriterien in Woche 36 erfüllten. <p>Sämtliche Patienten wurden alle 4 Wochen im Krankenhaus zur Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung und von Labor- und Sicherheitsparametern untersucht.</p> <p>Sämtliche Patienten konnten zu jedem Zeitpunkt im Verlauf der Studie einer Scatter-Laserkoagulation (nach Therapiestandard) unterzogen werden, sofern sie eine klinisch relevante okuläre Neovaskularisation entwickelten (d. h. Neovaskularisation ≥ 5 Papillenflächen [<i>disc area</i>] auf der Netzhaut in Verbindung mit einer Glaskörperblutung, Neovaskularisation der Papille oder in einem anterioren Segment). Eine Scatter-Laserkoagulation wurde in den mit retinalem VAV oder hemiretinalem Venenverschluss (HRVO, engl. <i>Hemiretinal Vein Occlusion</i>) betroffenen Quadranten durchgeführt.</p> <p>Nicht-Studienauge:</p> <p>Das andere Auge wurde als das Nicht-Studienauge bezeichnet. Sofern das Nicht-Studienauge ein das Makulazentrum betreffendes oder gefährdendes diabetisches Makulaödem (DMÖ), eine altersabhängige Makuladegeneration (AMD), einen retinalen Zentralvenenverschluss (CRVO) oder einen retinalen VAV aufwies, konnte eine Standardtherapie durchgeführt werden. Die Gabe von Bevacizumab</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>war nicht erlaubt. Das Nicht-Studienauge konnte am selben Tag wie das Studienauge behandelt werden oder im Rahmen einer außerplanmäßigen Visite. Sämtliche durchgeführten Behandlungen am Nicht-Studienauge mussten im elektronischen Datenerhebungsbogen (eCRF, engl. <i>electronic Case Report Form</i>) als Begleitmedikation und/oder Behandlung des Nicht-Studienauges dokumentiert werden.</p> <p>Studiensuiten:</p> <p>Die Studie umfasste eine Screeningvisite (Visite 1), welche zwischen Woche -3 und Woche 0 (Tag -21 bis Tag 0) stattfand und eine 52-wöchige Studienphase (Visite 2, Woche 0 bis Visite 16, Woche 52). Nach Ermessen des Prüfarztes konnten die Visiten 1 (Screening) und 2 (Randomisierung und erste Dosis der Studienmedikation) kombiniert werden (Visite 1 + 2). Ausgenommen waren Frauen im gebärfähigen Alter, da das Ergebnis des Serumschwangerschafts-Tests vor der Randomisierung vorliegen musste.</p> <p>Die geplanten Visiten fanden an Tag 1 (Visite 2), in Woche 1 (Visite 3) und in Woche 4 (Visite 4) sowie anschließend alle vier Wochen zur Beurteilung der Patienten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit statt. Die Abschlussvisite fand in Woche 52 statt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen</p> <p>Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 26. Januar 2012 wurde insgesamt zweimal geändert:</p> <p>Protokolländerung Nr. 1 vom 04. Juni 2012:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anpassung des Laserkoagulations-Verfahrens; ▪ Einführung einer subkonjunktivalen Anästhesie bei allen Injektionen (einschließlich der Scheininjektion); ▪ Klarstellung, dass sich der Ausschluss eines nicht-kontrollierten Glaukoms lediglich auf das Studienauge bezieht (und Hinweis, dass Patienten mit einem erhöhten intraokularem Druck [IOD] erneut gescreent werden konnten); ▪ Unabhängig von der Behandlungsgruppe, konnte jeder Patient zu jedem Zeitpunkt im Verlauf der Studie einer Scatter-Laserkoagulation (nach Therapiestandard) unterzogen werden, sollte sich eine klinisch relevante okuläre Neovaskularisation bei dem Patienten entwickeln; ▪ Anpassung des Zeitpunktes für eine Fluoreszeinangiographie (FA) bei sämtlichen Patienten, welche ein Kriterium für eine zusätzliche Therapie erfüllten, zu: Eine FA wird bei sämtlichen Patienten, welche ein Kriterium für die zusätzliche Therapie erfüllen, zu jeglichem Zeitpunkt ab Woche 12 bis Woche 20 durchgeführt; ▪ Streichen des <i>Independent Data Monitoring Committee</i> (IDMC)-Abschnittes, da keine IDMC im Rahmen dieser Studie eingesetzt wurde; ▪ Geringfügige administrative Anpassungen und Korrekturen. <p>Protokolländerung Nr. 2 vom 29. März 2013:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Beschreibung zur Bewertung der Ursache eines unerwünschten Ereignisses (UE) wurde für den Prüfarzt detaillierter ausgeführt. <p>Änderung der geplanten Analysen</p> <p>Die Bewertung der retinalen Flüssigkeit im Foveazentrum und der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		retinalen Perfusion in Woche 24, waren zusätzliche Analysen, die nicht im statistischen Analyseplan (SAP) vordefiniert waren.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Patienten, die sämtliche der folgenden Einschlusskriterien erfüllten, waren für die Teilnahme an der Studie geeignet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre mit einem das Foveazentrum betreffenden Makulaödem infolge eines retinalen VAV, welches innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening diagnostiziert wurde (bei einem retinalen VAV sollte das Auge Netzhautblutungen oder weitere biomikroskopische Hinweise auf einen Netzhautvenenverschluss [RVO, engl. <i>Retinal Vein Occlusion</i>; z. B. im teleangiektatischen Kapillarbett] und ein dilatiertes [oder in der Vergangenheit dilatiertes] Venensystem in maximal einem Quadranten der Netzhaut, welches durch die beeinflusste Vene drainiert wurde, aufweisen. Ein HRVO ist ein RVO, welcher zwei altitudinale Quadranten beeinflusst. In dieser Studie waren Augen mit HRVO zugelassen und diese wurden auf gleiche Weise behandelt wie Augen mit retinalem VAV); 2. BCVA des Studienauges von 73 bis 24 Buchstaben (20/40 bis 20/320) gemäß <i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i> (ETDRS)-Tafel zum Zeitpunkt des Screenings und an Tag 1; 3. Bereitschaft und Fähigkeit des Patienten zu allen klinischen Visiten zu erscheinen und alle die Studie betreffenden Prozeduren abzuschließen; 4. Unterschriebene Einverständniserklärung. Für Zentren in Japan: Die Einverständniserklärung eines Patienten < 20 Jahre musste zusätzlich durch seinen gesetzlichen Vormund unterschrieben werden; 5. Patienten aus den USA benötigten eine Schweigepflichtentbindung gemäß <i>Health Insurance Portability and Accountability Act</i> - in anderen Ländern entsprechend dem jeweiligen nationalen Recht. <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, die jegliches der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vitreoretinale Eingriffe am Studienauge in der Anamnese des Patienten oder geplant innerhalb der nächsten 12 Monate ab Tag 1; 2. Bestehende beidseitige retinalen VAV-Erkrankung; 3. Verschlechterung der Sehschärfe im Studienauge, die nicht auf einen retinalen VAV zurückzuführen ist; 4. Unkontrollierte Hypertonie (definiert als systolisch > 160mmHg oder diastolisch > 95mmHg im Sitzen); 5. Unkontrolliertes Glaukom im Studienauge definiert als IOD ≥ 25mmHg im Studienauge, oder der Patient wurde einer Filtrationschirurgie im Studienauge oder Nicht-Studienauge unterzogen (wenn erforderlich, konnte der Patient erneut gescreent werden, nachdem der IOD reguliert worden war); 6. Patienten mit nur einem funktionsfähigen Auge, auch wenn dieses Auge ansonsten für die Studie geeignet ist;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 7. Weitere Erkrankungen, welche zu einer schlechteren Prognose bezüglich der Sehfähigkeit im Nicht-Studienauge führen als für das Studienauge; 8. Unzureichende