

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bevacizumab gamma (Lytenava™)

Outlook Therapeutics Limited

Modul 4 A

Erwachsene mit nAMD

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.05.2025

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 7 |
| Abkürzungsverzeichnis | 8 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 12 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 13 |
| 4.2 Methodik..... | 16 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 16 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 17 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 19 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 19 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 19 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 20 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 22 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien..... | 23 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 23 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 26 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 26 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 27 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 37 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 39 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 40 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 41 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 44 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 44 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 44 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 44 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 46 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 47 |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 48 |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 49 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 50 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 50 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 69 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 70 |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT..... | 70 |
| 4.3.1.3.2 Mortalität..... | 74 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| 4.3.1.3.2.1 | Gesamtüberleben – RCT | 74 |
| 4.3.1.3.3 | Morbidität – RCT | 77 |
| 4.3.1.3.3.1 | Sehschärfe – RCT | 77 |
| 4.3.1.3.4 | Verträglichkeit – RCT | 83 |
| 4.3.1.3.4.1 | Auftreten von UE – RCT | 83 |
| 4.3.1.3.5 | Subgruppenanalysen – RCT | 92 |
| 4.3.1.3.5.1 | Morbidität – Detaildarstellung von Subgruppenergebnissen bei statistisch signifikanter Interaktion | 96 |
| 4.3.1.3.5.2 | Verträglichkeit – Detaildarstellung von Subgruppenergebnissen bei statistisch signifikanter Interaktion | 102 |
| 4.3.1.3.5.3 | Schlussfolgerungen zu den Subgruppenanalysen | 104 |
| 4.3.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT | 105 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen | 105 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 105 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 105 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche | 106 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 106 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 106 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 109 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... | 109 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien | 109 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 109 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien | 110 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 111 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 111 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 112 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien | 112 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen | 113 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 113 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 113 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 114 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen | 114 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 115 |
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen | 115 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens | 116 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 116 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß | 117 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 122 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 123 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche | 123 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen | 123 |

| | | |
|--|--|------------|
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 123 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 123 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 125 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 129 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | | 134 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 136 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | | 139 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 188 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 214 |
| Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | | 234 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) | 18 |
| Tabelle 4-2: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage..... | 26 |
| Tabelle 4-3: Demographische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika | 28 |
| Tabelle 4-4: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 29 |
| Tabelle 4-5: Bewertungsrelevante Subgruppenanalysen | 41 |
| Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 45 |
| Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 46 |
| Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 48 |
| Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 49 |
| Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 50 |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 51 |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 55 |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Bevacizumab gamma) – NORSE TWO | 60 |
| Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Bevacizumab gamma) – NORSE ONE | 62 |
| Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 69 |
| Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 70 |
| Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ | 74 |
| Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 74 |
| Tabelle 4-19: Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben (anhand von UE, die zum Tod führten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 75 |
| Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Sehschärfe“ | 77 |
| Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sehschärfe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 78 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-22: Ergebnisse der Responderanalysen zum Endpunkt „Sehschärfe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 79 |
| Tabelle 4-23: Ergebnisse der kontinuierlichen Analyse zum Endpunkt „Veränderung des BCVA-Scores im Vergleich zu Baseline im Studienverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 81 |
| Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes „Auftreten von UE“ | 83 |
| Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Auftreten von UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 84 |
| Tabelle 4-26: Ergebnisse zum binären Endpunkt „Auftreten von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 85 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse zum binären Endpunkt „UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO | 87 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse zum binären Endpunkt „Schwere UE nach SOC und PT“ (mind. 5 % der Patienten in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO..... | 88 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse zum binären Endpunkt „SUE nach SOC und PT“ (mind. 5 % der Patienten in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO..... | 88 |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse zum binären Endpunkt „UESI nach SOC und PT“ (mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO..... | 89 |
| Tabelle 4-31: Ergebnisse zum binären Endpunkt „SUESI nach SOC und PT“ (mind. 5 % der Patienten in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO..... | 89 |
| Tabelle 4-32: Deskriptive Darstellung für „UE, das zum Abbruch der Studienteilnahme führte nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO..... | 90 |
| Tabelle 4-33: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – NORSE TWO | 93 |
| Tabelle 4-34: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 94 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu „Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“ bei statistisch signifikanter Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO | 96 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu „Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“ bei statistisch signifikanter Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO | 98 |
| Tabelle 4-37: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu „Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“ bei statistisch signifikanter Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO | 100 |
| Tabelle 4-38: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu „Verschlechterung um < 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“ bei statistisch signifikanter Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO . | 101 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu dem Endpunkt „UE nach SOC und PT“ bei statistisch signifikanter Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO | 102 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu dem Endpunkt „UESI nach SOC und PT“ bei statistisch signifikanter Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO | 103 |
| Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 106 |
| Tabelle 4-42: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 107 |
| Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 107 |
| Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 108 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 108 |
| Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 110 |
| Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 111 |
| Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 111 |
| Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 112 |
| Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen | 114 |
| Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 114 |
| Tabelle 4-52: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 118 |
| Tabelle 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 122 |
| Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NORSE TWO..... | 188 |
| Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NORSE ONE..... | 201 |
| Tabelle 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NORSE TWO | 215 |
| Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NORSE ONE | 221 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 47 |
| Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot zu „Gesamtüberleben (anhand von UE, die zum Tod führten)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO..... | 76 |
| Abbildung 4-3: Verlaufsgraph zu „Veränderung des BCVA-Scores im Vergleich zu Baseline“ (Einheit: Buchstaben) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO..... | 82 |
| Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie NORSE TWO | 200 |
| Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie NORSE ONE | 213 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| Δ LSM | Differenz der LSM |
| μ m | Mikrometer |
| Abs. | Absatz |
| AIC | Akaike-Informationskriterium (Akaike information criterion) |
| AMD | Altersabhängige Makuladegeneration |
| AMIce | Arzneimittel-Informationssystem |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ANCOVA | Kovarianzanalyse (analysis of covariance) |
| ARD | Absolute Risikodifferenz |
| BCVA | Bestkorrigierte Sehschärfe (best corrected visual acuity) |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| BVA | Berufsverband der Augenärzte |
| CFT | Zentrale foveale Schichtdicke (central foveal thickness) |
| CNV | Chorioidale Neovaskularisation |
| CONSORT | Konsolidierte Berichtsstandards für Studien (consolidated standards of reporting trials) |
| COVID-19 | Coronavirus-Krankheit 2019 (corona virus disease 2019) |
| CSP | Studienprotokoll (clinical study protocol) |
| CSR | Studienbericht (clinical study report) |
| CTCAE | Gemeinsame Terminologie-Kriterien für UE (common terminology criteria for adverse events) |
| d. h. | Das heißt |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DOG | Deutsche ophthalmologische Gesellschaft |
| eCRF | Elektronisches Fallberichtsformular (electronic case report form) |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) |
| EMBASE | Excerpta Medica Database |
| EOSDT | Tag des Studienendes (end of study date) |
| EOTDT | Tag des Behandlungsendes (end of treatment date) |
| ETDRS | Early Treatment Diabetic Retinopathy Study |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| EU | Europäische Union |
| FI | Fachinformation |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GCP | Gute klinische Praxis (good clinical practice) |
| ggf. | Gegebenenfalls |
| HR | Hazard Ratio |
| ICTRP | Internationale Registerplattform für klinische Studien (international clinical trials registry platform) |
| IOD | Intraokulärer Druck |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRT | Technologie für interaktive Antworten (interactive response technology) |
| ITT | Intention to treat |
| IVOM | Intravitreale operative Medikamentenapplikation |
| kg | Kilogramm |
| KI | Konfidenzintervall |
| LOCF | Letzte Beobachtung wird fortgeschrieben (last observation carried forward) |
| LSM | Kleinster quadratischer Mittelwert (least-square mean) |
| m | Meter |
| m ² | Quadratmeter |
| Max | Maximum |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (medical dictionary for regulatory activities) |
| MEDLINE | Online-System zur Analyse und Abfrage von medizinischer Literatur (medical literature analysis and retrieval system online) |
| mg | Milligramm |
| Min | Minimum |
| MMRM | Mixed effect Model Repeat Measurement |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| MW | Mittelwert |
| N | Anzahl der Patienten in der Population |
| N _{val} | Anzahl der Patienten mit gültigen Werten |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| n | Anzahl der Patienten mit erfüllten Kriterien |
| nAMD | Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration |
| NCI | Nationales Krebsinstitut der USA (National Cancer Institute) |
| OCT | Optische Kohärenztomographie |
| OR | Odds Ratio |
| PT | Bevorzugter Begriff nach MedDRA (preferred term) |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial) |
| RR | Risikoverhältnis (risk ratio) |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SD | Standardabweichung |
| SD-OCT | Optische Kohärenztomographie im Spektralbereich (spectral domain-optical coherence tomography) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMQs | Standardisierte MedDRA-Abfragen (standardised MedDRA queries) |
| SmPC | Zusammenfassung der Merkmale des Produkts (summary of product characteristics) |
| SOC | Systemorganklasse nach MedDRA (system organ class) |
| STE | Surrogat-Schwellenwerteffekte (surrogate threshold effects) |
| STROBE | Standard zur Verbesserung der Berichterstattung über Beobachtungsstudien in der Epidemiologie (strengthening the reporting of observational studies in epidemiology) |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| SUESI | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse |
| TREND | Standard zur transparenten Berichterstattung über Evaluierungen mit nicht-randomisiertem Design (transparent reporting of evaluations with non-randomized design) |
| TRTSDT | Tag des Behandlungsbeginns (treatment start date) |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UESI | Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) |
| VEGF | Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascularendothelial growth factor) |
| VerfO | Verfahrensordnung |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |
| z. B. | Zum Beispiel |
| 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

Die Fragestellung der Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Bevacizumab gamma (Lytenava™) bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration (neo-vascular age-related macular degeneration, nAMD) gemäß Zulassung berücksichtigt die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte und die Studientypen. Die Vergleichstherapie in Modul 4 A muss konsistent zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in Modul 3 A sein. Der medizinische Nutzen von Bevacizumab gamma wurde mit Zulassung durch die Kommission der Europäischen Union (EU) belegt.

Das PICOS-Schema für die Fragestellung lautet wie folgt:

- Population: Erwachsene Patienten mit nAMD.
- Intervention: 1,25 mg Bevacizumab gamma als monatliche intravitreale Injektion (IVOM) mit der Möglichkeit zur bedarfsorientierten Therapie (gemäß Fachinformation (FI) bzw. Zusammenfassung der Merkmale des Produkts (SmPC))
- Vergleichstherapie: 0,5 mg Ranibizumab als monatliche IVOM sowie andere mögliche zVT (Faricimab oder Aflibercept) mit der Möglichkeit zur bedarfsorientierten Therapie (gemäß entsprechender FI bzw. SmPC)
- Endpunkte: Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit.
- Studientypen: Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Studiendauer von mind. 24 Wochen.

Die Beantwortung der Fragestellung fußt auf der besten verfügbaren Evidenz. Ergibt sich im Rahmen der Informationsbeschaffung kein abweichender Sachverhalt, so werden die Ergebnisse der pivotalen RCT NORSE TWO als beste verfügbare klinische Evidenz dargestellt. Aufgrund der abweichenden Dosierungen in der Studie NORSE TWO (monatliche Gabe) und der in der EU zugelassenen Dosierung (monatliche Injektion in den ersten drei Monaten gefolgt von einer individualisierten Injektionsfrequenz), ist diese jedoch formal nicht geeignet, einen Zusatznutzen im Sinne der AM-NutzenV abzuleiten. Die Daten werden dennoch im Dossier dargestellt.

Datenquellen

Die Datenquellen umfassen Studien des pharmazeutischen Unternehmers und Ergebnisse sowohl einer umfassenden bibliografischen Literaturrecherche als auch der Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken. Alle relevanten Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, sind im Dossier aufgeführt. Die Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank durchgeführt.

Die weitere Suche umfasste Register wie ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Trials Information System der EMA (CTIS) und das International Clinical Trials Registry Platform Suchportal der WHO (WHO-ICTRP). Das Datum der Recherchen lag nicht mehr als drei Monate vor dem Einreichungszeitpunkt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind in Tabelle 4-1 detailliert aufgeführt. Diese Kriterien gewährleisten eine systematische und transparente Auswahl der relevanten Studien mit der besten verfügbaren Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgt gemäß den allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 7.0. Die Methoden zur Synthese von Ergebnissen basieren auf den Operationalisierungen gemäß Studienplanung, wobei wenn notwendig Anpassungen oder Ergänzungen vorgenommen werden, um die methodischen und formellen Anforderungen für ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu erfüllen (vgl. Abschnitt 4.2.5).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse der pivotalen RCT NORSE TWO werden als beste verfügbare klinische Evidenz dargestellt.

Mortalität

Bezogen auf das Anwendungsgebiet der nAMD ist die Mortalität kein Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie. Bezüglich der ausgewerteten Zeit bis zum Tod (anhand von unerwünschten Ereignissen (UE), die zum Tod führten) werden keine Unterschiede zwischen Intervention und zVT festgestellt.

Morbidität

Die Wirksamkeit von Bevacizumab gamma wird vor allem anhand der Sehschärfe, gemessen als bestkorrigierte Sehschärfe anhand des Best Corrected Visual Acuity-(BCVA)-Scores, bewertet. In der NORSE TWO-Studie zeigen sich positive Effekte durch Bevacizumab gamma bzgl. Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline (Risikoverhältnis (RR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 1,8056 [1,1488; 3,0274]; $p = 0,0052$). Auch bzgl. Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline zeigt Bevacizumab gamma einen Vorteil (RR [95 %-KI]: 1,6317 [1,1705; 2,3456]; $p = 0,0016$).

Verträglichkeit

Das Verträglichkeitsprofil von Bevacizumab gamma wurde im Rahmen des Studienprogrammes umfassend untersucht. Für die Sicherheitsendpunkte zeigt die Mehrheit der Analysen keine signifikanten statistischen Unterschiede zwischen Bevacizumab gamma und der zVT Ranibizumab. Bevacizumab gamma ist somit vergleichbar gut verträglich wie die zVT Ranibizumab – und das, obwohl Bevacizumab gamma im Studienverlauf häufiger injiziert wurde.

Schlussfolgerungen

Die Studie NORSE TWO ist formal nicht geeignet einen Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV abzuleiten. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegbar. Es zeigen sich positive Effekte bezüglich der Sehschärfe bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit. Die spezifische ophthalmologische Formulierung trägt zusätzlich zur Verträglichkeit bei. Mit Bevacizumab gamma steht daher ein weiteres zugelassenes Arzneimittel mit guter Wirksamkeit und Verträglichkeit zur Behandlung der stark beeinträchtigenden nAMD zur Verfügung. Mit seiner speziellen ophthalmologischen Formulierung wird es den hohen Qualitätsanforderungen eines invasiven Eingriffs wie der intravitrealen Medikamentenapplikation gerecht. Als zugelassenes Arzneimittel zur intravitrealen Applikation enthält es nur Stoffe, die für diese Art des Eingriffs geeignet sind. Zudem erfüllt es die strengen ophthalmologischen Anforderungen bezüglich mikrobieller Reinheit. Bevacizumab gamma stellt daher eine wertvolle Ergänzung zur bestehenden Therapielandschaft dar.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Es soll der medizinische Zusatznutzen von Bevacizumab gamma (Lytenava™) bei erwachsenen Patienten mit nAMD gemäß Zulassung bewertet werden. Der medizinische Nutzen von Bevacizumab gamma wurde mit Zulassung durch die EU-Kommission belegt.

Im Rahmen der Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels werden die Komponenten Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientypen wie folgt berücksichtigt:

Population

Betrachtet werden Daten zu erwachsenen Patienten im Anwendungsgebiet der nAMD.

Intervention

Das zu bewertende Arzneimittel ist Bevacizumab gamma, ein Anti-VEGF-Inhibitor in ophthalmologischer Formulierung. Die empfohlene Dosis beträgt 1,25 mg, die alle vier Wochen (monatlich) durch IVOM verabreicht wird.

Die Behandlung wird mit einer Injektion pro Monat begonnen, bis die maximale Sehschärfe erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität vorliegen, d. h. keine Veränderung der Sehschärfe oder anderer Anzeichen und Symptome der Erkrankung unter der fortgesetzten Behandlung. Die Kinetik der Wirksamkeit von Bevacizumab gamma legt nahe, dass zu Beginn drei oder mehr aufeinander folgende monatliche Injektionen erforderlich sein können. Danach kann das medizinische Fachpersonal die Behandlungsintervalle auf der Grundlage der anhand der Sehschärfe und/oder anatomischer Parameter ermittelten Krankheitsaktivität individuell festlegen. Die Überwachungs- und Behandlungsintervalle sollten dann vom medizinischen Fachpersonal auf der Grundlage der Krankheitsaktivität festgelegt werden, einschließlich klinischer Untersuchungen, Funktionstests oder bildgebender Verfahren (z. B. optische Kohärenztomographie oder Fluoreszenzangiographie) [1].

Vergleichstherapie

Als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Aflibercept oder Faricimab oder Ranibizumab bestimmt (vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.1).

Endpunkte

Laut Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA sind Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit die Endpunktkategorien im Rahmen einer Nutzenbewertung. Jeder patientenrelevante Endpunkt dieser Kategorien, der die Anforderungen gemäß dem 5. Kapitel § 5 Absatz (Abs). 2 der VerfO erfüllt, kann zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen werden. Bezogen auf das Anwendungsgebiet, ist die Mortalität jedoch kein Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie. Im Fokus der Wirksamkeitsendpunkte stehen v. a. Auswertungen zur Sehschärfe z. B. auf Basis des BCVA-Scores. Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen ist gemäß Standards der guten klinischen Praxis (GCP) erfolgt und trägt sowohl mit Analysen der generellen als auch spezifischen Verträglichkeit zur Bewertung bei.

Studientypen

Die Beantwortung der Fragestellung fußt auf der besten verfügbaren Evidenz. Ergibt sich im Rahmen der Informationsbeschaffung kein abweichender Sachverhalt, so werden die Ergebnisse der pivotalen RCT NORSE TWO als beste verfügbare klinische Evidenz dargestellt. Ergebnisse der klinischen Erfahrungsstudie NORSE ONE werden ergänzend berichtet (Abschnitt 4.3.1.2.1, S. 68, bzw. Anhang 4-G) – diese Studie diente primär als Proof-of-Concept und zur Etablierung des Studiendesigns und der Einschlusskriterien für die NORSE TWO-Studie, weshalb diese Studie nicht als entscheidende Evidenzquelle für eine Beurteilung herangezogen wird.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die Identifikation bewertungsrelevanter Studien erfolgte auf Basis von prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps (siehe Tabelle 4-1). Die Suche erfolgte eingeschränkt auf RCT-Studien, da diese die höchste Aussagesicherheit für eine Bewertung liefern.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

| Kriterium | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium | Begründung |
|---------------------------|--|---|--|
| Population | Studienpopulation gemäß FI: Für erwachsene Patienten zur Behandlung der nAMD. | Abweichende Populationen | Studienpopulation gemäß FI [1] |
| Intervention | 1,25 mg Bevacizumab gamma als monatliche IVOM | Abweichende Intervention oder Dosierung | Intervention gemäß FI [1] |
| Vergleichstherapie | 0,5 mg Ranibizumab als monatliche IVOM | Abweichende Vergleichstherapien | Erfüllt die zVT-Vorgaben des G-BA |
| Endpunkte | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit | Keine patientenrelevanten Endpunkte | Anforderungen gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der Verfo [2] |
| Studientyp | RCT | Keine RCT | Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 3 der Verfo [2] |
| Studiendauer | Mindestens 24 Wochen | Weniger als 24 Wochen | Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen |

| Kriterium | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium | Begründung |
|---|---|--|---|
| Publikationstyp^a | Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar). Studien, deren Ergebnisse auf der Internetseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden. | Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit) | Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein |
| <p>a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, wurden über den Publikationstyp ausgeschlossen und stattdessen in der Studienregistersuche berücksichtigt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | |

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) 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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 05.03.2025). Die Suchstrategie wurde auf die jeweilige Datenbank angepasst und war auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE der validierte und in der VerFO empfohlene Wong-Filter verwendet [2]. In MEDLINE wurde zudem der Cochrane Filter für RCT eingesetzt [3]. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche sind Abschnitt 4.3.1.1.2 zu entnehmen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arszneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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.

Für die Identifizierung relevanter Studien wurden entsprechend den Vorgaben die Studienregister ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>), EU-CTR (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>), CTIS der EMA (<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/>), das WHO-ICTRP-Suchportal

(<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>) sowie die Studienergebnisdatenbanken Clinical Data der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und dem AMIce des BfArM (https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/_node.html) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 06.03.2025). Die Suchen wurden in jedem Studienregister einzeln vollzogen und an das jeweilige Studienregister angepasst. Die detaillierten Suchstrategien sind für ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>), EU-CTR (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>), CTIS der EMA (<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/>), und das WHO-ICTRP-Suchportal in Anhang 4-B dargestellt. Relevante Studien wurden in Tabelle 4-8 dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Sicherstellung, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen, wurden die veröffentlichte Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V auf der Internetseite des G-BA durchsucht (Suchzeitpunkt: 05.03.2025). Die Suche erfolgte unter Verwendung des allgemeinen Suchfeldes. Die Suchbegriffe wurden einzeln in das Suchfeld eingegeben und der Suchbereich anschließend auf „Nutzenbewertungsverfahren“ eingeschränkt. Identifizierte Daten zu bewertungsrelevanten Studien werden in Tabelle 4-9 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die bibliografische Literaturrecherche sowie durch die Suchen in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken identifizierten Ergebnisse wurden von zwei unabhängigen Personen auf ihre Relevanz überprüft. Dabei wurden die in Tabelle 4-1 festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt. Zunächst wurden all jene Treffer ausgeschlossen, bei denen der Titel oder das Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Bei Unklarheiten wurde der Volltext überprüft, um sicherzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Konferenz-Abstracts wurden bereits anhand von Titel und Abstract aussortiert. Eventuelle Diskrepanzen bei der Auswahl relevanter Studien wurden diskutiert und gegebenenfalls unter Einbeziehung einer dritten Person gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Bewertung des Verzerrungspotenzials flossen die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und behandelnden Personen ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben aus den Studienunterlagen (Studienprotokoll (CSP), statistischer Analyseplan (SAP), Studienbericht (CSR)) und den Studienregistern abgeglichen. Zudem wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Studie, dessen Methodik sowie der Studiendurchführung wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einstufung als niedrig wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erschien und kein Anhaltspunkt für verzerrende Aspekte vorlag, die die Aussage der Ergebnisse grundlegend verändert hätte.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips, zur Prüfung auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Die dargestellten Daten wurden hinsichtlich ihrer Konsistenz, der Plausibilität der getätigten Aussagen und der Angemessenheit der statistischen Verfahren geprüft. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, welche die Aussage der Ergebnisse grundlegend verändert hätte.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig oder gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Im Anschluss wurde die Evidenz für jeden vordefinierten Endpunkt mit Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt bewertet, um abschließend die Beleglage in Anlehnung an das Methodenpapier des IQWiG ableiten zu können (Tabelle 4-2) [4].

Tabelle 4-2: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

| | | Anzahl Studien | | | | |
|--|--------|--|--|---|--------------|---|
| | | 1 (mit statistisch signifikantem Effekt) | ≥ 2 | | | |
| | | | Gemeinsame Effektschätzung sinnvoll | Gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll | | |
| | | | Meta-Analyse statistisch signifikant | Konkludente Effekte ^a | | |
| deutlich | mäßig | nein | | | | |
| Qualitative Ergebnis- sicherheit | hoch | Hinweis | Beleg | Beleg | Hinweis | - |
| | mäßig | Anhaltspunkt | Hinweis | Hinweis | Anhaltspunkt | - |
| | gering | - | Anhaltspunkt | Anhaltspunkt | - | - |
| <p>a: Sofern die qualitative Zusammenfassung oder die Lage des Prädiktionsintervalls eine Aussage im Sinne der Fragestellung zulassen, liegen konkludente Effekte vor. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist.</p> <p>Quelle: [4]</p> | | | | | | |

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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 Studien NORSE TWO und NORSE ONE werden anhand der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements in Anhang 4-E beschrieben [5]. Hierbei werden Angaben zum Studienziel, zum Design, zur

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

Methodik und zu Ergebnissen gemacht. Der Patientenfluss wird mit Hilfe von CONSORT-Flow-Charts dargestellt (Abbildung 4-5 und Abbildung 4-4). Informationen zu den einzelnen Items wurde den Studienunterlagen (CSP, SAP, CSR) sowie den Registerberichten entnommen.

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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Im vorliegenden Dossier werden für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bevacizumab gamma die Ergebnisse der beiden randomisierten, aktivkontrollierten Studien NORSE TWO und NORSE ONE herangezogen.

Patientencharakteristika

Für die Charakterisierung der Studienpopulation aus den Studien NORSE TWO und NORSE ONE wurden die in Tabelle 4-3 dargestellten demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale erhoben.

Tabelle 4-3: Demographische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika

| Charakteristikum | Statistische Maße | NORSE TWO | NORSE ONE |
|--|------------------------------------|-----------|-----------|
| Demographische Charakteristika | | | |
| Geschlecht: | | | |
| Männlich | n (%) | • | • |
| Weiblich | | | |
| Studienauge: | | | |
| Rechts | n (%) | • | • |
| Links | | | |
| Alter bei Screening, Jahre | MW (SD) Median Min; Max | • | • |
| Körpergewicht, kg | n MW (SD) Median Min; Max | • | • |
| BMI, kg/m ² | n MW (SD) Median Min; Max | • | • |
| Ethnie I | | | |
| Weiß | | | |
| Asiatisch | | | |
| Schwarz oder Afroamerikanisch | n (%) | • | • |
| Gebürtiger Hawaiianer oder pazifischer Insulaner | | | |
| Amerikanischer Ureinwohner oder gebürtiger Alaskaner | | | |
| Andere | | | |
| Ethnie II | | | |
| Nicht Hispanisch oder Latino | n (%) | k. A | • |
| Krankheitsspezifische Charakteristika | | | |
| AMD-Diagnose | | | |
| Ja | n (%) | • | • |
| Nein | | | |
| Vorherige Anti-VEGF-Therapie | | | |
| Ja | n (%) | • | • |
| Nein | | | |
| BCVA-Score zu Baseline, Buchstaben | MW(SD) Median Min; Max | • | • |
| BCVA-Score zu Baseline | | | |
| ≤ 54 Buchstaben | | | |
| ≥ 55 Buchstaben | n (%) | • | • |

| Charakteristikum | Statistische Maße | NORSE TWO | NORSE ONE |
|---|-----------------------------------|-----------|-----------|
| BCVA-Score zu Baseline, Buchstaben (Behandlungs-naive Patienten) | n MW(SD) Median Min; Max | • | • |
| BCVA-Score zu Baseline, (Behandlungs-naive Patienten) ≤ 67 Buchstaben ≥ 68 Buchstaben | n (%) | • | • |
| BCVA-Score zu Baseline, Buchstaben (zuvor behandelte Patienten) | n MW(SD) Median Min; Max | • | • |
| BCVA-Score zu Baseline, (zuvor behandelte Patienten) ≤ 67 Buchstaben ≥ 68 Buchstaben | n (%) | • | • |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | |

Patientenrelevante Endpunkte

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

| Endpunkt | NORSE TWO | NORSE ONE |
|---|-----------|-----------|
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | • | • |
| Morbidität | | |
| Sehschärfe | • | • |
| Verträglichkeit | | |
| UE | • | • |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Im Folgenden werden die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben (anhand UE, die zum Tod führten)

Operationalisierung und Validität

Die Gesamtüberlebenszeit wurde definiert als die Zeit zwischen Tag der ersten Verabreichung des Studienmedikamentes und dem Tag des Todes plus einen Tag. Bei zensierten Beobachtungen wird das Datum des Studienendes berücksichtigt, um die Zeit in Tagen zu berechnen. Bei Beobachtungen, für die das Datum des Endes der Studie nicht verfügbar ist, wird das Datum des Endes der Behandlung zur Berechnung der Zeit in Tagen herangezogen:

Zeit bis zum Ereignis (Tage) = Ende der Studie (EOSDT)/Behandlung (EOTDT) - Datum der ersten Verabreichung des Studienmedikaments (TRTSDT) + 1 [6-8].

Patientenrelevanz

Bezugnehmend auf die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung § 2 Abs. 3 (AM-NutzenV vom 09.08.2019), die den Nutzen eines Arzneimittels wie folgt beschreibt: „Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist der patientenrelevante Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“, ist das Gesamtüberleben als unmittelbar patientenrelevant zu betrachten [9].

Morbidität

Sehschärfe

Operationalisierung und Validität

Die Erhebung zur Sehschärfe erfolgte in den Studien NORSE TWO und NORSE ONE mittels der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Sehschärfentafeln. Es wurde die bestkorrigierte Sehschärfe anhand des BCVA-Scores bestimmt. Dieser wurde zusammen mit den verwendeten Korrekturwerten dokumentiert [6-8].

Bei der Durchführung der Messungen wird die Prüferentfernung von vier Metern durch zertifizierte Abstandsmarkierung sichergestellt. Die Messungen des BCVA-Scores wurden für jedes Auge separat vor den Prozeduren im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat und allen Beurteilungen, die eine Dilatation erforderten, bei normaler Leuchtdichte durchgeführt. Die Erhebungen erfolgten im Rahmen der definierten Studienvisiten durch geschultes Personal und mittels zertifizierter Gerätschaften. Der BCVA-Score basierte auf der Anzahl der richtig gelesenen Buchstaben (für jedes Auge) auf der ETDRS-Sehschärfentafel bei Verwendung von Korrekturlinsen. Wenn ein Patient alle Zeilen der ETDRS-Sehschärfentafel korrekt wiedergab, konnte der maximale BCVA-Score von 100 Buchstaben erreicht werden. Ein BCVA-Score von 85 Buchstaben entspricht einer Sehschärfe äquivalent zum Norm-Wert von 20/20 auf der Snellen-Skala.

Die Erhebung der BCVA mittels ETDRS-Sehschärfentafeln ist eine weit verbreitete Methode zur Beurteilung der Sehschärfe in klinischen ophthalmologischen Studien, die allgemein als umfangreich untersucht und validiert gilt [10-12]. Des Weiteren wurde diese Methode der Sehschärfebestimmung bereits in früheren G-BA-Nutzenbewertungsverfahren als geeignet angesehen [13]. Aus diesen Gründen stellt die Erhebung des BCVA-Scores mittels ETDRS-Sehschärfentafeln ein geeignetes und valides Instrument zur Erfassung der Sehschärfe dar. Ein Unterschied von 15 bzw. zehn Buchstaben im BCVA-Score entspricht einem Unterschied in der korrekten Wiedergabe von drei bzw. zwei Zeilen auf der ETDRS-Sehschärfentafel. Ein BCVA-Score von ≤ 35 Buchstaben wird auf der ETDRS-Sehschärfentafel als ein Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200 angegeben. Wenn ein Patient auf der Sehschärfentafel nicht einwandfrei bis zu der entsprechenden Zeile lesen

kann, bedeutet das, dass die Sehschärfe sehr schlecht ist und der Patient als schwer sehbeeinträchtigt gilt (vgl. Klassifizierung der Stufen einer Sehbeeinträchtigung in der internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD) H54.- [14]).

Folgende Operationalisierungen werden herangezogen und berücksichtigen u. a. als klinisch relevante anerkannte Schwellenwerte der Verbesserung bzw. Verschlechterung des BCVA-Scores (zehn und 15 Buchstaben), sowie den Schwellenwert einer schweren Sehbeeinträchtigung (≤ 35 Buchstaben, entspricht Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200). Die bewertungsrelevante Auswertung bezieht sich auf das Studienauge:

- Veränderung des BCVA-Scores im Vergleich zu Baseline im Studienverlauf bis Monat 11
- Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline
- Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline
- Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline
- Verschlechterung um < 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline
- Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter zu Monat 11

Patientenrelevanz

Die Symptome der nAMD-Erkrankung, insbesondere die Sehschärfenminderung, haben einen erheblichen Einfluss auf den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten. Die Messung der Sehschärfe durch den BCVA-Score ist ein äußerst relevanter Parameter für den Patienten, da dieser direkt das funktionale Sehvermögen widerspiegelt. Veränderungen in der Sehschärfe stehen in direktem Zusammenhang mit der Fähigkeit des Patienten, alltägliche Aktivitäten wie Lesen, Autofahren, Gesichtererkennung und Hobbys auszuüben. Insgesamt hat die Sehschärfe, ermittelt anhand des BCVA-Scores, daher einen direkten Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten und ist von hoher individueller Relevanz [15-17]. Eine Reduktion der den Patienten belastenden Symptomatik in Form der Verbesserung oder des Erhalts der Sehstärke und die damit einhergehende Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu erachten [9]. In vorherigen Nutzenbewertungsverfahren des G-BA wurde die Patientenrelevanz des BCVA-Scores zudem vom G-BA bereits bestätigt [13].

Verträglichkeit

UE

Operationalisierung und Validität

Die Sicherheitdaten die diesem Dossiers zugrunde liegen, basierten auf der Erhebung von UE. Ein UE war jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten der klinischen

Studie, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde. Das UE musste dabei nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen [6-8].

Die UE beinhalteten alle ungünstigen und unbeabsichtigten Krankheiten, Anzeichen, Symptome, klinisch bedeutsamen Labortestabweichungen oder Erkrankungen, die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels in Zusammenhang standen und im Verlauf der klinischen Studie auftraten oder sich verschlimmerten, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem untersuchten Studienmedikament. Ein unerwartetes UE war ein Ereignis, das nach Art, Schweregrad oder Häufigkeit nicht im aktuellen Studienhandbuch angegeben war oder dessen Schweregrad oder Häufigkeit größer war als gemäß der Informationen im Verfahrenshandbuch zu erwarten.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als jedes UE, das unabhängig von der Dosis

- zum Tod führte,
- unmittelbar lebensbedrohlich war,
- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderte, es sei denn der Krankenhausaufenthalt diene einer
 - Routinebehandlung oder Überwachung der untersuchten Indikation, nicht verbunden mit einer Verschlechterung des Zustands,
 - im Voraus geplanten Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung, die in keinem Zusammenhang mit der untersuchten Indikation steht und sich seit Unterzeichnung der Einverständniserklärung nicht verschlechtert hat,
 - ambulanten Notfallbehandlung aufgrund eines Ereignisses, das keiner der oben genannten Definitionen eines UE entspricht und nicht zu einer Krankenhauseinweisung führte oder erfolgte aufgrund von sozialen Gründen oder für eine Kurzzeitpflege ohne Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten,
- zu dauerhafter oder erheblicher Behinderung/Invalidität führte,
- zu einer angeborenen Anomalie/ einem Geburtsdefekt führte,
- ein medizinisch wichtiges Ereignis war, das zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich oder zum Tod oder zu einem Krankenhausaufenthalt führte, aber den Patienten gefährdet haben könnte und möglicherweise einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderte, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern.

Alle Sicherheitsanalysen wurden für die Safety-Population durchgeführt (Definition: s. u.). Die Erfassung aller UE/SUE, unabhängig von ihrem mutmaßlichen Zusammenhang mit dem Studienmedikament, begann, nachdem der Patient seine Zustimmung zur Teilnahme an der Studie gegeben hatte, und wurde bis zum letzten Studienbesuch fortgesetzt. Ereignisse, die am oder nach dem Datum der ersten Injektion des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden als behandlungsbedingte UE betrachtet.

Für alle UE/SUE wurden folgende Informationen dokumentiert:

- Beschreibung des Ereignisses
- Datum des Auftretens und Datum der Behebung (falls behoben)
- Maximaler Schweregrad (gemäß der Einstufung des National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03)
- Schweregrad
- mit dem Studienmedikament ergriffene Maßnahmen
- sämtliche Korrekturbehandlungen
- Ergebnis

Für jedes ophthalmologische Ereignis hielt der Prüfarzt auch fest, ob das Ereignis am Studienauge auftrat. In allen Fällen (okulär und nicht-okulär) wurde die Bewertung der Kausalität mit der Studienmedikation durch den Prüfer als „zusammenhängend“ (zusammenhängend oder möglicher Zusammenhang) oder „kein Zusammenhang“ (kein Zusammenhang oder unwahrscheinlicher Zusammenhang) festgehalten. Die Kausalitätsbeurteilung wurde für den Zusammenhang zwischen dem Ereignis und dem Studienmedikament berichtet und von den Prüfarzten nach ihrem klinischen Urteil vorgenommen. Eine Anleitung zur Verwendung dieser Begriffe war im Prüfplan enthalten.

Alle UE wurden gemäß internationalen Standards mit Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) kategorisiert, und der Schweregrad der UE wurde gemäß NCI-CTCAE (Version 4.03) bewertet und dokumentiert. Aufgrund der genannten Methodik ist die Erhebung als valide zu betrachten.

Patientenrelevanz

Eine gutes Sicherheitsprofil und die Reduktion von Nebenwirkungen einer Therapie sind gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevant [9].

Auswertung der Endpunkte

Analysepopulationen

ITT-Population

Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich bekommen haben. Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden auf Basis der ITT-Population analysiert.

Safety-Population

Die Safety-Population umfasste alle Studienteilnehmer, die randomisiert wurden und mindestens ein Studienmedikament erhielten. Alle Sicherheitsendpunkte wurden auf Basis der Safety-Population analysiert.

Analyse binärer Endpunkte

Für binäre Endpunkte wurde primär ein exakter Test nach Fisher durchgeführt, um einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied festzustellen. Es wurden die absolute Risikodifferenz (ARD), das Odds Ratio (OR) und das RR mit entsprechendem 95 %-KI berechnet.

Patienten, die die Behandlung aufgrund von UE, mangelnder Wirksamkeit oder einer Notfalltherapie abbrechen, galten als Non-Responder. Patienten, die die Studie aus anderen Gründen abbrechen und bei denen ein Wert zu Monat 11 fehlt, wurden als Patienten mit fehlenden Daten behandelt.

Für alle binären Endpunkte für die RR und OR berechnet wurden, sollte ein Nutzen zugunsten der Intervention immer einem RR oder OR unter 1 entsprechen. Daher wurde für binäre Wirksamkeitsendpunkte mit positivem Ereignis das inverse RR bzw. OR angegeben.

Bei Vorliegen einer „Nullzelle“, also die Beobachtung keines einzigen Ereignisses in einer Gruppe, wurde der Ansatz der „Nullzellen-Korrektur“ verwendet. Diese erfolgt gemäß der vom IQWiG vorgeschlagenen Methode (Korrekturwert von 0,5 wird zu jeder Zellenfrequenz der entsprechenden 2×2-Tabelle addiert).

Analyse kontinuierlicher Endpunkte

Für die Analyse der kontinuierlichen Endpunkte wurde dieselbe Methodik angewandt, wie vorab für die Studien NORSE TWO und NORSE ONE präspezifiziert [6-8, 18-20]. Die im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogenen Ergebnisse zur Veränderung des BCVA-Scores im Vergleich zu Baseline im Studienverlauf bis Monat 11 beruhen auf einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measurements, MMRM). Dieses wurde gemäß präspezifizierter Methodik durchgeführt.

- Das MMRM wurde in den Studien als ergänzende Analyse geplant, um mögliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf das Muster der Veränderung der BCVA im Laufe der Zeit zu ermitteln. Es wurde die Veränderung des BCVA-Scores im Vergleich zu Baseline im Studienverlauf bis Monat 11 mit folgenden festen Effekten (fixed effects) modelliert: Behandlung, Visite und Interaktionsterm Behandlung×Visite. Dabei wurde eine Kovarianzstruktur zugrundegelegt, welche die Variation zwischen den Patienten berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur (entweder Varianzkomponenten, „compound symmetry“, autoregressiv oder unstrukturiert), die zum niedrigsten Akaike-Informationskriterium führte, wurde im finalen Modell verwendet.
- Darüber hinaus wurde der Mittelwert der kleinsten Quadrate (Least-Square Mean, LSM) verwendet, um die Differenz der LSM (Δ LSM), das zugehörige 95 %-KI und den p-Wert zum Vergleich der Studienarme bei jeder Visite angegeben. Darüber hinaus wurde eine deskriptive Zusammenfassung der mittleren Veränderungen gegenüber Baseline im Laufe der Zeit getrennt nach Visiten- und Behandlungsgruppe tabellarisch und grafisch dargestellt.