Stillung makulärer Blutungen, welche eine sichere Laserbehandlung an Tag 1 am Patienten verhindern würde (Patienten, welche dieses Kriterium erfüllten, konnten nach Stillung der makulären Blutungen erneut gescreent werden); 9. Bestehende altersabhängige Makuladegeneration (AMD) oder AMD in der Anamnese (trockene oder feuchte Form), welche gemäß Einschätzung des Prüfarztes die zentrale Sehschärfe im Studienauge klinisch signifikant beeinflussen könnte; 10. Diabetisches Makulaödem (DMÖ) oder diabetische Retinopathie (DR), d. h. Diabetiker mit mehr als einem Mikroaneurisma außerhalb des Bereiches des Venenverschlusses im Studienauge und an jeglicher Stelle auf der Netzhaut des Nicht-Studienauges; 11. (a) Bestehende Neovaskularisation der Iris, Glaskörperblutung oder Netzhautablösung mit Traktion in mindestens einem der beiden Augen; (b) die Makula betreffende präretinale Fibrose in mindestens einem der beiden Augen; 12. Biomikroskopisch oder mittels optischer Kohärenztomographie (OCT, engl. <i>Optical Coherence Tomography</i>) diagnostizierte, in der Einschätzung des Prüfarztes signifikant visusrelevante vitreomakuläre Traktion oder epiretinale Gliose in mindestens einem der beiden Augen; 13. Okulare Entzündung (leichte, mittelgradige oder schwere Zellen der vorderen Augenkammer und/oder des Glaskörpers) oder äußere okulare Entzündung des Studienauges; 14. Vorgeschichte einer idiopathischen oder autoimmunologischen Uveitis in mindestens einem der beiden Augen; 15. Strukturelle Schäden des Makulazentrums in mindestens einem der beiden Augen, welche die Aussicht auf eine Verbesserung der Sehschärfe nach Auflösung des Makulaödems verringern; 16. Andere Begleiterkrankungen des Studienauges, welche die Sehschärfe beeinflussen, einen medizinischen oder operativen Eingriff während des Studienverlaufs erfordern oder die Interpretation der Ergebnisse verzerren könnten; 17. Kataraktoperation des Studienauges innerhalb der letzten 3 Monate, Yttrium-Aluminium-Granatlasers-Kapsulotomie innerhalb der letzten 2 Monate oder jeglicher weiterer intraokularer operativer Eingriff innerhalb der letzten 3 Monate vor Tag 1; 18. Aphakie oder Fehlen der hinteren Kapsel im Studienauge; 19. Im Rahmen der Untersuchung, Hinweis auf eine infektiöse Blepharitis, Keratitis, Skleritis oder Konjunktivitis in mindestens einem der beiden Augen oder laufende Behandlung einer schwerwiegenden systemischen Infektion; 20. Jegliche okulare Erkrankungen im Studienauge, welche gemäß Einschätzung des Prüfarztes die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen könnten; 21. Unkontrollierter Diabetes mellitus. Für Zentren in Japan: Unkontrollierter Diabetes mellitus entsprach einem Hämoglobin A1c (HbA1c) >12% zum Zeitpunkt des Screenings;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>22. Zerebrovaskuläre Ereignisse oder Myokardinfarkt in der Anamnese innerhalb von 6 Monaten vor Tag 1;</p> <p>23. Nierenversagen, Dialyse oder Nierentransplantation in der Anamnese;</p> <p>24. 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>25. Keine Möglichkeit, Fundusphotographien oder Fluoreszenzangiogramme mit ausreichender Qualität zu erstellen, damit eine Analyse durch das Zentrum erfolgen kann;</p> <p>26. Allergie gegenüber Fluorescein in der Anamnese, welches im Rahmen der Fluoreszenzangiographie (FA) eingesetzt wurde;</p> <p>27. Allergie gegenüber Povidon-Jod in der Anamnese, sollte der Patient die Anwendung von Alternativen zu Povidon-Jod ablehnen;</p> <p>28. Okulare oder systemische Begleitmedikation, welche die Wirkung von Aflibercept hemmen oder verstärken könnte;</p> <p>29. Anwendung von intraokularen Corticosteroiden oder anti-angiogenen Medikamenten im Studienauge (Pegaptanib-Natrium, Anecortav-Azetat, Bevacizumab, Ranibizumab, etc.) in der Anamnese;</p> <p>30. Anwendung von periokularen Corticosteroiden im Studienauge innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1;</p> <p>31. Anwendung von intraokularen oder periokularen Corticosteroiden oder anti-angiogenen Medikamenten im Nicht-Studienauge innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1 (Pegaptanib-Natrium, Anecortav-Azetat, Bevacizumab, Ranibizumab, etc.);</p> <p>32. Anwendung von systemischen anti-angiogenen Medikamenten in der Anamnese;</p> <p>33. Behandlung des Studienauges mit einer Scatter- oder panretinalen Laserkoagulation, Sektor-Laserkoagulation oder makulären GRID-Laserkoagulation in der Anamnese;</p> <p>34. Teilnahme an einer klinischen Studie mit jeglicher Prüfsubstanz (außer Vitaminen und Mineralien) oder einem medizinischen Gerät bis zu 30 Tage vor dem Screening;</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>*Männer, die nachgewiesen einer Vasektomie unterzogen wurden,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mussten nicht verhüten.</p> <p>**Postmenopausale Frauen mussten seit mindestens 12 Monaten amenorrhöisch sein, um als nicht-gebärfähig eingeschätzt zu werden. Ein Schwangerschaftstest und Kontrazeption war bei Frauen, welche nachgewiesen einer Hysterektomie oder einer Ligatur der Eileiter unterzogen wurden, nicht vorgeschrieben.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie</p> <p>Anzahl der teilnehmenden Studienzentren: 63 Zentren in Nordamerika und Japan.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die in zwei Gruppen im Verhältnis 1:1 randomisierten Patienten erhielten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IVT-Injektionen + Scheininjektionen + Schein-Laserbehandlung ▪ Laserbehandlung + Scheininjektionen. <p>Intervention pro Studienarm:</p> <p><u>1. Studienarm: N=91 Patienten</u></p> <p>2Q4: 2,0mg Aflibercept monatlich verabreicht (2Q4) bis Woche 24 und nachfolgend alle 8 Wochen (2Q8) bis Woche 48. Intravitreale Scheininjektionen erfolgten ab Woche 28 sowie bis Woche 44 im Dosisregime 2Q8 zu den Visiten, an denen keine aktive Injektion mit 2Q8 Aflibercept erfolgte. Bei den Patienten in dieser Behandlungsgruppe erfolgte eine Schein-Laserbehandlung zu Studienbeginn (Tag 1).</p> <p><u>2. Studienarm: N=92 Patienten</u></p> <p>Laserkoagulation: Durchführung einer Laserkoagulation zu Studienbeginn (Tag 1) und IVT-Scheininjektionen 2Q4 von Tag 1 bis Woche 48.</p> <p>Ab Woche 12 wurden die Patienten hinsichtlich des Bedarfs einer zusätzlichen Therapie untersucht. Insofern mindestens eines der Kriterien für die Durchführung einer zusätzlichen Therapie erfüllt wurde, erfolgte diese folgendermaßen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten in der Lasergruppe konnten ab Woche 12 eine Laserbehandlung als zusätzliche Therapie erhalten. ▪ Patienten in der Lasergruppe konnten ab Woche 24 eine zusätzliche Therapie mit Aflibercept erhalten. Es wurden initial drei IVT-Injektionen im Dosisregime 2Q4, gefolgt von 2Q8 Injektionen verabreicht. ▪ Patienten in der Afliberceptgruppe konnten lediglich eine Laser-Zusatztherapie erhalten, sofern sie mindestens einer der erforderlichen Kriterien in Woche 36 erfüllten. <p>Sämtliche Patienten wurden alle 4 Wochen zur Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung sowie von Labor- und Sicherheitsparametern im Krankenhaus untersucht.