Weitere Analysen zur Veränderung des BCVA-Scores im Vergleich zu Baseline im Studienverlauf bis Monat 11 verwendeten den präspezifizierten statistischen Ansatz mit getrimmten Mittelwerten [21]. Dabei wurden zwei Methoden des Trimmens verwendet, ein fester Ansatz und ein adaptiver Ansatz. Die fixe Methode wurde im Rahmen der präspezifizierten Analyse der Studiendaten für den CSR als Hauptanalyse angewendet, gefolgt von der adaptiven Methode.

- Für die Analyse der Veränderung des BCVA-Scores im Vergleich zu Baseline im Studienverlauf bis Monat 11 wird die von Permutt und Li [21] beschriebene „Trimmed Means“-Statistik verwendet. Es werden zwei Trimmmethoden verwendet, eine feste und eine adaptive. Die feste Methode wird im Rahmen der Studienberichterstattung als erste sekundäre Analyseverfahren behandelt, die adaptive Methode als zweite sekundäre Analyseverfahren. Die fixe Methode wird als erste sekundäre Analyseverfahren gewählt, da sie leicht zu interpretieren ist, d. h. ein Vergleich der besseren Hälften jeder Gruppe. Wenn die Dropout-Rate in einer der beiden Behandlungsgruppen größer ist als der geplante getrimmte Anteil im fixen Ansatz, wird der adaptive Ansatz als erste Sekundäranalyse betrachtet, wie von Permutt und Li vorgeschlagen.
- Mit Hilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) wird ein lineares Modell an die Daten angepasst, wobei der BCVA-Score zu Baseline und die Behandlung als Kovariaten dienen. Der Beta-Koeffizient für die Behandlung wird verworfen und nur Y (beobachteter BCVA-Score zu Monat 11), der Beta-Koeffizient für den Baseline-Wert und X (Baseline-Wert) werden berücksichtigt. $Y - \beta(X)$ wird dann für jeden Patienten berechnet, um eine Rangfolge zu erstellen.
- Für den festen Ansatz werden die besten 50 % (Patienten mit $Y - \beta(X)$ -Beobachtungen, die besser sind als der Median der $Y - \beta(X)$ -Beobachtungen) der Beobachtungen sowohl in die aktive als auch in die Kontrollgruppe eingeteilt. Für die Berechnung des Medians werden die Dropouts als Beobachtungen, die schlechter als der Median sind, berücksichtigt.
- Für den adaptiven Ansatz werden zunächst die Anteile der Dropouts in Kontroll- und Behandlungsarm bestimmt. Der größere Anteil der beiden Arme wird dann als untere Perzentilgrenze verwendet, ab der die Beobachtungen besser sein müssen. Beobachtungen, die nicht besser als die untere Grenze sind, werden getrimmt (entfernt). Die Dropouts werden bei der Berechnung der Perzentiluntergrenze wieder als Werte berücksichtigt, die schlechter als das Perzentil sind.
- Nach dem Trimmen wird erneut eine ANCOVA mit den beiden Analysesätzen durchgeführt, um den beobachteten Behandlungseffekt zu bestimmen. Zur Bestimmung des p-Werts und des 95 %-KI werden 10.000 Permutationen der Daten durchgeführt und das Trimmverfahren wiederholt. Die Anzahl der Permutationen, die zu einer Effektgröße führen, die größer ist als die beobachtete Effektgröße, dividiert durch die Anzahl der Permutationen, ergibt den p-Wert. Das 95 %-KI wird unter Verwendung des 2,5- und des 97,5-Perzentils der Permutationsverteilung berechnet. Ein

Permutationsdatensatz wird mit der Prozedur Proc Multtest in SAS ausgegeben, wobei ein Seed von 2.250 für den festen Ansatz und von 2.830 für den adaptiven Ansatz verwendet wird.

Neben der oben bereits dargestellten MMRM, wurden weitere ergänzende präspezifizierte Analysen durchgeführt, diese umfassten:

- ein ANCOVA-Model, bei dem Behandlung als fester Effekt und der Wert zu Baseline als kontinuierliche Kovariate verwendet wurde.
- eine Methode der multiplen Imputation, bei der jeder fehlende Wert zu Monat 11 durch eine Reihe plausibler Werte ersetzt wurde, die die Unsicherheit des korrekten Wertes auf der Grundlage der beobachteten, zeitlich abgestimmten Daten bei allen anderen Visiten darstellten. Diese mehrfach imputierten Datensätze wurden dann mit Standardverfahren für vollständige Daten analysiert und die Ergebnisse dieser Analysen kombiniert.

Für alle oben beschriebenen präspezifizierten Modelle wurden zusätzlich korrigierte Hedges' g-Schätzer inkl. 95 %-KI berechnet. Das Hedges' g wurde aus den LSMEANS und den zugehörigen Standardfehlern berechnet, um das Ausmaß des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen zu quantifizieren. Das Hedges' g ist ein verzerrter Schätzer der Populationeffektgröße und führt ggf. zu Überschätzungen, insbesondere bei kleinen Stichprobengrößen. Um dies auszugleichen, wurde das korrigierte Hedges' g inkl. 95 %-KI berechnet [22].

Überlebenszeitanalysen

Das Gesamtüberleben wurde anhand eines nicht-parametrischen Log-Rank-Test analysiert. Es wurden das Hazard Ratio (HR) inkl. 95 %-KI und p-Wert, sowie das mediane Überleben inkl. 95 %-KI, sowie eine gemäß Kaplan-Meier geschätzte Überlebensrate zum Zeitpunkt des Todes inkl. 95 %-KI berechnet. Kaplan-Meier-Plots wurden inkl. Angabe der Zensierungen erstellt.

Sicherheitsendpunkte

Alle UE wurden mit MedDRA nach SOC und PT kategorisiert, und der Schweregrad der UE wurde mit der NCI-CTCAE, Version 4.03, bewertet. Die Häufigkeit der UE sowie der Schweregrad und der Zusammenhang mit dem Studienmedikament, wurden getrennt nach Studienarm zusammengefasst. In den Analysen zu UE werden die UE nach Behandlungsarm, Subgruppen (falls verfügbar) und insgesamt aufgelistet. Behandlungsbedingte UE werden ebenfalls nach SOC, PT, maximalem Schweregrad, Behandlungsgruppe und Subgruppen (sofern verfügbar) zusammengefasst. Eine Zusammenfassung der behandlungsbedingten UE nach SOC, PT, maximalem Zusammenhang mit dem Studienmedikament und der Behandlungsgruppe wird ebenfalls für die Subgruppen (sofern verfügbar) und für jegliche UE vorgelegt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ 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 geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Für die Nutzenbewertung werden die beiden Studien NORSE TWO und NORSE ONE herangezogen und separat ausgewertet. Die beiden Studien wurden nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst, da sie hinsichtlich der Patientenpopulationen nicht ausreichend vergleichbar sind.

In der folgenden Tabelle werden die wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Studien gegenübergestellt:

| Charakteristikum | NORSE ONE (N = 61) | NORSE TWO (N = 228) |
|--|--|--|
| <u>Vorherige Anti-VEGF Behandlung</u> | Vorherige Anti-VEGF-Behandlung war aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien grundsätzlich erlaubt 65,6 % der eingeschlossenen Patienten hatten eine vorherige Anti-VEGF-Behandlung erhalten | Vorherige Anti-VEGF-Behandlung war aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien grundsätzlich <u>nicht</u> erlaubt 3,9 % der eingeschlossenen Patienten hatten eine vorherige Anti-VEGF-Behandlung erhalten |
| <u>BCVA zu Studienbeginn</u> | Gemäß Ein- bzw. Ausschlusskriterien gab es für Patienten keine Einschränkung bezüglich des BCVA-Scores zu Studienbeginn. 27,9 % der eingeschlossenen Patienten hatten einen BCVA-Score ≤ 45 Buchstaben zu Studienbeginn. Der BCVA-Score zu Baseline lag bei $60 \pm 11,75$ Buchstaben (MW \pm SD). | Gemäß Einschlusskriterium konnten nur Patienten mit einem BCVA-Score ≤ 67 Buchstaben an der Studie teilnehmen 45,6 % der eingeschlossenen Patienten hatten einen BCVA-Score ≤ 45 Buchstaben zu Studienbeginn. Der BCVA-Score zu Baseline lag bei $51,6 \pm 12,55$ Buchstaben (MW \pm SD). |
| <u>Land</u> , in dem die Studie durchgeführt wurde | Australien | USA |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [6-8, 18-20] | | |

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.

In den eingeschlossenen Studien NORSE TWO und NORSE ONE waren im Rahmen der Studienberichterstattung für den ersten sekundären Wirksamkeitsendpunkt „Mittlere Veränderung des BCVA-Scores ab Baseline bis 11 Monate“ folgende Sensitivitätsanalysen zur Bewertung der Auswirkungen fehlender Daten durchgeführt [6-8, 18-20]:

- Last Observation Carried Forward (LOCF) – fehlende BCVA-Daten für Monat 11 wurden durch die Messung nach der letzten Dosis ersetzt
- Mehrfache Imputation durch Washout – für fehlende Werte in Monat 11 für den Bevacizumab gamma-Arm wurde jeder fehlende Wert durch eine Reihe plausibler Werte ersetzt, die die Unsicherheit des korrekten Wertes auf der Grundlage der beobachteten, zeitlich übereinstimmenden Daten für den Ranibizumab-Arm bei allen anderen Visiten darstellten. Dies war ein konservativer Ansatz, da davon ausgegangen wurde, dass fehlende Daten im Bevacizumab gamma-Arm den Ergebnissen im Ranibizumab-Arm nach der Nichtverfügbarkeit ähnlich sein würden, wodurch der Unterschied zwischen den Bevacizumab gamma- und Ranibizumab-Ergebnissen verringert wird.
- „Completer Analyse“ – Analyse der Studienteilnehmer, für die vollständige Ergebnisse für Monat 11 vorlagen.
- „Jump to Reference“-Imputation – Diese Methode imputiert für die Veränderung im Bevacizumab gamma-Arm für alle fehlenden BCVA-Daten der einzelnen Studienteilnehmer in Monat 11, den Mittelwert des Ranibizumab-Arms in Monat 11.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.5).

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 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. 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.

Ziel der Subgruppenanalysen ist es, mögliche Unterschiede im Behandlungseffekt für bestimmte Patientengruppen oder Behandlungsmuster zu identifizieren. In der Regel werden die wichtigsten Subgruppen für beide Studien analysiert. Alle anderen Subgruppen werden nur für die Studien berücksichtigt, für die sie vorab definiert wurden.

Dabei gelten folgende Regeln:

- Patienten mit fehlenden Werten in einer Subgruppe werden für die entsprechende Subgruppenanalyse nicht berücksichtigt.
- Eine Subgruppenanalyse wird nur durchgeführt, wenn jede Subgruppe (unabhängig von den Behandlungsarmen) mindestens zehn Patienten umfasst.
- Für binäre Endpunkte und Ereigniszeitanalysen wird eine Subgruppenanalyse nur dann durchgeführt, wenn in mindestens einer Subgruppe mindestens zehn Patienten mit dem interessierenden Ereignis vorhanden sind.
- Interaktionstests basieren auf dem p-Wert für den Interaktionsterm Subgruppe×Behandlung, um mögliche Effektmodifikationen/Interaktionen für die jeweilige Subgruppe zu testen.

Die folgenden Subgruppen wurden als relevant für die AMNOG-Nutzenbewertung auf Grundlage der Studien NORSE TWO und NORSE ONE betrachtet.

Tabelle 4-5: Bewertungsrelevante Subgruppenanalysen

| Subgruppe | Kategorien |
|---|---|
| Alter | <ul style="list-style-type: none"> • < 80 Jahre • ≥ 80 Jahre |
| Geschlecht | <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich |
| Vorherige Anti-VEGF-Therapie | <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Dabei waren die Subgruppenanalysen zu Geschlecht und vorheriger Anti-VEGF-Therapie in beiden Studien prädefiniert [6-8, 18-20]. Der Trennpunkt von 80 Jahren für Subgruppenanalysen zum Alter wird durch die Altersstruktur der nAMD-Population begründet. Es wurde keine Subgruppenanalyse unter regionalen / länderspezifischen Gesichtspunkten durchgeführt, da beide Studien jeweils auf ein Land beschränkt waren. Die Studie NORSE TWO wurde nur in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA), die Studie NORSE ONE nur in Australien durchgeführt [6-8, 18-20]. Unterschiede in der Krankheitsschwere waren – abhängig inwieweit in diesem Punkt Ein- und Ausschlusskriterien die Studiengesamtpopulation definiert hatten – durch die Analyse zu „Vorherige Anti-VEGF-Therapie“ abgebildet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethode darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|---|-----------------------------------|--------------------------|---|---|-----------------------------------|
| NORSE TWO (NCT03834753) | Ja | Ja | Abgeschlossen | Studiendauer: 11 Monate (12 Monate Sicherheitsbewertung im Bevacizumab gamma-Arm) Finaler Datenschnitt: 01.09.2021 | Bevacizumab gamma vs. Ranibizumab |
| NORSE ONE (NCT03844074) | Ja | Ja | Abgeschlossen | Studiendauer: 11 Monate (12 Monate Sicherheitsbewertung im Bevacizumab gamma-Arm) Finaler Datenschnitt: 26.08.2020 | Bevacizumab gamma vs. Ranibizumab |
| NORSE EIGHT (NCT06190093) | Nein | Ja | Abgeschlossen | Studiendauer: 8 Wochen (12 Wochen Sicherheitsbewertung) Finaler Datenschnitt: 20.12.2024 | Bevacizumab gamma vs. Ranibizumab |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [23-28] | | | | | |

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

Die in Tabelle 4-1 genannten Informationen entsprechen dem Stand vom 05.03.2025.

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

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

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|------------------------------|---|
| NORSE EIGHT (NCT06190093) | Studiendauer zu kurz (8 bzw. 12 Wochen). |
| Quellen: [27, 28] | |

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.

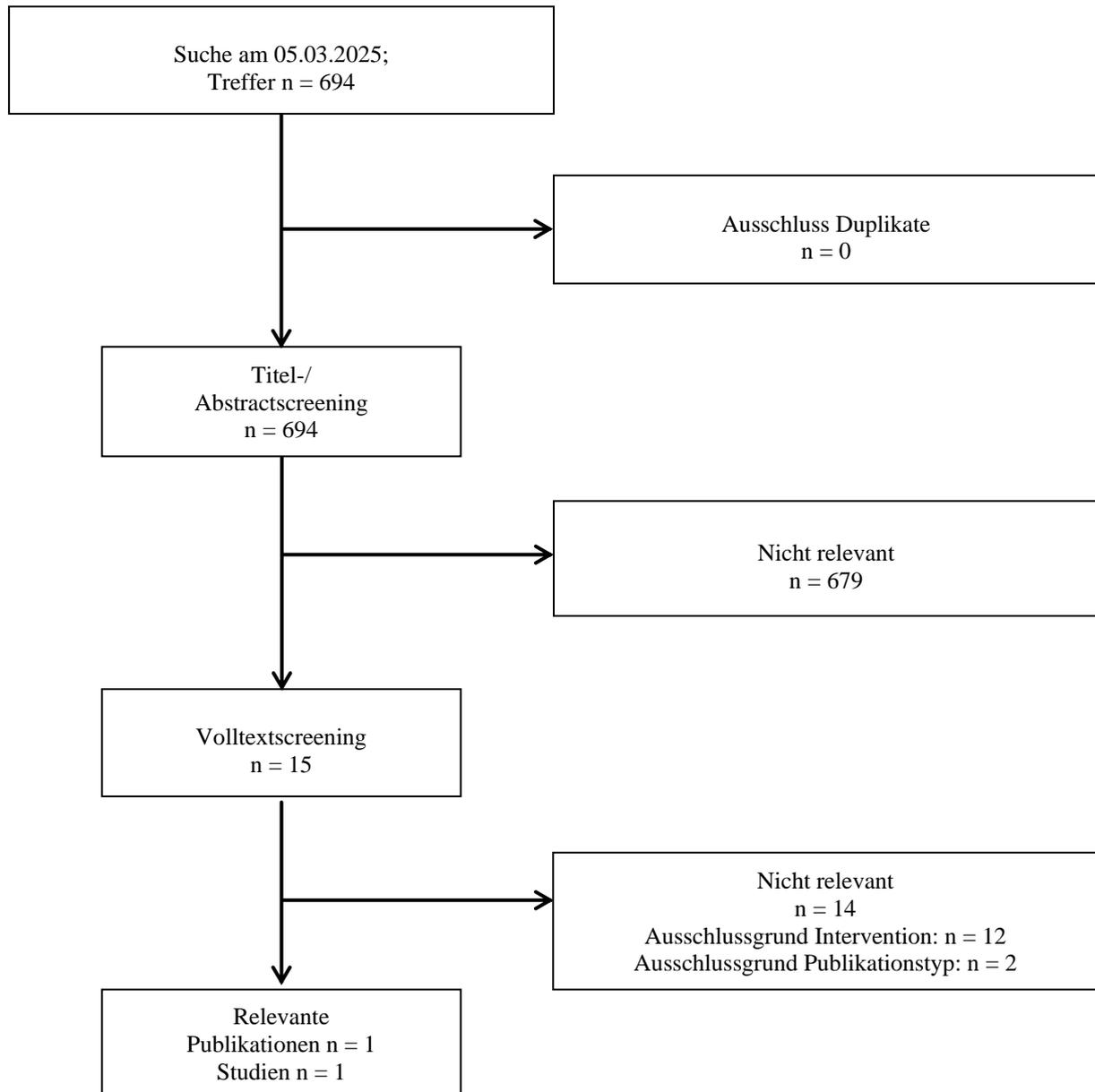


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Am 05.03.2025 wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt, bei der insgesamt 694 Treffer erzielt wurden. Es fand keine Duplikateeliminierung statt, es wurden die Titel und Abstracts aller 694 Treffer gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 überprüft. Letztlich eingeschlossen wurde ein Volltext zur Studie NORSE TWO [29].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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) |
|-----------|--|---|---|--|
| NORSE TWO | Clinicaltrials.gov NCT03834753 [23] WHO ICTRP [26] | Ja | Ja | Abgeschlossen |
| NORSE ONE | Clinicaltrials.gov NCT03844074 [24] WHO ICTRP [25] | Ja | Nein | Abgeschlossen |

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 05.03.2025

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|--|--------------------------------|---|---|---|
| Nicht zutreffend. | | | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 05.03.2025

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---|--|--|-----------------------------|--|---|--|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | |
| NORSE TWO | Ja | Ja | Nein | Ja [6] | Ja [23, 26] | Ja [29] |
| NORSE ONE | Ja | Ja | Nein | Ja [18] | Ja [24, 25] | Nein |
| <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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|-----------|--|--|--|---|--|--|
| NORSE TWO | RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III | Erwachsene mit aktiver primärer subfovealer CNV, mit oder ohne einer klassischen CNV-Komponente sekundär zu AMD | Insgesamt wurden 228 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert: <u>Arm A:</u> 1,25 mg Bevacizumab gamma als IVOM monatlich für bis zu 12 Monate n = 113 <u>Arm B:</u> 0,5 mg Ranibizumab als IVOM monatlich für 3 Monate, gefolgt von 2 zusätzlichen IVOM an Tag 150 und Tag 240 n = 115 | Screening 28 Tage Behandlung <u>Arm A:</u> Erhalt von Becavizumab gamma bis zum Tag 330; die Studie endete für die Studienteilnehmer in Arm A an Tag 365. <u>Arm B:</u> Erhalt vom Ranibizumab bis zum Tag 240; die Studie endete für Studienteilnehmer in Arm B am Tag 330. Somit betrug der Zeitraum für die Bewertung der Wirksamkeit 11 Monate für beide Behandlungsgruppen und die Bewertung der Sicherheit 12 Monate für Arm A und 11 Monate für Arm B. | Studienorte Die Studie wurde in 39 Studien- zentren in den USA durchgeführt. Zeitraum 07/2019 – 07/2021 | Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none">• Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline- Wert erreichten Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none">• Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline- Wert erreichten• Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline- Wert erreichten |

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

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------|---|--|---|---|--|--|
| | | | | <p>Sicherheits-Follow-up: Studienteilnehmer, die Bavacizumab-gamma erhielten, nahmen an einem Sicherheits-follow-up nach Behandlungsende an Tag 365 teil.</p> <p>Interimsanalyse: Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt.</p> <p>Finaler Datenschnitt: 01.09.2021</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten im < 15 Buchstaben im BCVA-Score gegenüber dem Baseline-Wert verloren • Anteil der Studienteilnehmer mit einem Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter nach 11 Monaten • Gesamtüberleben <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, kategorisiert nach SOC und PT anhand MedDRA, Einstufung des Schweregrades anhand NCI-CTCAE Version 4.03 | |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|-----------|---|---|---|---|--|---|
| NORSE ONE | RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III | Erwachsene mit aktiver primärer subfovealer CNV, mit oder ohne einer klassischen CNV-Komponente sekundär zu AMD | <p>Insgesamt wurden 61 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert:</p> <p><u>Arm A:</u> 1,25 mg Bevacizumab gamma als IVOM monatlich für bis zu 12 Monate n = 31</p> <p><u>Arm B:</u> 0,5 mg Ranibizumab als IVOM monatlich für 3 Monate, gefolgt von 2 zusätzlichen IVOM an Tag 150 und Tag 240 n = 30</p> | <p>Screening 28 Tage</p> <p>Behandlung <u>Arm A:</u> Erhalt von Bevacizumab gamma bis zum Tag 330; die Studie endete für die Studienteilnehmer in Arm A an Tag 365.</p> <p><u>Arm B:</u> Erhalt von Ranibizumab bis zum Tag 240; die Studie endete für Studienteilnehmer in Arm B am Tag 330.</p> <p>Somit betrug der Zeitraum für die Bewertung der Wirksamkeit 11 Monate für beide Behandlungsgruppen und die Bewertung der Sicherheit 12 Monate für Arm A und 11 Monate für Arm B.</p> | <p>Studienorte Die Studie wurde in 10 Studienzentren in Australien durchgeführt.</p> <p>Zeitraum 09/2018 – 08/2020</p> | <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der BCVA ab Baseline bis 11 Monate • Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten • Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten |

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

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|---|--|---|---|---|--|
| | | | | <p>Sicherheits-Follow-up: Studienteilnehmer, die Bavacizumab-gamma erhielten, nahmen an einem Sicherheits-follow-up nach Behandlungsende an Tag 365 teil.</p> <p>Interimsanalyse: Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt.</p> <p>Finaler Datenschnitt: 26.08.2020</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten < 15 Buchstaben im BCVA-Score gegenüber dem Baseline-Wert verloren • Anteil der Studienteilnehmer mit einem Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter nach 11 Monaten • Gesamtüberleben <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, kategorisiert nach SOC und PT anhand MedDRA, Einstufung des Schweregrades anhand NCI-CTCAE Version 4.03 | |
| <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | |

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

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

| Studie | Arm A Bevacizumab gamma | Arm B Ranibizumab | Vorbehandlung und Begleittherapie | Notfalltherapie |
|--------------|--|---|--|--|
| NORSE TWO | 1,25 mg Bevericumab gamma als IVOM monatlich für bis zu 12 Monate | 0,5 mg Ranibizumab IVOM monatlich für 3 Monate, gefolgt von 2 zusätzlichen IVOM an Tag 150 und Tag 240 Scheininjektionen an den Terminen, an denen keine Ranibizumab-Gabe geplant war | Die Studienteilnehmer wurden während der gesamten Studiendauer auf die Einnahme von Begleitmedikamenten überwacht und wurden von den Prüfarzten angewiesen, das Studienzentrum über alle neuen Medikamente zu informieren, die sie nach der Einschreibung einnahmen. Es wurden alle Medikamente, Verfahren, und wesentliche nichtmedikamentöse Therapien (einschließlich physikalischer Therapie und Bluttransfusionen), die nach der Aufnahme des Studienteilnehmers in die Studie verabreicht/angewendet wurden, aufgezeichnet. Zudem wurden das Datum des Beginns/Abbruchs, die Art der Verabreichung und Indikation für vorherige und begleitende Medikationen im eCRF dokumentiert. Protokollspezifische Medikamente (z. B. Dilatationstropfen, Fluorescein- Farbstoff) sowie Medikamente vor und nach der Injektion (z. B. topische Anästhetika, topische antimikrobielle Mittel), die während der Studie eingenommen wurden, galten nicht als Medikamente. Jede Medikation, die vom Studienteilnehmer 30 Tage vor dem Screening konsistent eingenommen | Obwohl das Protokoll keine Notfalltherapie enthielt, entschied der Prüfarzt, ob bei einem Studienteilnehmer aufgrund eines Sehverlusts (nicht eines Netzhautödems), der zu einer mangelnden Wirksamkeit führte, die Verabreichung des Studienmedikaments abgebrochen werden sollte und verabreichte ggf. eine Notfalltherapie. Studienteilnehmer, bei denen die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund einer Verschlechterung des BCVA-Score ≥ 15 Buchstaben (3 Zeilen) im Vergleich zu Baseline bei einer beliebigen Visite abgebrochen wurde, hätten laut Prüfarzt eine Notfalltherapie erhalten können. Es wurde jeder Versuch unternommen, die Studienteilnehmer dazu zu bringen, die Studie für Sicherheitsbewertungen fortzusetzen, selbst wenn die Behandlung mit dem Studienmedikament bei dem Studienteilnehmer abgebrochen wurde. |

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

| Studie | Arm A Bevacizumab gamma | Arm B Ranibizumab | Vorbehandlung und Begleittherapie | Notfalltherapie |
|--------|----------------------------|----------------------|--|-----------------|
| | | | <p>wurde und die nicht durch die Einschlusskriterien verboten war, konnte während der Studie weiter eingenommen werden, sofern die Medikation angemessen dokumentiert und im eCRF erfasst wurde.</p> <p>Am Studienauge waren keine AMD- oder Anti-VEGF-Therapien neben Bevacizumab gamma oder Ranibizumab (wie randomisiert) erlaubt. Wenn während der Studie am anderen Auge eine Behandlung mit einem Anti-VEGF-Medikament erforderlich war, erfolgte die Behandlung nach dem Ermessen des Prüfarztes und des jeweiligen Studienzentrums (d. h. gemäß dem Behandlungsstandard des Studienzentrums). Die Behandlung des anderen Auges konnte jederzeit erfolgen, sobald die Grundinjektion am Studienauge erfolgt war.</p> <p>Folgende Behandlungen waren am Studienauge während der Behandlung mit den Studienmedikamenten verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ranibizumab (Lucentis®) - andere als im Protokoll angegebene Behandlungen • Bevacizumab (Avastin®) - andere als im Protokoll angegebene Behandlungen • Aflibercept (Eylea®) | |

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

| Studie | Arm A Bevacizumab gamma | Arm B Ranibizumab | Vorbehandlung und Begleittherapie | Notfalltherapie |
|--------------|--|---|---|---|
| NORSE ONE | 1,25 mg Becavizumab gamma als IVOM monatlich für bis zu 12 Monate | 0,5 mg Ranibizumab als IVOM monatlich für 3 Monate, gefolgt von 2 zusätzlichen IVOM an Tag 150 und Tag 240 Scheininjektionen an den Terminen, an denen keine Ranibizumab-Gabe geplant war | <ul style="list-style-type: none"> • Pegaptanib sodium (Macugen®) • Verteporfin (Visudyne®) • Laserbehandlung für AMD <p>Die Studienteilnehmer wurden während der gesamten Studiendauer auf die Einnahme von Begleitmedikamenten überwacht und wurden von den Prüfern angewiesen, das Studienzentrum über alle neuen Medikamente zu informieren, die sie nach der Einschreibung einnahmen. Es wurden alle Medikamente, Verfahren, und wesentliche nichtmedikamentöse Therapien (einschließlich physikalischer Therapie und Bluttransfusionen), die nach der Aufnahme des Studienteilnehmers in die Studie verabreicht/angewendet wurden, aufgezeichnet. Zudem wurden das Datum des Beginns/Abbruchs, die Art der Verabreichung und Indikation für vorherige und begleitende Medikationen im eCRF dokumentiert. Protokollspezifische Medikamente (z. B. Dilatationstropfen, Fluorescein-Farbstoff) sowie Medikamente vor und nach der Injektion (z. B. topische Anästhetika, topische Anästhetika, topische antimikrobielle Mittel), die während der Studie eingenommen wurden,</p> | Obwohl das Protokoll keine verschriebene Notfalltherapie enthielt, entschied der Prüfarzt, ob bei einem Studienteilnehmer aufgrund eines Sehverlusts (nicht eines Netzhautödems), der zu einer mangelnden Wirksamkeit führte, die Verabreichung des Studienmedikaments abgebrochen werden sollte und verabreichte ggf. eine Notfalltherapie. Studienteilnehmer, bei denen die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund einer Verschlechterung des BCVA-Score ≥ 15 Buchstaben (3 Zeilen) im Vergleich zu Baseline bei einer beliebigen Visite abgebrochen wurde, hätten laut Prüfarzt eine Notfalltherapie erhalten können. Es wurde jeder Versuch unternommen, die Studienteilnehmer dazu zu bringen, die Studie für Sicherheitsbewertungen fortzusetzen, selbst wenn die Behandlung mit dem Studienmedikament bei dem Studienteilnehmer abgebrochen wurde. |

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

| Studie | Arm A Bevacizumab gamma | Arm B Ranibizumab | Vorbehandlung und Begleittherapie | Notfalltherapie |
|--------|----------------------------|----------------------|--|-----------------|
| | | | <p>galten nicht als Medikamente.</p> <p>Jede Medikation, die vom Studienteilnehmer 30 Tage vor dem Screening konsistent eingenommen wurde und die nicht durch die Einschlusskriterien verboten war, konnte während der Studie weiter eingenommen werden, sofern die Medikation angemessen dokumentiert und im eCRF erfasst wurde.</p> <p>Am Studienaue waren keine AMD- oder Anti-VEGF-Therapien neben Bevacizumab gamma oder Ranibizumab (wie randomisiert) erlaubt. Wenn während der Studie am anderen Auge eine Behandlung mit einem Anti-VEGF-Medikament erforderlich war, erfolgte die Behandlung nach dem Ermessen des Prüfarztes und des jeweiligen Studienzentrums (d. h. gemäß dem Behandlungsstandard des Studienzentrums). Die Behandlung des anderen Auges konnte jederzeit erfolgen, sobald die Grundinjektion am Studienaue erfolgt war.</p> <p>Folgende Behandlungen waren am Studienaue während der Behandlung mit den Studienmedikamenten verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ranibizumab (Lucentis®) - andere als im Protokoll angegebene Behandlungen | |

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

| Studie | Arm A Bevacizumab gamma | Arm B Ranibizumab | Vorbehandlung und Begleittherapie | Notfalltherapie |
|---|----------------------------|----------------------|--|-----------------|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab (Avastin®) - andere als im Protokoll angegebene Behandlungen • Aflibercept (Eylea®) • Pegaptanib sodium (Macugen®) • Verteporfin (Visudyne®) • Laserbehandlung für AMD | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Bevacizumab gamma) – NORSE TWO

| Patientencharakteristikum | NORSE TWO | |
|--|--------------------------------|--------------------------|
| | Bevacizumab gamma (N = 113) | Ranibizumab (N = 115) |
| Demographische Charakteristika | | |
| Geschlecht, n (%) | | |
| Männlich | 46 (40,7) | 46 (40,0) |
| Weiblich | 67 (59,3) | 69 (60,0) |
| Studienauge, n (%) | | |
| Rechts | 49 (43,4) | 51 (44,3) |
| Links | 64 (56,6) | 64 (55,7) |
| Alter bei Screening, Jahre | | |
| MW (SD) | 78,8 (8,30) | 79,1 (8,49) |
| Median | 79,0 | 80,0 |
| Min; Max | 54; 97 | 55; 98 |
| Körpergewicht, kg | | |
| n | 113 | 114 |
| MW (SD) | 76,98 (17,10) | 76,17 (19,74) |
| Median | 78,4 | 73,50 |
| Min; Max | 42,6; 140,6 | 41,6; 133,8 |
| BMI, kg/m ² | | |
| n | 113 | 114 |
| MW (SD) | 28,19 (5,75) | 27,68 (6,17) |
| Median | 27,66 | 26,96 |
| Min; Max | 16,79; 51,01 | 17,05; 55,66 |
| Ethnie I, n (%) | | |
| Weiß | 110 (97,3) | 113 (98,3) |
| Asiatisch | 1 (0,9) | 1 (0,9) |
| Schwarz oder Afroamerikanisch | 2 (1,8) | 0 (0,0) |
| Gebürtiger Hawaiianer oder pazifischer | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Insulaner | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Amerikanischer Ureinwohner oder gebürtiger | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Alaskaner | | |
| Andere | | |
| Ethnie II, n (%) | | |
| Nicht Hispanisch oder Latino | k. A. | k. A. |
| Krankheitsspezifische Charakteristika | | |
| AMD-Diagnose, n (%) | | |
| Ja | 113 (100,0) | 115 (100,0) |
| Nein | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Vorherige Anti-VEGF-Therapie, n (%) | | |
| Ja | 4 (3,5) ^a | 5 (4,3) ^a |
| Nein | 109 (96,5) | 110 (95,7) |

| Patientencharakteristik | NORSE TWO | |
|---|--------------------------------|--------------------------|
| | Bevacizumab gamma (N = 113) | Ranibizumab (N = 115) |
| BCVA-Score zu Baseline | | |
| MW (SD) | 52,1 (12,16) | 58,4 (11,73) |
| Median | 56,0 | 60,0 |
| Min; Max | 25; 68 | 30; 70 |
| ≤ 54 Buchstaben, n (%) | 49 (43,4) | 9 (30,0) |
| ≥ 55 Buchstaben, n (%) | 64 (56,6) | 21 (70,0) |
| BCVA-Score zu Baseline (Behandlungs-naive Patienten) | | |
| n | 109 | 110 |
| MW (SD) | 52,2 (12,16) | 51,1 (13,12) |
| Median | 56,0 | 56,0 |
| Min; Max | 25; 68 | 20; 73 |
| ≤ 67 Buchstaben, n (%) | k. A. | k. A. |
| ≥ 68 Buchstaben, n (%) | k. A. | k. A. |
| BCVA-Score zu Baseline (zuvor behandelte Patienten) | | |
| n | 4 | 5 |
| MW (SD) | 51,8 (13,96) | 52,6 (9,71) |
| Median | 58,0 | 54,0 |
| Min; Max | 31; 60 | 37; 62 |
| ≤ 67 Buchstaben, n (%) | k. A. | k. A. |
| ≥ 68 Buchstaben, n (%) | k. A. | k. A. |
| a: Studienteilnehmer wurden vor in Kraft treten des Amendments 4 des Studienprotokolls in die Studie aufgenommen. | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Bevacizumab gamma) – NORSE ONE

| Patientencharakteristik | NORSE ONE | |
|--|-------------------------------|-------------------------|
| | Bevacizumab gamma (N = 31) | Ranibizumab (N = 30) |
| Demographische Charakteristika | | |
| Geschlecht, n (%) | | |
| Männlich | 9 (29,0) | 15 (50,0) |
| Weiblich | 22 (71,0) | 15 (50,0) |
| Studienauge, n (%) | | |
| Rechts | 13 (41,9) | 16 (53,3) |
| Links | 18 (58,1) | 14 (46,7) |
| Alter bei Screening, Jahre | | |
| Mittelwert (SD) | 78,5 (5,51) | 78,5 (5,51) |
| Median | 77,0 | 78,0 |
| Min; Max | 61; 97 | 70; 90 |
| Körpergewicht, kg | | |
| n | 31 | 30 |
| Mittelwert (SD) | 72,07 (16,35) | 72,24 (17,54) |
| Median | 68,0 | 68,5 |
| Min; Max | 49,5; 130,0 | 50,0; 129,4 |
| BMI, kg/m ² | | |
| n | 31 | 30 |
| Mittelwert (SD) | 27,32 (5,28) | 25,63 (6,13) |
| Median | 26,84 | 24,34 |
| Min; Max | 17,96; 41,83 | 18,48; 50,55 |
| Ethnie I, n (%) | | |
| Weiß | 29 (93,5) | 29 (96,7) |
| Asiatisch | 1 (3,2) | 1 (3,3) |
| Schwarz oder Afroamerikanisch | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Gebürtiger Hawaiianer oder pazifischer | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Insulaner | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Amerikanischer Ureinwohner oder gebürtiger | 1 (3,2) | 0 (0,0) |
| Alaskaner | | |
| Andere | | |
| Ethnie II, n (%) | | |
| Nicht Hispanisch oder Latino | 31 (100,0) | 30 (100,0) |
| Krankheitsspezifische Charakteristika | | |
| AMD-Diagnose, n (%) | | |
| Ja | 31 (100,0) | 30 (100,0) |
| Nein | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Vorherige Anti-VEGF-Therapie, n (%) | | |
| Ja | 25 (80,6) | 15 (50,0) |
| Nein | 6 (19,4) | 15 (50,0) |

| Patientencharakteristik | NORSE ONE | |
|---|-------------------------------|-------------------------|
| | Bevacizumab gamma (N = 31) | Ranibizumab (N = 30) |
| BCVA-Score zu Baseline | | |
| Mittelwert (SD) | 61,6 (11,74) | 58,4 (11,73) |
| Median | 68,0 | 60,0 |
| Min; Max | 30; 73 | 30; 70 |
| ≤ 54 Buchstaben, n (%) | 8 (25,8) | 9 (30,0) |
| ≥ 55 Buchstaben, n (%) | 23 (74,2) | 21 (70,0) |
| BCVA-Score zu Baseline (Behandlungs-naive Patienten) | | |
| n | 6 | 15 |
| Mittelwert (SD) | 60,3 (15,33) | 60,2 (10,93) |
| Median | 65,0 | 60,0 |
| Min; Max | 30; 72 | 30; 70 |
| ≤ 67 Buchstaben, n (%) | 4 (12,9) | 10 (33,3) |
| ≥ 68 Buchstaben, n (%) | 2 (6,5) | 5 (16,7) |
| BCVA-Score zu Baseline (zuvor behandelte Patienten) | | |
| n | 25 | 15 |
| Mittelwert (SD) | 62,0 (11,08) | 56,5 (12,57) |
| Median | 68,0 | 59,0 |
| Min; Max | 33; 73 | 31; 70 |
| ≤ 67 Buchstaben, n (%) | 11 (35,5) | 11 (36,7) |
| ≥ 68 Buchstaben, n (%) | 14 (45,2) | 4 (13,3) |
| a: Studienteilnehmer wurden vor in Kraft treten des Amendments 4 des Studienprotokolls in die Studie aufgenommen. | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

Zusammenfassende Studienbeschreibung – NORSE TWO

Studienpopulation

Im Rahmen der Studie NORSE TWO wurden erwachsene Patienten (≥ 50 Jahre) mit aktiver primärer subfovealer chorioidaler Neovaskularisation (CNV), mit oder ohne Vorhandensein einer klassischen CNV-Komponente sekundär zu AMD eingeschlossen. Die Selektion und

Randomisierung (1:1) der Patienten wurde gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Von der Studienpopulation (n = 228) wurden 113 Patienten dem Interventionsarm (Bevacizumab gamma-Behandlung) und 115 Patienten dem Vergleichsarm (Ranibizumab) zugeordnet. In Bezug auf das Alter, Geschlecht und Ethnie war die Population beider Studienarme ausgewogen. Insgesamt war die Patientenpopulation im Median 79 Jahre alt und vorwiegend weißer Abstammung (97,8 %). Der Anteil der Patienten des weiblichen Geschlechts (59,6 %) war höher als der Anteil männlicher Patienten (40,4 %). Der Großteil der Studienpopulation bestand in Hinblick auf eine vorherige Anti-VEGF-Therapie aus behandlungs-naiven Patienten (96,1 %).

Interventionsgruppe

Der Interventionsarm bestand aus 113 Patienten. Alle Patienten des Interventionsarmes erhielten einmal monatlich 1,25 mg Bevacizumab gamma als IVOM über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Kontrollgruppe

Der Kontrollarm bestand aus 115 Patienten. Die Patienten des Kontrollarmes erhielten für die ersten drei Monate 0,5 mg Ranibizumab monatlich als IVOM. Nach drei Monaten erfolgten weitere IVOM an Tag 150 und 240. Zu den anderen Zeitpunkten (Tag 90, 120, 180, 210, 270, 300) erfolgte eine Scheininjektion. Gemäß Protokoll wurden die Probanden bei diesen Visiten so vorbereitet, als ob sie eine IVOM erhalten würden, aber es wurde eine Spritze ohne Nadel verwendet, um das Auge zu berühren und die Injektion zu simulieren. Ziel war die Aufrechterhaltung der Verblindung.