</p> <p>Sämtliche Patienten konnten zu jedem Zeitpunkt im Verlauf der Studie einer Scatter-Laserkoagulation (nach Therapiestandard) unterzogen werden, sofern sie eine klinisch relevante okuläre Neovaskularisation entwickelten (d. h. Neovaskularisation ≥ 5 Papillenflächen [<i>disc area</i>] auf der Netzhaut in Verbindung mit einer Glaskörperblutung, Neovaskularisation der Papille oder in einem anterioren Segment). Eine Scatter-Laserkoagulation wurde in den mit retinalem VAV oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>HRVO betroffenen Quadranten durchgeführt.</p> <p>Aflibercept</p> <p>Aflibercept wurde in versiegelten 1ml Einwegampullen bereitgestellt. Diese enthielten Aflibercept in einer Konzentration von 40mg/ml und wurden mittels Wasserstoffperoxid sterilisiert. Der Wirkstoff mit einem Injektionsvolumen von 50µl (0,05ml) wurde den Patienten durch Injektion in den Glaskörperraum des Auges verabreicht. Die Einwegampullen enthielten 40mg/ml Injektionslösung.</p> <p>Scheininjektionen</p> <p>Bei der Scheininjektion wurde ein Spritzenkolben ohne Kanüle verwendet. Es erfolgte keine intraokulare Penetration oder Injektion jeglicher Substanz.</p> <p>Laserkoagulation</p> <p>Die Laserbehandlung wurde, basierend auf der <i>Combined Branch Vein Occlusion Study (CBVOS)</i> in Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis durchgeführt.</p> <p>Schein-Laserbehandlung</p> <p>Bei der Schein-Laserbehandlung wurde die Makula genauso lange betrachtet, wie bei einer aktiven fokalen Laserbehandlung. Der Laser blieb ausgeschaltet, es sei denn die Leistung konnte auf „0“ (Pascal Laser) gestellt werden. Die Betätigung eines Fußpedals sollte die Geräusche des aktiven Lasers simulieren.</p> <p>Die Laserbehandlung/Schein-Laserbehandlung erfolgte vor der IVT-Verabreichung von Aflibercept oder der Scheininjektion.</p> <p>Kriterien für eine zusätzliche Therapie</p> <p>Ab Woche 12 (Visite 6) wurden die Patienten hinsichtlich dem Bedarf einer zusätzlichen Therapie anhand der folgenden Kriterien untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zunahme der zentralen Netzhautdicke um >50µm in der OCT, im Vergleich zum niedrigsten zuvor gemessenen Wert; ▪ Vorliegen neuer oder persistierender zystischer Veränderungen der Netzhaut oder subretinale Flüssigkeit in der OCT oder persistierendes, diffuses Ödem im zentralen Subfeld der OCT; ▪ Verlust von ≥5 Buchstaben an Sehschärfe aufgrund eines retinalen VAV im Vergleich zur besten vorhergehenden Messung, in Verbindung mit jeglicher Zunahme der CRT im zentralen Subfeld der OCT. <p>Sollte ein Patient der Afliberceptgruppe mindestens eines der Kriterien für eine zusätzliche Therapie erfüllen, so wurden entsprechend der Behandlungswoche folgende Maßnahmen ergriffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 12, 16, 20: Schein-Laserbehandlung (die letzte Schein-Laserbehandlung musste mindestens 12 Wochen her sein); ▪ Woche 24, 28, 32, 40, 44 und 48: Es wurden keine Behandlungsmaßnahmen ergriffen; ▪ Woche 36: Zusätzlich zur Behandlung mit Aflibercept wurde eine aktive Laserbehandlung durchgeführt; <p>Sollte ein Patient der Lasergruppe mindestens eines der Kriterien für eine zusätzliche Therapie erfüllen, so wurden entsprechend der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungswoche folgende Maßnahmen ergriffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 12, 16, 20: aktive Laserbehandlung (die letzte Laserbehandlung musste mindestens 12 Wochen her sein); ▪ Woche 24 bis 48: Beginn mit Aflibercept-Behandlungsregime (initial drei IVT-Injektionen im Dosisregime 2Q4 Aflibercept, gefolgt von 2Q8 Aflibercept; die letzte Behandlungsmöglichkeit war in Woche 48; alle Patienten schlossen die Studie in Woche 52 ab). ▪ Woche 36: Zusätzlich zur Afliberceptbehandlung erfolgte eine Schein-Laserbehandlung. <p>Eine FA (bilateral) wurde bei sämtlichen Patienten durchgeführt, welche mindestens eines der Kriterien für eine zusätzliche Therapie in den Wochen 12 bis 20 erfüllten.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<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>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert; ▪ Veränderung der CRT gegenüber dem Ausgangswert, gemessen mittels OCT; ▪ Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem <i>National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire</i> (NEI VFQ-25) gegenüber dem Ausgangswert. <p>Weitere Endpunkte:</p> <p>Die folgenden weiteren Endpunkte wurden in Woche 24 analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil an Patienten mit einer Abnahme der retinalen Ischämie bis Woche 24 bzw. 52, beurteilt anhand des Rückgangs des nicht durchbluteten Netzhautgebietes in der Fluoreszenzangiographie (FA); ▪ Zeit bis zur ersten Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben bis einschließlich Woche 24 bzw. 52, definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Behandlung (aktiv oder Schein) bis zum Zeitpunkt der Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben bis einschließlich Woche 24 bzw. 52 im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, welche keine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten BCVA-Messung zensiert; ▪ Zeit bis zur ersten bestätigten Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben bis einschließlich Woche 24 bzw. 52; eine bestätigte Verbesserung zum Zeitpunkt der ersten Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, wurde bei einem Patienten bis einschließlich Woche 24 bzw. 52 erreicht, wenn sich diese Verbesserung bei der nächsten geplanten ETDRS-Messung bestätigte. Patienten, bei denen sich die Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nicht bestätigte, wurden zum Zeitpunkt der vorletzten BCVA-Messung zensiert; ▪ Retinaler Flüssigkeitsstatus in Woche 24 bzw. 52, gemessen mittels OCT. Der Status galt als „trocken“, wenn weder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>intraretinale noch subretinale Flüssigkeit vorhanden war, oder „nicht trocken“, wenn entweder intraretinale oder subretinale Flüssigkeit vorhanden war. Ansonsten wurde der Status als „unbestimmt“ eingestuft;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Retinaler Perfusionsstatus in Woche 24 bzw. 52; ▪ Mittlere Veränderung des Scores auf dem <i>Euro Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions</i> (EQ-5D) gegenüber dem Ausgangswert; ▪ Mittlere Veränderung der Scores auf den NEI VFQ-25 Subskalen für Aktivitäten in der Ferne, Aktivitäten in der Nähe und Visusabhängigkeit gegenüber dem Ausgangswert. <p>Wirksamkeit Die Sehfähigkeit des Studienauges und des Nicht-Studienauges wurde mittels ETDRS-Protokoll ermittelt. Die Bewertung des anatomischen Zustandes der Netzhautgefäße erfolgte mittels Fundusphotographie (FP) und FA. Zudem wurde bei sämtlichen Patienten, welche mindestens ein Kriterium für eine zusätzliche Therapie erfüllten, von Woche 12 bis 20 eine FA (bilateral) durchgeführt. Die Netzhaut-eigenschaften wurden zu jeder Visite mittels spektrometerbasierter OCT (<i>Spectral-Domain-OCT</i>) bewertet. Die Fragebögen (NEI VFQ-25 und EQ-5D) wurden zu Bewertung der visusbezogenen Lebensqualität herangezogen.</p> <p>Sicherheit Die allgemeine Sicherheit wurde mittels Monitoring/Bewertung von unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen (UE), Vitalparametern, körperlichen Untersuchungen, IOD und klinischen Sicherheits-Laboranalysen (Hämatologie, Blutbild und Urinanalyse) zu vordefinierten Zeitpunkten erhoben. Das potenzielle Auftreten von Antikörpern gegen Aflibercept wurde mittels der Analyse von Plasmaproben bewertet. In Japan wurde zudem der HbA_{1c} ermittelt, um die Eignung des Patienten für die Studie zu überprüfen. Die okuläre Sicherheit erfolgte mittels ophthalmologischer Untersuchungen (Spaltlampen-Biomikroskopie, indirekte Ophthalmoskopie und IOD).</p>
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>Es wurde angenommen, dass der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um 3 Zeilen in der Afliberceptgruppe 55% betragen würde; der Anteil an Patienten in der Lasergruppe mit einer Verbesserung um 3 Zeilen lag bei 30%. Aus diesem Grund würde eine Stichprobengröße von 81 Patienten pro Behandlungsarm die Nullhypothese mit einer 90%-Teststärke und auf einem 2-seitigen 5%-Signifikanzniveau ablehnen.</p> <p>Unter Berücksichtigung einer möglichen Abbruchrate von 10% war eine Fallzahl von 90 Patienten pro Gruppe notwendig, sodass 180 Patienten für die zwei Gruppen im Verhältnis 1:1 eingeschlossen werden mussten.</p> <p>Die Randomisierung wurde nach Region (Japan und Nordamerika) und BCVA zu Studienbeginn (Buchstabenscore von 35 bis 73 und 24 bis</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		34 [$>20/200$ und $\leq 20/200$] stratifiziert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse In der vorliegenden Studie wurde keine Interimsanalyse durchgeführt.</p> <p>Beendigung der Studienteilnahme Jeder Patient hatte das Recht, die Teilnahme an der Studie zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen und ohne Konsequenzen zu beenden. Der Prüfarzt und der Sponsor hatten das Recht, Patienten im Falle einer auftretenden Erkrankung, von UE, Ausbleiben eines Behandlungserfolges, Protokollverletzungen, der Heilung sowie aus administrativen oder anderen Gründen, von der Studie auszuschließen. Eine zu hohe Abbruchrate würde zu nicht-auswertbaren Studienergebnissen führen, daher wurde der unnötige Ausschluss von Patienten vermieden. Wenn sich ein Patient (oder dessen gesetzlicher Vormund oder Vertreter) für die Beendigung der Studienteilnahme entschied, mussten von Seiten des Personals des Studienzentrums alle Bemühungen unternommen werden, die im Protokoll festgelegten Untersuchungen so weit wie möglich durchzuführen und entsprechende Berichte zu verfassen. Wollte ein Patient nicht mehr an den Studienvisiten teilnehmen, so wurde nach den im Studienprotokoll dargestellten Verfahren für den vorzeitigen Studienabbruch vorgegangen (siehe Appendix 1.1 des Studienberichts).</p> <p>Ersetzen von Studienteilnehmern Studienteilnehmer, welche nach der Randomisierung aus der Studie ausschieden oder diese vorzeitig beendeten, wurden nicht ersetzt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierung erfolgte durch das IVRS bzw. das IWRS anhand eines vordefinierten zentralen Randomisierungsschemas, welches durch einen Statistiker von der Firma <i>Regeneron Pharmaceuticals, Inc.</i> erstellt wurde. Es wurde pro Patient nur ein Auge (sog. „Studienauge“) für die Randomisierung herangezogen.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte an Tag 1 im Verhältnis 1:1 in einen der beiden Behandlungsarme nach einem vorbestimmten zentralen Schema, welches durch das IVRS bzw. das IWRS übermittelt wurde. Für die Teilnahme an der Studie geeignete Patienten wurden nach Region (Japan und Nordamerika) und BCVA zu Studienbeginn ($>20/200$ und $\leq 20/200$) stratifiziert.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	Nachdem die Eignung der Patienten für den Eintritt in die Behandlungsphase der Studie festgestellt worden war, erfolgte die Zuteilung auf die einzelnen Studiengruppen an Tag 1 durch das IVRS bzw. IWRS und wurde dem zuständigen unverblindeten Prüfarzt oder seinem Vertreter mitgeteilt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	
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?	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 stratifiziert nach Region (Japan und Nordamerika) und BCVA zu Studienbeginn ($>20/200$ und $\leq 20/200$) in einen der zwei Studienarme randomisiert. Die Zuteilung auf die Studienarme erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Randomisierungsliste beinhaltete den Randomisierungscode, die persönliche Identifikationsnummer sowie die zugeteilte Behandlung. Diese befinden sich in Appendix 1.7 des Studienberichts.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Verblindung a) Die Patienten verblieben bis Woche 52 der Behandlung gegenüber verblindet. Um die Verblindung zu wahren, erhielten die Patienten in den Gruppen mit aktiver Behandlung zusätzlich die entsprechenden Scheininjektionen bzw. Schein-Laserbehandlungen. Die Patienten in der Lasergruppe erhielten zusätzlich Scheininjektionen. b) Die Injektionen mit der Studienmedikation bzw. die Scheininjektionen sowie die Laserkoagulation oder die Schein-Laserbehandlung wurden von einem unverblindeten Arzt durchgeführt. Diese 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. c) Ein verblindeter Arzt wurde eingesetzt, um 1) UE zu bewerten, 2) die verblindete Bewertung der Wirksamkeit zu beaufsichtigen, und 3) die Kriterien für eine zusätzliche Therapie zu bewerten. Es wurden jegliche Anstrengungen dahingehend unternommen, dass das verblindete Studienpersonal der Zuteilung der Studienmedikation gegenüber verblindet blieb.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Aflibercept-Studienmedikation sowie die Scheininjektionen waren, mit Ausnahme der Kitnummer, identisch verpackt und mit identischen Beschriftungen versehen. Bei der Scheininjektion wurde ein Spritzenkolben ohne Kanüle verwendet. Es erfolgte keine intraokulare Penetration oder Injektion jeglicher Substanz. Bei der Schein-Laserbehandlung wurde die Makula genauso lange betrachtet wie im Fall einer aktiven fokalen Laserbehandlung. Der Laser blieb ausgeschaltet, es sei denn die Leistung konnte auf „0“ (Pascal Laser) gestellt werden. Die Betätigung eines Fußpedals sollte die Geräusche des aktiven Lasers simulieren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Datensets für die Analyse <i>Full Analysis Set</i> Das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) bestand aus allen randomisierten Patienten, die jegliche Studienbehandlung erhalten hatten, über einen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>BCVA-Ausgangsmesswert und über mindestens einen BCVA-Messwert nach Studienbeginn verfügten. Das FAS basierte auf der zugeteilten (randomisierten) Behandlung. Alle Wirksamkeits-Endpunkte wurden anhand des FAS analysiert.</p> <p><i>Per Protocol Set</i> Das <i>Per Protocol Set</i> (PPS) umfasste alle Patienten des FAS, mit Ausnahme von Patienten, die aufgrund schwerer Protokollverletzungen ausgeschlossen worden waren. Schwere Protokollabweichungen wurden im Rahmen eines verblindeten Daten-Review-Meetings vor Datenbankschluss und im Einklang mit der <i>International Conference on Harmonisation</i> E9 definiert. Für die Analyse der primären Wirksamkeitsanalyse wurde unterstützend zur FAS-Analyse auch das PPS herangezogen.