Endpunkte

Die in der NORSE TWO erhobenen Endpunkte, die in diesem Dossier dargestellt werden, sind der Kategorie „Sehschärfe“ zuzuordnen. Als Maß für die Sehschärfe wird der BCVA-Score zugrunde gelegt. Zur Bestimmung der Wirksamkeit wurden nachstehende Endpunkte ermittelt:

- Anteil Studienteilnehmer mit einer Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score nach elf Monaten
- Anteil Studienteilnehmer mit einer Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score nach elf Monaten
- Anteil Studienteilnehmer mit einer Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score nach elf Monaten
- Anteil Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten < 15 Buchstaben im BCVA-Score gegenüber dem Baseline-Wert verloren haben
- Anteil Studienteilnehmer mit einem Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter nach 11 Monaten

Studiendesign/ Dauer der Studie

Die Studie NORSE TWO ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Zulassungsstudie im Parallelgruppendesign. Eingeschlossen wurden Patienten mit aktiver primärer subfovealer CNV, mit oder ohne Vorhandensein einer klassischen CNV-Komponente sekundär zu AMD. Die Studie wurde in 39 Studienzentren im Zeitraum von 07/2019 – 07/2021 in den USA durchgeführt und ist abgeschlossen. Die Patienten wurden mittels Dialogtechnologie (Interactive Response Technology, IRT) im Verhältnis 1:1 den beiden Studienarmen Bevacizumab gamma und Ranibizumab zugeteilt. Es befanden sich 113 Patienten im Interventionsarm Bevacizumab gamma und 115 Patienten im Vergleichsarm Ranibizumab. Die Studie umfasste eine Screeningphase von 28 Tagen, die Behandlungsphase sowie das Sicherheits-Follow-Up. In der Behandlungsphase wurde im Interventions-Arm Bevacizumab gamma (1,25 mg) monatlich in Form einer intravitrealen Injektion bis Tag 330 appliziert. Die Studie endet für den Interventionsarm an Tag 365. Im Kontrollarm wurde Ranibizumab (0,5 mg) in den ersten drei Monaten monatlich sowie an Tag 150 und Tag 240 in Form einer intravitrealen Injektion appliziert. Die Studie endet für den Kontrollarm an Tag 330. Folglich wurde die Wirksamkeit für beide Behandlungsgruppen über einen Zeitraum von elf Monaten beurteilt, während die Sicherheit für den Interventionsarm über zwölf Monate und für den Kontrollarm über elf Monate bewertet wurde. Die Teilnehmer, die Bevacizumab gamma erhalten hatten, wurden am Tag 365 nach Abschluss der Behandlung einem Sicherheits-Follow-Up unterzogen.

Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt. Der finale Datenschnitt erfolgte am 01.09.2021.

Übertragbarkeit der Studie NORSE TWO auf den deutschen Versorgungskontext

Der deutschen Gutenberg-Studie zu Folge ist die Prävalenz der AMD bei den 65- bis 74-Jährigen am höchsten (25,3 %) [30]. In der diesem Dossier zugrunde liegenden Sekundärdatenanalyse zur Prävalenz wurde ein mittleres Alter von 79,74 Jahren (Median: 81 Jahre) ermittelt [31, 32]. Das mediane Alter der Studienpopulation in der NORSE TWO-Studie lag bei 79 Jahren. Somit ist die Altersstruktur der NORSE TWO mit der in der Gutenberg-Studie sowie der Sekundärdatenanalyse für Deutschland beschriebenen Patientenpopulation näherungsweise vergleichbar.

In Deutschland erfolgt die Art der Behandlung der nAMD hauptsächlich nach Beurteilung des Subtyps und Schweregrad der Läsion. Im Rahmen der nichtchirurgischen Behandlungsansätze wird gemäß dem Berufsverband der Augenärzte (BVA) und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) eine Anti-VEGF-Therapie empfohlen [33]. Die Anti-VEGF-Therapie ist damit Therapiestandard. Ein feststehender Behandlungsalgorithmus für die Therapiesituation der nAMD in Deutschland existiert jedoch nicht, es handelt sich vielmehr um Behandlungskorridore [34, 35]. Sowohl BVA als auch DOG empfehlen zur Behandlung der nAMD eine Initialtherapie von drei Anti-VEGF-IVOM in vierwöchentlichem Abstand gefolgt von einer Behandlungsstrategie, die die „individuelle Krankheitsaktivität und Behandlungsnotwendigkeit“ in Form einer individuellen bedarfsorientierten Therapie berücksichtigt [34, 35]. Derzeit ist das Konzept der individualisierten oder bedarfsorientierten

Therapie das in der klinischen Praxis in Europa am häufigsten verwendete Behandlungsschema bei Anti-VEGF-IVOM [36]. Die Dosierung von Bevacizumab gamma in der NORSE TWO-Studie entspricht nur teilweise dieser Empfehlung und weicht damit auch von der Zulassung ab [1, 7]. Bevacizumab gamma wurde kontinuierlich im vierwöchentlichen Rhythmus (entsprechend einer Monatsdosis von 1,25 mg) als IVOM über die gesamte Studiendauer verabreicht [1, 7]. Es wurde im klinischen Prüfkontext der NORSE TWO-Studie – abweichend zur später im Rahmen der Zulassung festgelegten Dosierungsempfehlung – keine bedarfsorientierte Therapie mit Anpassung des Behandlungsrhythmus an die individuelle Krankheitsaktivität des Patienten vorgenommen [1]. Dadurch ist die Studie formal nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen im Sinne der AM-NutzenV abzuleiten [9]. Es wird dennoch von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der NORSE TWO auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen und die pivotale RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel als beste verfügbare klinische Evidenz zur Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit herangezogen.

Zusammenfassende Studienbeschreibung – NORSE ONE

Studienpopulation

In der NORSE ONE Studie wurden erwachsene Patienten im Alter von 50 Jahren oder älter eingeschlossen, die eine aktive primäre subfoveale choroidale Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer altersbedingten Makuladegeneration (AMD) hatten, unabhängig davon, ob eine klassische CNV-Komponente vorhanden war. Die Patienten wurden basierend auf festgelegten Kriterien ausgewählt und dann nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt: Eine Gruppe erhielt die Behandlung mit Bevacizumab gamma und die andere Gruppe wurde mit Ranibizumab behandelt. Die Gesamtpopulation der Studie bestand aus 61 Patienten, wobei 31 dem Bevacizumab gamma-Arm und 30 dem Ranibizumab-Arm zugeordnet wurden. In Bezug auf Alter, Geschlecht und Ethnizität waren die beiden Gruppen ausgeglichen. Das Alter der Patienten betrug im Median insgesamt 78 Jahre, wobei 95,1 % der Patienten weißer Abstammung waren. Der Großteil der Patienten war weiblich (60,7 % gegenüber 39,3 % männlich). Die Mehrheit der Patienten hatte bereits eine vorherige Behandlung mit Anti-VEGF-Therapie erhalten (65,6 %).

Interventionsgruppe

Im Interventionsarm der NORSE ONE-Studie waren 31 Patienten vertreten, die über einen Zeitraum von zwölf Monaten monatlich eine IVOM mit 1,25 mg Bevacizumab gamma erhielten.

Kontrollgruppe

Der Kontrollarm bestand aus 30 Patienten. Die Patienten des Kontrollarmes erhielten für die ersten drei Monate 0,5 mg Ranibizumab monatlich als IVOM. Nach drei Monaten erfolgten weitere IVOM an Tag 150 und 240. Zu den anderen Zeitpunkten (Tag 90, 120, 180, 210, 270, 300) erfolgte eine Scheininjektion. Gemäß Protokoll wurden die Probanden bei diesen Visiten so vorbereitet, als ob sie eine IVOM erhalten würden, aber es wurde eine Spritze ohne Nadel verwendet, um das Auge zu berühren und die Injektion zu simulieren. Ziel war die Aufrechterhaltung der Verblindung.

Endpunkte

Die in der NORSE ONE erhobenen Endpunkte sind der Kategorie „Sehschärfe“ zuzuordnen. Als Maß für die Sehschärfe wird der BCVA-Score zugrunde gelegt. Zur Bestimmung der Wirksamkeit wurden nachstehende Endpunkte ermittelt:

- Anteil Studienteilnehmer mit einer Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score nach elf Monaten
- Anteil Studienteilnehmer mit einer Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score nach elf Monaten
- Anteil Studienteilnehmer mit einer Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score nach elf Monaten
- Anteil Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten < 15 Buchstaben im BCVA-Score gegenüber dem Baseline-Wert verloren haben
- Anteil Studienteilnehmer mit einem Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter nach 11 Monaten

Studiendesign/ Dauer der Studie

Die Studie NORSE ONE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Zulassungsstudie im Parallelgruppendesign. Diese diente als Grundlage für die Planung der pivotalen Phase-III-Studie NORSE TWO. Das Studiendesign war als Proof-of-Concept geplant und insbesondere bzgl. der Anzahl eingeschlossener Patienten nicht robust genug, um Unterschiede zwischen Intervention und Vergleichstherapie zu erkennen. Eingeschlossen wurden Patienten mit aktiver primärer subfovealer CNV, mit oder ohne Vorhandensein einer klassischen CNV-Komponente sekundär zu AMD. Die Studie wurde in zehn Studienzentren im Zeitraum von 09/2018 – 08/2020 in Australien durchgeführt und ist abgeschlossen. Die Patienten wurden mittels IRT im Verhältnis 1:1 den beiden Studienarmen Bevacizumab gamma und Ranibizumab zugeteilt. Es befanden sich 31 Patienten im Interventionsarm Bevacizumab gamma und 30 Patienten im Vergleichsarm Ranibizumab. Die Studie umfasste eine Screeningphase von 28 Tagen, die Behandlungsphase sowie das Sicherheits-Follow-Up. In der Behandlungsphase wurde im Interventions-Arm Bevacizumab gamma (1,25 mg) monatlich in Form einer IVOM bis Tag 330 appliziert. Die Studie endete für den Interventionsarm an Tag 365. Im Kontrollarm wurde Ranibizumab (0,5 mg) in den ersten drei Monaten monatlich sowie an Tag 150 und Tag 240 in Form einer IVOM appliziert. Die Studie endete für den Kontrollarm an Tag 330. Folglich wurde die Wirksamkeit für beide Behandlungsgruppen über einen Zeitraum von elf Monaten beurteilt, während die Sicherheit für den Interventionsarm über zwölf Monate und für den Kontrollarm über elf Monate bewertet wurde. Die Teilnehmer, die Bevacizumab gamma erhalten hatten, wurden am Tag 365 nach Abschluss der Behandlung einem Sicherheits-Follow-Up unterzogen.

Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt. Der finale Datenschnitt erfolgte am 26.08.2020.

Übertragbarkeit der Studie NORSE ONE auf den deutschen Versorgungskontext

Das mediane Alter der Zielpopulation in der NORSE ONE-Studie lag bei 78 Jahren. Somit ist die Altersstruktur der betrachteten Studienpopulation mit der in der Gutenberg-Studie für Deutschland beschriebenen Population (s. o.) näherungsweise vergleichbar [30].

Die Dosierung von Bevacizumab gamma in der NORSE ONE-Studie entspricht – analog zu der NORSE TWO-Studie – nur in Teilen der zugelassenen Dosierung [1]. Bevacizumab gamma wurde kontinuierlich im vierwöchentlichen Rhythmus (entsprechend einer Monatsdosis von 1,25 mg) als IVOM über die gesamte Studiendauer verabreicht. Es wurde im klinischen Prüfkontext der NORSE ONE-Studie – abweichend zur später im Rahmen der Zulassung festgelegten Dosierungsempfehlung – keine bedarfsorientierte Therapie mit Anpassung des Behandlungsrhythmus an die individuelle Krankheitsaktivität des Patienten vorgenommen [1]. Wie zuvor für die NORSE TWO-Studie, wird dennoch von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse der NORSE ONE auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen – auch wenn formell die Ableitung eines Zusatznutzen mit dieser Evidenz nicht möglich ist [9]. Die Ergebnisse der NORSE ONE-Studie werden jedoch aufgrund des Studiendesigns (klinische Erfahrungsstudie, Proof-of-concept) ausschließlich supportiv herangezogen.

Zusammenfassendes Fazit – NORSE TWO und NORSE ONE

Die Studien NORSE TWO sowie NORSE ONE weisen hinsichtlich der demographischen Charakteristika, der Interventions- und Kontrollgruppe, der Endpunkte sowie des Studiendesigns vergleichbare Daten auf. Beide Studien sahen ein monatliches Behandlungsregime von Bevacizumab gamma vor, der individuelle Krankheitsverlauf wurde in keiner der Studien berücksichtigt, um ggf. den Behandlungsrhythmus anzupassen. Unterschiede bestehen jedoch im Studiendesign und -zweck, sowie grundsätzlich bei den Kriterien zum Studieneinschluss bzgl. einer Vorbehandlung der Patienten. So sind die Patienten der NORSE TWO-Studie überwiegend unbehandelt, der Großteil der Patienten der NORSE ONE-Studie erhielt vor Studienbeginn bereits eine Anti-VEGF-Therapie. Daher sind die Studiendaten nicht vergleichbar und werden im Rahmen des vorliegenden Dossiers u. a. nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst.

NORSE TWO als Evidenzquelle für die Beurteilung

Es wird die pivotale NORSE TWO-Studie als hauptsächliche Evidenzquelle herangezogen – Ergebnisse der NORSE ONE-Studie werden ausschließlich supportiv herangezogen und sind – abgesehen von den in diesem Abschnitt beschriebenen Studiencharakteristika – im Anhang 4-G dargestellt. Begründet wird dies dadurch, dass es sich bei der NORSE ONE-Studie um eine Proof-of-Concept-Studie, u. a. zur Etablierung des Studiendesigns und der Einschlusskriterien für die pivotale NORSE TWO-Studie handelte. Insbesondere die geringe Teilnehmerzahl der NORSE ONE war per-Design zu gering, um eine ausreichend statistische Aussagekraft zu gewährleisten.

Die Beurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bevacizumab gamma basiert auf den Ergebnissen der NORSE TWO-Studie, welche im Folgenden dargestellt werden. Aufgrund

der abweichenden Dosierungen in der Studie NORSE TWO (monatliche Gabe) und der in der EU zugelassenen Dosierung (monatliche Injektion in den ersten drei Monaten gefolgt von einer individualisierten Injektionsfrequenz), ist diese jedoch formal nicht geeignet, einen Zusatznutzen im Sinne der AM-NutzenV abzuleiten [9].

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 4-15: 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 | | | |
| NORSE TWO | ja | ja | ja | nein | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie NORSE TWO handelte es sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte, verblindete, Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte verdeckt. Patienten und das endpunkterhebende Studienpersonal waren verblindet. Das behandelnde Studienpersonal, welches die Injektion vorbereitet, dokumentiert und durchgeführt hat, war zur Sicherstellung der korrekten Verabreichung des Studienmedikaments unverblindet. Die im Ranibizumab-Arm zu mehreren Visiten ab Monat 3 (Tag 90, 120, 180, 210, 270 und 300) durchgeführte Scheinprozedur ahmt die tatsächliche IVT-Injektion nach, ohne den Augapfel zu penetrieren. Dadurch wurden die Verblindung für den Patienten aufrechterhalten und die im Rahmen einer Injektion möglichen Komplikationen vermieden. Dieses Vorgehen erforderte sowohl verblindetes als auch unverblindetes Studienpersonal im Studienzentrum. Das unverblindete Studienpersonal hatte keinen Zugang zu Daten zur Endpunkterhebung, welche durch das verblindete Studienpersonal durchgeführt wurde.

Es lassen sich auf Studienebene keine Anzeichen ergebnisgesteuerter Berichterstattung oder sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte identifizieren. In den Studienberichten sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte für eine inhaltlich oder formal verzerrende Darstellung der Ergebnisse. Die Beobachtungsdauer ist zwischen den Studienarmen ausgeglichen.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie NORSE TWO als niedrig eingestuft.

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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Mortalität | Morbidität – Sehschärfe | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Verträglichkeit |
|--|-----------------|----------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| NORSE TWO | Ja ^a | Ja | Nein | Ja |
| a: Post-hoc Analyse basierend auf UE, das zum Tod führte | | | | |

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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu

vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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.

4.3.1.3.2 Mortalität

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| NORSE TWO | <p><u>Definition:</u> Die Gesamtüberlebenszeit wurde definiert als die Zeit zwischen dem Tag der ersten Verabreichung des Studienmedikamentes und dem Tag des Todes plus einen Tag. Bei zensierten Beobachtungen wird das Datum des Studienendes berücksichtigt, um die Zeit in Tagen zu berechnen. Bei Beobachtungen, für die das Datum des Endes der Studie nicht verfügbar ist, wird das Datum des Endes der Behandlung zur Berechnung der Zeit in Tagen herangezogen: $\text{Zeit bis zum Ereignis (Tage)} = \text{Ende der Studie (EOSDT)}/\text{Behandlung (EOTDT)} - \text{Datum der ersten Verabreichung des Studienmedikaments (TRTSDT)} + 1$</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Erhebung der Sicherheitsendpunkte fand zu Beginn der Studie (Baseline) und bei jeder Studienvisite statt. Eine Übersicht zu den studienspezifischen, geplanten Studienvisiten, Behandlungen und Erhebungszeitpunkten findet sich in Anhang 4-E.</p> <p><u>Ereigniszeitanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum UE, das zum Tod führte <p><u>Statistische Auswertung:</u> Die Analyse basiert auf der Safety-Population. Weitere Details zu Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| NORSE TWO | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NORSE TWO

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde mittels internationaler Standards im Rahmen der klinischen Studie erhoben und auf Basis der Safety-Population ausgewertet. Die Patienten und die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Erhebungen des Endpunktes erfolgte von geschultem und zertifiziertem Studienpersonal. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte bzgl. dieses Endpunktes identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben (anhand von UE, die zum Tod führten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Variable Studie | Bevacizumab gamma (N=113) | | Ranibizumab (N=115) | | Behandlungseffekt HR [95%-KI] p-Wert |
|---|---------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|---|
| | n (%) | Median [95%-KI] | n (%) | Median [95%-KI] | |
| Zeit bis zum UE, das zum Tod führte | | | | | |
| NORSE TWO | 3 (2,7) | NE [NE; NE] | 2 (1,7) | NE [NE; NE] | NE [NE; NE] 0,6925 |
| Hinweis: Als Ereignis wurde UE, das zum Tod führte, betrachtet. Alle UE, die zum Tod führten, wurden vom Prüfarzt nicht als mit dem Studienmedikament/Studienverfahren in Zusammenhang stehend betrachtet. Prozentsatz auf Grundlage der Anzahl der Patienten in der Safety-Population im jeweiligen Behandlungsarm. Zeit bis zum Ereignis (Tage) war definiert anhand Differenz des Datums des Ereignisses (ASTDT) und des Datums der ersten Verabreichung des Studienmedikaments (TRTSDT) plus einen Tag. Bei zensierten Beobachtungen wird das Datum des Studienendes berücksichtigt, um die Zeit in Tagen zu berechnen. Bei Beobachtungen, für die das Datum des Endes der Studie nicht verfügbar ist, wird das Datum des Endes der Behandlung zur Berechnung der Zeit in Tagen herangezogen: Zeit bis zum Ereignis (Tage) = Ende der Studie (EOSDT)/Behandlung (EOTDT) - Datum der ersten Verabreichung des Studienmedikaments (TRTSDT) + 1. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

Ereigniszeitanalysen

Gesamtüberleben (anhand von UE, die zum Tod führten)

Die Erfassung der Mortalität erfolgte im Rahmen der Sicherheitsanalysen. Insgesamt starben fünf Patienten, davon drei im Bevacizumab gamma-Arm und zwei im Ranibizumab-Arm. Bei den UE, die zum Tod führten, handelte es sich um die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) und Atemversagen (beide beim selben Patienten im Bevacizumab gamma-Arm), Myokardinfarkt und Tod aufgrund von COVID-19 (jeweils bei verschiedenen Patienten im Bevacizumab gamma-Arm) sowie Herzstillstand und Herztod (jeweils bei verschiedenen Patienten im Ranibizumab-Arm). Alle UE, die zum Tod führten, wurden vom Prüfarzt nicht als

mit dem Studienmedikament/Studienverfahren in Zusammenhang stehend betrachtet. Die mediane Zeit bis zum UE, das zum Tod führte, wurden in keinem Studienarm erreicht. Es gibt bzgl. „Gesamtüberleben (anhand von UE, die zum Tod führten)“ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

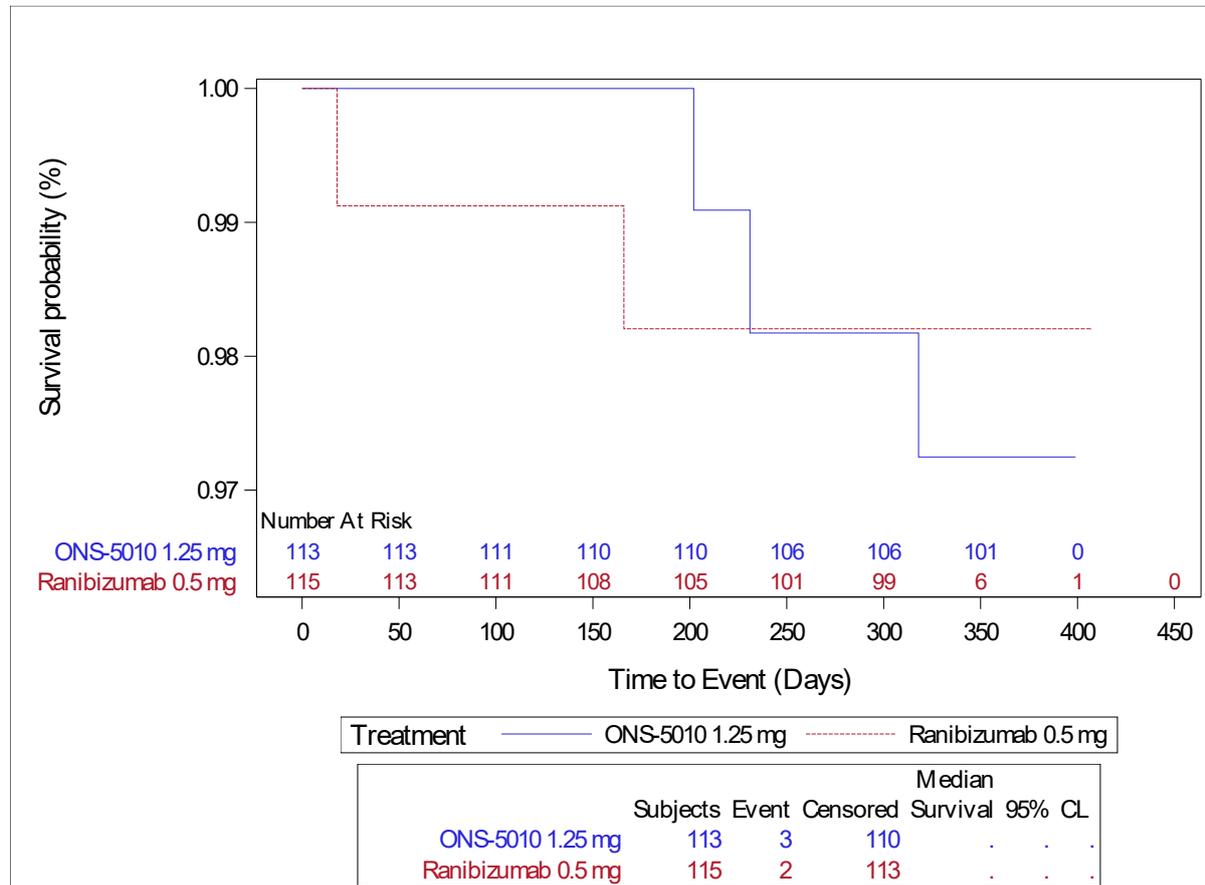


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot zu „Gesamtüberleben (anhand von UE, die zum Tod führten)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Morbidität – RCT

4.3.1.3.3.1 Sehschärfe – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Sehschärfe“

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| NORSE TWO | <p><u>Definition:</u> Die Veränderung der BCVA-Scores wurde mithilfe ETDRS-Sehschärfentafeln gemessen. BCVA wurde in der Studie als die maximale Sehschärfe des Auges definiert, die anhand der korrekten Identifizierung von Buchstaben auf den ETDRS-Tafeln unter Verwendung von Korrekturlinsen gemessen wurde. Bei der Durchführung der Messungen wird die Prüferfernung von vier Metern durch zertifizierte Abstandsmarkierung sichergestellt. Der erhobene BCVA-Score basierte auf der Anzahl der richtig gelesenen Buchstaben (für jedes Auge) auf der ETDRS-Sehschärfentafel bei Verwendung von Korrekturlinsen. Die dargestellten bewertungsrelevanten Auswertungen bezieht sich auf das Studienauge.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Messungen des BCVA-Scores wurden für jedes Auge separat vor der Injektion des Arzneimittels und allen Beurteilungen, die eine Dilatation erforderten, bei normaler Leuchtdichte durchgeführt. Die Erhebungen erfolgten zu Beginn der Studie (Baseline) und im Rahmen der definierten Studienvisiten durch geschultes Personal und mittels zertifizierter Gerätschaften.</p> <p>Eine Übersicht zu den studienspezifischen, geplanten Studienvisiten, Behandlungen und Erhebungszeitpunkten findet sich in Anhang 4-E.</p> <p><u>Analysen für binäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline • Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline • Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline • Verschlechterung um < 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline • Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter zu Monat 11 <p><u>Analysen für kontinuierliche Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des BCVA-Scores im Vergleich zu Baseline im Studienverlauf <p><u>Statistische Auswertung:</u> Die Analyse basiert auf der ITT-Population. Weitere Details zu Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sehschärfe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| NORSE TWO | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NORSE TWO

Der Endpunkt „Sehschärfe“ wurde anhand eines standardisierten, validierten Verfahrens erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Patienten und die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Erhebung dieses Endpunktes erfolgte von geschultem und zertifiziertem Studienpersonal. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte bzgl. dieses Endpunktes identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse der Responderanalysen zum Endpunkt „Sehschärfe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Response Studie | Bevacizumab gamma (N=113) | Ranibizumab (N=115) | Behandlungseffekt | | | | |
|--|---------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | | | n/N _{val} (%) | n/N _{val} (%) | OR ^a [95%-KI] | RR ^a [95%-KI] | ARD ^a [95%-KI] |
| | | | p-Wert ^b | | | | |
| Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline | | | | | | | |
| NORSE TWO | 45/108 (41,7) | 24/104 (23,1) | 2,3810 [1,2627; 4,5336] | 1,8056 [1,1488; 3,0274] | 0,1859 [0,0442; 0,3086] | 0,0052 | |
| | | | | | | | |
| Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline | | | | | | | |
| NORSE TWO | 61/108 (56,5) | 36/104 (34,6) | 2,4515 [1,3574; 4,4385] | 1,6317 [1,1705; 2,3456] | 0,2187 [0,0726; 0,3487] | 0,0016 | |
| | | | | | | | |
| Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline | | | | | | | |
| NORSE TWO | 74/108 (68,5) | 53/104 (51,0) | 2,0943 [1,1539; 3,8113] | 1,3445 [1,0408; 1,7312] | 0,1756 [0,0315; 0,3052] | 0,0116 | |
| | | | | | | | |
| Verschlechterung um < 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline | | | | | | | |
| NORSE TWO | 101/108 (93,5) | 86/104 (82,7) | 3,0199 [1,1316; 8,9296] | 1,1309 [1,0220; 1,2739] | 0,1083 [0,0168; 0,2044] | 0,0185 | |
| | | | | | | | |
| Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter zu Monat 11 | | | | | | | |
| NORSE TWO | 14/108 (13,0) | 25/104 (24,0) | 0,4706 [0,2116; 1,0182] | 0,5393 [0,2788; 0,9896] | -0,1108 [-0,2187; -0,0050] | 0,0505 | |
| | | | | | | | |
| Hinweis: Diejenigen Patienten, die eine Rescue-/verbotene Therapie erhielten oder die Behandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit abbrechen, werden als Non-Responder behandelt. Die Patienten, bei denen die Werte zu Monat 11 fehlen und die keine Rescue-/verbotene Therapie erhalten haben oder die Behandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit abbrechen, werden als „fehlend“ behandelt. | | | | | | | |
| N _{val} = Anzahl der Patienten mit erfüllten Kriterien zu Monat 11. Die prozentuelle Angabe bezieht sich auf N _{val} . | | | | | | | |
| p-Wert gemäß exaktem Test nach Fischer. | | | | | | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Responderanalysen

Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline

41,7 % der Patienten (45 von 108) erreichten unter Bevacizumab gamma-Therapie eine „Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“. Im Vergleichsarm mit Ranibizumab trat diese Verbesserung bei 23,1 % der Patienten (24 von 104) auf. Im Vergleich zur zVT Ranibizumab zeigte sich für Bevacizumab gamma ein statistisch signifikanter Vorteil (RR [95%-KI]: 1,8056; [1,1488; 3,0274]; $p = 0,0052$).

Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline

56,5 % der Patienten (61 von 108) erreichten unter Bevacizumab gamma-Therapie eine „Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score bis Monat 11 im Vergleich zu Baseline“. Im Vergleichsarm mit Ranibizumab trat diese Verbesserung bei 34,6 % der Patienten (36 von 104) auf. Im Vergleich zur zVT Ranibizumab zeigte sich für Bevacizumab gamma ein statistisch signifikanter Vorteil (RR [95%-KI]: 1,6317 [1,1705; 2,3456]; $p = 0,0016$).

Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline

68,5 % der Patienten (74 von 108) erreichten unter Bevacizumab gamma-Therapie eine „Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score bis Monat 11 im Vergleich zu Baseline“. Im Vergleichsarm mit Ranibizumab trat diese Verbesserung bei 51,0 % der Patienten (53 von 104) auf. Im Vergleich zur zVT Ranibizumab zeigte sich für Bevacizumab gamma ein statistisch signifikanter Vorteil (RR [95%-KI]: 1,3445 [1,0408; 1,7312]; $p = 0,0116$).

Verschlechterung um < 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline

93,5 % der Patienten (101 von 108) zeigten unter Bevacizumab gamma-Therapie eine „Verschlechterung um < 15 Buchstaben im BCVA-Score bis Monat 11 im Vergleich zu Baseline“ und blieben damit unterhalb der klinisch relevanten Schwelle. Im Vergleichsarm mit Ranibizumab trat eine Verschlechterung unterhalb der relevanten Schwelle nur bei 82,7 % der Patienten (86 von 104) auf. Im Vergleich zur zVT Ranibizumab zeigte sich für Bevacizumab gamma ein statistisch signifikanter Vorteil (RR [95%-KI]: 1,1309 [1,0220; 1,2739]; $p = 0,0185$).

Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter zu Monat 11

13 % der Patienten (14 von 108) zeigten unter Bevacizumab gamma-Therapie ein „Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“. Im Vergleichsarm mit Ranibizumab betrug dieser Anteil 24 % der Patienten (25 von 104). Im Vergleich zur zVT Ranibizumab zeigte sich für Bevacizumab gamma ein numerischer Vorteil (RR [95%-KI]: 0,5393 [0,2788; 0,9896]; $p = 0,0505$).

Tabelle 4-23: Ergebnisse der kontinuierlichen Analyse zum Endpunkt „Veränderung des BCVA-Scores im Vergleich zu Baseline im Studienverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Variable Zeit- punkt ^a | Bevacizumab gamma (N=113) | | Ranibizumab (N=115) | | Behandlungseffekt | |
|---|------------------------------|------------------------------------|------------------------|----------------------------------|---|-----------------------------|
| | N _{val} | MW (SE) [95%-KI] | N _{val} | MW (SE) [95%-KI] | MWD (SE) [95%-KI] p-Wert | Hedges' g [95%-KI] |
| Veränderung des BCVA-Scores im Vergleich zu Baseline im Studienverlauf | | | | | | |
| Monat 1 | 111 | 6,069 (1,2443) [3,621; 8,518] | 107 | 6,018 (1,2592) [3,540; 8,496] | 0,052 (1,7703) [-3,432; 3,535] 0,9767 | 0,0039 [-0,2616; 0,2695] |
| Monat 2 | 107 | 7,462 (1,1458) [5,207; 9,718] | 105 | 6,919 (1,1566) [4,642; 9,195] | 0,544 (1,6281) [-2,661; 3,748] 0,7387 | 0,0457 [-0,2236; 0,3150] |
| Monat 3 | 107 | 8,926 (1,1229) [6,715; 11,136] | 106 | 7,730 (1,1325) [5,500; 9,959] | 1,196 (1,5948) [-1,944; 4,336] 0,4539 | 0,1024 [-0,1664; 0,3712] |
| Monat 4 | 104 | 8,850 (1,1491) [6,588; 11,122] | 104 | 7,688 (1,1581) [5,388; 9,947] | 1,183 (1, 6315) [-2,029; 4,394] 0,4692 | 0,1001 [-0,1718; 0,3721] |
| Monat 5 | 106 | 9,376 (1,1410) (7,130; 11,622) | 96 | 4,779 (1,1579) [2,500; 7,058] | 4,597 (1,6256) [1,397; 7,797] 0,0050 | 0,3963 [0,1174; 0,6751] |
| Monat 6 | 106 | 9,766 (1,1674) (7,468, 12,063) | 95 | 5,819 (1,1886) [3,480; 8,157] | 3,947 (1,6660) [0,669, 7,225] 0,0185 | 0,3328 [0,0539; 0,6116] |
| Monat 7 | 100 | 9,716 (1,2013) [7,353; 12,080] | 95 | 5,915 (1,2208) [3,513; 8,317] | 3,801 (1,7127) [0,432; 7,171] 0,0272 | 0,3167 [0,0341; 0,5992] |
| Monat 8 | 102 | 9,708 (1,1714) [7,403; 12,013] | 94 | 4,492 (1,1930) [2,144; 6,839] | 5,217 (1,6720) [1,927; 8,506] 0,0020 | 0,4440 [0,1603; 0,7276] |
| Monat 9 | 99 | 10,253 (1,1582) [7,974; 12,532] | 96 | 5,999 (1,1749) [3,687; 8,310] | 4,255 (1,6498) [1,008; 7,501] 0,0104 | 0,3680 [0,0848; 0,6511] |
| Monat 10 | 101 | 10,287 (1,2420) [7,844; 12,730] | 92 | 6,327 (1,2692) [3,831; 8,823] | 3,960 (1,7757) [0,468; 7,453] 0,0264 | 0,3198 [0,0355; 0,6041] |
| Monat 11 | 104 | 11,049 (1,1819) [8,724; 13,375] | 96 | 5,444 (1,2057) [3,072; 7,816] | 5,606 (1,6884) [2,284; 8,927] 0,0010 | 0,4677 [0,1865; 0,7489] |

| Variable Zeit- punkt ^a | Bevacizumab gamma (N=113) | | Ranibizumab (N=115) | | Behandlungseffekt | |
|---|------------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|--------------------------------|-----------------------|
| | N _{val} | MW (SE) [95%-KI] | N _{val} | MW (SE) [95%-KI] | MWD (SE) [95%-KI] p-Wert | Hedges' g [95%-KI] |
| <p>Hinweis: Fehlende BCVA-Werte einzelner Visiten werden nicht imputiert. Der BCVA-Score (Einheit: Buchstaben) wurde unter Verwendung von Behandlung, Visite und einem Interaktionsterm von Behandlung und Visite als feste Effekte modelliert. Die wiederholte Messung wurde verwendet, um eine Korrelationsstruktur mit autoregressiver Heterogenität zu spezifizieren, die auf der Grundlage der Modellierung von mehreren Korrelationsstrukturen und dem Vergleich des AIC bestimmt wurde. Die Korrelationsstruktur, die das niedrigste AIC ergab, wurde verwendet.</p> <p>a: 30 Tage entsprechen einem Monat.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | |

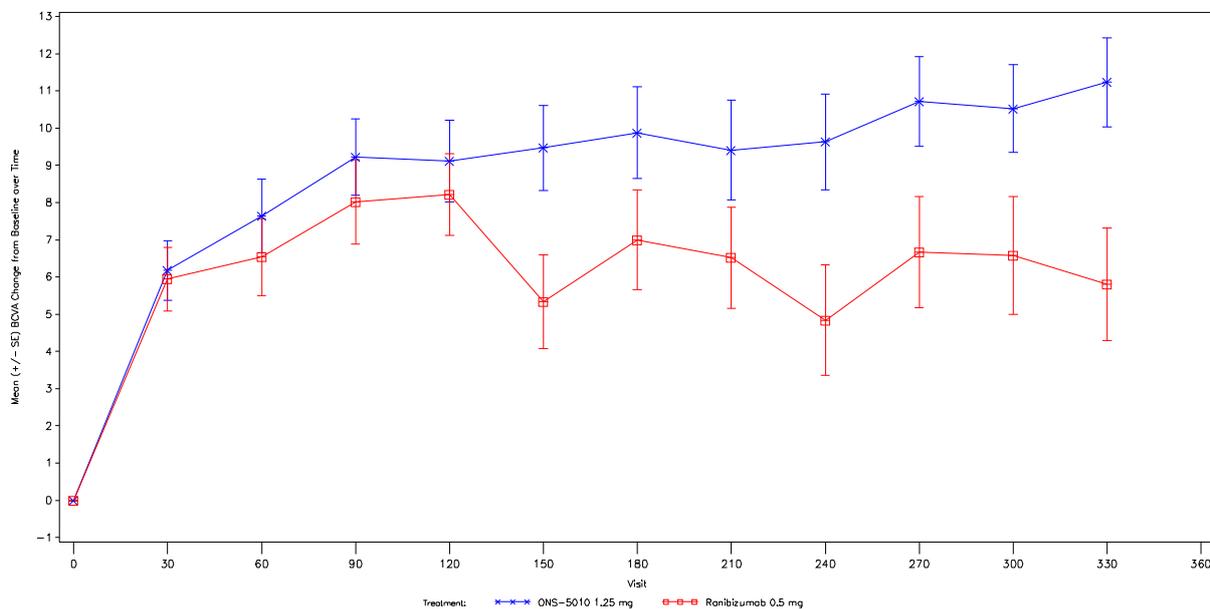


Abbildung 4-3: Verlaufsgraph zu „Veränderung des BCVA-Scores im Vergleich zu Baseline“ (Einheit: Buchstaben) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO

Kontinuierliche Analysen

Veränderung im Vergleich zu Baseline im Studienverlauf

Die Ergebnisse zur kontinuierlichen Analyse „Veränderung des BCVA-Scores im Vergleich zu Baseline“ ergaben, dass im Vergleich von Bevacizumab gamma gegenüber Ranibizumab im zeitlichen Verlauf bereits ab Monat 5 durchgehend bis Monat 11 (Δ MWD \pm SE: $5,606 \pm 1,6884$ Buchstaben; $p = 0,0010$; Hedges' g [95%-KI]: $0,4677 [0,1865; 0,7489]$) statistisch signifikante Effektunterschiede zum Vorteil einer Behandlung mit Bevacizumab gamma vorlagen (Tabelle 4-48). Die klinische Relevanzschwelle von 0,2 wurde im Hedges' g-Schätzer ab Monat 5 bis Monat 11 überschritten, jedoch lag die untere Grenze des entsprechenden Konfidenzintervalls zu keinem Zeitpunkt über dieser Schwelle.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.4 Verträglichkeit – RCT

4.3.1.3.4.1 Auftreten von UE – RCT

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes „Auftreten von UE“

| Studie | Operationalisierung |
|--------------|---|
| NORSE TWO | <p><u>Definition:</u></p> <p>Ein UE bezieht sich auf jegliche medizinische Komplikation, die bei einem Patienten in der klinischen Studie auftrat, nachdem ihnen Bevacizumab gamma, Ranibizumab oder die Scheininjektion verabreicht wurde. Dabei muss diese Komplikation nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dem untersuchten Medikament stehen.</p> <p>Die Sicherheitsanalysen wurden basierend auf der Safety-Population durchgeführt. Die Erfassung aller UE/SUE begann, nachdem der Patient seine Zustimmung zur Teilnahme an der Studie gegeben hatte und wurde bis zum letzten Studienbesuch fortgesetzt. Ereignisse, die ab dem Zeitpunkt der ersten Injektion des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse betrachtet, unabhängig von ihrem mutmaßlichen Zusammenhang mit dem Studienmedikament.</p> <p>Für jedes ophthalmologische Ereignis hielt der Prüfarzt auch fest, ob das Ereignis am Studienauge auftrat. In allen Fällen (okulär und nicht-okulär) wurde die Bewertung der Kausalität mit der Studienmedikation durch den Prüfer als „im Zusammenhang mit der Behandlung“ (zusammenhängend oder möglicher Zusammenhang) oder „kein Zusammenhang mit der Behandlung“ (kein Zusammenhang oder unwahrscheinlicher Zusammenhang) festgehalten. Die Kausalitätsbeurteilung wurde für den Zusammenhang zwischen dem Ereignis und dem Studienmedikament berichtet und von den Prüfarzten nach ihrem klinischen Urteil vorgenommen. Eine Anleitung zur Verwendung dieser Begriffe war im Prüfplan enthalten. UE und SUE im Zusammenhang mit der Behandlung werden nachfolgend als UESI und SUESI dargestellt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Erhebung der Sicherheitsendpunkte fand zu Beginn der Studie (Baseline) und bei jeder Studienvisite statt.</p> <p>Eine Übersicht zu den studienspezifischen, geplanten Studienvisiten, Behandlungen und Erhebungszeitpunkten findet sich in Anhang 4-E.</p> <p><u>Analysen für binäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliches UE ○ Nicht-schweres UE ○ Schweres UE ○ SUE ○ UESI (UE im Zusammenhang mit der Behandlung) ○ UESI (SUE im Zusammenhang mit der Behandlung) ○ UE, das zum Abbruch der Studienteilnahme führte |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • UE nach SOC und PT, wenn <ul style="list-style-type: none"> ○ Inzidenz $\geq 10\%$ in ≥ 1 Studienarm oder Inzidenz $\geq 1\%$ und ≥ 10 Patienten mit UE in ≥ 1 Studienarm • Schweres UE nach SOC und PT, wenn <ul style="list-style-type: none"> ○ Inzidenz $\geq 5\%$ in ≥ 1 Studienarm • SUE nach SOC und PT, wenn <ul style="list-style-type: none"> ○ Inzidenz $\geq 5\%$ in ≥ 1 Studienarm • UESI nach SOC und PT • UE, das zum Abbruch der Studienteilnahme führte nach SOC und PT (deskriptiv) <p><u>Statistische Auswertung:</u> Die Analyse basiert auf der Safety-Population. Weitere Details zu Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Auftreten von UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| NORSE TWO | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NORSE TWO

Der Endpunkt „Auftreten von UE“ wurde mittels internationaler Standards im Rahmen der klinischen Studie erhoben und auf Basis der Safety-Population ausgewertet. Die Patienten und die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Erhebungen des Endpunktes erfolgte von geschultem und zertifiziertem Studienpersonal. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte bzgl. dieses Endpunktes identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.4.1.1 Gesamtraten – RCT

Tabelle 4-26: Ergebnisse zum binären Endpunkt „Aufreten von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| UE Studie | Bevacizumab gamma (N=113) | Ranibizumab (N=115) | Behandlungseffekt | | | | |
|--|---------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | OR ^a [95%-KI] | RR ^a [95%-KI] | ARD ^a [95%-KI] |
| | | | p-Wert ^b | | | | |
| UE | | | | | | | |
| NORSE TWO | 82/113 (72,6) | 85/115 (73,9) | 0,9336 [0,5193; 1,6783] | 0,9818 [0,8392; 1,1487] | -0,0135 [-0,1284; 0,1015] | 0,8187 | |
| Nicht-schweres UE | | | | | | | |
| NORSE TWO | 68/113 (60,2) | 72/115 (62,6) | 0,9025 [0,5294; 1,5385] | 0,9612 [0,7822; 1,1811] | -0,0243 [-0,1507; 0,1020] | 0,7067 | |
| Schweres UE | | | | | | | |
| NORSE TWO | 14/113 (12,4) | 13/115 (11,3) | 1,1096 [0,4966; 2,4792] | 1,0960 [0,5394; 2,2267] | 0,0109 [-0,0730; 0,0948] | 0,8003 | |
| SUE | | | | | | | |
| NORSE TWO | 14/113 (12,4) | 16/115 (13,9) | 0,8750 [0,4054; 1,8888] | 0,8905 [0,4563; 1,7379] | -0,0152 [-0,1029; 0,0725] | 0,3742 | |
| UESI (UE im Zusammenhang mit der Behandlung) | | | | | | | |
| NORSE TWO | 20/113 (17,7) | 9/115 (7,8) | 2,5329 [1,0995; 5,8350] | 2,2616 [1,0762; 4,7526] | 0,0987 [0,0129; 0,1845] | 0,0256 | |
| SUESI (SUE im Zusammenhang mit der Behandlung) | | | | | | | |
| NORSE TWO | 2/113 (1,8) | 1/115 (0,9) | 2,0541 [0,1836; 22,9762] | 2,0354 [0,1872; 22,1329] | 0,0090 [-0,0206; 0,0387] | 0,5517 | |
| UE, das zum Abbruch der Studienteilnahme führte | | | | | | | |
| NORSE TWO | 2/113 (1,8) | 5/115 (4,3) | 0,3964 [0,0753; 2,0866] | 0,4071 [0,0806; 2,0552] | -0,0258 [-0,0703; 0,0187] | 0,2603 | |

| UE Studie | Bevacizumab gamma (N=113) | Ranibizumab (N=115) | Behandlungseffekt | | |
|---|------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | OR ^a [95%-KI] | RR ^a [95%-KI] | ARD ^a [95%-KI] |
| | | | p-Wert ^b | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Hinweis: UE wurden unter Verwendung der MedDRA-Version 23.0 kodiert. Die Toxizität wird anhand der NCI CTCAE Version 4.03 bewertet. Für die maximale Schweregradbewertung werden die Inzidenzraten der Patienten berichtet; daher trägt ein Patient nur einmal zu jeder Zusammenfassung mit seinem schwierigsten Grad bei. Daten wurden erhoben, während die Gruppenzuweisung der Patienten für den auswertenden Arzt in den ersten 11 Monaten der Sicherheitsnachbeobachtung verblindet war. Das OR, das RR und die ARD wurden zusammen mit den entsprechenden asymptotischen 95%-KI unter Verwendung von PROC FREQ berechnet. Der p-Wert wurde unter Verwendung von PROC FREQ mit der Cochran-Mantel-Hänszel-Methode berechnet. | | | | | |

Die Mehrheit der Analysen zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von UE gemessen an den Gesamtraten. Daher werden im Folgenden nur signifikante Unterschiede in der Behandlung aufgeführt.

Lediglich der Endpunkt „UE im Zusammenhang mit der Behandlung“ weist einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen auf. Im Studienverlauf traten bei 17,7 % (20 von 113) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und bei 7,8 % (9 von 115) der Patienten im Ranibizumab-Arm ein „UESI (UE im Zusammenhang mit der Behandlung)“ auf. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Bevacizumab gamma (RR [95%-KI]: 2,2616 [1,0762; 4,7526], p = 0,0256).

4.3.1.3.4.1.2 Darstellung nach SOC und PT – RCT

Eine Darstellung nach SOC und PT erfolgt nur, wenn jeweils die folgenden Kriterien erfüllt werden:

- UE gemäß SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm oder einer Inzidenz von ≥ 1 % und mindestens zehn Patienten in mindestens einem Studienarm
- Schweres UE gemäß SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm
- SUE gemäß SOC und PT mit einer Inzidenz von ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm Wenn diese Bedingungen nicht erfüllt sind, werden die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT nicht dargestellt.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse zum binären Endpunkt „UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO

| SOC PT | Bevacizumab gamma (N=113) | Ranibizumab (N=115) | Behandlungseffekt | | | |
|--|---------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | OR ^a [95%-KI] | RR ^a [95%-KI] | ARD ^a [95%-KI] | p-Wert |
| Augenerkrankungen – Jegliches PT | 50/113 (44,2) | 60/115 (52,2) | 0,7275 [0,4320; 1,2252] | 0,8481 [0,6467; 1,1121] | -0,0793 [-0,2086; 0,0501] | 0,2321 |
| Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration | 9/113 (8,0) | 12/115 (10,4) | 0,7428 [0,3001; 1,8383] | 0,7633 [0,3347; 1,7406] | -0,0247 [-0,0996; 0,0502] | 0,5199 |
| Sehschärfe vermindert | 3/113 (2,7) | 17/115 (14,8) | 0,1572 [0,0447; 0,5527] | 0,1796 [0,0541; 0,5960] | -0,1213 [-0,1926; -0,0500] | 0,0012 |
| Bindehautblutung | 10/113 (8,8) | 3/115 (2,6) | 3,6246 [0,9705; 13,5367] | 3,3923 [0,9586; 12,0051] | 0,0624 [0,0025; 0,1223] | 0,0426 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliches PT | 18/113 (15,9) | 14/115 (12,2) | 1,3669 [0,6441; 2,9010] | 1,3085 [0,6842; 2,5024] | 0,0376 [-0,0526; 0,1277] | 0,4154 |
| Untersuchungen – Jegliches PT | 18/113 (15,9) | 13/115 (11,3) | 1,4866 [0,6910; 3,1985] | 1,4091 [0,7251; 2,7386] | 0,0462 [-0,0426; 0,1351] | 0,3094 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Jegliches PT | 11/113 (9,7) | 9/115 (7,8) | 1,2702 [0,5052; 3,1933] | 1,2439 [0,5360; 2,8865] | 0,0191 [-0,0544; 0,0925] | 0,6113 |
| Gefäßerkrankungen – Jegliches PT | 6/113 (5,3) | 11/115 (9,6) | 0,5302 [0,1891; 1,4860] | 0,5551 [0,2125; 1,4501] | -0,0426 [-0,1104; 0,0253] | 0,2223 |
| Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches PT | 4/113 (3,5) | 10/115 (8,7) | 0,3853 [0,1172; 1,2667] | 0,4071 [0,1315; 1,2603] | -0,0516 [-0,1133; 0,0102] | 0,1057 |
| Hinweis: UE werden unter Verwendung der MedDRA-Version 23.0 kodiert. Daten wurden erhoben, während die Gruppenzuweisung der Patienten für den auswertenden Arzt in den ersten 11 Monate der Sicherheitsnachbeobachtung verblindet war. Das OR, das RR und die ARD wurden zusammen mit den entsprechenden asymptotischen 95%-KI unter Verwendung von PROC FREQ berechnet. Der p-Wert wurde unter Verwendung von PROC FREQ mit der Cochran-Mantel-Hänszel-Methode berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse zum binären Endpunkt „Schwere UE nach SOC und PT“ (mind. 5 % der Patienten in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO

| SOC PT | Bevacizumab gamma (N=113) | Ranibizumab (N=115) | Behandlungseffekt | | | |
|---|---------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------|
| | n/N (%) | n/N (%) | OR ^a [95%-KI] | RR ^a [95%-KI] | ARD ^a [95%-KI] | p-Wert |
| Auf Ebene von SOC und PT wurden die Kriterien zur Darstellung in keinem Fall erfüllt. | | | | | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Tabelle 4-29: Ergebnisse zum binären Endpunkt „SUE nach SOC und PT“ (mind. 5 % der Patienten in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO

| SOC PT | Bevacizumab gamma (N=113) | Ranibizumab (N=115) | Behandlungseffekt | | | |
|---|---------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------|
| | n/N (%) | n/N (%) | OR ^a [95%-KI] | RR ^a [95%-KI] | ARD ^a [95%-KI] | p-Wert |
| Auf Ebene von SOC und PT wurden die Kriterien zur Darstellung in keinem Fall erfüllt. | | | | | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse zum binären Endpunkt „UESI nach SOC und PT“ (mind. 10 % der Patienten in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO

| SOC PT | Bevacizumab gamma (N=113) | Ranibizumab (N=115) | Behandlungseffekt | | | |
|--|---------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | OR ^a [95%-KI] | RR ^a [95%-KI] | ARD ^a [95%-KI] | p-Wert |
| Augenerkrankung – Jegliches PT | 18/113 (15,9) | 6/115 (5,2) | 3,4421 [1,3127; 9,0260] | 3,0531 [1,2579; 7,4103] | 0,1071 [0,0283; 0,1859] | 0,0086 |
| Hinweis: UE werden unter Verwendung der MedDRA-Version 23.0 kodiert. Daten wurden erhoben, während die Gruppenzuweisung der Patienten für den auswertenden Arzt in den ersten 11 Monate der Sicherheitsnachbeobachtung verblindet war. Das OR, das RR und die ARD wurden zusammen mit den entsprechenden asymptotischen 95%-KI unter Verwendung von PROC FREQ berechnet. Der p-Wert wurde unter Verwendung von PROC FREQ mit der Cochran-Mantel-Hänszel-Methode berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

Tabelle 4-31: Ergebnisse zum binären Endpunkt „SUESI nach SOC und PT“ (mind. 5 % der Patienten in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO

| SOC PT | Bevacizumab gamma (N=113) | Ranibizumab (N=115) | Behandlungseffekt | | | |
|---|---------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------|
| | n/N (%) | n/N (%) | OR ^a [95%-KI] | RR ^a [95%-KI] | ARD ^a [95%-KI] | p-Wert |
| Auf Ebene von SOC und PT wurden die Kriterien zur Darstellung in keinem Fall erfüllt. | | | | | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | |

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

Tabelle 4-32: Deskriptive Darstellung für „UE, das zum Abbruch der Studienteilnahme führte nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO

| SOC PT | Bevacizumab gamma (N=113) | Ranibizumab (N=115) |
|---|---------------------------------|------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliches PT | 2/113 (1,8) | 0 |
| Asthenie | 1/113 (0,9) | 0 |
| Tod | 1/113 (0,9) | 0 |
| Augenerkrankungen – Jegliches PT | 0 | 2/115 (1,7) |
| Ödeme der Retina | 1/113 (0,9) | 0 |
| Subretinale Flüssigkeit | 1/113 (0,9) | 0 |
| Sehschärfe vermindert | 1/113 (0,8) | 0 |
| Herzerkrankungen – Jegliches PT | 1/113 (0,9) | 0 |
| Herzstillstand | 1/113 (0,9) | 0 |
| Erkrankungen des Nervensystems – Jegliches PT | 1/113 (0,9) | 0 |
| Hirnfarkt | 1/113 (0,9) | 0 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums, und Mediastinums – Jegliches PT | 1/113 (0,9) | 0 |
| Lungenfibrose | 1/113 (0,9) | 0 |
| Hinweis: UE wurden unter Verwendung der MedDRA-Version 23,0 kodiert. Verwandte Ereignisse sind diejenigen, die gemäß der Untersuchung als definitiv, wahrscheinlich oder möglicherweise verbunden identifiziert wurden. Daten wurden erhoben, während die Gruppenzuweisung der Patienten für den auswertenden Arzt in den ersten 11 Monate der Sicherheitsnachbeobachtung verblindet war. OR, RR und ARD wurden zusammen mit den entsprechenden asymptotischen 95%-KI unter Verwendung von PROC FREQ berechnet. Der p-Wert wurde unter Verwendung von PROC FREQ mit der Cochran-Mantel-Hänszel-Methode berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

UE nach SOC und PT

Die Mehrheit der Analysen zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von UE gemäß SOC und PT zwischen den Behandlungsgruppen. Daher werden im Folgenden nur signifikante Unterschiede in der Behandlung aufgeführt.

SOC: Augenerkrankungen – PT: Bindehautblutung

Im Studienverlauf traten bei 8,8% (10 von 113) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und bei 2,6 % (3 von 115) der Patienten im Ranibizumab-Arm ein „UE im Zusammenhang mit der Behandlung“ im PT „Bindehautblutung“ auf. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Bevacizumab gamma (RR [95% KI]: 3,3923 [0,9586; 12,0051], p = 0,0426).

Schwere UE nach SOC und PT

Für schwere UE wurden auf Ebene von SOC und PT die Kriterien zur Darstellung in keinem Fall erfüllt.

SUE nach SOC und PT

Für SUE wurden auf Ebene von SOC und PT die Kriterien zur Darstellung in keinem Fall erfüllt.

UESI nach SOC und PT

Nur in einer SOC wurden die Kriterien zur Darstellung erfüllt:

SOC: Augenerkrankungen – PT: Jegliche

Im Studienverlauf traten bei 15,9 % (18 von 113) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und bei 5,2 % (6 von 115) der Patienten im Ranibizumab-Arm ein „UESI im Zusammenhang mit der Behandlung“ im PT „Jegliche“ auf. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Bevacizumab gamma (RR [95% KI]: 3,0531 [1,2579; 7,4103], p = 0,0086).

SUESI nach SOC und PT

Für SUESI wurden auf Ebene von SOC und PT die Kriterien zur Darstellung in keinem Fall erfüllt.

UE, das zum Abbruch der Studienteilnahme führte nach SOC und PT

Studienabbrüche aufgrund von UE traten in der Gesamtschau eher selten auf. Studienabbrüche in der Kategorie „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Bevacizumab gamma: 2/113 (1,8 %); Ranibizumab: 0/115 (0 %)) und „Augenerkrankungen“ (Bevacizumab gamma: 0/113 (0 %); Ranibizumab: 2/115 (1,7 %)) wurden am häufigsten dokumentiert. Weiterhin wurden Studienabbrüche in den Kategorien „Herzerkrankungen“ (Bevacizumab gamma: 1/113 (0,9 %); Ranibizumab: 0/115 (0 %)), „Erkrankungen des Nervensystems“ (Bevacizumab gamma: 1/113 (0,9 %); Ranibizumab: 0/115 (0 %)), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums, und Mediastinums“ (Bevacizumab gamma: 1/113 (0,9 %); Ranibizumab: 0/115 (0 %)) verzeichnet.

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-33: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – NORSE TWO

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Vorherige Anti-VEGF-Therapie |
|--|-------|------------|------------------------------|
| Mortalität | | | |
| Gesamtüberleben | n. d. | n. d. | n. d. |
| Morbidität | | | |
| Sehschärfe | ○ | ● | ● |
| Verträglichkeit | | | |
| Auftreten von UE | ○ | ○ | ○ |
| <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. Gesamtüberleben anhand von UE, die zum Tod führten. Es traten in beiden Studienarmen zusammengenommen nur 5 Ereignisse auf. Für binäre Endpunkte und Ereigniszeitanalysen wird eine Subgruppenanalyse nur dann durchgeführt, wenn in mindestens einer Subgruppe ≥ 10 Patienten mit dem interessierenden Ereignis vorhanden sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | |

Die Subgruppenanalysen der Studie NORSE TWO umfassten die Merkmale

- Alter
- Geschlecht
- Vorherige Anti-VEGF-Therapie

Aufgrund der niedrigen Rate an UE, die zum Tod führten – in beiden Studienarmen zusammengenommen nur 5 Ereignisse –, wurden für Mortalität keine Subgruppenanalysen durchgeführt. A priori waren Subgruppenanalysen zu „Vorherige Anti-VEGF-Therapie“ ausschließlich für den primären Endpunkt der Studie („Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“) geplant. Es wurde keine Subgruppenanalyse unter regionalen / länderspezifischen Gesichtspunkten durchgeführt, da beide Studien auf ein Land beschränkt waren. NORSE TWO wurde nur in den USA, NORSE ONE nur in Australien durchgeführt. Die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte werden im folgenden Abschnitt in Tabelle 4-34 dargestellt. Sofern der p-Wert eines Ergebnisses das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ unterschreitet, wird die entsprechende Subgruppe in einer Detaildarstellung in den nachfolgenden Abschnitten berichtet.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-34 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Subgruppen-Interaktionsterme

Tabelle 4-34: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt Studie | Alter | Geschlecht | Vorherige Anti-VEGF-Therapie |
|---|--------------|-------------------|-------------------------------------|
| Mortalität | | | |
| Gesamtüberleben anhand von UE, die zum Tod führten | | | |
| NORSE TWO | n. d. | n. d. | n. d. |
| Morbidität | | | |
| Sehschärfe | | | |
| Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline | | | |
| NORSE TWO | 0,6742 | 0,0365 | 0,0057 |
| Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline | | | |
| NORSE TWO | 0,8642 | 0,0272 | 0,0123 |
| Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline | | | |
| NORSE TWO | 0,5532 | 0,0990 | 0,0315 |
| Verschlechterung um < 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline | | | |
| NORSE TWO | 0,0561 | 0,2680 | 0,0436 |
| Snellen Äquivalent von 20/200 oder schlechter | | | |
| NORSE TWO | 0,1417 | 0,8084 | 0,0760 |
| Verschlechterung um < 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline | | | |
| NORSE TWO | 0,1400 | 0,8017 | 0,0586 |
| Verträglichkeit | | | |
| Gesamtraten UE | | | |
| UE | | | |
| NORSE TWO | 0,2205 | 0,5044 | 0,8811 |
| Nicht schweres UE | | | |
| NORSE TWO | 0,2755 | 0,7300 | 0,4713 |
| Schweres UE | | | |
| NORSE TWO | 0,5560 | 0,3312 | 0,5394 |
| SUE | | | |
| NORSE TWO | 0,7486 | 0,4651 | >0,9999 |
| UESI | | | |
| NORSE TWO | 0,2939 | 0,5857 | 0,1679 |
| SUESI | | | |
| NORSE TWO | 0,2939 | 0,5857 | 0,1679 |

| Endpunkt Studie | Alter | Geschlecht | Vorherige Anti-VEGF-Therapie |
|---|--------|------------|------------------------------|
| UE, das zum Abbruch der Studienteilnahme führte | | | |
| NORSE TWO | n. d. | n. d. | n. d. |
| UE nach SOC und PT | | | |
| UE | | | |
| Augenerkrankungen – Jegliches PT | 0,5337 | 0,2316 | 0,4267 |
| Reduzierte Sehschärfe | 0,5706 | 0,1787 | 0,0036 |
| UESI – SOC: | | | |
| Augenerkrankungen – Jegliches PT | 0,4010 | 0,4153 | 0,0362 |
| Bindehautblutung | n. d. | n. d. | 0,0480 |
| Hinweis: Diejenigen Patienten, die eine Rescue-/verbotene Therapie erhielten oder die Behandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit abbrachen, werden als Non-Responder behandelt. Die Patienten, bei denen die 11-Monats-Werte fehlen und die keine Rescue-/verbotene Therapie erhalten haben oder die Behandlung aufgrund eines UE oder mangelnder Wirksamkeit abbrachen, werden als „fehlend“ bezeichnet. Für binäre Endpunkte wird eine Subgruppenanalyse nur durchgeführt, wenn in mindestens einer Subgruppe ≥ 10 Patienten von dem Ereignis betroffen sind. Ein Snellen-Äquivalent von 20/200 entspricht 35 Einheiten auf der Snellen-Tafel. Interaktions-p-Wert anhand einer logistischen Regression basierend auf dem Interaktionsterm Subgruppe \times Behandlung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | |

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.5.1 Morbidität – Detaildarstellung von Subgruppenergebnissen bei statistisch signifikanter Interaktion

4.3.1.3.5.1.1 Sehschärfe

4.3.1.3.5.1.1.1 Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu „Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“ bei statistisch signifikanter Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO

| Analyse Kategorie | Bevacizumab gamma (N=113) n/N _{val} (%) | Ranibizumab (N=115) n/N _{val} (%) | Behandlungseffekt | | |
|---|--|---|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| | | | OR ^a [95%-KI] | RR ^a [95%-KI] | ARD ^a [95%-KI] |
| | | | p-Wert ^b | | |
| Geschlecht – Interaktions-p-Wert = 0, 0365 | | | | | |
| Männlich | 13/43 (30,2) | 10/42 (23,8) | 1,3867 [0,4768; 4,1043] | 1,2698 [0,6137; 3,0025] | 0,0642 [-0,1301; 0,2563] |
| | | | 0,6267 | | |
| Weiblich | 32/65 (49,2) | 14/62 (22,6) | 3,3247 [1,4494; 7,7817] | 2,1802 [1,2649; 4,0962] | 0,2665 [0,0788; 0,4241] |
| | | | 0,0029 | | |
| Vorherige Anti-VEGF-Therapie – Interaktions-p-Wert = 0, 0057 | | | | | |
| Ja | 1/4 (25,0) | 1/5 (20,0) | 1,3333 [0,0571; 31,121] | 1,2500 [0,1089; 14,3432] | 0,0500 [-0,5831, 0,6545] |
| | | | 1,0000 | | |
| Nein | 44/104 (42,3) | 23/99 (23,2) | 2,4232 [1,3201; 4,4480] | 1,8211 [1,1934; 2,7788] | 1,1908 [0,0458; 0,3169] |
| | | | 0,0046 | | |
| <p>Hinweis: Diejenigen Patienten, die eine Rescue-/verbotene Therapie erhielten oder die Behandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit abbrachen, werden als Non-Responder behandelt. Die Patienten, bei denen die 11-Monats-Werte fehlen und die keine Rescue-/verbotene Therapie erhalten haben oder die Behandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit abbrachen, werden als „fehlend“ bezeichnet. p-Wert gemäß exaktem Test nach Fischer. Interaktions-p-Wert anhand einer logistischen Regression basierend auf dem Interaktionsterm Subgruppe \times Behandlung.</p> <p>N_{val} = Anzahl der Patienten mit erfüllten Kriterien zu Monat 11 in der Subgruppe. Die prozentuelle Angabe bezieht sich auf N_{val}.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | |

Geschlecht

Für den Endpunkt Sehschärfe zeigt sich, gemessen anhand der „Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“ eine statistisch signifikante Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) durch das Merkmal „Geschlecht“. Die Effektrichtung ist über alle Subgruppen hinweg gleichgerichtet.

Bei den männlichen Patienten bestand bei 30,2 % (13 von 43) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und 23,8 % (10 von 42) der Patienten im Ranibizumab-Arm eine „Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,2698 [0,6137; 3,0025]; $p = 0,6267$).

Bei den weiblichen Patienten bestand bei 49,2 % (32 von 65) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und 22,6 % (14 von 62) der Patienten im Ranibizumab-Arm eine „Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Bevacizumab gamma (RR [95%-KI]: 2,1802 [1,2649; 4,0962]; $p = 0,0029$).

Vorherige Anti-VEGF-Therapie

Für den Endpunkt Sehschärfe zeigt sich, gemessen anhand der „Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“ eine statistisch signifikante Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) durch das Merkmal „Vorherige Anti-VEGF-Therapie“. Die Effektrichtung ist über alle Subgruppen hinweg gleichgerichtet.

Bei Patienten mit vorheriger Anti-VEGF-Therapie bestand bei 25 % (1 von 4) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und 20 % (1 von 5) der Patienten im Ranibizumab-Arm eine „Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,2500 [0,1089; 14,3432]; $p = 1,0000$).

Bei Patienten ohne vorherige Anti-VEGF-Therapie bestand bei 42,3 % (44 von 104) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und 23,2 % (23 von 99) der Patienten im Ranibizumab-Arm eine „Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Bevacizumab gamma (RR [95%-KI]: 1,8211 [1,1934; 2,7788]; $p = 0,0046$).

4.3.1.3.5.1.1.2 Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu „Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“ bei statistisch signifikanter Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO

| Analyse Kategorie | Bevacizumab gamma (N=113) | Ranibizumab (N=115) | Behandlungseffekt | | | | |
|---|---------------------------------|------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | | | n/N _{val} (%) | n/N _{val} (%) | OR ^a [95%-KI] | RR ^a [95%-KI] | ARD ^a [95%-KI] |
| | | | p-Wert ^b | | | | |
| Geschlecht – Interaktions-p-Wert = 0,0272 M | | | | | | | |
| Männlich | 20/43 (46,5) | 16/42 (38,1) | 1,4130 [0,5465; 3,6700] | 1,2209 [0,7223; 2,1180] | 0,0842 [-0,1296; 0,2942] | | |
| | | | 0,5123 | | | | |
| Weiblich | 41/65 (63,1) | 20/62 (32,3) | 3,5875 [1,6228; 7,9852] | 1,9554 [1,2875; 3,1198] | 0,3082 [0,1166; 0,4701] | | |
| | | | 0,0007 | | | | |
| Vorherige Anti-VEGF-Therapie – Interaktions-p-Wert = 0,0123 | | | | | | | |
| Ja | 3/4 (75,0) | 1/5 (20,0) | 12,0000 [0,5141; 280,0892] | 3,7500 [0,5943; 23,6614] | 0,5500 [-0,2086; 0,9371] | | |
| | | | 0,2063 | | | | |
| Nein | 58/104 (55,8) | 35/99 (35,4) | 2,3056 [1,3101; 4,0576] | 1,5775 [1,1494; 2,1651] | 0,2042 [0,0486; 0,3372] | | |
| | | | 0,0047 | | | | |
| Hinweis: Diejenigen Patienten, die eine Rescue-/verbotene Therapie erhielten oder die Behandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit abbrachen, werden als Non-Responder behandelt. Die Patienten, bei denen die 11-Monats-Werte fehlen und die keine Rescue-/verbotene Therapie erhalten haben oder die Behandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit abbrachen, werden als „fehlend“ bezeichnet. p-Wert gemäß exaktem Test nach Fischer. Interaktions-p-Wert anhand einer logistischen Regression basierend auf dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung. | | | | | | | |
| N _{val} = Anzahl der Patienten mit erfüllten Kriterien zu Monat 11 in der Subgruppe. Die prozentuelle Angabe bezieht sich auf N _{val} . | | | | | | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Geschlecht

Für den Endpunkt Sehschärfe zeigt sich, gemessen anhand der „Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“ eine statistisch signifikante Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) durch das Merkmal „Geschlecht“. Die Effektrichtung ist über alle Subgruppen hinweg gleichgerichtet.

Bei den männlichen Patienten bestand bei 46,5 % (20 von 43) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und 38,1 % (16 von 42) der Patienten im Ranibizumab-Arm eine „Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,2209 [0,7223; 2,1180]; $p = 0,5123$).

Bei den weiblichen Patienten bestand bei 63,1 % (41 von 65) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und 32,3 % (20 von 62) der Patienten im Ranibizumab-Arm eine „Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Bevacizumab gamma (RR [95%-KI]: 1,2209 [1,2875; 3,1198]; $p = 0,0007$).

Vorherige Anti-VEGF-Therapie

Für den Endpunkt Sehschärfe zeigt sich, gemessen anhand der „Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“ eine statistisch signifikante Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) durch das Merkmal „Vorherige Anti-VEGF-Therapie“. Die Effektrichtung ist über alle Subgruppen hinweg gleichgerichtet.

Bei Patienten mit vorheriger Anti-VEGF-Therapie bestand bei 75 % (3 von 4) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und 20 % (1 von 5) der Patienten im Ranibizumab-Arm eine „Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 3,7500 [0,5943; 23,6614]; $p = 0,2063$).

Bei Patienten ohne vorherige Anti-VEGF-Therapie bestand bei 55,8 % (58 von 104) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und 35,4 % der Patienten im Ranibizumab-Arm eine „Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Bevacizumab gamma (RR [95%-KI]: 1,5775 [1,1494; 2,1651]); $p = 0,0047$).

4.3.1.3.5.1.1.3 Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu „Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“ bei statistisch signifikanter Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO

| Analyse Kategorie | Bevacizumab gamma (N=113) | Ranibizumab (N=115) | Behandlungseffekt | | |
|--|---------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | n/N _{val} (%) | n/N _{val} (%) | OR ^a [95%-KI] | RR ^a [95%-KI] | ARD ^a [95%-KI] |
| | | | p-Wert ^b | | |
| Vorherige Anti-VEGF-Therapie – Interaktions-p-Wert = 0,0315 | | | | | |
| Ja | 3/4 (75,0) | 2/5 (40,0) | 4,5000 [0,2513; 80,5652] | 1,8750 [0,5572; 6,3098] | 0,3500 [-0,3596; 0,8439] |
| | | | 0,5238 | | |
| Nein | 71/104 (68,3) | 51/99 (51,5) | 2,0250 [1,1442; 3,5837] | 1,3252 [1,0511; 1,6708] | 0,1675 [0,0255; 0,3020] |
| | | | 0,0215 | | |
| Hinweis: Diejenigen Patienten, die eine Rescue-/verbotene Therapie erhielten oder die Behandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit abbrachen, werden als Non-Responder behandelt. Die Patienten, bei denen die 11-Monats-Werte fehlen und die keine Rescue-/verbotene Therapie erhalten haben oder die Behandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit abbrachen, werden als „fehlend“ bezeichnet. p-Wert gemäß exaktem Test nach Fischer. Interaktions-p-Wert anhand einer logistischen Regression basierend auf dem Interaktionsterm Subgruppe \times Behandlung. | | | | | |
| N _{val} = Anzahl der Patienten mit erfüllten Kriterien zu Monat 11 in der Subgruppe. Die prozentuelle Angabe bezieht sich auf N _{val} . | | | | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

Vorherige Anti-VEGF-Therapie

Für den Endpunkt Sehschärfe zeigt sich, gemessen anhand der „Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“ eine statistisch signifikante Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) durch das Merkmal „Vorherige Anti-VEGF-Therapie“. Die Effektrichtung ist über alle Subgruppen hinweg gleichgerichtet.

Bei Patienten mit vorheriger Anti-VEGF-Therapie bestand bei 75 % (3 von 4) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und 40 % (2 von 5) der Patienten im Ranibizumab-Arm eine „Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,8750 [0,5572; 6,3098]; p = 0,5238).

Bei Patienten ohne vorherige Anti-VEGF-Therapie bestand bei 68,3 % (71 von 104) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und 51,5 % (51 von 99) der Patienten im Ranibizumab-Arm eine „Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Bevacizumab gamma (RR [95%-KI]: 1,3252 [1,0511; 1,6708]; $p = 0,0215$).

4.3.1.3.5.1.1.4 Verschlechterung um < 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu „Verschlechterung um < 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“ bei statistisch signifikanter Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO

| Analyse Kategorie | Bevacizumab gamma (N=113) | Ranibizumab (N=115) | Behandlungseffekt | | | | |
|---|---------------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | | | n/N _{val} (%) | n/N _{val} (%) | OR ^a [95%-KI] | RR ^a [95%-KI] | ARD ^a [95%-KI] |
| | | | p-Wert ^b | | | | |
| Vorherige Anti-VEGF-Therapie – Interaktions-p-Wert = 0,0436 | | | | | | | |
| Ja | 4/4 (100,0) | 4/5 (80,0) | NE [NE; NE] | 1,2500 [0,8064; 1,9375] | 0,2000 [-0,4185; 0,7164] | | |
| | | | 1,0000 | | | | |
| Nein | 97/104 (93,3) | 82/99 (82,8) | 2,8728 [1,1357; 7,266] | 1,2161 [1,0153; 1,2488] | 0,1044 [0,0144; 0,200] | | |
| | | | 0,0287 | | | | |
| Hinweis: Diejenigen Patienten, die eine Rescue-/verbotene Therapie erhielten oder die Behandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit abbrachen, werden als Non-Responder behandelt. Die Patienten, bei denen die 11-Monats-Werte fehlen und die keine Rescue-/verbotene Therapie erhalten haben oder die Behandlung aufgrund von UE oder mangelnder Wirksamkeit abbrachen, werden als „fehlend“ bezeichnet. p-Wert gemäß exaktem Test nach Fischer. Interaktions-p-Wert anhand einer logistischen Regression basierend auf dem Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung. | | | | | | | |
| N _{val} = Anzahl der Patienten mit erfüllten Kriterien zu Monat 11 in der Subgruppe. Die prozentuelle Angabe bezieht sich auf N _{val} . | | | | | | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Vorherige Anti-VEGF-Therapie

Für den Endpunkt Sehschärfe zeigt sich, gemessen anhand der „Verschlechterung um < 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“ eine statistisch signifikante Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) durch das Merkmal „Vorherige Anti-VEGF-Therapie“. Die Effektrichtung ist über alle Subgruppen hinweg gleichgerichtet.

Bei Patienten mit vorheriger Anti-VEGF-Therapie bestand bei 100 % (4 von 4) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und 80 % (4 von 5) der Patienten im Ranibizumab-Arm eine „Verschlechterung um < 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,2500 [0,8064; 1,9375]; p = 1,0000).

Bei Patienten ohne vorherige Anti-VEGF-Therapie bestand bei 93,3 % (97 von 104) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und 82,8 % (82 von 99) der Patienten im Ranibizumab-Arm eine „Verschlechterung um < 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline“. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Bevacizumab gamma (RR [95%-KI]: 1,2161 [1,0153; 1,2488]; p = 0,0287).

4.3.1.3.5.2 Verträglichkeit – Detaildarstellung von Subgruppenergebnissen bei statistisch signifikanter Interaktion

4.3.1.3.5.2.1 UE nach SOC und PT

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu dem Endpunkt „UE nach SOC und PT“ bei statistisch signifikanter Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO

| SOC – PT Analyse Kategorie | Bevacizumab gamma (N=113) | Ranibizumab (N=115) | Behandlungseffekt | | | | |
|---|---------------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | | | n/N _a (%) | n/N _a (%) | OR ^a [95%-KI] | RR ^a [95%-KI] | ARD ^a [95%-KI] |
| | | | p-Wert ^b | | | | |
| SOC: Augenerkrankungen, PT: Reduzierte Sehschärfe | | | | | | | |
| Vorherige Anti-VEGF-Therapie – Interaktions-p-Wert = 0,0036 | | | | | | | |
| Ja | 0/4 (0) | 0/5 (0) | NE [NE; NE] | NE [NE; NE] | NE [NE; NE] | | |
| Nein | 3/109 (2,8) | 17/110 (15,5) | 0,1548 [0,0440; 0,5451] | 0,1781 [0,0537; 0,5904] | -0,1270 [-0,2012; -0,0528] | | |
| | | | 0,0011 | | | | |
| p-Wert gemäß exaktem Test nach Fischer. Interaktions-p-Wert anhand einer logistischen Regression basierend auf Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung. | | | | | | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | |

Vorherige Anti-VEGF-Therapie

Für den Endpunkt Verträglichkeit zeigt sich, gemessen anhand dem „Auftreten von UE nach SOC und PT mit dem Kriterium SOC: Augenerkrankungen, PT: Reduzierte Sehschärfe statistisch signifikante Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) durch das Merkmal „Vorherige Anti-VEGF-Therapie“. Es treten nur in einer der Subgruppen UE der PT auf.

In beiden Studienarmen traten bei Patienten mit vorheriger Anti-VEGF-Therapie keine UE mit dem Kriterium SOC: Augenerkrankungen, PT: Reduzierte Sehschärfe auf.

Bei Patienten ohne vorherige Anti-VEGF-Therapie traten bei 2,8 % (3 von 109) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und bei 15,5 % (17 von 110) der Patienten im Ranibizumab-Arm ein UE mit dem Kriterium SOC: Augenerkrankungen, PT: Reduzierte Sehschärfe ein. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Bevacizumab gamma (RR [95%-KI]: 0,1781 [0,0537; 0,5904]; p = 0,0011).

4.3.1.3.5.2 UESI nach SOC und PT

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu dem Endpunkt „UESI nach SOC und PT“ bei statistisch signifikanter Interaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO

| SOC – PT Analyse Kategorie | Bevacizumab gamma (N=113) | Ranibizumab (N=115) | Behandlungseffekt | | |
|---|---------------------------------|------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| | | | OR ^a [95%-KI] | RR ^a [95%-KI] | ARD ^a [95%-KI] |
| | | | p-Wert ^b | | |
| Augenerkrankungen – Jegliches PT | | | | | |
| Vorherige Anti-VEGF-Therapie – Interaktions-p-Wert = 0,0362 | | | | | |
| Ja | 1/4 (25) | 0/5 (0) | 4,7143 [0,1467; 151,4799] | 3,6000 [0,1842; 70,3418] | 0,2167 [-0,2419; 0,6752] |
| | | | 0,3764 | | |
| Nein | 17/109 (15,6) | 6/110 (5,5) | 3,2029 [1,2117; 8,4665] | 2,8593 [1,1716; 6,9783] | 0,1014 [0,0212; 0,1817] |
| | | | 0,0146 | | |
| Augenerkrankungen – Bindehautblutung | | | | | |
| Vorherige Anti-VEGF-Therapie – Interaktions-p-Wert = 0,0480 | | | | | |
| Ja | 0/4 (0) | 0/5 (0) | NE [NE; NE] | NE [NE; NE] | NE [NE; NE] |
| | | | NE | | |
| Nein | 9/109 (8,3) | 2/110 (1,8) | 4,8600 [1,0252; 23,0385] | 4,5413 [1,0041; 20,5387] | 0,0644 [0,0070; 0,1218] |
| | | | 0,0295 | | |
| p-Wert gemäß exaktem Test nach Fischer. Interaktions-p-Wert anhand einer logistischen Regression basierend auf Interaktionsterm Subgruppe × Behandlung. | | | | | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | |

Vorherige Anti-VEGF-Therapie

Augenerkrankungen – Jegliches PT

Für den Endpunkt Verträglichkeit zeigt sich, gemessen anhand dem „Auftreten von UESI nach SOC und PT“ mit dem Kriterium „SOC: Augenerkrankungen, PT: Jegliche“ statistisch signifikante Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) durch das Merkmal „Vorherige Anti-VEGF-Therapie“. Die Effektrichtung ist über alle Subgruppen hinweg gleichgerichtet.