</p> <p><i>Safety Analysis Set</i> Das <i>Safety Analysis Set</i> (SAF) umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten hatten. Die Patienten wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung zusammengefasst. Die Compliance gegenüber der Behandlung sowie die Verabreichung der Studienmedikation und alle klinischen Sicherheitsparameter wurden anhand des SAF analysiert.</p> <p><i>Subgruppenanalyse Set</i> Subgruppen wurden wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Subgruppen, die sowohl für die Wirksamkeits- als auch die Sicherheitsanalysen herangezogen wurden: <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht - Alter: <40 Jahre, ≥40 Jahre bis <65 Jahre, ≥65 Jahre bis <75 Jahre, ≥75 Jahre - Abstammung: asiatisch, oder nicht asiatisch (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas, hawaiianische Ureinwohner oder anderer Pazifikinseln, andere) - Ethnizität: Hispanisch oder Latino (nein/ja) - Raucher (nie, früher, derzeit) - Anti-drug Antibody (ADA) Ansprechen (positiv/negativ) ▪ Subgruppen, die lediglich für die Wirksamkeitsanalysen herangezogen wurden: <ul style="list-style-type: none"> - Geografische Region (Japan/Nordamerika) - Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> >20/200 (35 bis 73 Buchstaben) ≤20/200 (24 bis 34 Buchstaben) - Status der Netzhautdurchblutung zu Studienbeginn ▪ Subgruppen, die lediglich für die Sicherheitsanalyse herangezogen wurden: <ul style="list-style-type: none"> - Bluthochdruck in der Anamnese - Zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese - Ischämische Herzkrankheit in der Anamnese - Nierenfunktionseinschränkung: <ul style="list-style-type: none"> normal (>80ml/min),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mild (>50 bis 80ml/min), moderat (>30 bis 50ml/min), schwer (≤30ml/min oder dialysepflichtig)</p> <p>– Leberfunktionseinschränkung</p> <p><i>Anti-drug Antibody Analysis Set</i> Das ADA-Analysis Set umfasste alle behandelten Patienten, die mindestens einen nicht-fehlenden ADA-Messwert zu jeglichem Zeitpunkt im Verlauf der Studie aufwiesen. Die ADA-Analyse basierte auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung und wurde in drei Untergruppen aufgeteilt: Laser, Laser mit Aflibercept-Zusatztherapie und Aflibercept.</p> <p><i>Pharmacokinetic Analysis Set</i> Das <i>Pharmacokinetic (PK)-Analysis Set</i> umfasste alle behandelten Patienten, bei denen mindestens eine Plasmakonzentration bestimmt wurde zu jeglichem Zeitpunkt im Verlauf der PK-Substudie (d. h. die ersten 24 Wochen dieser Studie). Die PK-Analyse basierte auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung.</p> <p>Statistische Methoden Demografische Charakteristika und Charakteristika zu Studienbeginn wurden deskriptiv pro Behandlungsgruppe beschrieben. Die deskriptive Statistik der kontinuierlichen Variablen schloss Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD, engl. <i>Standard Deviation</i>), Minimum und Maximum ein; kategorielle Variablen wurden nach Häufigkeit und Anteil (%) zusammengefasst.</p> <p><i>Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes</i> Die primäre Analyse erfolgte anhand des FAS. In Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden die zwei Gruppen mittels <i>Cochran-Mantel-Haenszel-Test</i>, stratifiziert nach geografischer Region (Japan und Nordamerika) und BCVA zu Studienbeginn (35 bis 73 Buchstaben und 24 bis 34 [$>20/200$ und $\leq 20/200$]), bei einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5% verglichen. Zusätzlich wurden 2-seitige 95% Konfidenzintervalle für den mit <i>Mantel-Haenszel</i> gewichteten Unterschied der Patientenanteile, adjustiert nach Region und BCVA zu Studienbeginn, unter Verwendung der Normalapproximation berechnet. Fehlende Werte wurden mittels der <i>Last Observation Carried Forward (LOCF)</i>-Methode ersetzt.</p> <p>Weitere unterstützende Analysen des primären Endpunktes erfolgten anhand des PPS.</p> <p><i>Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</i> Die Analyse der sekundären Endpunkte erfolgte anhand des FAS. Es wurde ein hierarchisches Testverfahren angewendet, welches den primären Endpunkt einschloss. Waren die Analyseergebnisse des primären Endpunktes signifikant, so wurden die sekundären Endpunkte ebenfalls analysiert. Das hierarchische Testverfahren wurde in diesem Fall unter Berücksichtigung der Multiplizität angepasst und in folgender Reihenfolge durchgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aflibercept versus Laserkoagulation bezüglich der Veränderung der BCVA nach 24 Wochen; 2. Aflibercept versus Laserkoagulation bezüglich der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Veränderung der CRT nach 24 Wochen;</p> <p>3. Aflibercept versus Laserkoagulation bezüglich der Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscores nach 24 Wochen.</p> <p>Die primäre Analyse sowie die sekundären Analysen wurden anhand des FAS durchgeführt. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt, jedoch wurden keine Ausgangswerte übertragen.</p> <p>Analyse weiterer Wirksamkeitsendpunkte Alle weiteren Wirksamkeitsvariablen wurden in Woche 24 und Woche 52 deskriptiv analysiert und dargestellt. Es erfolgte keine Anpassung an multiple Vergleiche für die weiteren Wirksamkeitsanalysen. Nominale p-Werte wurden für deskriptive Zwecke bereitgestellt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus der Hauptanalyse, wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um dem Einfluss fehlender Werte aufgrund von Studienabbruchern Rechnung zu tragen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analyse der beobachteten Fälle (OCs, engl. <i>Observed Cases</i>): Lediglich beobachtete und nicht zensierte Werte wurden für diese Analyse verwendet. Die Analyse der beobachteten Fälle erfolgte für alle Wirksamkeitsendpunkte anhand des FAS. ▪ Multiple Imputationsanalyse: Die primäre Wirksamkeitsvariable wurde zudem mittels multipler Imputation anhand des FAS analysiert. Die multiple Imputationsmethode umfasste 3 Schritte: <ol style="list-style-type: none"> 1. Imputation – Bei diesem Schritt wurden fehlende BCVA-Messwerte mittels eines multiplen Imputationsverfahrens basierend auf den OC-Daten, d. h. den beobachteten BCVA-Messwerten ohne Imputation vervollständigt. Zunächst wurden fehlende Werte mit Hilfe des <i>Markov-Ketten-Monte-Carlo</i>-Verfahrens imputiert, um ein monotonies Muster fehlender Werte zu erhalten, wobei die Anzahl an Imputationen =100 war. Nachfolgend wurden fehlende Werte mit Hilfe eines Regressionsmodells imputiert; hier war die Anzahl an Imputationen =1. 2. Analyse – Die Respondervariable, der Gewinn von ≥ 15 Buchstaben in Woche 24 gegenüber Studienbeginn, wurde anhand des vollständigen BCVA-Datensets ermittelt. Der Anteil Responder wurde mittels <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Test, stratifiziert nach Region und BCVA zu Studienbeginn analysiert. 3. Pooling – Die <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Statistik aus Schritt 2 weist unter der Nullhypothese eine asymptotische χ^2-Verteilung auf. Mittels der <i>Wilson-Hilferty</i>-Transformation wurde diese Verteilung in eine Standardnormalverteilung umgewandelt. Im Anschluss an die Normalisierung, wurden die Analyseergebnisse des multiplen Imputations-Datensets auf Basis von <i>Rubin's</i> Regeln mittels des MIANALYZE-Verfahrens der Analysesoftware (SAS) zu einem Gesamtergebnis zusammengeführt. <p>Unerwünschte Ereignisse</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für unerwünschte Ereignisse (UE) wurden zwei Beobachtungszeiträume definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vor der Behandlung aufgetretene UE: Unerwünschte Ereignisse, die nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, jedoch vor Visite 2 (Tag 1, Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation), eintraten. ▪ Unter der Behandlung aufgetretene UE: UE, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und nicht später als 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation beobachtet oder berichtet wurde. 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. Für die Analyse in Woche 24 bedeutete dies: <ul style="list-style-type: none"> ○ Für Patienten, welche die Studie vor Woche 24 abbrachen, war ein unter der Behandlung aufgetretenes UE definiert als jegliches UE, welches innerhalb von 24 Wochen nach der ersten Injektion, aber nicht später als 30 Tage nach der letzten Injektion (aktiv oder Schein), begann. ○ Für Patienten, welche die Studie fortsetzten und bei denen eine Visite in Woche 24 stattfand, war ein unter der Behandlung aufgetretenes UE definiert als jegliches UE, welches nach der ersten Injektion aber vor der Visite in Woche 24 begann. ○ Für Patienten, welche die Studie fortsetzten und bei denen keine Visite in Woche 24 stattfand, war ein unter der Behandlung aufgetretenes UE definiert als jegliches UE, welches nach der ersten Injektion innerhalb der folgenden 168 Tage begann. <p>Sicherheitsanalysen</p> <p>Sämtliche in dieser Studie berichteten UE wurden mittels <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA[®]), Version 16.0 (Woche 24) bzw. Version 16.1 (Woche 52) kodiert. Die Kodierung erfolgte gemäß <i>Lowest Level Terms</i>. Zudem erfolgte die Auflistung der UE im genauen Wortlaut, gemäß <i>Preferred Term</i> (PT) und nach Systemorganklasse (SOC, engl. <i>System Organ Class</i>). Die Beschreibung aller unter der Behandlung aufgetretener UE pro Behandlungsgruppe beinhaltete:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl und Anteil (%) an Patienten mit mindestens einem unter der Behandlung aufgetretenen UE gemäß SOC und PT; ▪ Unter der Behandlung aufgetretenes UE nach Schweregrad (leicht, moderat und schwer) gemäß SOC und PT; ▪ Unter der Behandlung aufgetretenes UE nach Zusammenhang mit der Behandlung (in Zusammenhang stehend, nicht in Zusammenhang stehend), gemäß SOC und PT. <p>Todesfälle und weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden pro Behandlungsgruppe dargestellt. Unter der Behandlung aufgetretene UE, welche zu einem dauerhaften Behandlungsabbruch führten, wurden ebenfalls pro Behandlungsgruppe dargestellt.</p> <p><i>Vitalparameter</i> Vitalparameter (Blutdruck, Körpertemperatur und Puls der Patienten)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden deskriptiv anhand des Ausgangswerts und der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu den geplanten Zeitpunkten bis einschließlich Woche 52 (Visite 16) dokumentiert.</p> <p><i>Laboranalysen</i> Ergebnisse der Laboranalysen wurden deskriptiv anhand des Ausgangswerts und der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu den geplanten Zeitpunkten dargestellt. Zudem wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten mit potenziell klinisch relevanten Messwerten zu jeglichem Zeitpunkt nach Randomisierung pro klinischem Labortest dargestellt. Die Ergebnisse der Laboranalysen von Interesse wurden anhand von Shift-Tabellen, basierend auf einem normalen/abnormalen Ausgangswert, und anhand weiterer tabellarischer Methoden dargestellt. Von der Norm abweichende Laborwerte wurden in der Auflistung gekennzeichnet.</p> <p><i>Deskriptive Analyse der Pharmakokinetik und Antikörperdaten</i> Die Plasmakonzentrationen des ungebundenen und gebundenen Aflibercepts wurden pro Behandlungsgruppe und dem Zeitpunkt der Probennahme deskriptiv dargestellt. Zudem wurden ADAs aufgelistet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären und die sekundären Wirksamkeitsvariable erfolgte die Analyse der Subgruppen anhand des FAS mittels deskriptiver Statistik unter Anwendung der LOCF und OC-Methoden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	s. Flow-Chart Patientenfluss im Anschluss an die Tabelle
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Randomisierte Patienten: N=183 (100,0%):</p> <p>1. Studienarm (2Q4 Aflibercept): n=91 Patienten, 100,0%</p> <p>2. Studienarm (Laserkoagulation): n=92 Patienten, 100,0%</p> <p>b) Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: n=175 (95,6%):</p> <p>1. Studienarm (2Q4 Aflibercept): n=90 Patienten, 98,9%</p> <p>2. Studienarm (Laserkoagulation): n=85 Patienten, 92,4%</p> <p>c) Patienten, die für die primäre Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt wurden (FAS): n=181 (98,9%):</p> <p>1. Studienarm (2Q4 Aflibercept): n=91 Patienten, 100,0%</p> <p>2. Studienarm (Laserkoagulation): n=90 Patienten, 97,8%</p>
13b	Für jede Gruppe:	Behandlungsphase Tag 1 bis zur Analyse des primären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Endpunktes nach 24 Wochen:</p> <p><i>Aflibercept-Gruppe:</i> Woche 24 abgeschlossen Ja: n=85 (93,4%); Nein: n=6 (6,6%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3x (3,3%) unerwünschtes Ereignis, - 3x (3,3%) Rückzug der Einwilligung, - 0x (0%) Protokollverletzung, - 0x (0%) Tod, - 0x (0%) Lost to follow-up. <p><i>Laserkoagulations-Gruppe:</i> Woche 24 abgeschlossen Ja: n=83 (90,2%); Nein: n=9 (9,8%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0x (0%) unerwünschtes Ereignis, - 6x (6,5%) Rückzug der Einwilligung, - 1x (1,1%) Protokollverletzung, - 1x (1,1%) Tod, - 1x (1,1%) Lost to follow-up. <p>Behandlungsphase Tag 1 bis Woche 52:</p> <p><i>Aflibercept-Gruppe:</i> Woche 52 abgeschlossen Ja: n=73 (80,2%); Nein: n=18 (19,8%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4x (4,4%) unerwünschtes Ereignis, - 11x (12,1%) Rückzug der Einwilligung, - 0x (0%) Protokollverletzung, - 0x (0%) Tod, - 1x (1,1%) Lost to follow-up, - 2 (2,2%) sonstige Gründe. <p><i>Laser + Aflibercept-Gruppe:</i> Woche 52 abgeschlossen Ja: n=77 (83,7%); Nein: n=15 (16,3%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0x (0%) unerwünschtes Ereignis, - 9x (9,8%) Rückzug der Einwilligung, - 1x (1,1%) Protokollverletzung, - 1x (1,1%) Tod, - 3x (3,3%) Lost to follow-up, - 1 (1,1%) sonstige Gründe.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Tatsächliche Studienzeiträume</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erster Patient, erste Dosis: 10. April 2012 ▪ Letzter Patient, letzte Visite für die Analyse des primären Endpunktes nach 24 Wochen/Visite 9: 28. August 2013 ▪ Letzter Patient, letzte Visite: 10. März 2014 <p>Die Studie setzte sich aus folgenden Phasen zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Screeningphase (Tag -21 bis Tag -1) ▪ Behandlungsphase (Tag 1/Visite 2 bis Woche 52/Visite 16)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete am 10. März 2014.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