Bei Patienten mit vorheriger Anti-VEGF-Therapie traten bei 25 % (1 von 4) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und 0 % (0 von 5) der Patienten im Ranibizumab-Arm ein UESI mit dem Kriterium „SOC: Augenerkrankungen, PT: Jegliche“ auf. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 3,6000 [0,1842; 70,3418]; p = 3764).

Bei Patienten ohne vorherige Anti-VEGF-Therapie traten bei 15,6 % (17 von 109) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und bei 5,5% (6 von 110) der Patienten im Ranibizumab-Arm ein UESI mit dem Kriterium „SOC: Augenerkrankungen, PT: Reduzierte Jegliche“ ein. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zuungunsten von Bevacizumab gamma (RR [95%-KI]: 2,8593 [1,1716; 6,9783]; p = 0,0146).

Augenerkrankungen - Bindehautblutung

Für den Endpunkt Verträglichkeit zeigt sich, gemessen anhand dem „Auftreten von UESI nach SOC und PT“ mit dem Kriterium „SOC: Augenerkrankungen, PT: Bindehautblutung“ eine statistisch signifikante Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) durch das Merkmal „Vorherige Anti-VEGF-Therapie“. Es treten nur in einer der Subgruppen UE der PT auf.

In beiden Studienarmen traten bei Patienten mit vorheriger Anti-VEGF-Therapie keine UE mit dem Kriterium SOC: Augenerkrankungen, PT: Bindehautblutung auf.

Bei Patienten ohne vorherige Anti-VEGF-Therapie traten bei 8,3 % (9 von 109) der Patienten im Bevacizumab gamma-Arm und bei 1,3% (2 von 110) der Patienten im Ranibizumab-Arm ein UESI mit dem Kriterium „SOC: Augenerkrankungen, PT: Bindehautblutung“ ein. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zuungunsten von Bevacizumab gamma (RR [95%-KI]: 4,5413 [1,0041; 20,5387]; p = 0,0295).

4.3.1.3.5.3 Schlussfolgerungen zu den Subgruppenanalysen

Bei der Beurteilung der Subgruppenanalysen ist zu beachten, dass diese größtenteils weder prä-spezifiziert waren noch für multiples Testen adjustiert wurden. Entsprechend ist die Aussagekraft dieser Analysen kritisch zu betrachten. Insbesondere in der Subgruppenanalyse „Vorherige Anti-VEGF-Therapie“ erhöht das starke Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien „ja“ und „nein“ die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines Interaktions-p-Wertes < 0,05 auch im Falle eines zufälligen Ergebnisses. Weitere statistische Gründe für signifikante Ergebnisse des jeweils angewendeten Modells können eine geringe Stichprobengröße bzw. Ereignisanzahl (v. a. in der Darstellung nach SOC und PT) und die hohe Anzahl statistischer Analysen sein. Liegen demnach gemäß des angewendeten statistischen

Modells Belege für eine Interaktion vor und weisen die untersuchten Subgruppen tatsächlich entgegengesetzte Effektrichtungen auf, sollten eine Effektmodifikation immer bzgl. einer biologischen und klinischen Plausibilität diskutiert werden.

Anhand der durchgeführten Subgruppenanalysen kann endpunktübergreifend aufgrund der nahezu ausschließlich gleichgerichteten Effekte in den jeweiligen Subgruppen zusammenfassend geschlussfolgert werden, dass „Alter“, „Geschlecht“ oder „Vorherige Anti-VEGF-Therapie“ keine effektmodifizierenden Eigenschaften darstellen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

| Studienbezeichnung | Quellen |
|---|---|
| NORSE TWO | <p>Studiendokumente</p> <ul style="list-style-type: none"> • CSR [6] • CSP [7] • SAP [8] <p>Nachberechnungsdokumente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachberechnungen im Rahmen der Nutzenbewertung [37] <p>Studienpublikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rahhal et al. 2024 [29] <p>Registerberichte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinicaltrials.gov [23] • WHO ICTRP [26] |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer**

Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

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 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei 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 4-42: 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 zutreffend.

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

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

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

Tabelle 4-44: 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 zutreffend.

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 4-45: 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 zutreffend.

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:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

Nicht zutreffend.

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/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-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 4-46: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

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 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

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

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

Tabelle 4-49: 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 zutreffend.

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 zutreffend.

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 4.3.1.3.5.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

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 zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

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 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht zutreffend.

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 zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

Nicht zutreffend.

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.

Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bevacizumab gamma im Vergleich zur zVT Ranibizumab werden abgeleitet und quantifiziert auf Basis der besten verfügbaren Evidenz. Hierzu werden Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit aus der pivotalen Studie NORSE TWO (RCT, Evidenzstufe 1b) herangezogen. Diese Studie ist jedoch formal nicht geeignet einen Zusatznutzen im Sinne der AM-NutzenV abzuleiten. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegbar.

Studienqualität

Die NORSE TWO-Studie, eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, wurde in den USA durchgeführt. Die Teilnehmer wurden über einen Zeitraum von zwölf Monaten behandelt. Die gute Studienqualität wird durch mehrere Faktoren gestützt:

- Randomisierung und Doppelverblindung: Die zufällige Zuteilung der Teilnehmer zu den Behandlungsgruppen und die Doppelverblindung (Verblindung von Teilnehmern und Ergebnisprüfern) tragen zur Minimierung von Verzerrungen bei und erhöhen die interne Validität der Studie.
- Multizentrische Durchführung: Die Studie wurde an 39 verschiedenen Standorten durchgeführt, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse erhöht und eine breitere Repräsentativität der Population sicherstellt.
- Angemessene Stichprobengröße: Mit 228 Teilnehmern war die Studie ausreichend dimensioniert, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu erkennen.

Die Ergebnisse der NORSE TWO-Studie liefern eine robuste Evidenzbasis für die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Die Endpunkte der NORSE TWO umfassen klinisch relevante und valide Messgrößen zur Beurteilung des Sehvermögens:

- Die Bestimmung der Sehschärfe über den BCVA-Score ist etabliert und weit verbreitet in der Bewertung von Behandlungen bei der nAMD.
- Die Bewertung des Auftretens von UE erfolgte gemäß GCP und berücksichtigt indikations- und interventions-spezifische UE für eine umfassende Bewertung der Verträglichkeit.

Evidenzstufe

Die NORSE TWO-Studie bietet eine hochwertige Evidenz (Evidenzstufe 1b) für die Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels Bevacizumab gamma.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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

Tabelle 4-52: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nutzendimension Endpunkt Variable | Effekt- schätzer | NORSE TWO |
|--|----------------------|--|
| Mortalität | | |
| <i>Gesamtüberleben</i> | | |
| Zeit bis zum UE, das zum Tod führte ^a | HR | NE [NE; NE] 0,6925 |
| Morbidität | | |
| <i>Sehschärfe</i> | | |
| Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline | RR | 1,8056 [1,1488; 3,0274] 0,0052 |
| Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline | RR | 1,6317 [1,1705; 2,3456] 0,0016 |
| Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline | RR | 1,3445 [1,0408; 1,7312] 0,0116 |
| Verschlechterung um < 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline | RR | 1,1309 [1,0220; 1,2739] 0,0185 |
| Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter zu Monat 11 | RR | 0,5393 [0,2788; 0,9896] 0,0505 |
| Veränderung des BCVA-Scores im Vergleich zu Baseline im Studienverlauf | MWD Hedges' g | 5,606 [2,284; 8,927] 0,0010 0,4677 [0,1865; 0,7489] |

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

| Nutzendimension Endpunkt Variable | Effekt- schätzer | NORSE TWO |
|--|---------------------|--|
| Verträglichkeit | | |
| <i>Auftreten von UE</i> | | |
| UE | RR | 0,9818 [0,8392; 1,1487] 0,8187 |
| Nicht-schweres UE | RR | 0,9612 [0,7822; 1,1811] 0,7067 |
| Schweres UE | RR | 1,0960 [0,5394; 2,2267] 0,8003 |
| SUE | RR | 0,8905 [0,4563; 1,7379] 0,3742 |
| UESI (UE im Zusammenhang mit der Behandlung) | RR | 2,2616 [1,0762; 4,7526] 0,0256 |
| SUESI (SUE im Zusammenhang mit der Behandlung) | RR | 2,0354 [0,1872; 22,1329] 0,5517 |
| UE, das zum Abbruch der Studienteilnahme führte | RR | 0,4071 [0,0806; 2,0552] 0,2603 |
| Darstellung nach SOC und PT erfolgte für UE nach SOC und PT UESI nach SOC und PT | RR | Die Mehrheit der Analysen zeigt keine signifikanten statistischen Unterschiede in den Darstellungen nach SOC und PT. |
| <p>Es wird die pivotale NORSE TWO Studie als entscheidende Evidenzquelle dargestellt – Ergebnisse der NORSE ONE Studie sind im Anhang 4G abgelegt: Die NORSE ONE-Studie diente primär als Proof-of-Concept und zur Etablierung des Studiendesigns und der Einschlusskriterien für die pivotale NORSE TWO-Studie.</p> <p>a: Alle UE, die zum Tod führten, wurden vom Prüfarzt nicht als mit dem Studienmedikament/Studienverfahren in Zusammenhang stehend betrachtet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | |

Die im Abschnitt 4.3.1 beschriebenen Ergebnisse der Studie NORSE TWO auf Ebene der einzelnen Endpunkte werden zusammengeführt, um eine Gesamteinschätzung zu Wirksamkeit und Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen (Tabelle 4-52).

Mortalität

Im Endpunkt Gesamtüberleben zeigt eine Behandlung mit Bevacizumab gamma keinen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber zVT Ranibizumab. Alle UE, die zum Tod führten, wurden vom Prüfarzt nicht als mit dem Studienmedikament/Studienverfahren in Zusammenhang stehend betrachtet:

- Zeit bis zum UE, das zum Tod führte, zeigt keine Unterschiede zwischen Intervention und zVT (HR: NE [NE; NE]; $p = 0,6925$).

Morbidität

Für die Sehschärfe mittels BCVA-Score werden unterschiedliche Schwellenwerte berücksichtigt, sowie die Veränderung im Studienverlauf analysiert. Alle Vergleiche zwischen Bevacizumab gamma und der zVT Ranibizumab zeigen Vorteile für das zu bewertende Arzneimittel Bevacizumab gamma – statistische Signifikanz liegt für vier Analysen vor – zusammengenommen die Ergebnisse eine gute Wirksamkeit von Bevacizumab gamma auf die Sehschärfe:

- Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Bevacizumab gamma gegenüber der zVT Ranibizumab (RR: 1,8056 [1,1488; 3,0274]; $p = 0,0052$).
- Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Bevacizumab gamma gegenüber der zVT Ranibizumab (RR: 1,6317 [1,1705; 2,3456]; $p = 0,0016$).
- Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Bevacizumab gamma gegenüber der zVT Ranibizumab (RR: 1,3445 [1,0408; 1,7312]; $p = 0,0116$).
- Verschlechterung um < 15 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11 im Vergleich zu Baseline zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Bevacizumab gamma gegenüber der zVT Ranibizumab (RR: 1,1309 [1,0220; 1,2739]; $p = 0,0185$).
- Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter zu Monat 11 zeigt einen numerischen Vorteil für Bevacizumab gamma gegenüber der zVT Ranibizumab (RR: 0,5393 [0,2788; 0,9896]; $p = 0,0505$).
- Veränderung des BCVA-Scores im Vergleich zu Baseline im Studienverlauf zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Bevacizumab gamma gegenüber der zVT Ranibizumab (MWD: 5,606 [2,284; 8,927]; $p = 0,0010$; Hedges' g : 0,4677 [0,1865; 0,7489]).

Verträglichkeit

Für die Sicherheitsendpunkte zeigt die Mehrheit der Analysen keine signifikanten statistischen Unterschiede zwischen Bevacizumab gamma und der zVT Ranibizumab:

- Auftreten von UE zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Bevacizumab gamma und der zVT Ranibizumab (RR: 0,9818 [0,8392; 1,1487]; $p = 0,8187$).
- Nicht-schweres UE (RR: 0,9612 [0,7822; 1,1811]; $p = 0,7067$) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Bevacizumab gamma und der zVT Ranibizumab.
- Schweres UE (RR: 1,0960 [0,5394; 2,2267]; $p = 0,8003$) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Bevacizumab gamma und der zVT Ranibizumab.
- SUE (RR: 0,8905 [0,4563; 1,7379]; $p = 0,3742$) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Bevacizumab gamma und der zVT Ranibizumab.
- UESI (RR: 2,2616 [1,0762; 4,7526]; $p = 0,0256$) zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Bevacizumab gamma und der zVT Ranibizumab. Die Effektstärke liegt oberhalb der Schwellenwerte zur Ausmaßbestimmung und zeigt damit weder einen Vorteil noch einen Nachteil.
- SUESI (RR: 2,0354 [0,1872; 22,1329]; $p = 0,5517$) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Bevacizumab gamma und der zVT Ranibizumab.
- UE, das zum Abbruch der Studienteilnahme führte (RR: 0,4071 [0,0806; 2,0552]; $p = 0,2603$) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Bevacizumab gamma und der zVT Ranibizumab.

Gesamteinschätzung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten der NORSE TWO-Studie ergibt sich – basierend auf den Ergebnissen zur Sehschärfe (Verbesserung um ≥ 15 und ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score zu Monat 11) – insgesamt positive Effekte des zu bewertenden Arzneimittels. Die Ergebnisse zur Sicherheit der Behandlung zeigen die generelle Verträglichkeit des Arzneimittels.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise würde die Ergebnissicherheit der Aussagen basierend auf der Studie NORSE TWO als „Hinweis“ eingeschätzt. Die Studie NORSE TWO ist jedoch formal nicht geeignet einen Zusatznutzen im Sinne der AM-NutzenV abzuleiten. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegbar.

Berücksichtigung von Patientengruppen

Die vorliegenden Daten weisen keine nachgewiesenen Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen auf, die die Bewertung beeinflussen könnten.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das zu bewertende Arzneimittel positive Effekte zeigt, insbesondere in Bezug auf die Verbesserung der Sehschärfe. Aufgrund der abweichenden Dosierungen in der Studie NORSE TWO (monatlicher Gabe) und der in der EU zugelassenen Dosierung (monatliche Injektion in den ersten drei Monaten gefolgt von einer individualisierten Injektionsfrequenz), ist diese Studie jedoch formal nicht geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten.

Bevacizumab gamma ergänzt die Anti-VEGF-Therapien als kosteneffiziente, gut verträgliche und wirksame Behandlungsoption

In Anbetracht der vorliegenden Daten und der Ergebnisse aus großen Studien wie der CATT-Studie [38], die erste Ergebnisse zur Wirksamkeit von Avastin® (Wirkstoff: Bevacizumab) in der Off-Label intravitrealen Anwendung zur Behandlung von Augenkrankheiten zeigte, stellt die ophthalmologische Formulierung in Form von Bevacizumab gamma eine wertvolle Ergänzung zur bestehenden Therapielandschaft dar [36, 39-41]. Der Wirkstoff Bevacizumab gamma hat eine gute Wirksamkeit gezeigt und wird als ophthalmologische Formulierung den hohen Qualitätsanforderungen bei intravitrealer Applikation gerecht. Als zugelassenes Arzneimittel zur intravitrealen Applikation enthält es nur Stoffe, die für diese Art des Eingriffs geeignet sind. Zudem erfüllt es die strengen ophthalmologischen Anforderungen bezüglich mikrobieller Reinheit [42].

Zusammengefasst bietet die ophthalmologische Formulierung von Bevacizumab gamma eine kosteneffiziente, verträgliche und wirksame Behandlungsoption, die die bestehende Therapielandschaft sinnvoll ergänzt und erweitert.

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 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|----------------------------------|----------------------------|
| Erwachsene Patienten mit nAMD | Zusatznutzen nicht belegt. |

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

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 zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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)

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

(Burzykowski 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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 zutreffend.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 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. Outlook Therapeutics Limited. Fachinformation. Lytenava™ 25 mg/ml Injektionslösung. [Stand 01/2025]. 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss. 2025.
3. Lefebvre C, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0: The Cochrane Collaboration. 2011.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0. 2023.
5. Schulz KF, Altman DG, Moher D, the CG. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC Medicine. 2010;8(1):18.
6. Outlook Therapeutics Inc. Clinical Study Report. A Clinical Effectiveness, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Controlled Study of the Efficacy and Safety of ONS-5010 in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD). ONS-5010-002 (NORSE TWO) NCT03834753. 2022.
7. Outlook Therapeutics Inc. Clinical Study Report. Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. NORSE TWO. 2022.
8. Outlook Therapeutics Inc. Documentation of Statistical Methods. Statistical Analysis Plan (SAP). NORSE TWO. 2022.
9. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 2 Begriffsbestimmungen [Stand: 19.07.2023] 2023 [Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_2.html].
10. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. The New England journal of medicine. 2006;355(14):1432-44.
11. Kniestedt C, Stamper RL. Visual acuity and its measurement. Ophthalmology clinics of North America. 2003;16(2):155-70, v.

12. Dong LM, Childs AL, Mangione CM, Bass EB, Bressler NM, Hawkins BS, et al. Health- and vision-related quality of life among patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration at enrollment in randomized trials of submacular surgery: SST report no. 4. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(1):91-108.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Faricimab (Diabetisches Makulaödem). (Vorgangsnummer 2022-10-15-D-866). 2023.
14. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Kapitel VII. Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde. Sehstörungen und Blindheit. 1999 [Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlsgbv/index.htm?gh53.htm+>].
15. Abdin AD, Eppinger A, Aljundi W, Abu-Dail Y, Munteanu C, Weinstein I, et al. Vision-Related Quality of Life among Patients with Different Types of Age-Related Macular Degeneration. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.* 2023.
16. Berdeaux GH, Nordmann JP, Colin E, Arnould B. Vision-related quality of life in patients suffering from age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(2):271-9.
17. Slakter JS, Stur M. Quality of life in patients with age-related macular degeneration: impact of the condition and benefits of treatment. *Survey of ophthalmology.* 2005;50(3):263-73.
18. Outlook Therapeutics Inc. Clinical Study Report. A Clinical Effectiveness, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Controlled Study of the Efficacy and Safety of ONS-5010 in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD). ONS-5010-001 (NORSE ONE) NCT03844074. 2022.
19. Outlook Therapeutics Inc. Statistical Analysis Plan. ONS-5010-001 (NORSE ONE) NCT03844074. 2020.
20. Outlook Therapeutics Inc. Clinical Study Report. Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. ONS-5010-001 (NORSE ONE) NCT03844074. 2022.
21. Permutt T, Li F. Trimmed means for symptom trials with dropouts. *Pharmaceutical statistics.* 2017;16(1):20-8.
22. DeCoster J. Meta-Analysis Notes 2009 [Verfügbar unter: <https://www.stat-help.com/notes.html>].
23. ClinicalTrials.gov. NCT03834753 - A Clinical Effectiveness, Multicenter, Randomized, Double-masked, Controlled Study of the Efficacy and Safety of ONS-

- 5010 in Subjects With Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-related Macular Degeneration. 2025 [Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03834753>].
24. ClinicalTrials.gov. NCT03844074 - A Clinical Effectiveness, Multicenter, Randomized, Double-masked, Controlled Study of the Efficacy and Safety of ONS-5010 in Subjects With Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-related Macular Degeneration. 2025 [Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03844074>].
25. WHO ICTRP. NCT03844074 - A Clinical Effectiveness, Multicenter, Randomized, Double-masked, Controlled Study of the Efficacy and Safety of ONS-5010 in Subjects With Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-related Macular Degeneration. 2025 [Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844074>].
26. WHO ICTRP. NCT03834753 - A Clinical Effectiveness, Multicenter, Randomized, Double-masked, Controlled Study of the Efficacy and Safety of ONS-5010 in Subjects With Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-related Macular Degeneration. 2025 [Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03834753>].
27. WHO ICTRP. NCT06190093- A 3-month Study to Assess the Safety and Effectiveness of ONS-5010 in Subjects with Neovascular Age-related Macular Degeneration (AMD). 2025 [Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06190093>].
28. ClinicalTrials.gov. NCT06190093- A 3-month Study to Assess the Safety and Effectiveness of ONS-5010 in Subjects with Neovascular Age-related Macular Degeneration (AMD). 2025 [Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06190093>].
29. Rahhal FM, Hu A, Humayun M, George MS, Javid C, Brown JJr, et al. ONS-5010 (bevacizumab-vikg) Safety and Efficacy in Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-related Macular Degeneration. *Oslu Retina*. 2024.
30. Korb CA, Kottler UB, Wolfram C, Hoehn R, Schulz A, Zwiener I, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: results from the population-based Gutenberg Health Study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2014;252(9):1403-11.
31. Cencora. Prevalence and Incidence of Patients with wAMD and the Target Population of bevacizumab gamma in Germany - Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for bevacizumab gamma. Report. 2025.
32. Cencora. Prevalence and Incidence of Patients with wAMD and the Target Population of bevacizumab gamma in Germany - Analysis of German Claims Data to Support the

- Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for bevacizumab gamma. Results Tables. 2025.
33. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA). Leitlinie Nr. 21 der DOG, der RG und des BVA zur Altersabhängigen Makuladegeneration [Stand: 2023]. 2023.
 34. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA). Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA: Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration [Stand: 15.10.2022]. Die Ophthalmologie. 2023;120(2):169-77.
 35. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA). Stellungnahme: Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. 2014.
 36. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br J Ophthalmol. 2014;98(9):1144-67.
 37. Outlook Therapeutics Limited. Bevacizumab gamma - Nachberechnungen im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V in Deutschland. 2024.
 38. The CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. The New England journal of medicine. 2011;364(20):1897-908.
 39. Kahook MY, Liu L, Ruzycski P, Mandava N, Carpenter JF, Petrash JM, et al. High-molecular-weight aggregates in repackaged bevacizumab. Retina. 2010;30(6):887-92.
 40. Yannuzzi NA, Klufas MA, Quach L, Beatty LM, Kaminsky SM, Crystal RG, et al. Evaluation of compounded bevacizumab prepared for intravitreal injection. JAMA Ophthalmol. 2015;133(1):32-9.
 41. Liu L, Ammar DA, Ross LA, Mandava N, Kahook MY, Carpenter JF. Silicone oil microdroplets and protein aggregates in repackaged bevacizumab and ranibizumab: effects of long-term storage and product mishandling. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(2):1023-34.
 42. European Medicines Agency (EMA). EPAR Lytenava (Bevacizumab gamma). Reference Number: EMA/136145/2024. 2024.

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 | 07.11.2016 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2016 November 04 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Diabetes Mellitus/ | 552986 |
| 2 | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ | 195234 |
| 3 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 714228 |
| 4 | or/1-3 | 847068 |
| 5 | linagliptin*.mp. | 1562 |
| 6 | (random* or double-blind*).tw. | 1193849 |
| 7 | placebo*.mp. | 388057 |
| 8 | or/6-7 | 1382838 |
| 9 | and/4,5,8 | 633 |

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Datenbankname: | Cochrane Central Register of Controlled Trials | |
|-------------------------|---|------------|
| Suchoberfläche: | Ovid | |
| Zeitsegment: | 1991 bis Datum der Suche | |
| Datum der Suche: | 05.03.2025 | |
| # | Suchterm | Ergebnis |
| 1 | exp Bevacizumab/ | 3.041 |
| 2 | Bevacizumab*.mp. | 8.031 |
| 3 | bevacizumab-gamma.mp. | 0 |
| 4 | bevacizumab-vikg.mp. | 2 |
| 5 | Lytenava.mp. | 0 |
| 6 | (ONS-5010 or ONS 5010 or ONS5010).mp. | 4 |
| 7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 8.031 |
| 8 | exp Macular Degeneration/ | 3.475 |
| 9 | (macula? adj3 (degeneration* or dystroph*)).mp. | 4.033 |
| 10 | maculopath*.mp. | 454 |
| 11 | AMD.mp. | 2.641 |
| 12 | 8 or 9 or 10 or 11 | 6.424 |
| 13 | 12 and (neovascular or exudative or wet).mp. | 2.273 |
| 14 | exp Wet Macular Degeneration/ | 541 |
| 15 | (nAMD or wAMD).mp. | 539 |
| 16 | 13 or 14 or 15 | 2.296 |
| 17 | 7 and 16 | 348 |
| 18 | remove duplicates from 17 | 169 |

| Datenbankname: | Medline (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions) | |
|-------------------------|---|-----------|
| Suchoberfläche: | Ovid | |
| Zeitsegment: | 1946 bis Datum der Suche | |
| Datum der Suche: | 05.03.2025 | |
| Sprache: | Englisch / Deutsch | |
| Suchfilter: | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2023 | |
| | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 | |
| # | Suchterm | Ergebnis |
| 1 | exp Bevacizumab/ | 15.414 |
| 2 | Bevacizumab*.mp. | 25.218 |
| 3 | bevacizumab-gamma.mp. | 1 |
| 4 | bevacizumab-vikg.mp. | 2 |
| 5 | Lytenava.mp. | 0 |
| 6 | (ONS-5010 or ONS 5010 or ONS5010).mp. | 1 |
| 7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 25.218 |
| 8 | exp Macular Degeneration/ | 32.499 |
| 9 | (macula? adj3 (degeneration* or dystroph*)).mp. | 35.952 |
| 10 | maculopath*.mp. | 6.169 |
| 11 | AMD.mp. | 18.308 |
| 12 | 8 or 9 or 10 or 11 | 53.202 |
| 13 | 12 and (neovascular or exudative or wet).mp. | 11.733 |
| 14 | exp Wet Macular Degeneration/ | 3.270 |
| 15 | (nAMD or wAMD).mp. | 2.364 |
| 16 | 13 or 14 or 15 | 12.120 |
| 17 | 7 and 16 | 1.627 |
| 18 | exp randomized controlled trial/ | 634.775 |
| 19 | controlled clinical trial.pt. | 95.685 |
| 20 | randomi#ed.ab. | 813.249 |
| 21 | placebo.ab. | 256.462 |
| 22 | clinical trials as topic.sh. | 204.492 |
| 23 | randomly.ab. | 454.415 |
| 24 | trial.ti. | 330.184 |
| 25 | 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 | 1.717.615 |
| 26 | exp animals/ not humans.sh. | 5.313.405 |

| # | Suchterm | Ergebnis |
|----|---------------------------------|------------|
| 27 | 25 not 26 | 1.586.064 |
| 28 | randomized controlled trial.pt. | 633.019 |
| 29 | randomi#ed.mp. | 1.171.455 |
| 30 | placebo*.mp. | 279.416 |
| 31 | 28 or 29 or 30 | 1.251.020 |
| 32 | 17 and 27 | 291 |
| 33 | 17 and 31 | 269 |
| 34 | 32 or 33 | 313 |
| 35 | limit 34 to (english or german) | 303 |
| 36 | remove duplicates from 35 | 303 |

| | | |
|-------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname: | Embase | |
| Suchoberfläche: | Ovid | |
| Zeitsegment: | 1974 bis Datum der Suche | |
| Datum der Suche: | 05.03.2025 | |
| Sprache: | Englisch / Deutsch | |
| Suchfilter: | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006** | |
| | Suchterm | Ergebnis |
| 1 | exp bevacizumab/ | 82.202 |
| 2 | Bevacizumab*.mp. | 84.644 |
| 3 | bevacizumab-gamma.mp. | 0 |
| 4 | bevacizumab-vikg.mp. | 5 |
| 5 | Lytenava.mp. | 6 |
| 6 | (ONS-5010 or ONS 5010 or ONS5010).mp. | 13 |
| 7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 84.644 |
| 8 | exp age related macular degeneration/ | 30.814 |
| 9 | (macula? adj3 (degeneration* or dystroph*)).mp. | 56.198 |
| 10 | maculopath*.mp. | 12.689 |
| 11 | AMD.mp. | 29.120 |
| 12 | 8 or 9 or 10 or 11 | 74.364 |
| 13 | 12 and (neovascular or exudative or wet).mp. | 16.814 |
| 14 | exp wet macular degeneration/ | 5.332 |
| 15 | (nAMD or wAMD).mp. | 3.692 |
| 16 | 13 or 14 or 15 | 17.366 |

| | Suchterm | Ergebnis |
|----|---------------------------------|------------|
| 17 | 7 and 16 | 3.011 |
| 18 | random*.tw. | 2.174.505 |
| 19 | placebo*.mp. | 552.737 |
| 20 | double-blind*.tw. | 259.486 |
| 21 | 18 or 19 or 20 | 2.462.198 |
| 22 | 17 and 21 | 433 |
| 23 | 22 not Medline.cr. | 410 |
| 24 | limit 23 to (english or german) | 404 |
| 25 | remove duplicates from 24 | 222 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 07.11.2016 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | linagliptin OR BI 1356 |
| Treffer | 169 |

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

| | |
|--------------------------|---|
| Studienregister | <i>clinicaltrials.gov</i> |
| Internetadresse | https://clinicaltrials.gov/ |
| Datum der Suche | 06.03.2025 |
| Eingabeoberfläche | Other Terms |
| Suchstrategie | BEVACIZUMAB AND ((MACULAR DEGENERATION) OR MACULOPATHY OR AMD) |
| Treffer | 224 |

| | |
|--------------------------|---|
| Studienregister | <i>EU Clinical Trials Register</i> |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 06.03.2025 |
| Eingabeoberfläche | Search Term |
| Suchstrategie | (BEVACIZUMAB OR BEVACIZUMAB*) AND ((MACULAR DEGENERATION*) OR (MACULAR DYSTROPH*) OR MACULOPATH* OR AMD) |
| Treffer | 50 |

| | |
|--------------------------|---|
| Studienregister | CTIS |
| Internetadresse | https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/ |
| Datum der Suche | 06.03.2025 |
| Eingabeoberfläche | Search Term |
| Suchstrategie | "Contain any of these terms: BEVACIZUMAB Does not contain any of these terms: Cancer" |
| Treffer | 28 |

| | |
|--------------------------|--|
| Studienregister | <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i> |
| Internetadresse | https://trialsearch.who.int/ |
| Datum der Suche | 06.03.2025 |
| Eingabeoberfläche | Search Term |
| Suchstrategie | (BEVACIZUMAB OR BEVACIZUMAB*) AND ((MACULAR DEGENERATION*) OR MACULOPATH* OR AMD) |
| Treffer | 134 |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|---|------------------------|
| 1 | Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Writing Committee: Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL (2020//). Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: two-Year Results, 127(4S), S135 | Intervention (Avastin) |
| 2 | Martin DF, Fine SL, Pan W, Grunwald JE, Daniel E, Jaffe GJ, Toth CA, Ying G-S, Maguire MG (2017//). Characteristics of patients with good visual acuity at 5 years despite no treatment after 2 years in the comparison of AMD treatment trials (CATT) follow-up study, 58(8) | Publikationstyp |
| 3 | Nunes, Renata Portella, Hirai, Flavio Eduardo, Barroso, Leticia Fernandes, Badaro, Emmerson, Novais, Eduardo, Rodrigues, Eduardo Buchele, Maia, Mauricio, Magalhaes, Octaviano Jr, Farah, Michel Eid (2019//). Effectiveness of monthly and fortnightly anti-VEGF treatments for age-related macular degeneration. Arquivos brasileiros de oftalmologia, 82(3), 225 | Intervention (Avastin) |
| 4 | Schauwvlieghe, A M E, Dijkman, G, Hoymans, J M, Verbraak, F D, Hoyng, C B, Dijkgraaf, M G W, Peto, T, Vingerling, J R, Schlingemann, R O (2016//). Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration. The BRAMD Study. PloS one, 11(5), e0153052 | Intervention (Avastin) |
| 5 | Berg, Karina, Pedersen, Terje R, Sandvik, Leiv, Bragadottir, Ragnheiur (2015//). Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. Ophthalmology, 122(1), 146 | Intervention (Avastin) |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|-----|--|------------------------|
| 6 | Kodjikian, Laurent, Souied, Eric H, Mimoun, Gerard, Mauget-Faysse, Martine, Behar-Cohen, Francine, Decullier, Evelyne, Huot, Laure, Aulagner, Gilles (2013//). Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. <i>Ophthalmology</i> , 120(11), 2300 | Intervention (Avastin) |
| 7 | Chakravarthy, Usha, Harding, Simon P, Rogers, Chris A, Downes, Susan M, Lotery, Andrew J, Culliford, Lucy A, Reeves, Barnaby C (2013//). Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. <i>Lancet (London, England)</i> , 382(9900), 1258 | Intervention (Avastin) |
| 8 | Do, Diana V (2013//). Implications of the comparisons of age-related macular degeneration treatments trials on clinical practice: what have we learned?. <i>Ophthalmology</i> , 120(5 Suppl), S8 | Publikationstyp |
| 9 | Krebs, Ilse, Schmetterer, Leopold, Boltz, Agnes, Told, Reinhard, Vecsei-Marlovits, Veronika, Egger, Stefan, Schonherr, Ulrich, Haas, Anton, Ansari-Shahrezaei, Siamak, Binder, Susanne (2013//). A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. <i>The British journal of ophthalmology</i> , 97(3), 266 | Intervention (Avastin) |
| 10 | Parodi, Maurizio Battaglia, Cascavilla, Marialucia, Papayannis, Alexandros, Kontadakis, Dimitrios Stelios, Bandello, Francesco, Iacono, Pierluigi (2012//). Intravitreal bevacizumab in advanced-stage neovascular age-related macular degeneration with visual acuity lower than 20/200. <i>Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)</i> , 130(7), 934 | Intervention (Avastin) |
| 11 | Chakravarthy, Usha, Harding, Simon P, Rogers, Chris A, Downes, Susan M, Lotery, Andrew J, Wordsworth, Sarah, Reeves, Barnaby C (2012//). Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. <i>Ophthalmology</i> , 119(7), 1399 | Intervention (Avastin) |

| Nr. | Referenz | Ausschlussgrund |
|--|---|------------------------|
| 12 | Martin, Daniel F, Maguire, Maureen G, Fine, Stuart L, Ying, Gui-shuang, Jaffe, Glenn J, Grunwald, Juan E, Toth, Cynthia, Redford, Maryann, Ferris, Frederick L 3rd (2012//). Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. <i>Ophthalmology</i> , 119(7), 1388 | Intervention (Avastin) |
| 13 | Patel, Praveen J, Chen, Fred K, Da Cruz, Lyndon, Rubin, Gary S, Tufail, Adnan (2011//). Contrast sensitivity outcomes in the ABC Trial: a randomized trial of bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. <i>Investigative ophthalmology & visual science</i> , 52(6), 3089 | Intervention (Avastin) |
| 14 | Martin, Daniel F, Maguire, Maureen G, Ying, Gui-shuang, Grunwald, Juan E, Fine, Stuart L, Jaffe, Glenn J (2011//). Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. <i>The New England journal of medicine</i> , 364(20), 1897 | Intervention (Avastin) |
| <p>Als Intervention wurde ausschließlich Bevacizumab gamma eingeschlossen. Bei Gabe von Avastin® außerhalb der Zulassung wurden Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund Intervention (Avastin) ausgeschlossen. Bei der Selektion wurde mitberücksichtigt, dass die erste humane Exposition zu Bevacizumab gamma im Rahmen einer Pharmakokinetik-Studie im Dezember 2014 stattgefunden hat.</p> | | |

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---------------------------|--------------------|---|-----------------|
| <i>ClinicalTrials.GOV</i> | | | |
| 1 | NCT02348918 | Allegro Ophthalmics LLC. . ClinicalTrials.gov: Phase 2 Randomized Clinical Trial of Luminata® as Compared to Avastin® in the Treatment of Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02348918 | Population |
| 2 | NCT01918371 | Allergan. 2019 Apr 18. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Injections for Retinal Vein Occlusion or Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01918371 | Population |
| 3 | NCT01189019 | Anne Fung MD. . ClinicalTrials.gov: HiPED - High Dose Lucentis for Persistent Pigment Epithelial Detachments in Age-related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01189019 | Studientyp |
| 4 | NCT01471054 | Arman M. 2019 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Macular Edema After Plaque Radiotherapy of Uveal Melanoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01471054 | Studientyp |
| 5 | NCT01971190 | Asan Medical Center. 2015 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Injection for Subacute Central Serous Chorioretinopathy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01971190 | Intervention |
| 6 | NCT00801866 | Asociación para Evitar la Ceguera en México. 2024 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Avastin for Post-photocoagulation Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00801866 | Population |
| 7 | NCT00347399 | Asociación para Evitar la Ceguera en México. 2024 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab and Photodynamic Therapy in Neovascular Age Related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00347399 | Studientyp |
| 8 | NCT00804206 | Asociación para Evitar la Ceguera en México. 2024 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Comparison of the Effects of Bevacizumab Before vs After Pattern Panretinal | Studientyp |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|-----------------|
| | | Photocoagulation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00804206 | |
| 9 | NCT00347165 | Asociación para Evitar la Ceguera en México. 2024 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab for Age-Related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00347165 | Studientyp |
| 10 | NCT00566761 | Asociación para Evitar la Ceguera en México. 2024 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Treatment of Bevacizumab and Triamcinolone in Treatment of Macular Edema Secondary to CRVO. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00566761 | Studientyp |
| 11 | NCT00600301 | Asociación para Evitar la Ceguera en México. 2024 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Vitrectomy Without Internal Limiting Membrane Removal in the Treatment of Diffuse Diabetic Macular Edema: a Comparative Kenalog Vs Bevacizumab Intravitreal Injection Vs Control Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00600301 | Studientyp |
| 12 | NCT00571142 | Asociación para Evitar la Ceguera en México. 2024 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Vitrectomy and Bevacizumab for Diffuse Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00571142 | Studientyp |
| 13 | NCT00347711 | Asociación para Evitar la Ceguera en México. 2024 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab and Retinal Vascular Occlusions. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00347711 | Studientyp |
| 14 | NCT00406744 | Asociación para Evitar la Ceguera en México. 2024 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Retreatments With Intravitreal Bevacizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00406744 | Studientyp |
| 15 | NCT00567372 | Asociación para Evitar la Ceguera en México. 2024 Jun 3. ClinicalTrials.gov: POSTERIOR SUB-TENON'S Avastin. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00567372 | Studientyp |
| 16 | NCT00417716 | Asociación para Evitar la Ceguera en México. 2024 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Use of Intravitreal Bevacizumab in Patients With Diffuse Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00417716 | Studientyp |
| 17 | NCT00406172 | Asociación para Evitar la Ceguera en México. 2024 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Pseudophakic Macular Edema (PME). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00406172 | Studientyp |
| 18 | NCT00496405 | Asociación para Evitar la Ceguera en México. 2024 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Unilateral Bevacizumab for Bilateral Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00496405 | Studientyp |
| 19 | NCT03804099 | Augenabteilung Allgemeines KL. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Effect Aflibercept on Ocular Perfusion. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03804099 | Studientyp |
| 20 | NCT01428388 | Barnes Retina Institute. . ClinicalTrials.gov: Bevacizumab Versus Ranibizumab in Treatment of Macular Edema From Vein Occlusion. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01428388 | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|-----------------|
| 21 | NCT03832179 | Bay Area RA. . ClinicalTrials.gov: Steroid vs. Anti-vascular Endothelial Growth Factor for Diabetic Macular Edema Prior to Phacoemulsification. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03832179 | Population |
| 22 | NCT04018833 | Bernardete Pessoa MD. 2019 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Ranibizumab or Aflibercept After Bevacizumab in Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04018833 | Population |
| 23 | NCT02450981 | Biocad. . ClinicalTrials.gov: Evaluation the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability of BCD-021 in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02450981 | Studientyp |
| 24 | NCT02036723 | Biocad. . ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of BCD-021 Compared to Lucentis® in Patients With Neovascular Wet Age-related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02036723 | Intervention |
| 25 | NCT04685369 | Brugmann University Hospital. . ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Anti-VEGF Treatments in Wet AMD in Active Smokers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04685369 | Studientyp |
| 26 | NCT01361828 | Cairo University. 2011 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Optic Nerve and Retinal Functions With Bevacizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01361828 | Studientyp |
| 27 | NCT03246152 | Cairo University. 2020 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Effect of Intravitreal Injections of Anti-VEGF on Macular Perfusion in Diabetic Patients Using OCTA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03246152 | Studientyp |
| 28 | NCT04991350 | Cairo University. 2023 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Effect of Ranibizumab Versus Bevacizumab on the Macular Perfusion in Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04991350 | Population |
| 29 | NCT00729846 | California RC. 2016 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab in Combination With Visudyne Photodynamic Therapy (PDT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00729846 | Studientyp |
| 30 | NCT01292798 | California RC. 2016 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Ranibizumab 0.5mg and 2.0mg to Treat Diabetic Macular Edema in Patients With Poor Response to Bevacizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01292798 | Population |
| 31 | NCT02118831 | California RC. 2016 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Systemic Pharmacokinetics Following Intravitreal Injections of Anti-VEGF. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02118831 | Studientyp |
| 32 | NCT02471651 | California RC. 2019 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Dexamethasone Intravitreal Implant for the Treatment of Persistent Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02471651 | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|--------------------|
| 33 | NCT04982484 | Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville. 2021 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Reading Speed Improvements in Wet-AMD Patients After Ranibizumab Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04982484 | Intervention |
| 34 | NCT03577041 | Centre Hospitalier Univ. . ClinicalTrials.gov: Medico-economic Evaluation of Anti-VEGF Treatments in the Treatment of naïve Age-related Macular Degeneration (AMD): a Model Adapted to the French Context. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03577041 | Studientyp |
| 35 | NCT03324542 | Changhua CH. 2018 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Real World Outcomes of Intravitreal Anti-vascular Endothelial Growth Factors for Neovascular Age Related Macular Degeneration in Taiwan. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03324542 | Studientyp |
| 36 | NCT03203447 | Clearside Biomedical I. 2021 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Suprachoroidal Injection of Triamcinolone Acetonide With IVT Anti-VEGF in Subjects With Macular Edema Following RVO. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03203447 | Population |
| 37 | NCT00607750 | CoMentis. . ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of ATG003 in Patients With AMD Receiving Anti-VEGF. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00607750 | Intervention |
| 38 | NCT06511700 | Corporacion PT. 2024 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Implementation of the Intravitreal Injection Administered by Nurses. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06511700 | Studientyp |
| 39 | NCT02296567 | East Florida Eye Institute. 2015 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Comparison of Pharmacokinetics of and Effect on Systemic VEGF Levels in Age Related Macular Degeneration Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02296567 | Studientyp |
| 40 | NCT05080803 | European School of Advanced Studies in Ophthalmology. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Diabetic Macular Edema: Relevance of Staging Progression on Therapeutic Outcome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05080803 | Studientyp |
| 41 | NCT00684853 | Federal University of São Paulo. 2008 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab Combined With PDT Versus Bevacizumab to Treat Exudative AMD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00684853 | Vergleichstherapie |
| 42 | NCT04138420 | Federico II University. . ClinicalTrials.gov: Evaluation of Retinal and Vascular Features in Macular Degeneration After Intravitreal Injections of Bevacizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04138420 | Studientyp |
| 43 | NCT01918878 | Hadassah Medical Organization. 2016 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Aflibercept (EYLEA) as Secondary or Third Line Treatment for Neovascular Age-related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01918878 | Intervention |
| 44 | NCT01342159 | Hallym University Medical Center. 2011 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab and Triamcinolone in Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01342159 | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|------------------------|
| 45 | NCT01219205 | Hallym University Medical Center. . ClinicalTrials.gov: Major and Macular Branched Retinal Venous Occlusion. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01219205 | Studientyp |
| 46 | NCT01471691 | Hanscom T. 2015 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Ranibizumab 0.5MG, or 1.0mg for RVO With Macular Edema Previously Receiving Bevacizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01471691 | Population |
| 47 | NCT04812977 | Hayatabad MC. . ClinicalTrials.gov: Comparison of Intravitreal Anti-VEGF Versus Combination Therapy in Central Retinal Vein Occlusion. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04812977 | Studientyp |
| 48 | NCT01170767 | Hospices Civils dL. 2019 Mai 28. ClinicalTrials.gov: French Evaluation Group Avastin Versus Lucentis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01170767 | Intervention (Avastin) |
| 49 | NCT01095809 | Hospital Clinic of Barcelona. . ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety and Tolerability of Repeated Dosis of Intravitreal Bevacizumab in Uveitic Macular Oedema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01095809 | Population |
| 50 | NCT03680326 | Hospital H. 2018 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Anti-vascular Endothelial Growth Factor Administration and Its Influence on Vitreomacular Interface- and Retinal Morphology in Eyes With Neovascular Age-related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03680326 | Studientyp |
| 51 | NCT01572350 | Hospital Univ. 2021 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Triamcinolone Acetonide Combined With Laser, Bevacizumab Combined With Laser Versus Laser Alone for the Treatment of Diffuse Non-tractional Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01572350 | Population |
| 52 | NCT00563940 | Insel Gruppe AG UHB. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Short-term Effects of Intravitreal Bevacizumab and Triamcinolone in Patients With Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00563940 | Population |
| 53 | NCT01014468 | Instituto de Olhos de Goiania. 2011 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab Versus Ranibizumab in Age Related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01014468 | Intervention (Avastin) |
| 54 | NCT00556348 | Instituto de Olhos de Goiania. 2011 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00556348 | Population |
| 55 | NCT00970957 | Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (Institute of Applied Ophthalmobiology). . ClinicalTrials.gov: Safety and Effectiveness of Bevacizumab Intravitreal Injections in the Treatment of Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00970957 | Population |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|------------------------|
| 56 | NCT00548197 | Iran University of Medical Sciences. . ClinicalTrials.gov: Preoperative Injection of Bevacizumab Prior to Vitreoretinal Surgery in Diabetic Tractional Retinal Detachment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00548197 | Population |
| 57 | NCT01327222 | IRCCS SR. 2011 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab for Low Vision in Neovascular Age-related Macular Degeneration (AMD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01327222 | Intervention (Avastin) |
| 58 | NCT00703235 | Isfahan Ophthalmology Research Center. 2008 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab for Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00703235 | Population |
| 59 | NCT06595355 | Isfahan University of Medical Sciences. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Intravitreal Injection of Bevacizumab with and Without Oral Curcumin. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06595355 | Population |
| 60 | NCT05571267 | IVERIC bio I. 2024 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Zimura™in Combination With Anti-VEGF Therapy in Patients With Neovascular AMD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05571267 | Intervention |
| 61 | NCT00336323 | Jaeb Center for Health Research. 2016 Aug 26. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Evaluation of Anti-VEGF Therapy for Diabetic Macular Edema: Bevacizumab (Avastin). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00336323 | Population |
| 62 | NCT01627249 | Jaeb Center for Health Research. 2020 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Comparative Effectiveness Study of Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01627249 | Population |
| 63 | NCT03321513 | Jaeb Center for Health Research. 2024 Apr 25. ClinicalTrials.gov: DRCR.Net Aflibercept vs. Bevacizumab + Deferred Aflibercept for the Treatment of CI-DME. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03321513 | Population |
| 64 | NCT03585556 | Janssen Research & Development L. 2022 Mai 25. ClinicalTrials.gov: AAVCAGsCD59 for the Treatment of Wet AMD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03585556 | Intervention |
| 65 | NCT00805649 | Johann Wolfgang Goethe University Hospital. 2012 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Combined Therapy in Age-Related Macular Degeneration (ARMD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00805649 | Studientyp |
| 66 | NCT00806169 | Johann Wolfgang Goethe University Hospital. 2012 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Combined Triple Therapy in Diabetic Retinopathy (DRP). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00806169 | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|------------------------|
| 67 | NCT00407719 | Johns Hopkins University. 2009 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab (Avastin) Infusion for Choroidal Neovascularization (CNV) Not Associated With Age-Related Macular Degeneration (AMD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00407719 | Studientyp |
| 68 | NCT01982435 | Justis E. 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01982435 | Population |
| 69 | NCT03423823 | Kapil K. . ClinicalTrials.gov: Ziv-aflibercept Efficacy in Better Regulating AMD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03423823 | Intervention |
| 70 | NCT02096874 | King Khaled Eye Specialist Hospital. . ClinicalTrials.gov: Bevacizumab and Peripheral Retinal Changes on Wide Field Angiography in Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02096874 | Studientyp |
| 71 | NCT01523314 | King Saud University. 2012 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Topical Dexamethasone - Cyclodextrin Microparticle Eye Drops for Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01523314 | Population |
| 72 | NCT00559715 | Klinikum Bremen-Mitte g. . ClinicalTrials.gov: Prevention of Vision Loss in Patients With Age-Related Macular Degeneration (AMD) by Intravitreal Injection of Bevacizumab and Ranibizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00559715 | Intervention (Avastin) |
| 73 | NCT01032109 | Kumamoto University. 2016 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Photodynamic Therapy Alone Versus Combined With Intravitreal Bevacizumab for Age-related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01032109 | Studientyp |
| 74 | NCT01233115 | Kyungpook National University Hospital. 2011 Aug 30. ClinicalTrials.gov: LOC387715/HTRA1 and the Combined Photodynamic Therapy With Intravitreal Bevacizumab in Polypoidal Choroidal Vasculopathy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01233115 | Population |
| 75 | NCT03668054 | Laboratorio Elea Phoenix SA. . ClinicalTrials.gov: Safety and Clinical Effectiveness of Intravitreal Bevacizumab (Lumiere®) in Patients With Wet Age-related Macular Degeneration (Wet AMD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03668054 | Studientyp |
| 76 | NCT05217680 | Laboratorios Sophia SA. . ClinicalTrials.gov: Clinical Study to Evaluate PRO-169 for Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05217680 | Population |
| 77 | NCT04619303 | Lions Eye Institute. 2020 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Dexamethasone vs Bevacizumab in Aboriginal People With DMO. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04619303 | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|------------------------|
| 78 | NCT00376701 | London Health Sciences Centre Research Institute and Lawson Research Institute of St.Joseph's. 2011 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy for Age-Related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00376701 | Studientyp |
| 79 | NCT02979665 | London Health Sciences Centre Research Institute and Lawson Research Institute of St.Joseph's. 2019 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Changes to the Retina Following Anti-VEGF Treatments for Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02979665 | Population |
| 80 | NCT01231633 | Long I. 2018 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Comparison of Initial Ozurdex (Dexamethasone Implant) to Avastin (Bevacizumab) for Treatment of Macular Edema Caused by Central Retinal Vein Occlusion (CRVO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01231633 | Intervention (Avastin) |
| 81 | NCT01414153 | Lpath I. . ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of iSONEP With & Without Lucentis/Avastin/Eylea to Treat Wet AMD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01414153 | Intervention (Avastin) |
| 82 | NCT01767545 | Ludwig-Maximilians - University of Munich. 2013 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Dexamethasone-implant for the Treatment of RVO. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01767545 | Population |
| 83 | NCT04067856 | Lundquist Institute for Biomedical Innovation at Harbor-UCLA Medical Center. 2021 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) Versus Bevacizumab in Patients With Diabetic Macular Edema Undergoing Cataract Surgery. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04067856 | Population |
| 84 | NCT01774474 | Maastricht University Medical Center. 2017 Apr 14. ClinicalTrials.gov: PRevention of Macular EDema After Cataract Surgery. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01774474 | Population |
| 85 | NCT02924987 | Maisonneuve-Rosemont H. . ClinicalTrials.gov: Effect of Aflibercept (Eylea®) in the Management of Bevacizumab (Avastin®) Resistant Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02924987 | Studientyp |
| 86 | NCT01141881 | Mashhad University of Medical Sciences. . ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Role of Intravitreal Tissue Plasminogen Activator in Treatment of Refractory Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01141881 | Population |
| 87 | NCT01256580 | Massachusetts Eye and Ear Infirmary. 2014 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab vs. Combination Therapy for CNV Due to Other Than AMD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01256580 | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|------------------------|
| 88 | NCT01085734 | Maturi RK. 2014 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Single Site, Masked, Randomized, Controlled Study to Assess Efficacy of Osurdex as Adjunct to Avastin Compared With Avastin Alone in the Treatment of Patients With Macular Edema Due to Central or Branch Retinal Vein Occlusion. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01085734 | Intervention (Avastin) |
| 89 | NCT02357342 | Maturi RK. 2017 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Sirolimus Versus Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (antiVEGF) for Wet AMD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02357342 | Studientyp |
| 90 | NCT01309451 | Maturi RK. . ClinicalTrials.gov: Ozurdex as Adjunct to Avastin Compared to Avastin Alone in Treatment of Patients With Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01309451 | Population |
| 91 | NCT02457975 | Medical College of Wisconsin. 2019 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Photobiomodulation for the Treatment of Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02457975 | Population |
| 92 | NCT03744806 | Medical University of Lublin. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Blood-aqueous Barrier Integrity in Eyes Undergoing Intravitreal Bevacizumab Therapy to Treat Neovascular AMD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03744806 | Studientyp |
| 93 | NCT00709657 | Medical University of Vienna. 2014 Nov 14. ClinicalTrials.gov: The Effect of a Single Intravitreal Anti-VEGF Therapy on Optic Nerve Head Perfusion. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00709657 | Studientyp |
| 94 | NCT00682539 | Medical University of Vienna. 2016 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Intraocular Anti-VEGF Compared With Intraocular Triamcinolone in Patients With Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00682539 | Population |
| 95 | NCT01027468 | Medical University of Vienna. 2019 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Long-term Results After Intravitreal Bevacizumab Treatment Of Neovascular Age-related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01027468 | Studientyp |
| 96 | NCT01218750 | Military Institute of Medicine National Research Institute. . ClinicalTrials.gov: Triple Therapy for Diffuse Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01218750 | Population |
| 97 | NCT00403026 | Narayana N. 2006 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab for Retinal Disorders. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00403026 | Studientyp |
| 98 | NCT00304954 | National Eye Institute (. 2016 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Infliximab, Sirolimus and Daclizumab to Treat Age-Related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00304954 | Intervention |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|------------------------|
| 99 | NCT00605943 | National Eye Institute (. 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Detection of Neutralizing Antibodies in Patients Treated With Bevacizumab or Ranibizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00605943 | Endpunkte |
| 100 | NCT01271270 | National Eye Institute (. 2018 Jul 5. ClinicalTrials.gov: Palomid 529 in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01271270 | Studientyp |
| 101 | NCT01610557 | National Eye Institute (. . ClinicalTrials.gov: Ranibizumab and Bevacizumab for Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01610557 | Population |
| 102 | NCT00464347 | National Eye Institute (. . ClinicalTrials.gov: TAC-PF, Avastin® in Combination With Photodynamic Therapy to Treat Age Related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00464347 | Intervention (Avastin) |
| 103 | NCT02796183 | Neon H. 2016 Jun 10. ClinicalTrials.gov: The Efficacy of Subconjunctival Bevacizumab in Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02796183 | Population |
| 104 | NCT01253694 | New England RA. 2013 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Ranibizumab as a Rescue Therapy for Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01253694 | Population |
| 105 | NCT01972763 | Northern California Retina Vitreous Associates. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Ranibizumab for Recalcitrant Wet Age-related Macular Degeneration in Eyes Previously Switched From Bevacizumab and/or Ranibizumab to Aflibercept. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01972763 | Studientyp |
| 106 | NCT01870427 | Northern California Retina Vitreous Associates. . ClinicalTrials.gov: NEWTON: Aflibercept Injection for Previously Treated Macular Edema Associated With Central Retinal Vein Occlusions. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01870427 | Studientyp |
| 107 | NCT05037396 | Novartis P. . ClinicalTrials.gov: Evaluation of Number of Patient Eyes That Remained on or Switched to Anti-VEGF Treatment After Initiation of Brolucizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05037396 | Studientyp |
| 108 | NCT05082415 | Novartis P. . ClinicalTrials.gov: Real-world Evaluation of Brolucizumab for the Treatment of Neovascular (Wet) Age-related Macular Degeneration (AMD) (IRIS Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05082415 | Studientyp |
| 109 | NCT05111743 | Novartis P. . ClinicalTrials.gov: Real-world Evaluation of Brolucizumab for the Treatment of Neovascular (Wet) Age-related Macular Degeneration (AMD) (Komodo Health). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05111743 | Studientyp |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|------------------------|
| 110 | NCT05146687 | Novartis P. . ClinicalTrials.gov: Real-world Evaluation of Prevalence of Ocular Adverse Events in Patients With Neovascular (Wet) Age-related Macular Degeneration (AMD) Who Received Anti-vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Agents (Komodo Health). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05146687 | Studientyp |
| 111 | NCT05110209 | Novartis P. . ClinicalTrials.gov: Real-world Evaluation of Prevalence of Ocular Adverse Events in Patients With Neovascular (Wet) Agerelated Macular Degeneration (AMD) Who Received Anti-VEGF Agents (IRIS Registry). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05110209 | Studientyp |
| 112 | NCT03630315 | Ocular Therapeutix I. 2024 Jul 10. ClinicalTrials.gov: CLN-0046: Treatment of AMD Subjects With OTX-TKI. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03630315 | Intervention |
| 113 | NCT02032238 | OD-OS G. 2017 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Clinical Efficacy of Bevacizumab Combined With Navigated Laser in Patients With Clinically Significant Macula Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02032238 | Population |
| 114 | NCT00776763 | Ophthalmological Association. 2011 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Ocular Growth Factors Profile in Proliferative Retinopathies Before and After Intravitreal Bevacizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00776763 | Studientyp |
| 115 | NCT02387957 | Ophthotech Corporation. . ClinicalTrials.gov: A 24 Month Phase 2a Open Label, Randomized Study of Avastin®, Lucentis®, or Eylea® (Anti-VEGF Therapy) Administered in Combination With Fovista® (Anti-PDGF BB Pegylated Aptamer). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02387957 | Intervention (Avastin) |
| 116 | NCT01940887 | Ophthotech Corporation. . ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Fovista® (E10030) Intravitreal Administration in Combination With Either Avastin® or Eylea® Compared to Avastin® or Eylea® Monotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01940887 | Intervention (Avastin) |
| 117 | NCT00745511 | Ora Bio Ltd.. 2009 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Treatment With ORA102 Combined With Avastin (Bevacizumab) Versus Avastin Alone, in Patients With Neovascular Age Related Macular Degeneration (AMD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00745511 | Intervention (Avastin) |
| 118 | NCT01127360 | Oslo University Hospital. 2015 Jan 16. ClinicalTrials.gov: LUCAS (Lucentis Compared to Avastin Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01127360 | Intervention (Avastin) |
| 119 | NCT04516278 | Outlook Therapeutics I. 2021 Nov 19. ClinicalTrials.gov: A 3-month Study to Assess the Safety of ONS-5010 in Subjects With Visual Impairment Due to Retinal Disorders. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04516278 | Studientyp |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|------------------------|
| 120 | NCT05112861 | Outlook Therapeutics I. 2024 Apr 2. ClinicalTrials.gov: A 3-month Study to Compare the Safety of ONS-5010 in Vials Versus Pre-filled Syringe in Subjects With Visual Impairment Due to Retinal Disorders. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05112861 | Studientyp |
| 121 | NCT06190093 | Outlook Therapeutics I. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A 3-month Study to Assess the Safety and Effectiveness of ONS-5010 in Subjects with Neovascular Age-related Macular Degeneration (AMD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06190093 | Studiendauer |
| 122 | NCT01306591 | Peking University People's Hospital. . ClinicalTrials.gov: Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01306591 | Studientyp |
| 123 | NCT01698788 | Post Graduate Institute of Medical Education and Research C. . ClinicalTrials.gov: Effect of Intraoperative Dexamethasone Implant in Taut Posterior Hyaloid Removal in Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01698788 | Population |
| 124 | NCT01698749 | Post Graduate Institute of Medical Education and Research C. . ClinicalTrials.gov: Effect of Intravitreal Long Acting Dexamethasone Implant, Ozurdex in Patients With Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01698749 | Population |
| 125 | NCT01661946 | Queen's University. 2019 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Bloodstream Absorption of Avastin and Lucentis After Injection Into the Eye. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01661946 | Intervention (Avastin) |
| 126 | NCT02486484 | Rafic Hariri University Hospital. 2018 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Ziv-aflibercept in Ocular Disease Requiring Anti-VEGF Injection. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02486484 | Intervention |
| 127 | NCT02036424 | Raj KM. . ClinicalTrials.gov: Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (Anti-VEGF) Alone Versus Ozurdex Given Every 3 Months for Treatment of Persistent Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02036424 | Population |
| 128 | NCT02623673 | Retina Clinic SPB. 2016 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Simultaneous Therapy With Intravitreal Dexamethasone Implant and Bevacizumab for the Treatment of Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02623673 | Population |
| 129 | NCT06662994 | Retina Consultants of Orange County. 2024 Nov 4. ClinicalTrials.gov: High Dose Aflibercept in Diabetic Macular Edema in Patients With Previous Vitrectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06662994 | Population |
| 130 | NCT01571232 | Retina Macula Institute. . ClinicalTrials.gov: Ozurdex for Treatment of Recalcitrant Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01571232 | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|--------------------|
| 131 | NCT00426998 | Retinal Consultants Medical Group. 2007 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Combination Bevacizumab and Verteporfin (Two Different Sequences of Treatment) in Neovascular AMD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00426998 | Vergleichstherapie |
| 132 | NCT02591914 | Retinal Consultants of Arizona. 2018 Sep 24. ClinicalTrials.gov: An Open-Label Investigator Sponsored Trial to Investigate the Safety, Tolerability and Development of Subfoveal Fibrosis By Intravitreal Administration of Altering Regimens of Fovista and Anti-VEGF Therapy in Subjects With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02591914 | Studientyp |
| 133 | NCT01617148 | Rishi S. 2018 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Wet Macular Degeneration Study to Compare Ranibizumab or Bevacizumab to Aflibercept. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01617148 | Studientyp |
| 134 | NCT02559180 | Rishi S. . ClinicalTrials.gov: Treatment of Diabetic Macular Edema With Aflibercept in Subjects Previously Treated With Ranibizumab or Bevacizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02559180 | Population |
| 135 | NCT00737971 | Rubens B. 2016 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of Triamcinolone and Bevacizumab Intravitreal for Treatment of Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00737971 | Population |
| 136 | NCT03660345 | Rush EA. . ClinicalTrials.gov: PPV With Internal Limiting Membrane Peeling for Treatment-Naïve DME. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03660345 | Population |
| 137 | NCT06179030 | Saglik Bilimleri Univ. 2024 Jan 2. ClinicalTrials.gov: Systemic and Local Inflammatory Biomarkers in the Treatment of Refractory Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06179030 | Population |
| 138 | NCT01635790 | Schlingemann RO. 2015 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Comparing the Effectiveness and Costs of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients With Diabetic Macular Edema (BRDME). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01635790 | Population |
| 139 | NCT01644513 | Sequenom I. 2013 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Association Between Genetic Load and Response to Anti-VEGF Therapy in AMD Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01644513 | Studientyp |
| 140 | NCT00370539 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2006 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Combined PDT and Intravitreal Bevacizumab vs Combination of PDT, Intravitreal Bevacizumab and Triamcinolone for Neovascular AMD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00370539 | Intervention |
| 141 | NCT00370669 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2007 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Effect of Intravitreal Bevacizumab on Clinically Significant Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00370669 | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|--------------------|
| 142 | NCT00384631 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2008 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab for Neovascular Glaucoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00384631 | Population |
| 143 | NCT00370370 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2008 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab vs. Bevacizumab Combined With Triamcinolone for Neovascular AMD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00370370 | Vergleichstherapie |
| 144 | NCT00370786 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2008 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Effect of Intravitreal Bevacizumab on Non -Age-Related Macular Degeneration (AMD) Related Choroidal Neovascularization (CNV). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00370786 | Studientyp |
| 145 | NCT00371111 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2008 Jul 30. ClinicalTrials.gov: To Compare Therapeutic Effect of Intravitreal Bevacizumab and Triamcinolone in Resistant Uveitic Cystoid Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00371111 | Population |
| 146 | NCT00999791 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2010 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Diclofenac Versus Avastin as Primary Treatment of Diffuse Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00999791 | Population |
| 147 | NCT02645734 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2016 Jan 5. ClinicalTrials.gov: The Effect of Bevacizumab and Ziv-aflibercept in Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02645734 | Population |
| 148 | NCT01823081 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2017 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Combined Intravitreal Fasudil and Bevacizumab for Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01823081 | Population |
| 149 | NCT02790775 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2017 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Pain and Visual Outcome in Intravitreal Bevacizumab Injection. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02790775 | Population |
| 150 | NCT03391219 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2018 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Combined Intravitreal Injection of Bevacizumab and Fasudil Versus Bevacizumab Alone for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion in Previously Treated Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03391219 | Population |
| 151 | NCT03353324 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2018 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Comparison of Therapeutic Effects Between Intravitreal Injection of Bevacizumab With Intravitreal Injection of Bevacizumab and Targeted Laser Photocoagulation of Non Perfused Areas of Retina in Patients With Acute Retinal Vein Occlusion. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03353324 | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|------------------------|
| 152 | NCT03609307 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2018 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Comparison of Treatment Response to Intravitreal Injection of Combined Propranolol and Bevacizumab Versus Bevacizumab Monotherapy in Patients With Wet Age Related Macular Degeneration :A Clinical Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03609307 | Vergleichstherapie |
| 153 | NCT03821168 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: The Effect of Intravitreal Erythropoietin Injection for Refractive Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03821168 | Population |
| 154 | NCT04119921 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2021 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Short-term Additive Effect of Topical Ketorolac on the Management of Diabetic Macular Edema With Intravitreal Bevacizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04119921 | Population |
| 155 | NCT05582577 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. . ClinicalTrials.gov: Additional Effect of Subthreshold Micropulse Laser to Intravitreal Injection of Bevacizumab on Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05582577 | Population |
| 156 | NCT00370422 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. . ClinicalTrials.gov: Bevacizumab Versus Combined Bevacizumab and Triamcinolone for Refractory Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00370422 | Population |
| 157 | NCT05083689 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. . ClinicalTrials.gov: Combined Intravitreal Bevacizumab With Topical Timolol-Dorzolamide Eye Drops in Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05083689 | Population |
| 158 | NCT05290948 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. . ClinicalTrials.gov: Comparison of Combined Intravitreal Bevacizumab and Oral Acetazolamide Versus Intravitreal Bevacizumab Alone for the Treatment of Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusions. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05290948 | Population |
| 159 | NCT00478530 | Sheba Medical Center. 2009 Feb 5. ClinicalTrials.gov: The Effect of Intravitreal Avastin on the Retina Measured by Electroretinogram. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00478530 | Intervention (Avastin) |
| 160 | NCT00640640 | Sheba Medical Center. . ClinicalTrials.gov: The Effects of Bevacizumab and Ranibizumab on Ocular Pulse Amplitude in Neovascular Age Related Macular Degeneration (AMD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00640640 | Endpunkte |
| 161 | NCT00344617 | Singapore National Eye Centre. 2007 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Off-Label AVASTIN (BEVACIZUMAB) For Serosanguinous Maculopathy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00344617 | Intervention (Avastin) |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|------------------------|
| 162 | NCT05211804 | Sorlandet Hospital HF. 2024 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Mechanisms of Retinal Revascularization and Clinical Indicators of Neovascular AMD Relapse. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05211804 | Studientyp |
| 163 | NCT01845844 | Southeast Retina Center. 2014 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Ranibizumab For Persistent Diabetic Macular Edema After Bevacizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01845844 | Population |
| 164 | NCT03340610 | Southeast Retina Center. 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: IAI for Persistent DME After Treatment With Bevacizumab And Ranibizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03340610 | Studientyp |
| 165 | NCT00390026 | St.Erik EH. 2024 Jan 31. ClinicalTrials.gov: The Avastin vs Visudyne for Neovascular AMD Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00390026 | Intervention (Avastin) |
| 166 | NCT02000102 | Stanford University. 2014 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Outcomes of Diabetic Macula Edema Patients Switched to Aflibercept From Bevacizumab and/or Ranibizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02000102 | Population |
| 167 | NCT01425112 | Sudhalkar EH. 2011 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Comparison of Subconjunctival Versus Topical Bevacizumab as Adjunct Therapy to Trabeculectomy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01425112 | Population |
| 168 | NCT04151407 | Sunshine Guojian Pharmaceutical (Shanghai) Co. L. 2019 Nov 5. ClinicalTrials.gov: The Study of Drug 601 in Patients With Diabetic Macular Edema (DME). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04151407 | Population |
| 169 | NCT02663141 | Tehran University of Medical Sciences. 2016 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Randomized Clinical Trial of Intravitreal Bevacizumab Versus Intravitreal Bevacizumab Combined With Losartan in the Treatment of Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02663141 | Population |
| 170 | NCT00533689 | Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2007 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Study of the Long-Term Effect of Frequent Anti-VEGF Dosing on Retinal Function in Patients With Neovascular AMD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00533689 | Studientyp |
| 171 | NCT00531024 | The Ludwig Boltzmann Institute of Retinology and Biomicroscopic Laser Surgery. 2009 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Systemic Avastin Therapy in Age-Related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00531024 | Intervention (Avastin) |
| 172 | NCT00531336 | The Ludwig Boltzmann Institute of Retinology and Biomicroscopic Laser Surgery. 2009 Jul 2. ClinicalTrials.gov: MAAM Study: Avastin and Macugen Versus Avastin Versus Macugen. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00531336 | Intervention (Avastin) |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|------------------------|
| 173 | NCT00710229 | The Ludwig Boltzmann Institute of Retinology and Biomicroscopic Laser Surgery. 2010 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Manta Study: Avastin Versus Lucentis in Age Related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00710229 | Intervention (Avastin) |
| 174 | NCT01570608 | The Ludwig Boltzmann Institute of Retinology and Biomicroscopic Laser Surgery. 2012 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Lucentis KAV Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01570608 | Intervention |
| 175 | NCT01527435 | The Retina Center of St.Louis County P. 2016 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Addition of 20mg/Day Zeaxanthin to Triple Therapy Treatment Options for Age Related Macular Degeneration (ARMD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01527435 | Intervention |
| 176 | NCT02287298 | The Retina Center of St.Louis County P. 2016 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Triple Combination Therapy of Choroidal Neovascularization in AMD, a Cost Effect and Efficient Therapeutic Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02287298 | Studientyp |
| 177 | NCT02462304 | The University of Hong Kong. 2016 Apr 19. ClinicalTrials.gov: To Compare Anti-VEGF Monotherapy With Anti-VEGF and EPM Grid Laser Combination Therapy for Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02462304 | Population |
| 178 | NCT05640895 | The University of Texas Medical Branch G. 2024 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Injection Site and Perceived Pain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05640895 | Studientyp |
| 179 | NCT02348359 | Tyrogenex. 2022 Feb 11. ClinicalTrials.gov: X-82 to Treat Age-related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02348359 | Intervention |
| 180 | NCT03313401 | Ulucanlar Eye Training and Research Hospital. . ClinicalTrials.gov: Effect of Aflibercept on Human Corneal Endothelial Cells in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03313401 | Studientyp |
| 181 | NCT02651168 | Unity HT. 2016 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Predictors of Treatment Response to Aflibercept and Aqueous Cytokine Levels in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema Following Treatment With Ranibizumab: An Interventional Prospective Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02651168 | Population |
| 182 | NCT02221453 | Unity HT. 2019 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Cytokine Levels in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema Treated With Triamcinolone Acetonide. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02221453 | Population |
| 183 | NCT00874744 | Universidade Federal dG. 2009 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Comparison of Single Intravitreal Injection of Triamcinolone or Bevacizumab for the Treatment of Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00874744 | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|------------------------|
| 184 | NCT01030601 | University Health Network T. 2011 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Analysis of the Effect of Intravitreal Dexamethasone Injection on Diabetic Macular Edema After Cataract Surgery (IDDMECS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01030601 | Population |
| 185 | NCT03211741 | University Hospital G. . ClinicalTrials.gov: Longterm Efficiency and Safety of Intravitreal Injections With Bevacizumab in Patients With Neovascularisation or Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03211741 | Studientyp |
| 186 | NCT01501760 | University Hospital L. . ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Avastin to Treat Neovascularisation of the Cornea. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01501760 | Intervention (Avastin) |
| 187 | NCT03552770 | University Hospital of Ferrara. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Single or Combined Protocols for NV-AMD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03552770 | Studientyp |
| 188 | NCT05262244 | University Medical Center Groningen. . ClinicalTrials.gov: Targeted Fluorescence Imaging in AMD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05262244 | Studientyp |
| 189 | NCT03974425 | University of Alexandria. 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: One Year Results of Switching to Aflibercept for Persistent Diabetic Macular Edema Resistant to Bevacizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03974425 | Population |
| 190 | NCT00359164 | University of British Columbia. 2008 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Phase II Pilot Study of Visudyne® Photodynamic Therapy (PDT) (Low and Very Low Fluence) Combined With Bevacizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00359164 | Studientyp |
| 191 | NCT01760746 | University of British Columbia. 2015 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Comparison of Changes of Inflammatory Proteins in Aqueous Humour of Subjects Treated With Avastin vs Lucentis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01760746 | Intervention (Avastin) |
| 192 | NCT01213082 | University of California D. 2018 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Prospective Trial of Proton Beam Combined With Anti-VEGF Therapy for Exudative Age-related Macular Degeneration (AMD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01213082 | Intervention |
| 193 | NCT02229175 | University of California SF. 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Laser vs Bevacizumab Injection Alone in Treatment of Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02229175 | Population |
| 194 | NCT01626339 | University of Malaya. 2012 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Effect of Intravitreal Anti-VEGF on Retinal Vessels Diameter. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01626339 | Endpunkte |
| 195 | NCT01350323 | University of Molise. 2011 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Aqueous Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Levels in Type 3 Neovascularization. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01350323 | Studientyp |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|------------------------|
| 196 | NCT01994174 | University of Nebraska. . ClinicalTrials.gov: Effect of Vascular Endothelial Growth Factor Blockers on Aqueous Humor Dynamics. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01994174 | Studientyp |
| 197 | NCT02594423 | University of Nottingham. . ClinicalTrials.gov: Strategies for Management of Corneal Neovascularisation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02594423 | Intervention |
| 198 | NCT00696592 | University of Padova. 2008 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Photodynamic Therapy Combined With Bevacizumab vs Bevacizumab Alone for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00696592 | Vergleichstherapie |
| 199 | NCT00593450 | University of Pennsylvania. 2017 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials: Lucentis-Avastin Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00593450 | Intervention (Avastin) |
| 200 | NCT00468351 | University of Sao Paulo. 2007 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Triamcinolone Acetonide Versus Intravitreal Bevacizumab for Refractory Diabetic Macular Edema (IBEME Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00468351 | Population |
| 201 | NCT00451763 | University of Sao Paulo. 2008 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab for Idiopathic Macular Telangiectasia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00451763 | Population |
| 202 | NCT02985619 | University of Sao Paulo. 2022 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Bevacizumabe or Triamcinolone for Persistent Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02985619 | Population |
| 203 | NCT01487629 | University of Sao Paulo. . ClinicalTrials.gov: Bevacizumab Versus Ranibizumab for the Treatment of Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01487629 | Population |
| 204 | NCT00804921 | University of Sao Paulo. . ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Oral Acetazolamide, Brimonidine Tartarate, and Anterior Chamber Paracentesis in Intraocular Pressure (IOP) After Bevacizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00804921 | Intervention |
| 205 | NCT00997191 | University of Sao Paulo. . ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab and Triamcinolone Associated to Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema(IBeTA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00997191 | Population |
| 206 | NCT02308644 | University of Sao Paulo. . ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab and Standard Metabolic Control for Diabetic Macular Edema - A Contrast Sensitivity Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02308644 | Population |
| 207 | NCT00864838 | University of Sao Paulo. . ClinicalTrials.gov: Oral Acetazolamide, Brimonidine Tartarate, and Anterior Chamber Paracentesis for Ocular Hypertension Control After Intravitreal Bevacizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00864838 | Intervention |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|------------------------|
| 208 | NCT02310295 | University of Sao Paulo. . ClinicalTrials.gov: Prospective, Randomized Clinical Trial Comparing Macular Photocoagulation With or Without Intravitreal Bevacizumab or Triamcinolone for the Treatment of Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02310295 | Population |
| 209 | NCT01298076 | University of Sydney. 2015 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab (Avastin®) Versus Intravitreal Dexamethasone (Ozurdex™) for Persistent Diabetic Macular Oedema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01298076 | Population |
| 210 | NCT01787669 | University of Sydney. 2018 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Trial of Switching Between Intravitreal Bevacizumab (Avastin®)& Intravitreal Dexamethasone (Ozurdex™) for Persistent Diabetic Macular Oedema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01787669 | Population |
| 211 | NCT01196325 | University of Toronto. 2013 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Anterior and Posterior Segment Vascular Changes Following Laser and Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Treatment of Diabetic Retinopathy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01196325 | Population |
| 212 | NCT00727753 | University of Zurich. 2015 Mai 28. ClinicalTrials.gov: VEGF-antagonism and Endothelial Function in Age-related Macular Degeneration (AMD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00727753 | Studientyp |
| 213 | NCT00545870 | Ursula Schmidt-Erfurth MD. 2015 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab Versus Ranibizumab for Diabetic Retinopathy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00545870 | Population |
| 214 | NCT04101877 | Vastra GR. 2023 Jun 9. ClinicalTrials.gov: The Sahlgrenska Anti-VEGF Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04101877 | Intervention |
| 215 | NCT01473251 | Vitreo-Retinal Associates M. . ClinicalTrials.gov: Analysis of Growth Factors in Patients Undergoing Lucentis or Avastin Injections for Diabetic Macular Edema and Exudative Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01473251 | Intervention (Avastin) |
| 216 | NCT00403442 | Vitreous -Retina- Macula Consultants of New York. 2008 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab in Combination With Verteporfin Reduced and Standard Fluence in the Treatment of Hemorrhaged Lesions in Neovascular AMD. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00403442 | Intervention |
| 217 | NCT04827836 | Wolfson Medical Center. . ClinicalTrials.gov: Pain Control and Subconjunctival Hemorrhage Size After Intravitreal Injection. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04827836 | Studientyp |
| 218 | NCT05776875 | Yale University. . ClinicalTrials.gov: Atezolizumab and Bevacizumab in Combination with TACE for Patients with BCLC B HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05776875 | Population |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|------------------------------------|--------------------|--|------------------------|
| 219 | NCT03892434 | Yeungnam University College of Medicine. . ClinicalTrials.gov: Bevacizumab Versus DEX Implant Followed by Bevacizumab in ME Secondary to BRVO. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03892434 | Population |
| 220 | NCT00447031 | Yonsei University. 2010 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy for Neovascular Age Related Macular Degeneration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00447031 | Intervention |
| 221 | NCT00423059 | Yonsei University. . ClinicalTrials.gov: Intravitreal Bevacizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00423059 | Population |
| 222 | NCT00999791 | Shahid Beheshti University of Medical Science. 2010 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Intravitreal Diclofenac Versus Avastin as Primary Treatment of Diffuse Diabetic Macular Edema. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00999791 | Population |
| <i>EU Clinical Trials Register</i> | | | |
| 223 | 2006-001498-13 | AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S.ORSOLA. 2006 Sep 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Effetti della iniezione endovitrea di Avastin per il trattamento delle maculopatie essudative. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001498-13 | Intervention (Avastin) |
| 224 | 2009-016926-15 | AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S.ORSOLA. 2010 Mrz 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Intravitreal Bevacizumab associated with epiretinal brachithrapy as a treatment for Choroidal Neovascularization (CNV) secondary to exudative Age Related Macular Degeneration (AMD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016926-15 | Population |
| 225 | 2007-001418-17 | AZIENDA OSPEDALIERA DI PADO. 2007 Nov 25. ClinicalTrialsRegister.eu: efficacy of treatment with bevacizumab,in the macular degeneration. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001418-17 | Intervention (Avastin) |
| 226 | 2006-002351-33 | AZIENDA OSPEDALIERA ISTITUTI OSPITALIERI DI VERONA. 2006 Aug 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of safety and efficacy of intravitreal bevacizumab for macular edema, retinal or choroidal neovascularization or neovascular glaucoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002351-33 | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|------------------------|
| 227 | 2010-021968-15 | AZIENDA OSPEDALIERA ISTITUTI OSPITALIERI DI VERONA. 2010 Aug 6. ClinicalTrialsRegister.eu: NOT RANDOMISED OPEN LABEL STUDY TO COMPARE EFFICACY OF BEVACIZUMAB (AVASTIN, ROCHE) VERSUS RANIBIZUMAB (LUCENTIS, NOVARTIS) ADMINISTERED BY INTRAVITREAL INJECTION IN PATIENTS WITH EXUDATIVE AGE REL.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021968-15 | Intervention (Avastin) |
| 228 | 2008-001468-34 | AZIENDA OSPEDALIERA LSAC. 2008 Nov 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III clinical trial multicenter randomized for the evaluation of the safety and efficacy of the combined treatment of intravitreal triamcinolone and photodynamic therapy versus intravitreal Be.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001468-34 | Intervention |
| 229 | 2008-001600-23 | AZIENDA OSPEDALIERA LSAC. 2010 Jan 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective, randomized, single masked pilot study on the variation of choroidal blood flow analyzed through the HRA dynamic angiography in patients treated with intravitreal injection of Selecti.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001600-23 | Endpunkte |
| 230 | 2006-004320-36 | AZIENDA OSPEDALIERA SENE. 2006 Jul 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004320-36 | Intervention (Avastin) |
| 231 | 2013-000133-12 | Azienda Ospedaliera Univ. 2013 Jul 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized controlled multicentre open-label parallel arm study to assess the non-inferiority of the safety of bevacizumab compared to ranibizumab (allocation 4:1) administered by intravitreal in.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000133-12 | Endpunkte |
| 232 | 2009-013062-11 | AZIENDA USL. 2007 Mrz 29. ClinicalTrialsRegister.eu: BEVACIZUMAB COMBINED WITH PDT, VERSUS RANIBIZUMAB AND PEGAPTANIB BOTH COMBINED WITH PDT FOR NEOVASCULAR AGE RELATED MACULAR DEGENERATION CLINICAL TRIAL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013062-11 | Vergleichstherapie |
| 233 | 2013-000848-26 | Barcelona Macula Foundation. 2013 Jul 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase IV study to evaluate the efficacy of aflibercept in subjects with neovascular age-related macular degeneration (wAMD), without optimal response to repeated monthly intravitreal injections of .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000848-26 | Intervention |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|------------------------|
| 234 | 2013-005549-35 | Barcelona Macula Foundation Research for Vision. 2014 Apr 10. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label investigator sponsored trial to investigate the safety, tolerability and development of subfoveal fibrosis by intravitreal administration of altering regimens of Fovista™ (Anti-PDGF.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005549-35 | Intervention |
| 235 | 2007-001281-33 | Belfast Health and Social Care Trust. 2007 Jul 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised control trial of alternative treatments to Inhibit VEGf in Age-related choroidal Neovascularisation(IVAN). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001281-33 | Intervention |
| 236 | 2015-002608-97 | Belfast Health and Social Care Trust. 2015 Sep 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Five year observational follow-up of the IVAN trial cohort: a study of function and morphology. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002608-97 | Studientyp |
| 237 | 2006-001914-34 | Bert Mueller D. 2006 Aug 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Treatment of neovascular age related macular degeneration with intravitreal Bevacizumab (Avastin). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001914-34 | Intervention (Avastin) |
| 238 | 2017-001221-40 | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG. 2019 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Safety, tolerability and pharmacodynamics of single rising intravitreal and multiple rising intravitreal doses of BI 836880 in patients with wAMD (open label, non-randomized, uncontrolled). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001221-40 | Studientyp |