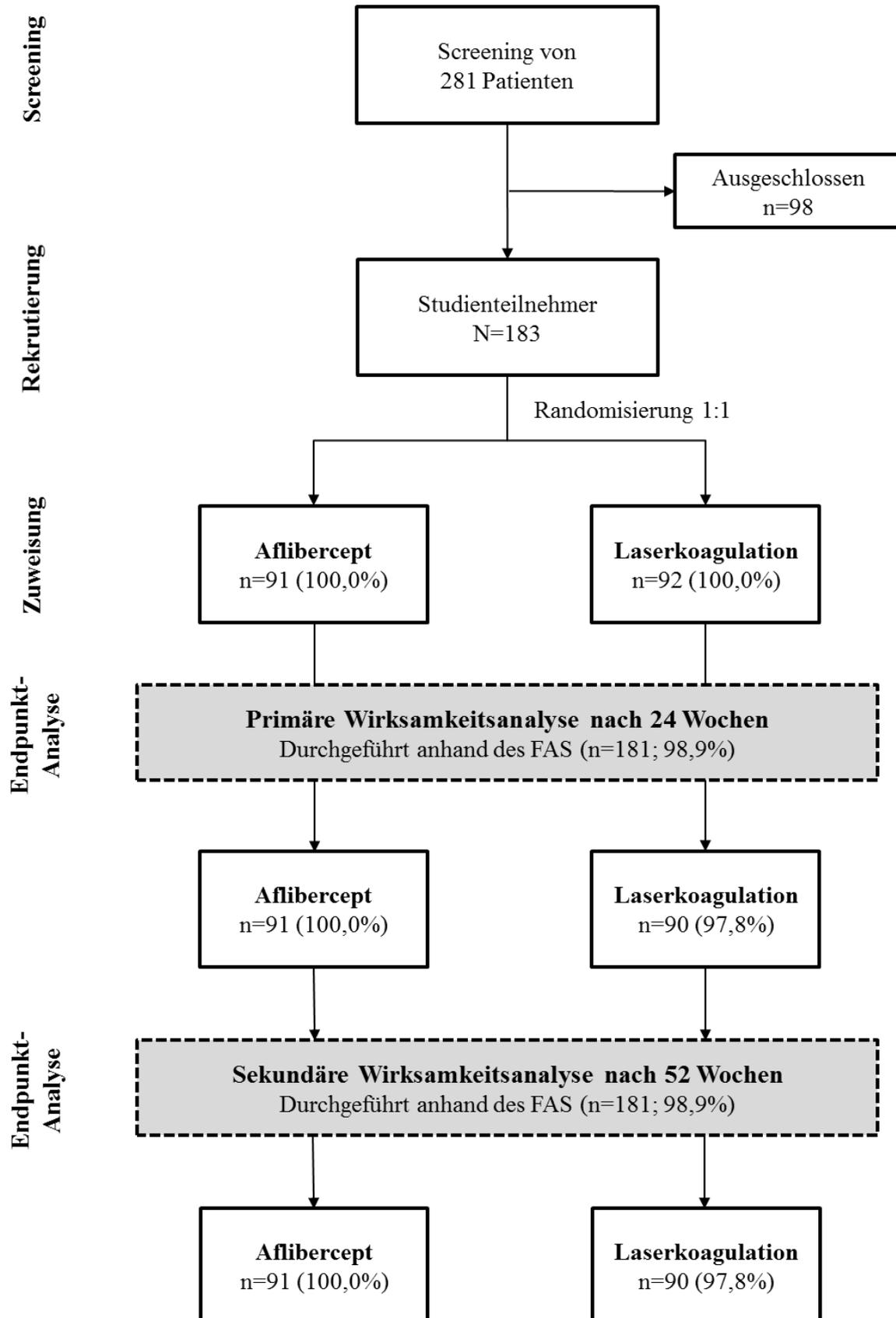


Abbildung 11: Flow-Chart zum Patientenfluss der VIBRANT-Studie

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 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie VIBRANT