| 239 | 2007-003853-97 | Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust. 2007 Okt 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A 23-month randomised, masked, prospective phase IV study assessing the safety and efficacy of two alternative treatment regimes using Bevacizumab (Avastin™) to treat patients with subfoveal and j.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003853-97 | Intervention (Avastin) |
| 240 | 2019-003204-12 | Consortio PSMA. 2022 Mrz 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, Phase III study to evaluate the genetic polymorphisms influence in the response to Ranibizumab and Bevacizumab treatment in patients with Age-.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003204-12 | Endpunkte |
| 241 | 2005-003132-21 | Dept.of Ophthalmology MUoV. 2005 Sep 28. ClinicalTrialsRegister.eu: European Intravitreal Avastin® Trial 1. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003132-21 | Intervention (Avastin) |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|------------------------|
| 242 | 2005-003288-21 | Dept.of Ophthalmology MUoV. 2005 Sep 28. ClinicalTrialsRegister.eu: INTRAOCULAR BEVACIZUMAB (AVASTIN®) FOR CENTRAL AND BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION STUDY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003288-21 | Intervention (Avastin) |
| 243 | 2006-001200-36 | Eriks EH. 2006 Sep 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, randomized, masked and controlled trial of intravitreal bevacizumab (Avastin) versus verteporfin photodynamic therapy (PDT) in patients with neovascular age-related macular degenera.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001200-36 | Intervention (Avastin) |
| 244 | 2015-003816-19 | ForSight VISI. 2016 Okt 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Controlled Safety and Preliminary Efficacy Study of the V406 Port Delivery System in the Treatment of Choroidal Neovascularization Due to Age-Related Macular Degeneration. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003816-19 | Intervention |
| 245 | 2007-006093-28 | Fundaci n de Investigaci n Biom @dica Hospital de Getafe. 2008 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: ENSAYO CL _NICO, ALEATORIZADO, CONTROLADO DOBLE CIEGO, MULTIC %NTRICO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL BEVACIZUMAB (AVASTIN, Genentech, Inc.) VS RANIBIZUMAB (LUCENTIS, Genentech, Inc.) INTRA.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006093-28 | Intervention (Avastin) |
| 246 | 2013-005056-15 | Gent UZ. 2014 Mrz 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Longterm efficiency and safety of intravitreal injections with bevacizumab in patients with neovascularisation or macular edema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005056-15 | Population |
| 247 | 2006-002841-34 | Gerhard FK. 2006 Aug 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Klinische Studie zum Vergleich des Einflusses der intravitrealen Injektion von Bevacizumab (Avastin®) und von Pegaptanib (Macugen®) auf den Visus bei neovaskul ñrer Alters-abh ñngiger Makula-Degenera.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002841-34 | Intervention (Avastin) |
| 248 | 2007-004721-23 | gGmbH KB. 2007 Nov 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Prevention of vision loss in patients with age-related neovascular macular degeneration by intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab in a typical outpatient setting. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004721-23 | Intervention (Avastin) |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|------------------------|
| 249 | 2008-002102-19 | GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2008 Nov 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Study VEG108844, a Study of Pazopanib versus Sunitinib in the Treatment of Subjects with Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002102-19 | Population |
| 250 | 2008-003208-68 | Hospices Civils dL. 2008 Sep 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Groupe d'Évaluation Française Avastin® versus Lucentis®. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003208-68 | Intervention (Avastin) |
| 251 | 2007-006785-15 | IOBA - Instituto Univ. 2008 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: EFFICACY AND SECURITY OF INTRAVITREAL BEVACIZUMAB IN THE TREATMENT OF CHOROIDAL NEOVASCULAR MEMBRANES ASSOCIATED TO HIGH MYOPIA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INYECCIÓN INTRAVITREAL D.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006785-15 | Population |
| 252 | 2012-001781-15 | IOBA U. 2012 Jul 31. ClinicalTrialsRegister.eu: Initial protocol setting for the treatment of choroidal neovascularization associated to myopia magna with intravitreal bevacizumab: 3 vs 1 (BENEMCOR.es study). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001781-15 | Studientyp |
| 253 | 2012-000765-20 | Kuopion yliopistollinen sairaala/silmätauti poliklinikka. 2015 Nov 27. ClinicalTrialsRegister.eu: The Effect of Intravitreal Bevacizumab Injections in Patients with Macular Oedema Caused by AMD, CRVO or DME on the Plasticity of Nerves Studied by Visual Evoked Potentials. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000765-20 | Population |
| 254 | 2007-005157-33 | Ludwig Boltzmann Institut für Retinologie und biomikroskopische Laserchirurgie. 2008 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized observer and subject masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration Multicenter.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005157-33 | Studientyp |
| 255 | 2006-001389-18 | Ludwig Boltzmann Institute for Retinology and Biomicroscopic Laser Surgery. 2006 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Comparison of Combined Therapy of Intravitreal Injection of Bevacizumab and Pegaptanib versus Mono-therapy (The MAAM Study). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001389-18 | Intervention |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|------------------------|
| 256 | 2006-001544-31 | Moorfields EH. 2007 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised, double-masked, phase 3 study of the efficacy and safety of Avastin® (bevacizumab) intravitreal injections compared to best available therapy in subjects with choroidal neovasculariza.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001544-31 | Intervention (Avastin) |
| 257 | 2013-000395-15 | Moorfields Eye Hospital NHS Foundation. 2016 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: The use of bevacizumab as a modulator of wound healing following trabeculectomy surgery: A Single Centre Randomised Controlled Phase III Pilot Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000395-15 | Studientyp |
| 258 | 2009-014280-38 | Nottingham University Hospitals NHS Trust. 2009 Nov 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised controlled trial of standard and low dose Avastin® for Neovascular Macular Degeneration in the East Midlands. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014280-38 | Intervention (Avastin) |
| 259 | 2013-003018-42 | Ophthotech Corporation. 2014 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 3 randomized, double-masked, controlled trial to establish the safety and efficacy of intravitreal administration of Fovista® (Anti PDGF-B pegylated aptamer) administered in combination wi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003018-42 | Intervention (Avastin) |
| 260 | 2015-000518-23 | Ophthotech Corporation. 2015 Okt 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2b randomized, double-masked, controlled trial to establish the safety and efficacy of intravitreal administration of Fovista® (Anti-PDGFBB pegylated aptamer) administered in combination w.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000518-23 | Intervention |
| 261 | 2015-000519-42 | Ophthotech Corporation. 2015 Okt 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Role of multimodal imaging in the evaluation of anatomic alterations in neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) subjects: 18 month Phase 2a open label study of Fovista® (anti-PDGF therap.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000519-42 | Intervention |
| 262 | 2006-002424-42 | OSPEDALE SACRO CUORE-DON CALABRIA. 2006 Mrz 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of Safety and Efficacy on Visual Acuity Outcome and Choroidal Neovascularization of Intravitreal Somministration of Bevacizumab Avastin, Roche, United Kingdom in patients with Subfovea.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002424-42 | Intervention (Avastin) |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|------------------------|
| 263 | 2005-006014-18 | POLICLINICO UNIV. 2005 Dez 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Macular structure and function after intravitreal injection of bevacizumab for wet macular degeneration a interventional study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006014-18 | Endpunkte |
| 264 | 2008-008259-41 | Rotterdam EH. 2009 Mrz 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Anti-VEGF (bevacizumab/ranibizumab) versus RPE-choroid graft in the treatment of 1) non-responders to 3 intravitreal anti-VEGF injections, or 2) patients with AMD and pigment epithelium rip, or 3) .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008259-41 | Population |
| 265 | 2007-000379-41 | Royal Liverpool & Broadgreen University hospital. 2007 Mai 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Liverpool Avastin Dose Response and Retreatment Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000379-41 | Intervention (Avastin) |
| 266 | 2020-005364-57 | Shanghai Henlius Biotech.Inc.. 2021 Apr 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Two-part (Open-label Followed by Randomized Double-masked Active Controlled) Study to Compare the Efficacy and Safety of HLX04-O Administered by Intravitreal Injection with ranibizumab i.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005364-57 | Intervention |
| 267 | 2005-001722-92 | The Ludwig Boltzmann Institute for Retinology and Biomicroscopic Lasersurgery. 2005 Okt 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Systemic Bevacizumab (Avastin®) Therapy for Exudative Neovascular Age-Related Macular Degeneration (BEAT-AMD-Study). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001722-92 | Intervention (Avastin) |
| 268 | 2010-024001-12 | TYKS. 2011 Jan 27. ClinicalTrialsRegister.eu: The effect of bevacizumab treatment on reading ability in age related macular degeneration. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024001-12 | Studientyp |
| 269 | 2009-016158-42 | U.L.S.S.16. 2009 Dez 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016158-42 | Studientyp |
| 270 | 2005-006182-14 | UNIVERSITA DEGLI STUDI DI UDINE. 2006 Feb 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Intravitreal Bevacizumab Avastin, Roche, United Kingdom for exudative maculopathies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006182-14 | Intervention (Avastin) |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|--|---------------------|--|--------------------|
| 271 | 2006-003170-99 | UNIVERSITA DEGLI STUDI DI UDINE. 2007 Jul 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of efficacy and safety of Intravitreal bevacizumab versus intravitreal bevacizumab combined with juxtасcleral anecortave acetate for the treatment exudative age-related macular degeneration. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003170-99 | Vergleichstherapie |
| 272 | 2012-004873-14 | University Eye Clinic Maastricht. 2013 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: PREvention of Macular EDema after cataract surgery. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004873-14 | Population |
| <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i> | | | |
| 273 | ACTRN12616000853448 | Alice SH. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Central Australian Diabetic Maculopathy Study: Treatment Patterns and Outcomes. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000853448 | Population |
| 274 | ACTRN12615000118505 | Alice SH. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Is it possible to use long acting steroid preparations such as the dexamethasone intravitreal implant Ozurdex to prevent a deterioration in vision in patients with diabetes undergoing cataract surgery in central Australia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000118505 | Intervention |
| 275 | NCT01471054 | Arman M. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Macular Edema After Plaque Radiotherapy of Uveal Melanoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471054 | Studientyp |
| 276 | KCT0004247 | Asan Medical Center. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: Monthly alternating injections of aflibercept and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004247 | Intervention |
| 277 | NCT00347399 | Asociaci n para Evitar la Ceguera en M @xico. 2024 Jun 10. WHO ICTRP: Bevacizumab and Photodynamic Therapy in Neovascular Age Related Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00347399 | Studientyp |
| 278 | NCT00406744 | Asociaci n para Evitar la Ceguera en M @xico. 2024 Jun 10. WHO ICTRP: Efficacy of Retreatments With Intravitreal Bevacizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00406744 | Studientyp |
| 279 | NCT00347165 | Asociaci n para Evitar la Ceguera en M @xico. 2024 Jun 10. WHO ICTRP: Intravitreal Bevacizumab for Age-Related Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00347165 | Studientyp |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|------------------------|
| 280 | EUCTR2006-001498-13-IT | AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S.ORSOLA. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Effetti della iniezione endovitreal di Avastin per il trattamento delle maculopatie essudative - OFC06-01. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001498-13-IT | Intervention (Avastin) |
| 281 | EUCTR2009-016926-15-IT | AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S.ORSOLA. 2014 Feb 24. WHO ICTRP: Intravitreal Bevacizumab associated with epiretinal brachiththerapy as a treatment for Coroidal Neovascularization (CNV) secondary to exudative Age Related Macular Degeneration (AMD) - OFT-09-01. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016926-15-IT | Population |
| 282 | EUCTR2007-001418-17-IT | AZIENDA OSPEDALIERA DI PADO. 2012 Apr 3. WHO ICTRP: efficacy of treatment with bevacizumab,in the macular degeneration. - ND. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001418-17-IT | Intervention (Avastin) |
| 283 | EUCTR2010-021968-15-IT | AZIENDA OSPEDALIERA ISTITUTI OSPITALIERI DI VERONA. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: NOT RANDOMISED OPEN LABEL STUDY TO COMPARE EFFICACY OF BEVACIZUMAB (AVASTIN, ROCHE) VERSUS RANIBIZUMAB (LUCENTIS, NOVARTIS) ADMINISTERED BY INTRAVITREAL INJECTION IN PATIENTS WITH EXUDATIVE AGE RELATED MACULAR DEGENERATION WITH VISUAL ACUITY >= 2/10 - ND. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021968-15-IT | Intervention (Avastin) |
| 284 | EUCTR2008-001468-34-IT | AZIENDA OSPEDALIERA LS. 2012 Apr 3. WHO ICTRP: Phase III clinical trial multicenter randomized for the evaluation of the safety and efficacy of the combined treatment of intravitreal triamcinolone and photodynamic therapy versus intravitreal Bevacizumab and photodynamic therapy versus intravitreal Bevacizumab for the treatment of neo-vascular maculopathy type retinal angiomatous proliferation (RAP). - ND. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001468-34-IT | Intervention |
| 285 | EUCTR2008-001600-23-IT | AZIENDA OSPEDALIERA LS. 2014 Feb 3. WHO ICTRP: Prospective, randomized, single masked pilot study on the variation of choroidal blood flow analyzed through the HRA dynamic angiography in patients treated with intravitreal injection of Selective anti-VEGF (Macugen) or Pan anti-VEGF (Avastin). - ND. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001600-23-IT | Endpunkte |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|------------------------|
| 286 | EUCTR2006-004320-36-IT | AZIENDA OSPEDALIERA SENE. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration - ND. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004320-36-IT | Intervention (Avastin) |
| 287 | EUCTR2013-000133-12-IT | Azienda Ospedaliera Univ. 2020 Nov 23. WHO ICTRP: A randomized controlled multicentre study to assess the non-inferiority of the safety of bevacizumab compared to ranibizumab administered by intravitreal injection in patients with macular degeneration or other exudative not age-related macular. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000133-12-IT | Endpunkte |
| 288 | EUCTR2009-013062-11-IT | AZIENDA US. 2012 Apr 3. WHO ICTRP: BEVACIZUMAB COMBINED WITH PDT, VERSUS RANIBIZUMAB AND PEGAPTANIB BOTH COMBINED WITH PDT FOR NEOVASCULAR AGE RELATED MACULAR DEGENERATION CLINICAL TRIAL - ND. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013062-11-IT | Vergleichstherapie |
| 289 | EUCTR2013-005549-35-ES | Barcelona Macula Foundation Research for Vision. 2014 Apr 14. WHO ICTRP: To establish the safety and tolerability of intravitreal administration of altering regimens of Fovista? (Anti-PDGF-B pegylated aptamer) administered in combination with Anti-VEGF therapy (Lucentis®, Avastin® or Eylea®) in subjects with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005549-35-ES | Intervention |
| 290 | EUCTR2015-002608-97-GB | Belfast Health and Social Care Trust. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: IVAN cohort extension study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002608-97-GB | Studientyp |
| 291 | EUCTR2007-001281-33-GB | Belfast Health and Social Care Trust. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: A randomised control trial of alternative treatments to Inhibit VEGf in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN) - IVAN. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001281-33-GB | Intervention |
| 292 | EUCTR2006-001914-34-DE | Bert Mueller D. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Treatment of neovascular age related macular degeneration with intravitreal Bevacizumab (Avastin). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001914-34-DE | Intervention (Avastin) |
| 293 | NCT02450981 | Biocad. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: Evaluation the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability of BCD-021 in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450981 | Studientyp |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|------------------------|
| 294 | NCT02036723 | Biocad. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Study of BCD-021 Compared to Lucentis® in Patients With Neovascular Wet Age-related Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036723 | Intervention |
| 295 | NCT03246152 | Cairo University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluation of the Effect of Intravitreal Injections of Anti-VEGF on Macular Perfusion in Diabetic Patients Using OCTA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03246152 | Studientyp |
| 296 | NCT00729846 | California RC. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Bevacizumab in Combination With Visudyne Photodynamic Therapy (PDT). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00729846 | Studientyp |
| 297 | NCT02118831 | California RC. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Systemic Pharmacokinetics Following Intravitreal Injections of Anti-VEGF. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02118831 | Studientyp |
| 298 | RPCEC00000189 | Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB). 2024 Dez 9. WHO ICTRP: CIGB-247-V vaccine in Age-Related Macular Degeneration, phase I-II randomized. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000189 | Intervention |
| 299 | EUCTR2007-003853-97-GB | Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Greater Manchester Avastin for Choroidal Neovascularisation (GMAN) Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003853-97-GB | Intervention (Avastin) |
| 300 | NCT00607750 | CoMentis. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of ATG003 in Patients With AMD Receiving Anti-VEGF. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00607750 | Intervention |
| 301 | CTIS2024-518990-33-00 | Consorti Mar Parc De Salut De Barcelona. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: Clinical trial to evaluate the genetic polymorphisms influence in the response to Ranibizumab and Bevacizumab treatment in patients with Age-Associated Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-518990-33-00 | Endpunkte |
| 302 | EUCTR2019-003204-12-ES | Consortio PSMA. 2022 Mrz 28. WHO ICTRP: Pharmacogenomics of antiVEGF in patients with Age-Associated Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003204-12-ES | Endpunkte |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|------------------------|
| 303 | JPRN-UMIN000013974 | Department of Ophthalmology MDU. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: The effect of intra-vitreous injection of bevacizumab for vascular endothelial factor-related intraocular diseases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013974 | Studientyp |
| 304 | JPRN-UMIN000006992 | Department of Ophthalmology SUoMS. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Evaluation of bevacizumab, pegaptanib and ranibizumab for intraocular neovascularization and/or macular edema. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006992 | Population |
| 305 | JPRN-UMIN000009312 | Department of Ophthalmology SUoMS. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Serum concentration of vascular endothelial growth factor of patients with chorioretinal diseases before and after the anti-vascular endothelial growth factor therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009312 | Studientyp |
| 306 | JPRN-UMIN000000921 | Department of Ophthalmology YU. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Effects of steroid and bevacizumab in retinal vascular diseases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000000921 | Studientyp |
| 307 | TCTR20190928003 | Department of ophthalmology;#44;Phramongkutkloa h. 2024 Dez 9. WHO ICTRP: Comparison of Efficacy between Switching Intravitreal Ranibizumab and Aflibercept Injection in Non-responsive Neovascular Age-related Macular Degeneration Treated with Bevacizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190928003 | Intervention |
| 308 | JPRN-UMIN000003854 | Division of Ophthalmology and Visual Science FoMTU. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Proteomic analyses of regulating factors of neovascular ocular inflammation and retinal edema. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003854 | Population |
| 309 | NCT02296567 | East Florida Eye Institute. 2015 Aug 17. WHO ICTRP: Comparison of Pharmacokinetics of and Effect on Systemic VEGF Levels in Age Related Macular Degeneration Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296567 | Studientyp |
| 310 | NCT00390026 | Erik EH. 2024 Feb 5. WHO ICTRP: The Avastin vs Visudyne for Neovascular AMD Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00390026 | Intervention (Avastin) |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|------------------------|
| 311 | EUCTR2006-001200-36-SE | Eriks EH. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A prospective, randomized, masked and controlled trial of intravitreal bevacizumab (Avastin) versus verteporfin photodynamic therapy (PDT) in patients with neovascular age-related macular degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001200-36-SE | Intervention (Avastin) |
| 312 | TCTR20161007004 | Faculty of Medicine;#44;Chulalongkorn University. 2024 Dez 9. WHO ICTRP: The Retinal Pigment Epithelial Detachment changes in Aged-related macular degeneration treated with Aflibercept, Ranibizumab and Bevacizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20161007004 | Studientyp |
| 313 | NCT00684853 | Federal University of S  o Paulo. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Intravitreal Bevacizumab Combined With PDT Versus Bevacizumab to Treat Exudative AMD. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00684853 | Vergleichstherapie |
| 314 | NCT04138420 | Federico II University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluation of Retinal and Vascular Features in Macular Degeneration After Intravitreal Injections of Bevacizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04138420 | Studientyp |
| 315 | ISRCTN12980412 | Frimley Park Hospital NHS Trust (UK). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Randomised controlled trial of bevacizumab in choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12980412 | Intervention (Avastin) |
| 316 | EUCTR2006-002841-34-AT | Gerhard FK. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Klinische Studie zum Vergleich des Einflusses der intravitrealen Injektion von Bevacizumab (Avastin®) und von Pegaptanib (Macugen®) auf den Visus bei neovaskul  rner Alters-abh  ngiger Makula-Degeneration (AMD) - Avastin®-Macugen®-Studie. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002841-34-AT | Intervention (Avastin) |
| 317 | EUCTR2007-004721-23-DE | gGmbH KB. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: Prevention of vision loss in patients with age-related neovascular macular degeneration by intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab in a typical outpatient setting - VIBERA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004721-23-DE | Intervention (Avastin) |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|------------------------|
| 318 | ACTRN12613001020774 | Greenlane Clinical Centre Auckland District Health Board. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: To investigate the role of Intravitreal Aflibercept (Eylea) in the treatment of patients whose wet Age related Macular degeneration is not adequately controlled with conventional anti VEGF (intravitreal Avastin or Lucentis) treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001020774 | Intervention (Avastin) |
| 319 | TCTR20141002001 | Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP). 2024 Dez 9. WHO ICTRP: Safety and effectiveness of intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections for treatment of retinal disease patients: an observational study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20141002001 | Studientyp |
| 320 | ChiCTR-TRC-10001137 | Hong Kong EH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: A randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab monotherapy versus triple therapy with half fluence verteporfin photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-10001137 | Studientyp |
| 321 | ACTRN12608000223336 | Ilkka I. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Prognostic factors affecting outcome of vascular growth factor inhibitor bevacizumab (Avastin) therapy and reactivation of the disease in the wet age related degeneration of the eye. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000223336 | Intervention (Avastin) |
| 322 | NCT01014468 | Instituto de Olhos de Goiania. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Bevacizumab Versus Ranibizumab in Age Related Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01014468 | Intervention (Avastin) |
| 323 | NCT00556348 | Instituto de Olhos de Goiania. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Intravitreal Bevacizumab for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00556348 | Population |
| 324 | NCT01327222 | IRCCS SR. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Intravitreal Bevacizumab for Low Vision in Neovascular Age-related Macular Degeneration (AMD). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01327222 | Intervention (Avastin) |
| 325 | EUCTR2015-000519-42-IT | IVERIC bio I. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: Phase 2a open label study of Fovista γ (anti-PDGF agent) administered in combination with anti-VEGF therapy in subjects previously treated or treatment-naive. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000519-42-IT | Intervention |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|-----------------|
| 326 | ACTRN12624000463572 | Jiyeon K. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: Randomised Clinical Trial: Influence of Subconjunctival Anaesthesia Duration on Pain Perception During Intravitreal Injections. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12624000463572 | Population |
| 327 | NCT00805649 | Johann Wolfgang Goethe University Hospitals. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Combined Therapy in Age-Related Macular Degeneration (ARMD). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00805649 | Studientyp |
| 328 | NCT00407719 | Johns Hopkins University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Bevacizumab (Avastin) Infusion for Choroidal Neovascularization (CNV) Not Associated With Age-Related Macular Degeneration (AMD). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00407719 | Studientyp |
| 329 | NCT01032109 | Kumamoto University. 2016 Mrz 14. WHO ICTRP: Photodynamic Therapy Alone Versus Combined With Intravitreal Bevacizumab for Age-related Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01032109 | Studientyp |
| 330 | EUCTR2012-000765-20-FI | Kuopion yliopistollinen sairaala/silmätautien poliklinikka. 2024 Dez 3. WHO ICTRP: Silmätäutiin sisäisesti annettujen lääkkeitä käyttävien potilaiden saama hermoston uudelleenmuokautuvuus. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000765-20-FI | Population |
| 331 | NCT01233115 | Kyungpook National University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: LOC387715/HTRA1 and the Combined Photodynamic Therapy With Intravitreal Bevacizumab in Polypoidal Choroidal Vasculopathy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233115 | Population |
| 332 | NCT03668054 | Laboratorio Elea Phoenix SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Clinical Effectiveness of Intravitreal Bevacizumab (Lumiere®) in Patients With Wet Age-related Macular Degeneration (Wet AMD). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03668054 | Studientyp |
| 333 | NCT00376701 | Lawson Health Research Institute. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Combination Therapy for Age-Related Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00376701 | Studientyp |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|------------------------|
| 334 | EUCTR2007-005157-33-AT | Ludwig Boltzmann Institut für Retinologie und biomikroskopische Laserchirurgie. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A randomized observer and subject masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005157-33-AT | Studientyp |
| 335 | EUCTR2006-001389-18-AT | Ludwig Boltzmann Institute for Retinology and Biomicroscopic Laser Surgery. 2017 Apr 3. WHO ICTRP: Comparison of Combined Therapy of Intravitreal Injection of Bevacizumab and Pegaptanib versus Mono-therapy (The MAAM Study) - MAAM-Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001389-18-AT | Intervention |
| 336 | NL-OMON28472 | Maastricht University Medical Centre +. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: The EQUAL study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON28472 | Intervention (Avastin) |
| 337 | NCT01256580 | Massachusetts Eye and Ear Infirmary. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Intravitreal Bevacizumab vs. Combination Therapy for CNV Due to Other Than AMD. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01256580 | Population |
| 338 | NCT03744806 | Medical University of Lublin. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Blood-aqueous Barrier Integrity in Eyes Undergoing Intravitreal Bevacizumab Therapy to Treat Neovascular AMD. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744806 | Studientyp |
| 339 | NCT00709657 | Medical University of Vienna. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Effect of a Single Intravitreal Anti-VEGF Therapy on Optic Nerve Head Perfusion. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00709657 | Studientyp |
| 340 | NCT01027468 | Medical University of Vienna. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Long-term Results After Intravitreal Bevacizumab Treatment Of Neovascular Age-related Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01027468 | Studientyp |
| 341 | EUCTR2006-001544-31-GB | Moorfields EH. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A randomised, double-masked, phase 3 study of the efficacy and safety of Avastin® (bevacizumab) intravitreal injections compared to best available therapy in subjects with choroidal neovascularization (CNV) secondary to age-related macular degeneration. - Avastin® (bevacizumab) for CNV. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001544-31-GB | Intervention (Avastin) |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|---------------------|---|------------------------|
| 342 | ChiCTR-TRC-09000697 | NA. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Effects of Different Dosages of intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-09000697 | Intervention (Avastin) |
| 343 | NCT00403026 | Narayana N. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Intravitreal Bevacizumab for Retinal Disorders. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00403026 | Studientyp |
| 344 | NCT00605943 | National Eye Institute (. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Detection of Neutralizing Antibodies in Patients Treated With Bevacizumab or Ranibizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00605943 | Endpunkte |
| 345 | NCT01972763 | Northern California Retina Vitreous Associates. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ranibizumab for Recalcitrant Wet Age-related Macular Degeneration in Eyes Previously Switched From Bevacizumab and/or Ranibizumab to Aflibercept. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01972763 | Studientyp |
| 346 | ISRCTN95654194 | Nottingham University Hospitals NHS Trust (UK). 2020 Jun 8. WHO ICTRP: Comparing different dosing regimens of Avastin® in the treatment of wet age-related macular degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN95654194 | Intervention (Avastin) |
| 347 | NCT05146687 | Novartis P. 2021 Dez 27. WHO ICTRP: Real-world Evaluation of Prevalence of Ocular Adverse Events in Patients With Neovascular (Wet) Age-related Macular Degeneration (AMD) Who Received Anti-vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Agents (Komodo Health). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05146687 | Studientyp |
| 348 | NCT05110209 | Novartis P. 2021 Dez 27. WHO ICTRP: Real-world Evaluation of Prevalence of Ocular Adverse Events in Patients With Neovascular (Wet) Agerelated Macular Degeneration (AMD) Who Received Anti-VEGF Agents (IRIS Registry). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05110209 | Studientyp |
| 349 | NCT00776763 | Ophthalmological Association. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ocular Growth Factors Profile in Proliferative Retinopathies Before and After Intravitreal Bevacizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00776763 | Studientyp |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|------------------------|
| 350 | EUCTR2015-000518-23-NL | Ophthotech Corporation. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: A trial to establish the safety and efficacy of administration of Fovista® (Anti-PDGF therapy) in combination with Avastin® compared to Avastin® only in subjects with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000518-23-NL | Intervention |
| 351 | EUCTR2013-003018-42-PT | Ophthotech Corporation. 2018 Feb 12. WHO ICTRP: Clinical trial to establish the safety and efficacy of intravitreal https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003018-42-PT | Intervention (Avastin) |
| 352 | EUCTR2015-000519-42-FR | Ophthotech Corporation. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: Role of imaging in the evaluation of anatomic alterations in neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) subjects: 18 month study of Fovista® (anti-PDGF therapy) administered in combination with anti-VEGF therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000519-42-FR | Intervention |
| 353 | NCT02387957 | Ophthotech Corporation. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: A 24 Month Phase 2a Open Label, Randomized Study of Avastin®, Lucentis®, or Eylea® (Anti-VEGF Therapy) Administered in Combination With Fovista® (Anti-PDGF BB Pegylated Aptamer). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02387957 | Intervention (Avastin) |
| 354 | NCT01940887 | Ophthotech Corporation. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Fovista® (E10030) Intravitreal Administration in Combination With Either Avastin® or Eylea® Compared to Avastin® or Eylea® Monotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940887 | Intervention (Avastin) |
| 355 | NCT00745511 | Ora Bio Ltd.. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Treatment With ORA102 Combined With Avastin (Bevacizumab) Versus Avastin Alone, in Patients With Neovascular Age Related Macular Degeneration (AMD). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00745511 | Intervention (Avastin) |
| 356 | NCT01127360 | Oslo University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: LUCAS (Lucentis Compared to Avastin Study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01127360 | Intervention (Avastin) |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|------------------------|
| 357 | EUCTR2006-002424-42-IT | OSPEDALE SACRO CUORE-DON CALABRIA. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Evaluation of Safety and Efficacy on Visual Acuity Outcome and Choroidal Neovascularization of Intravitreal Somministration of Bevacizumab Avastin, Roche, United Kingdom in patients with Subfoveal Choroidal Neovascularization due to Age Related Macular Degeneration - ND. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002424-42-IT | Intervention (Avastin) |
| 358 | NCT04516278 | Outlook Therapeutics I. 2021 Nov 29. WHO ICTRP: A 3-month Study to Assess the Safety of ONS-5010 in Subjects With Visual Impairment Due to Retinal Disorders. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04516278 | Studientyp |
| 359 | NCT05112861 | Outlook Therapeutics I. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: A 3-month Study to Compare the Safety of ONS-5010 in Vials Versus Pre-filled Syringe in Subjects With Visual Impairment Due to Retinal Disorders. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05112861 | Studientyp |
| 360 | NCT06190093 | Outlook Therapeutics I. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: A 3-month Study to Assess the Safety and Effectiveness of ONS-5010 in Subjects with Neovascular Age-related Macular Degeneration (AMD). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06190093 | Studiendauer |
| 361 | ACTRN12622001246774 | Palmerston NH. 2022 Sep 19. WHO ICTRP: Rapid Avastin (Bevacizumab) treatment and extension in low-risk age-related macular degeneration patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622001246774 | Intervention (Avastin) |
| 362 | NCT01306591 | Peking University People's Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306591 | Studientyp |
| 363 | EUCTR2005-006014-18-IT | POLICLINICO UNIV. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Macular structure and function after intravitreal injection of bevacizumab for wet macular degeneration a interventional study. - ND. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-006014-18-IT | Endpunkte |
| 364 | CTRI/2023/09/057394 | Reliance ls. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: Patients with neovascular (wet) age-related macular. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/09/057394 | Studientyp |
| 365 | NCT00426998 | Retinal Consultants Medical Group. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Combination Bevacizumab and Verteporfin (Two Different Sequences of Treatment)in Neovascular AMD. | Vergleichstherapie |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|------------------------|
| | | https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00426998 | |
| 366 | NCT01617148 | Rishi S. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Wet Macular Degeneration Study to Compare Ranibizumab or Bevacizumab to Aflibercept. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01617148 | Studientyp |
| 367 | EUCTR2008-008259-41-NL | Rotterdam EH. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Anti-VEGF (bevacizumab/ranibizumab) versus RPE-choroid graft in the treatment of 1) non-responders to 3 intravitreal anti-VEGF injections, or 2) patients with AMD and pigment epithelium rip, or 3) patients with AMD and massive haemorrhage. A randomized trial. - Anti-VEGF versus RPE-choroid graft. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008259-41-NL | Population |
| 368 | ACTRN12611000302954 | Royal AH. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Branch Retinal Vein Occlusion Treatment Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000302954 | Studientyp |
| 369 | KCT0008001 | Samsung Medical Center. 2023 Jan 10. WHO ICTRP: Proton beam radiotherapy followed by Tecentriq® amd Avastin® for primary liver cancer with protal vein Invasion. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0008001 | Intervention (Avastin) |
| 370 | NL-OMON21233 | Schlingemann RO. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: Comparison of bevacizumab (Avastin) and ranibizumab (Lucentis) in exudative age-related macular degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON21233 | Intervention (Avastin) |
| 371 | NCT01644513 | Sequenom I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Evaluation of the Association Between Genetic Load and Response to Anti-VEGF Therapy in AMD Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644513 | Studientyp |
| 372 | NCT00370539 | Shahid Beheshti Medical University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Combined PDT and Intravitreal Bevacizumab vs Combination of PDT, Intravitreal Bevacizumab and Triamcinolone for Neovascular AMD. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00370539 | Intervention |
| 373 | NCT00370786 | Shahid Beheshti Medical University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effect of Intravitreal Bevacizumab on Non -Age-Related Macular Degeneration (AMD) Related Choroidal Neovascularization (CNV). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00370786 | Studientyp |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|------------------------|
| 374 | NCT00370370 | Shahid Beheshti Medical University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Intravitreal Bevacizumab vs. Bevacizumab Combined With Triamcinolone for Neovascular AMD. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00370370 | Vergleichstherapie |
| 375 | NCT03609307 | Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison of Treatment Response to Intravitreal Injection of Combined Propranolol and Bevacizumab Versus Bevacizumab Monotherapy in Patients With Wet Age Related Macular Degeneration :A Clinical Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609307 | Vergleichstherapie |
| 376 | EUCTR2020-005364-57-CZ | Shanghai Henlius Biotech.Inc.. 2022 Mai 30. WHO ICTRP: A Phase 3 study of HLX04-O efficacy and safety, administered in to the eye by injection, with Ranibizumab in subjects with wet Age related Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005364-57-CZ | Intervention |
| 377 | NCT00640640 | Sheba Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Effects of Bevacizumab and Ranibizumab on Ocular Pulse Amplitude in Neovascular Age Related Macular Degeneration (AMD). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00640640 | Endpunkte |
| 378 | NCT00344617 | Singapore National Eye Centre. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Off-Label AVASTIN (BEVACIZUMAB) For Serosanguinous Maculopathy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00344617 | Intervention (Avastin) |
| 379 | EUCTR2005-001722-92-AT | The Ludwig Boltzmann Institute for Retinology and Biomicroscopic Lasersurgery. 2015 Dez 28. WHO ICTRP: Systemic Bevacizumab (Avastin®) Therapy for Exudative Neovascular Age-Related Macular Degeneration (BEAT-AMD-Study) - BEAT-AMD-Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001722-92-AT | Intervention (Avastin) |
| 380 | NCT00531336 | The Ludwig Boltzmann Institute of Retinology and Biomicroscopic Laser Surgery. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: MAAM Study: Avastin and Macugen Versus Avastin Versus Macugen. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00531336 | Intervention (Avastin) |
| 381 | NCT00710229 | The Ludwig Boltzmann Institute of Retinology and Biomicroscopic Laser Surgery. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Manta Study: Avastin Versus Lucentis in Age Related Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00710229 | Intervention (Avastin) |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|------------------------|
| 382 | NCT00531024 | The Ludwig Boltzmann Institute of Retinology and Biomicroscopic Laser Surgery. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Systemic Avastin Therapy in Age-Related Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00531024 | Intervention (Avastin) |
| 383 | EUCTR2010-024001-12-FI | TYKS. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: The effect of bevacizumab treatment on reading ability in age related macular degeneration - Reading after bevacizumab treatment in AMD. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024001-12-FI | Studientyp |
| 384 | EUCTR2009-016158-42-IT | U.L.S.S.16. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Efficacy of intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. - ARMAVA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016158-42-IT | Studientyp |
| 385 | DRKS00004918 | Universit fts-Augenklinik F. 2024 Dez 9. WHO ICTRP: Switch of anti-VEGF agents (Bevacizumab and Ranibizumab) in non-responders to anti-VEGF treatment in AMD. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004918 | Studientyp |
| 386 | EUCTR2006-003170-99-IT | UNIVERSITA DEGLI STUDI DI UDINE. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Evaluation of efficacy and safety of Intravitreal bevacizumab versus intravitreal bevacizumab combined with juxtasclear anecortave acetate for the treatment exudative age-related macular degeneration - IVB JSA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003170-99-IT | Vergleichstherapie |
| 387 | EUCTR2005-006182-14-IT | UNIVERSITA DEGLI STUDI DI UDINE. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Intravitreal Bevacizumab Avastin, Roche, United Kingdom for exudative maculopathies - Intravitreal bevacizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-006182-14-IT | Intervention (Avastin) |
| 388 | NCT03552770 | University Hospital of Ferrara. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Single or Combined Protocols for NV-AMD. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03552770 | Studientyp |
| 389 | NCT05262244 | University Medical Center Groningen. 2024 Dez 16. WHO ICTRP: Targeted Fluorescence Imaging in AMD. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05262244 | Studientyp |
| 390 | NCT00359164 | University of British Columbia. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Phase II Pilot Study of Visudyne® Photodynamic Therapy (PDT) (Low and Very Low Fluence) Combined With Bevacizumab. | Studientyp |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|------------------------|
| | | https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00359164 | |
| 391 | NCT01626339 | University of Malaya. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effect of Intravitreal Anti-VEGF on Retinal Vessels Diameter. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626339 | Endpunkte |
| 392 | NCT01350323 | University of Molise. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Aqueous Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Levels in Type 3 Neovascularization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01350323 | Studientyp |
| 393 | NCT00696592 | University of Padova. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Photodynamic Therapy Combined With Bevacizumab vs Bevacizumab Alone for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696592 | Vergleichstherapie |
| 394 | NCT00593450 | University of Pennsylvania. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials: Lucentis-Avastin Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00593450 | Intervention (Avastin) |
| 395 | NCT00804921 | University of Sao Paulo. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effectiveness of Oral Acetazolamide, Brimonidine Tartarate, and Anterior Chamber Paracentesis in Intraocular Pressure (IOP) After Bevacizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00804921 | Intervention |
| 396 | NCT00864838 | University of Sao Paulo. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Oral Acetazolamide, Brimonidine Tartarate, and Anterior Chamber Paracentesis for Ocular Hypertension Control After Intravitreal Bevacizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00864838 | Intervention |
| 397 | NCT00727753 | University of Zurich. 2015 Jun 8. WHO ICTRP: VEGF-antagonism and Endothelial Function in Age-related Macular Degeneration (AMD). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00727753 | Studientyp |
| 398 | EUCTR2018-004438-14-SE | V ñstra G . 2024 Feb 26. WHO ICTRP: See below. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004438-14-SE | Intervention |
| 399 | ISRCTN73359806 | VA Boston Healthcare System (USA). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Bevacizumab versus ranibizumab in age-related macular degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN73359806 | Intervention (Avastin) |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|--|-----------------------|---|------------------------|
| 400 | CTIS2023-506317-22-00 | Vaestra G. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: The Sahlgrenska Anti-VEGF (SAHLVE) Study - a Prospective Randomized Double-blind Comparison of Bevacizumab and Aflibercept in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-506317-22-00 | Intervention |
| 401 | IRCT2015020921017N1 | Vice Chancellor for Research and Technology TUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Co-management of exudative AMD with Avastin and Doxycycline. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015020921017N1 | Intervention (Avastin) |
| 402 | NCT00403442 | Vitreous -Retina- Macula Consultants of New York. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Bevacizumab in Combination With Verteporfin Reduced and Standard Fluence in the Treatment of Hemorrhaged Lesions in Neovascular AMD. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00403442 | Intervention |
| 403 | NCT00447031 | Yonsei University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Combination Therapy for Neovascular Age Related Macular Degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00447031 | Intervention |
| 404 | IRCT20230614058480N1 | Zahedan University of Medical Sciences. 2023 Okt 16. WHO ICTRP: Synergistic effect of Combination of curcumin and piperine supplementation as an adjuvant treatment to the usual treatment method using Bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20230614058480N1 | Intervention (Avastin) |
| <i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i> | | | |
| 405 | 2024-514400-14-00 | Assistance Publique Hopitaux De Paris. 2024 Dez 2. CTIS: Safety of Atezolizumab/Bevacizumab in liver transplanted patients with advanced hepatocellular carcinoma (IMMUNOTH). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514400-14-00?lang=en | Population |
| 406 | 2024-519113-59-00 | Centre Hospitalier Universitaire De Montpellier. 2021 Jan 23. CTIS: NEOADJUVANT ATEZOLIZUMAB AND ADJUVANT ATEZOLIZUMAB + BEVACIZUMAB IN COMBINATION WITH PERCUTANEOUS RADIOFREQUENCY ABLATION OF SMALL HCC: A MULTICENTER RANDOMIZED PHASE II TRIAL. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-519113-59-00?lang=en | Population |
| 407 | 2024-517863-22-00 | Azienda USL IRCCS Di Reggio Emilia. 2021 Aug 20. CTIS: LIBImAb - Phase III study in mCRC patients with RAS/BRAF wild type tissue and RAS/BRAF mutated in Lliquid BIopsy to compare in first-line therapy FOLFIRI plus CetuxiMab or BevacizumaB. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-517863-22-00?lang=en | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|------------------------|
| 408 | 2024-517036-21-00 | Fondation A De Rothschild. 2019 Okt 14. CTIS: FME_2018_9 - Multicenter randomized controlled trial of the value of intravitreal anti-VEGF injections as initial then adjuvant treatment in Coats' disease . https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-517036-21-00?lang=en | Population |
| 409 | 2024-517718-13-01 | Universitair Medisch Centrum Groningen. 2022 Jul 1. CTIS: Panama ID: 8070 - Detection of tumor tissue in peritoneal metastases of colorectal origin using a VEGF-targeted optical fluorescent imaging tracer during diagnostic laparoscopy. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-517718-13-01?lang=en | Population |
| 410 | 2024-518990-33-00 | Consorci Mar Parc De Salut De Barcelona. 2022 Nov 18. CTIS: Multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, Phase III study to evaluate the genetic polymorphisms influence in the response to Ranibizumab and Bevacizumab treatment in patients with Age-Associated Macular Degeneration . https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-518990-33-00?lang=en | Intervention (Avastin) |
| 411 | 2024-512682-14-00 | Klinikum der Universität München AöR. 2020 Apr 6. CTIS: AIO-HEP-0418-DEMAND - A randomized, 2-arm non-comparative phase II study on the efficacy of atezolizumab and Roche bevacizumab (Atezo/Bev) followed by on-demand selective TACE (sdTACE) upon detection of disease progression or of initial synchronous treatment with TACE and Atezo/Bev on objective response rate in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma patients (DEMAND). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512682-14-00?lang=en | Population |
| 412 | 2024-512860-75-00 | Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). 2022 Jul 1. CTIS: (NFPET) '89Zr-Bevacizumab PET/CT imaging of vestibular schwannomas for the prediction of bevacizumab treatment effect in patients with symptomatic neurofibromatosis type 2. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512860-75-00?lang=en | Population |
| 413 | 2023-510504-45-00 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Di Bologna IRCCS Istituto Di Ricerca E Di Cura A Carattere Scientifico. 2024 Sep 1. CTIS: RESCUE-HUB - Fecal Microbiota Transplantation to RESCUE patients with unresectable Hcc progressors to first line therapy with Atezolizumab and Bevacizumab (RESCUE-HUB) . https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510504-45-00?lang=en | Population |
| 414 | 2024-514865-20-00 | Klinikum der Universität München AöR. 2024 Apr 10. CTIS: PRIDE - PRIDE: A phase IIa, open-label, multicenter study of radiochemotherapy with isotoxic dose escalation and protective VEGF inhibition using bevacizumab in the treatment of patients with first diagnosis of IDH wild-type, MGMT unmethylated glioblastoma . | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|-----------------|
| | | https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514865-20-00?lang=en | |
| 415 | 2023-506194-35-00 | Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis Stichting. 2024 Nov 21. CTIS: PUMP-IT RCT: Hepatic arterial infusion PUMP chemotherapy combined with systemic therapy versus systemic therapy alone as Induction Therapy for initially unresectable colorectal liver metastases: a randomised controlled trial . https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506194-35-00?lang=en | Population |
| 416 | 2023-504303-86-00 | F. Hoffmann-La Roche AG. 2019 Nov 21. CTIS: WO41535 - A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Plus Bevacizumab Versus Active Surveillance as Adjuvant Therapy in Patients with Hepatocellular Carcinoma at High Risk of Recurrence After Surgical Resection or Ablation. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504303-86-00?lang=en | Population |
| 417 | 2023-504600-28-00 | AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 2024 Mai 9. CTIS: M24-052 - A Phase 2/3, Randomized Study to Evaluate the Optimized dose, Safety, and Efficacy of Livmoniplimab in Combination with Budigalimab in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma (HCC) who have not previously received systemic treatment. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504600-28-00?lang=en | Population |
| 418 | 2024-510649-33-00 | Bristol Myers Squibb International Corporation. 2022 Sep 2. CTIS: CA224-106 - A Phase ½, Safety Confirmation, Placebo-controlled, Randomized Study of Nivolumab in Combination with Relatlimab and Bevacizumab in Treatment-naïve Advanced/Metastatic Hepatocellular Carcinoma (RELATIVITY-106). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510649-33-00?lang=en | Population |
| 419 | 2023-508090-87-00 | Immunocore Limited. 2024 Okt 7. CTIS: A Phase ½ First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-R117C (PIWIL1 × CD3 ImmTAC® Bispecific Protein) as a Single Agent and in Combination in HLA-A*02:01-Positive Participants with Selected Advanced PIWIL1-Positive Cancers. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508090-87-00?lang=en | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|-----------------|
| 420 | 2024-511538-11-00 | Institut Gustave Roussy, Institut Gustave Roussy. 2023 Feb 7. CTIS: 2021/3330 HOLMBRAVE - Clinical investigation evaluating safety and efficacy of selective intra-arterial ¹⁶⁶ Holmium radiation therapy in combination with atezolizumab and bevacizumab for non resectable Hepatocellular carcinoma (HOLMBRAVE). https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511538-11-00?lang=en | Population |
| 421 | 2024-510964-21-00 | TME Pharma AG, TME Pharma AG. 2019 Sep 12. CTIS: SNOXA12C401 - Single-arm dose-escalation Phase ½ study of olaptesed pegol (NOX-A12) in combination with irradiation in inoperable or partially resected first-line glioblastoma patients with unmethylated MGMT promoter with a multiple-arm expansion group . https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510964-21-00?lang=en | Population |
| 422 | 2023-505286-84-00 | Institut Gustave Roussy. 2018 Jun 25. CTIS: CSET N° 2017/2523 - Randomized phase 2 trial of two chemotherapy regimens plus or minus bevacizumab in patients with well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors - Authorised, recruitment pending. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505286-84-00?lang=en | Population |
| 423 | 2023-507689-26-00 | Astrazeneca AB. 2024 Jan 15. CTIS: D910DC00001 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study of Durvalumab Monotherapy or in Combination With Bevacizumab as Adjuvant Therapy in Patients with Hepatocellular Carcinoma Who Are at High Risk of Recurrence After Curative Hepatic Resection or Ablation (EMERALD-2) . https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507689-26-00?lang=en | Population |
| 424 | 2023-509053-32-00 | AstraZeneca AB. 2019 Jul 17. CTIS: EMERALD-1 - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Transarterial Chemoembolization (TACE) in Combination with either Durvalumab Monotherapy or Durvalumab plus Bevacizumab Therapy in Patients with Locoregional Hepatocellular Carcinoma (EMERALD-1) . https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509053-32-00?lang=en | Population |
| 425 | 2023-508464-30-00 | Hopital Fondation Adolphe De Rothschild. 2024 Jan 15. CTIS: BevacizuMAV - BevacizuMAV : Evaluation of the efficacy and safety of anti-angiogenic treatment with intravenous bevacizumab in patients with symptomatic cerebral arteriovenous malformations. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508464-30-00?lang=en | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|------------------------|
| 426 | 2023-506395-27-00 | Universitair Medisch Centrum Groningen. 2024 Mrz 15. CTIS: DETOUR; Determining the safety and feasibility of optical coherence tomography and near infrared fluorescence: a prospective pilot intervention study. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506395-27-00?lang=en | Population |
| 427 | 2023-506317-22-00 | Vaestra Goetalandsregionen. 2019 Sep 18. CTIS: The Sahlgrenska Anti-VEGF (SAHLVE) Study - a Prospective Randomized Double-blind Comparison of Bevacizumab and Aflibercept in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506317-22-00?lang=en | Intervention (Avastin) |
| 428 | 2023-503801-12-00 | University Medical Center Groningen. 2023 Sep 15. CTIS: 16054 - SLURP; A phase 2 intervention study: Detection of early esophageal neoplastic lesions by quantified fluorescence molecular endoscopy using oral and topical administration of bevacizumab-800CW and cetuximab-800CW . https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503801-12-00?lang=en | Population |
| 429 | 2022-502078-17-00 | Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes. 2023 Sep 15. CTIS: 38RC210434 ABE LIVER - Ezurpimtrostat autophagy inhibitor in association with Atezolizumab-Bevacizumab in first line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma, a phase 2b randomized trial. ABE-LIVER. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502078-17-00?lang=en | Population |
| 430 | 2022-500903-38-00 | University Hospital Grenoble. 2023 Feb 9. CTIS: 38RC22.210 LIVERNET1 - Phase 1b study investigating the association of NP137 with Atezolizumab-Bevacizumab combination in first line in unresectable hepatocellular carcinoma. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-500903-38-00?lang=en | Population |
| 431 | 2024-512466-34-00 | Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis Stichting. 2025 Jan 1. CTIS: Bevacizumab for the treatment of cerebral RAdiation Induced NecrosiS (BRAINS) study: A multicenter, open-label, randomized clinical trial to assess the clinical efficacy and cost-effectiveness of bevacizumab versus corticosteroids as first-line treatment in patients with symptomatic cerebral radiation necrosis after radiation for high grade glioma or brain metastases. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512466-34-00?lang=en | Population |
| 432 | 2024-519437-27-02 | Rigshospitalet. 2020 Dez 1. CTIS: A randomized phase III trial with lomustine versus lomustine and bevacizumab for patients with recurrent glioblastoma. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519437-27-02 | Population |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|--|--------------------|---------------------------------------|-----------------|
| <p>Als Intervention wurde ausschließlich Bevacizumab gamma eingeschlossen. Bei Gabe von Avastin® außerhalb der Zulassung wurden Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund Intervention (Avastin) ausgeschlossen. Bei der Selektion wurde mitberücksichtigt, dass die erste humane Exposition zu Bevacizumab gamma im Rahmen einer Pharmakokinetik-Studie im Dezember 2014 stattgefunden hat.</p> <p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i> <i>Clinical Trials Information System (CTIS): Start of Trial / estimated recruitment start</i></p> | | | |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-55 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 4-55 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NORSE TWO