Studie: A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection [IAI]) in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<p>Studienbericht der Studie</p> <p>Clinical Study Report</p> <p><u>Date of Report (Week 24, Amendment 1):</u> 05 May 2014</p> <p>Title: A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection [IAI]) in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion (52).</p> <p><u>Finaler Studienbericht (Week 52):</u> Version: Final report dated 8 Aug 2014 (54)</p>	A
<p>Dokumentation der statistischen Methoden</p> <p>Statistical Analysis Plan Final</p> <p>Title: A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection [IAI]) in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion (31).</p>	B
<p>Protokoll der Studie</p> <p>Clinical Study Protocol</p> <p>Title: A Double-Masked, Randomized, Active-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye (Intravitreal Aflibercept Injection [IAI]) in Patients with Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion (26).</p>	C

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 zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 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 Hilfe des IVRS bzw. IWRS 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 IVRS bzw. IWRS. (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 behandelnden Personen waren verblindet. (A, B)

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 behandelnden bzw. weiterbehandelnden 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 die 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. (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 Personen bzw. die weiterbehandelnde Person 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. Nach Woche 24 (primärer Endpunkt) konnten die

Patienten im Behandlungsarm mit Laserkoagulation unter gewissen Voraussetzungen allerdings eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhalten. Diese Voraussetzungen wurden von 73% der Patienten erfüllt, so dass die Ergebnisse nach 52 Wochen aufgrund des hohen Anteils an Zusatzbehandlungen als potenziell hoch verzerrt eingestuft werden. Da der primäre Endpunkt der VIBRANT-Studie jedoch nach 24 Wochen lag und zu diesem Zeitpunkt keine bedeutende Ergebnisverzerrung vorliegt, wird das Verzerrungspotential auf Studienebene insgesamt mit niedrig bewertet. (A, B)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: „Gesamtmortalität“ nach 24 Wochen****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 „Gesamtmortalität“ 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:

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 VIBRANT-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Gesamtmortalität“ nach 24 Wochen vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: „Gesamtmortalität“ nach 52 Wochen**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 „Gesamtmortalität“ 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:

73% der Patienten im Behandlungsarm mit Laserkoagulation erhielten nach Woche 24 (primärer Endpunkt) eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ nach 52 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

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.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ nach 52 Wochen dennoch als hoch eingestuft, da 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm nach Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 52 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen (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 nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ 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:

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:

73% der Patienten im Behandlungsarm mit Laserkoagulation erhielten nach Woche 24 (primärer Endpunkt) eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen als hoch eingestuft, da 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm nach Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 52 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 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:

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 nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ 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:

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:

73% der Patienten im Behandlungsarm mit Laserkoagulation erhielten nach Woche 24 (primärer Endpunkt) eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig

hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen als hoch eingestuft, da 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm nach Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 52 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 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:

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 nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ 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:

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:

73% der Patienten im Behandlungsarm mit Laserkoagulation erhielten nach Woche 24 (primärer Endpunkt) eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig

hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ nach 52 Wochen als hoch eingestuft, da 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm nach Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 52 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ nach 24 Wochen anhand des NEI VFQ-25 (Gesamtscore, Scores für Aktivitäten in der Ferne, Aktivitäten in der Nähe und Visusabhängigkeit - jeweils 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:

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 nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ nach 52 Wochen anhand des NEI VFQ-25 (Gesamtscore, Scores für Aktivitäten in der Ferne, Aktivitäten in der Nähe und Visusabhängigkeit - jeweils 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:

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:

73% der Patienten im Behandlungsarm mit Laserkoagulation erhielten nach Woche 24 (primärer Endpunkt) eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ nach 52 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ nach 52 Wochen als hoch eingestuft, da 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm nach Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 52 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ nach 24 Wochen anhand der mittleren Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert**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 nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ nach 52 Wochen anhand der mittleren Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert**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. Nichtberücksichtigunganteil 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:

73% der Patienten im Behandlungsarm mit Laserkoagulation erhielten nach Woche 24 (primärer Endpunkt) eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ nach 52 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand der mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 52 Wochen als hoch eingestuft, da 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm nach Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 52 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ nach 24 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 nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ 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:

73% der Patienten im Behandlungsarm mit Laserkoagulation erhielten nach Woche 24 (primärer Endpunkt) eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ nach 52 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ nach 52 Wochen als hoch eingestuft, da 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm nach Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 52 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)“ nach 24 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 nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)“ 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:

73% der Patienten im Behandlungsarm mit Laserkoagulation erhielten nach Woche 24 (primärer Endpunkt) eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)“ nach 52 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)“ nach 52 Wochen als hoch eingestuft, da 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm nach Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 52 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)“ nach 24 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 ein 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 nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)“ 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 ein 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:

73% der Patienten im Behandlungsarm mit Laserkoagulation erhielten nach Woche 24 (primärer Endpunkt) eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)“ nach 52 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)“ nach 52 Wochen als hoch eingestuft, da 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm nach Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 52 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ nach 24 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 nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ 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:

73% der Patienten im Behandlungsarm mit Laserkoagulation erhielten nach Woche 24 (primärer Endpunkt) eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ nach 52 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ nach 52 Wochen als hoch eingestuft, da 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm nach Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 52 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Schwerwiegende okuläre unerwünschte Ereignisse im Studienauge (Okuläre SUE)“ nach 24 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 nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

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

73% der Patienten im Behandlungsarm mit Laserkoagulation erhielten nach Woche 24 (primärer Endpunkt) eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge (Okulare SUE)“ nach 52 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge (Okulare SUE)“ nach 52 Wochen als hoch eingestuft, da 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm nach Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 52 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare SUE)“ nach 24 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 nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

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

73% der Patienten im Behandlungsarm mit Laserkoagulation erhielten nach Woche 24 (primärer Endpunkt) eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare SUE)“ nach 52 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare SUE)“ nach 52 Wochen als hoch eingestuft, da 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm nach Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 52 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach 24 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 nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ 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:

73% der Patienten im Behandlungsarm mit Laserkoagulation erhielten nach Woche 24 (primärer Endpunkt) eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach 52 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach 52 Wochen als hoch eingestuft, da 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm nach Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 52 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach 24 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 nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ 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:

73% der Patienten im Behandlungsarm mit Laserkoagulation erhielten nach Woche 24 (primärer Endpunkt) eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach 52 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach 52 Wochen als hoch eingestuft, da 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm nach Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 52 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß der Anti Platelet Trialists‘ Collaboration (APTC-Ereignisse)“ nach 24 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 nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß der Anti Platelet Trialists‘ Collaboration (APTC-Ereignisse)“ 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:

73% der Patienten im Behandlungsarm mit Laserkoagulation erhielten nach Woche 24 (primärer Endpunkt) eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß der Anti Platelet Trialists‘ Collaboration (APTC-Ereignisse)“ nach 52 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt „Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß der Anti Platelet Trialists‘ Collaboration (APTC-Ereignisse)“ nach 52 Wochen als hoch eingestuft, da 73% der Patienten im Laserkoagulationsarm nach Woche 24 eine Zusatzbehandlung mit Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 52 Wochen vorliegt.