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|--|
| Studienziel | | |
| 2b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab gamma im Vergleich zu Ranibizumab bei erwachsenen Patienten mit aktiver primärer subfovealer CNV, mit oder ohne einer klassischen CNV-Komponente sekundär zu AMD |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1) Maskierung: doppelt-maskiert Studienhorizont: bis zu 12 Monate Design: parallel, aktiv-kontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Version 4 (22.08.2019) <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellungen zur Erweiterung der zulässigen Kriterien bzgl. Sehvermögen, Sicherstellung, dass Patienten mit monokularem Sehvermögen nicht eingeschlossen wurden und Spezifizierung des Abstandes der Fovea zu Atrophien und Narben • Erhöhung der Anzahl an Studienzentren von 30 auf 40 • Streichen der Region als Kovariate in den statistischen Analysen Version 5 (10.09.2019) <ul style="list-style-type: none"> • Die Formulierung zur Beschreibung der Studienpopulation und der Auswahl der Studienteilnehmer wurde aktualisiert, um nur auf primäre Läsionen zu fokussieren und Patienten mit wiederkehrenden subfovealen CNV auszuschließen • Klarstellung, des Abstandes der Fovea zu Narben, Fibrosen und Atrophien • Klarstellung, dass die an dem anderen Auge verabreichten Behandlungen im Ermessen des Prüfarztes liegen • Spezifizierung, dass Studienteilnehmer, die die Studienbehandlung aufgrund einer Verschlechterung des BCVA-Scores um ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | Baseline-Wert eine Rettungstherapie durch den Prüfarzt erhalten haben müssen |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterzeichnete Einverständniserklärung 2. Alter \geq 50 Jahre 3. Aktive primäre subfoveale CNV-Läsionen sekundär zu AMD im Studienauge. 4. Läsionen mit primärer subfovealer CNV mit oder ohne einer klassischen CNV-Komponente sekundär zur AMD waren zulässig. Patienten, die eine Anti-VEGF-Behandlung für das andere Auge erhielten, waren teilnahmeberechtigt 5. BCVA nach der ETDRS-Tafel von 25 bis 67 Buchstaben (entspricht ungefähr 20/50 bis 20/320 Snellen) am Studienauge. Im Rahmen der Studie wurde nur ein Auge untersucht. Wenn beide Augen für die Studie in Frage kamen, wurde das Auge mit der aktivsten Leckage im Fluoreszeinangiogramm und/oder dem größten zentralen Netzhautödem im SD-OCT für die Behandlung ausgewählt, es sei denn, der Prüfer entschied aus medizinischen Gründen in Zusammenarbeit mit dem Sponsor, dass das andere Auge für die Behandlung und die Studie geeigneter sei. 6. Das Studienauge musste folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> - Aktive Leckage im Fluoreszeinangiogramm, die die Fovea betraf. - Ödem in der Fovea - Frei von fovealen Narben, fovealer Fibrose oder fovealer Atrophie <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Vorherige/Begleitende Behandlung</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige Behandlung mit Verteporfin, externer Strahlentherapie oder transpupillärer Thermotherapie am Studienauge 2. Behandlung mit Verteporfin im anderen Auge $<$ 7 Tage vor Randomisierung 3. Vorherige Anwendung von zugelassenem Anti-VEGF oder Avastin im Studienauge 4. Vorheriges intravitreales Kortikosteroid (z. B. intravitreale Kortikosteroidinjektion oder Implantation eines Geräts) im Studienauge. 5. Vorherige subfoveale fokale Laserphotokoagulation am Studienauge 6. Laser-Photokoagulation (juxtafoveal oder extrafoveal) am Studienauge innerhalb von 1 Monat vor der Randomisierung 7. Vorgeschichte einer Vitrektomie am Studienauge 8. Vorgeschichte einer submakulären Operation oder eines anderen chirurgischen Eingriffs für AMD am Studienauge 9. Frühere Teilnahme an Studien mit Prüfpräparaten innerhalb eines Monats vor der Randomisierung (ausgenommen Vitamine und Mineralien) <p><u>Gleichzeitige okuläre Erkrankungen</u></p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>10. Jede gleichzeitige intraokulare Erkrankung am Studienauge (z. B. Katarakt oder diabetische Retinopathie), die nach Ansicht des Prüfarztes eine der folgenden Bedingungen erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erforderlicher medizinischer oder chirurgischer Eingriff während des 12-monatigen Studienzeitraums zur Verhinderung oder zur Behandlung des Sehverlusts, der sich aus diesem Zustand ergeben könnte. - Wenn sie unbehandelt fortschreitet, könnte dies wahrscheinlich zum Verlust von mindestens 2 Snellen-äquivalenten BCVA-Linien während des 12-monatigen Studienzeitraums beigetragen haben. <p>11. Aktive intraokulare Entzündung (Grad „Spur“ oder höher) am Studienauge</p> <p>12. Aktuelle Glaskörperblutung im Studienauge</p> <p>13. Polypoidale choroidale Vaskulopathie im Studienauge</p> <p>14. Vorgeschichte einer rhegmatogenen Netzhautablösung oder eines Makulaforamens (Stadium 3 oder 4) im Studienauge</p> <p>15. Anamnese einer idiopathischen oder Autoimmun-assoziierten Uveitis an einem der beiden Augen</p> <p>16. Infektiöse Bindehautentzündung, Keratitis, Skleritis oder Endophthalmitis an einem der beiden Augen.</p> <p>17. Aphakie oder Fehlen der hinteren Augenkapsel im Studienauge.</p> <p>18. Frühere Verletzung der hinteren Kapsel im Studienauge, es sei denn, sie trat als Folge einer hinteren Kapsulotomie mit Yttrium-Aluminium-Granat in Verbindung mit einer vorherigen Implantation der hinteren Augenlinse auf</p> <p>19. Sphärisches Äquivalent des Brechungsfehlers im Studienauge, das mehr als -8 Dioptrien der Myopie zeigt. Bei Teilnehmern, die sich zuvor einer refraktiven oder Kataraktoperation am Studienauge unterzogen hatten, durfte der präoperative Brechungsfehler im Studienauge nicht mehr als -8 Dioptrien der Myopie betragen haben</p> <p>20. Intraokulare Operation (einschließlich Kataraktoperation) am Studienauge innerhalb von 2 Monaten vor Randomisierung</p> <p>21. Unkontrolliertes Glaukom am Studienauge (definiert als IOD \geq 30 mmHg trotz Behandlung mit Antiglaukom-Medikamenten)</p> <p>22. Vorgeschichte einer Glaukom-Filter-Operation im Studienauge</p> <p>23. Vorgeschichte einer Hornhauttransplantation im Studienauge</p> <p><u>Gleichzeitige systemische Erkrankungen</u></p> <p>24. Schwangere oder Stillende oder Studienteilnehmerinnen, die beabsichtigen, innerhalb der nächsten 24 Monate schwanger zu werden. Die Studienteilnehmerinnen müssen innerhalb von 28 Tagen nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments einen negativen Serumschwangerschaftstest gehabt haben (prämenopausale Frauen und Frauen < 2 Jahre nach Beginn der Menopause)</p> <p>25. Prämenopausale Frauen, die keine angemessene Empfängnisverhütung anwenden, definiert als:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Völlige Abstinenz (wenn dies mit der bevorzugten und üblichen Lebensweise der Studienteilnehmerin übereinstimmt); periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale, Postovulations-Methoden) war nicht akzeptabel - Weibliche Sterilisation (chirurgische bilaterale Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie) oder Eileiterligatur mindestens 6 Wochen vor Verabreichung des Studienmedikaments; im Falle einer alleinigen Oophorektomie nur dann, wenn der Fortpflanzungsstatus der Studienteilnehmerin durch eine anschließende Beurteilung des Hormonspiegels bestätigt wurde - Sterilisation des Mannes (mindestens 6 Monate vor dem Screening); für weibliche Patientinnen sollte der vasktomierte männliche Partner der alleinige Partner sein - Barrieremethoden der Empfängnisverhütung: Kondom oder Okklusivkappe (Diaphragma oder Gebärmutterhals-/Gewölbekappen). - Anwendung von oralen, injizierten oder implantierten hormonellen Verhütungsmethoden oder anderen Formen der hormonellen Empfängnisverhütung, die eine vergleichbare Wirksamkeit aufweisen (Misserfolgsrate < 1 %), z. B. hormonelle Vaginalring- oder transdermale Hormonverhütung - Einsetzen eines Intrauterinpressars oder Intrauterinsystems <p>26. Vorgeschichte einer anderen Krankheit, einer Stoffwechselstörung, eines körperlichen Untersuchungsbefunds oder eines klinischen Laborbefunds, die einen begründeten Verdacht auf eine Krankheit oder einen Zustand liefern, der die Verwendung eines Prüfpräparats kontraindiziert oder die Interpretation der Ergebnisse der Studie beeinträchtigen oder den Patienten einem hohen Risiko für Behandlungskomplikationen aussetzen könnte.</p> <p>27. Einnahme von Medikamenten gegen eine aktive systemische Infektion.</p> <p><u>Andere</u></p> <p>28. Bekannte Allergie gegen jegliche Bestandteile der Studienmedikation oder Fluoreszein, die nicht behandelt werden kann</p> <p>29. Unfähigkeit, Fundusfotografien, SD-OCT oder Fluoreszeinangiogramme von ausreichender Qualität zu erhalten, um vom Prüfer analysiert und bewertet zu werden</p> <p>30. Unfähigkeit zur Einhaltung der Studien- oder Follow-up-Prozeduren</p> |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Studienorganisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multizentrisch <p>Ort der Studiendurchführung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 39 Studienzentren in den USA |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Bevacizumab gamma <ul style="list-style-type: none"> 1,25 mg Bevacizumab gamma als intravitreale Injektion monatlich für bis zu 12 Monate Ranibizumab <ul style="list-style-type: none"> 0,5 mg Ranibizumab als intravitreale Injektion monatlich für 3 Monate, gefolgt von 2 zusätzlichen intravitrealen Injektionen an Tag 150 und Tag 240 Scheininjektionen an den Terminen, an denen keine Ranibizumab-Gabe geplant war |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | Primäres Zielkriterium: <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten Sekundäre Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten im < 15 Buchstaben im BCVA-Score gegenüber dem Baseline-Wert verloren Anteil der Studienteilnehmer mit einem Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter nach 11 Monaten Explorative Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> Mittlere absolute Veränderung der zentralen fovealen Dicke Sicherheit: <ul style="list-style-type: none"> UE, kategorisiert nach SOC und PT anhand MedDRA Einstufung des Schweregrades anhand NCI-CTCAE Version 4.03 |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Version 4 (22.08.2019) <ul style="list-style-type: none"> Hinzufügen des Auftretens von Serum-Antikörpern gegen Bevacizumab gamma als Sicherheitsendpunkt Version 6 (20.12.2019) <ul style="list-style-type: none"> Aktualisierung des primären Endpunkts: Messung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen am Anteil der Studienteilnehmer mit einer Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score nach 11 Monaten im Vergleich zu Baseline |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | 220 Studienteilnehmer (110 Teilnehmer pro Studienarm) wurde für diese Studie als angemessen erachtet. Die Fallzahl basiert auf dem Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score im |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | Vergleich zum Baseline-Wert erreichten (primärer Endpunkt), mit einem Behandlungseffekt für den Unterschied zwischen den Armen von 0,18 (Teststärke: 90 %, einseitiges Signifikanzniveau von 0,025) |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Zwischenanalysen Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.</p> <p>Therapieabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Studienteilnehmers. Studienteilnehmer konnten die Therapie jederzeit und aus jeglichem Grund abbrechen, ohne dass dies Auswirkungen auf die weitere Behandlung zu hatte • Entscheidung des Prüfarztes, wenn dieser der Meinung war, dass die Fortsetzung der Therapie nicht im Interesse des Studienteilnehmers lag • Entscheidung des Sponsors, wenn dieser der Meinung war, dass die Fortsetzung der Therapie nicht im Interesse des Studienteilnehmers lag • UE, die den Abbruch der Behandlung rechtfertigten • Ausgewählte okuläre Ereignisse oder Infektionen (temporärer Therapieabbruch) • Verdacht des Prüfarztes, dass sich die Läsion im Studienauge in eine überwiegend klassische CNV umgewandelt hatte • UE CTCAE Grad ≥ 3, die den Abbruch der Behandlung rechtfertigten <p>Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Studienteilnehmers. Studienteilnehmer konnten jederzeit die Teilnahme an der Studie aus jeglichem Grund abbrechen, ohne dass dies Auswirkungen auf die weitere Behandlung zu hatte • Entscheidung des Prüfarztes, wenn dieser der Meinung war, dass die Fortsetzung der Studie nicht im Interesse des Studienteilnehmers lag • Entscheidung des Sponsors, wenn dieser der Meinung war, dass die Fortsetzung der Studie nicht im Interesse des Studienteilnehmers lag. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Randomisierung erfolgte zentral über ein IRS im Verhältnis 1:1. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierungscodes wurden in einem standardisierten Prozess durch das IRS generiert. Es gab keine Methode der Stratifizierung. |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale | Die Randomisierung erfolgte zentral über ein IRS im Verhältnis 1:1. Allen Studienteilnehmern wurde bei der Randomisierung eine eindeutige Studienidentifikationsnummer zugewiesen. Nur die Studienteilnehmer, die randomisiert wurden, aber die Studie |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | <p>abbrachen, bevor sie das Studienmedikament erhielten, konnten potenziell ersetzt werden.</p> <p>Das Studienmedikament wurde nach einem Randomisierungsschema zugewiesen, das von einem unabhängigen, unmaskierten Statistiker erstellt wurde.</p> <p>Zur Aufrechterhaltung der Geheimhaltung der Behandlung wurden an den Terminen, an denen keine Ranibizumab-Gabe geplant war, Scheininjektionen durchgeführt. Hierbei fand keine tatsächliche Penetration des Auges und somit keine Injektion statt.</p> |
| 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? | Die Randomisierung erfolgte zentral über IRS. Das Studienmedikament wurde nach einem Randomisierungsschema zugewiesen, das von einem unabhängigen, unmaskierten Statistiker erstellt wurde. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | <p>a) ja b) nein c) ja</p> <p>Es waren mindestens 2 Prüfarzte pro Studienzentrum erforderlich, um die Anforderungen an die Maskierung der Studie zu erfüllen. Mindestens ein Prüfarzt wurde als auswertender Prüfarzt bestimmt. Dieser führte alle Augenuntersuchungen durch und war für die Zuweisung des Studienmedikaments maskiert. Aufgrund der Darreichungsform des Präparats (Farbe) und des erforderlichen Nadeltyps wurde mindestens ein weiterer Prüfarzt als injizierender Arzt benannt und für die Zuweisung des Studienmedikaments entmaskiert. Dieser führte die Vorbereitung und Injektion von Bevacizumab gamma oder Ranibizumab (oder Scheininjektionen) durch. Zudem war mindestens ein Studienkoordinator nicht maskiert, um bei Bedarf das Studienmedikament vorzubereiten und unterstützend bei der Injektion zu fungieren.</p> <p>Der BCVA-Prüfarzt, der Bildfotograf und -auswerter, die Studienteilnehmer, der auswertende Prüfarzt (Ophthalmologe) und weitere Mitarbeiter des Studienzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuweisung des Studienmedikaments maskiert, ebenso wie ein maskierter Studienkoordinator und maskiertes Personal. Der injizierende Prüfarzt war hinsichtlich der Zuweisung zur Studiengruppe nicht maskiert, ebenso wie nicht maskierte Studienkoordinatoren und nicht maskierte Mitarbeiter der klinischen Forschung. Ein designierter unmaskierter Datenmanager überwachte die Randomisierung der Medikamente; alle anderen Datenmanager waren maskiert.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Die Ähnlichkeit der Interventionen war aufgrund der Regelungen zur Verblindung (siehe 11a) nicht relevant. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Analysepopulationen</p> <p><u>ITT-Population</u></p> <p>Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich bekommen haben. Alle Wirksamkeitsdaten wurden auf Basis der ITT-Population analysiert.</p> <p><u>PP-Population</u></p> <p>Die PP-Population umfasste alle Studienteilnehmer der ITT-Population, die mindestens eine BCVA-Bewertung nach Erhalt einer Dosis des Studienmedikaments erhielten und alle kritischen Studienkriterien erfüllten. Studienteilnehmer mit schwerwiegenden Verstößen gegen das Protokoll, die vor der Demaskierung der Studie festgestellt wurden, wurden aus der PP-Population ausgeschlossen. Die Analyse der Wirksamkeitsdaten auf Basis der PP-Population wurde unterstützend zur Analyse auf Basis der ITT-Population herangezogen.</p> <p><u>Sicherheitspopulation</u></p> <p>Die Sicherheitspopulation umfasste alle Studienteilnehmer, die randomisiert wurden und mindestens eine Verabreichung des Studienmedikaments erhielten. Alle Sicherheitsdaten wurden auf Basis der Sicherheitspopulation analysiert.</p> <p>Analyse des primären Endpunktes</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten, wobei der BCVA-Score auf der ETDRS-Tafel basierte und als dichotome Variable analysiert wurde.</p> <p>Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte auf Basis des exakten Tests nach Fisher. Es wurde der Unterschied in den Anteilen und der zugehörige 95%-KI je Studienarm angegeben.</p> <p>Studienteilnehmer, die die Studie aufgrund von UE, mangelnder Wirksamkeit oder der Anwendung einer Notfalltherapie abbrachen, wurden als „Non-Responder“ kategorisiert, während Studienteilnehmer, die die Behandlung aus anderen Gründen abbrachen und bei denen der BCVA-Score in Monat 11 fehlte, als fehlend behandelt wurden.</p> <p>Die Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen des primären Endpunktes sind unter 12b beschrieben.</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Der erste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war die mittlere Veränderung der BCVA ab Baseline bis 11 Monate. Für diesen Endpunkt wurde ein statistischer Ansatz mit getrimmten Mittelwerten [21] angewendet. Es wurden zwei Methoden des Trimmens verwendet, ein fester Ansatz und ein adaptiver Ansatz. Die fixe Methode wurde als erste Analysemethode behandelt, gefolgt von der adaptiven Methode. Ergänzend zur ersten sekundären Wirksamkeitsanalyse wurden die folgenden statistischen Methoden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die erste ergänzende Analyse wurde mit Hilfe eines ANCOVA-Modells durchgeführt, bei dem die Intervention als fester Effekt und der BCVA-Baselinewert als kontinuierliche Kovariate verwendet wurde. • Die zweite ergänzende Analyse verwendete eine Methode der multiplen Imputation, bei der jeder fehlende BCVA-Wert des Monats 11 durch eine Reihe plausibler Werte ersetzt wurde, die die Unsicherheit des korrekten Wertes auf der Grundlage der beobachteten, zeitlich abgestimmten Daten bei allen anderen Visiten darstellten. Diese mehrfach imputierten Datensätze wurden dann mit Standardverfahren für vollständige Daten analysiert und die Ergebnisse dieser Analysen kombiniert. • Die dritte ergänzende Analyse bezog sich auf den BCVA-Wert im Zeitverlauf, wobei ein MMRM durchgeführt wurde. Die Veränderung des Visus gegenüber Baseline wurde unter Verwendung der Intervention, der Visite sowie des Interaktionsterms von Intervention und Visite als feste Effekte modelliert. Die wiederholte Ausführung wurde verwendet, um eine Kovarianzstruktur zu spezifizieren, die innerhalb der Subjektvariation kontrolliert werden sollte. Die Kovarianzstruktur (zwischen Varianzkomponenten, zusammengesetzter Symmetrie, autoregressiv oder unstrukturiert), die zum niedrigsten Akaike-Informationskriterium führte, wurde verwendet. Darüber hinaus wurde der Mittelwert der kleinsten Quadrate (LS-Mean) verwendet, um die Differenz der LS-Means, das zugehörige 95%-KI und den p-Wert zum Vergleich der Studienarme bei jeder Visite anzugeben. Darüber hinaus wurde eine deskriptive Zusammenfassung der mittleren Veränderungen gegenüber Baseline im Laufe der Zeit nach Visiten- und Studienwirkstoffgruppe tabellarisch dargestellt und grafisch dargestellt. <p>Die übrigen Analysen der sekundären Endpunkte wurden mit dem exakten Fisher-Test durchgeführt. Wenn die primäre Wirksamkeitsanalyse und die erste sekundäre Wirksamkeitsanalyse signifikant waren, wurde eine hierarchische Testmethode verwendet, um den Typ 1-Fehler bei einem 2-seitigen Alpha-Niveau von 0,05 zu kontrollieren.</p> <p>Der Unterschied in den Anteilen zwischen den Studienarmen wurde zusammen mit dem jeweiligen 95%-KI dargestellt. Die Signifikanztests für sekundäre Endpunkte wurden in der unten aufgeführten Reihenfolge durchgeführt, wobei jede aufeinanderfolgende Endpunktanalyse nur dann als signifikant</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>angesehen wurde, wenn die vorherige Analyse in der Hierarchie signifikant war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten • Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten • Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten < 15 Buchstaben im BCVA-Score gegenüber dem Baseline-Wert verloren • Anteil der Studienteilnehmer mit einem Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter nach 11 Monaten <p>Wurde für den primären Wirksamkeitsendpunkt statistische Signifikanz festgestellt, wurden formale Hypothesentests für die wichtigsten sekundären und anderen sekundären Wirksamkeitsendpunkte nacheinander durchgeführt, bis ein nicht signifikantes Ergebnis erzielt wurde. Es ist zu beachten, dass Hierarchietests nur auf die primären und sekundären Endpunkte angewendet wurden, die anhand der ITT-Population analysiert wurden. Alle anderen p-Werte wurden, nachdem ein nicht-signifikanter p-Wert erreicht wurde, als nominal betrachtet; dazu gehörten auch p-Werte von Endpunkten, die nicht in der Teststrategie mit fester Sequenz enthalten waren.</p> <p>Die Sensitivitätsanalysen der sekundären Endpunkte sind unter 12b beschrieben.</p> <p>Analyse der explorativen Endpunkte:</p> <p>Für den explorativen Endpunkt der Studie, die mittlere absolute Veränderung der zentralen fovealen Dicke nach 11 Monaten gegenüber Baseline, wurde eine deskriptive Zusammenfassung der absoluten Veränderung der CFT nach 11 Monaten gegenüber Baseline nach Studienarm tabellarisch dargestellt.</p> <p>Analyse der Sicherheits-Endpunkte:</p> <p>Alle UE wurden mit MedDRA nach SOC und PT kategorisiert, und der Schweregrad der UE wurde mit der NCI-CTCAE, Version 4.03, bewertet. Die Häufigkeit der UE sowie der Schweregrad und der Zusammenhang mit dem Studienmedikament, wurden nach Studienarm zusammengefasst. Die Zusammenfassungstabellen enthielten auch TEAE. Die Datenaufstellungen umfassten alle UE, wobei Nicht-TEAEs gekennzeichnet wurden. Alle UE, die in der Vorbehandlungsphase auftraten, wurden tabellarisch erfasst, sofern ihre Zahl ausreichend war. Alle TEAE, die zum Tod führten, und TEAE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 wurden ebenfalls in Tabellen und/oder Datenlisten aufgeführt.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Anti-VEGF-Behandlung <p>Sensitivitätsanalyse des ersten sekundären Wirksamkeitsendpunkts</p> <p>Zur Bewertung der Auswirkungen fehlender Daten wurden folgende Sensitivitätsanalysen für den ersten sekundären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt (d. h. mittlere Veränderung der BCVA ab Baseline bis 11 Monate). Diese Analysen umfassten eine ANCOVA mit der Intervention als festen Faktor und dem Baselinewert als Kovariate. Es wurden paarweise Vergleiche zwischen dem Bevacizumab gamma-Arm und dem Ranibizumab-Arm durchgeführt. Sensitivitätsanalysen zur Bewertung der Auswirkungen fehlender Daten wurden wie folgt durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LOCF - fehlende BCVA-Daten für Monat 11 wurden anhand der letzten nach der Dosis ermittelten Datenwerte berechnet. • Mehrfache Imputation durch Washout - für fehlende Werte in Monat 11 für den Bevacizumab gamma-Arm wurde jeder fehlende Wert durch eine Reihe plausibler Werte ersetzt, die die Unsicherheit des korrekten Wertes auf der Grundlage der beobachteten, zeitlich übereinstimmenden Daten für den Ranibizumab-Arm bei allen anderen Visiten darstellten. Dies war ein konservativer Ansatz, da davon ausgegangen wurde, dass fehlende Daten im Bevacizumab gamma-Arm den Ergebnissen im Ranibizumab-Arm nach der Nichtverfügbarkeit ähnlich sein würden, wodurch der Unterschied zwischen den Bevacizumab gamma- und Ranibizumab-Ergebnissen verringert würde. • Analyse der Studienteilnehmer, für die vollständige Ergebnisse für Monat 11 vorlagen. • Wechsel zur Referenzimputation für die Veränderung im Bevacizumab gamma-Arm für alle fehlenden BCVA-Daten der einzelnen Studienteilnehmer in Monat 11, basierend auf dem Mittelwert des Ranibizumab-Arms in Monat 11. |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|--|--|
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) Arm A (Bevacizumab gamma): n = 113 Arm B (Ranibizumab): n = 115 b) Arm A (Bevacizumab gamma): n = 113 (100,0 %) Arm B (Ranibizumab): n = 115 (100,0 %) c) Arm A (Bevacizumab gamma): n = 113 (100,0 %) Arm B (Ranibizumab): n = 115 (100,0 %) |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | <u>Studienteilnehmer, die die Studie abgebrochen haben:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A (Bevacizumab gamma) <ul style="list-style-type: none"> ○ Rücknahme der Einwilligung seitens Studienteilnehmer: n = 1 (0,9 %) ○ UE: n = 5 (4,4 %) ○ Lost to follow-up: n = 3 (2,7 %) ○ Andere: n = 1 (0,9 %) ○ Abbruch der Behandlung: n = 1 (0,9 %) • Arm B (Ranibizumab) <ul style="list-style-type: none"> ○ Rücknahme der Einwilligung seitens Studienteilnehmer: n = 10 (8,7 %) ○ UE: n = 3 (2,6 %) ○ Lost to follow-up: n = 0 (0,0 %) ○ Andere: n = 3 (2,6 %) ○ Abbruch der Behandlung: n = 7 (6,1 %) |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Randomisierung der ersten Studienteilnehmer: 15. Juli 2019 Datum der letzten Visite: 08. Juli 2021 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie endete planmäßig im Juli 2021. |
| a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

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

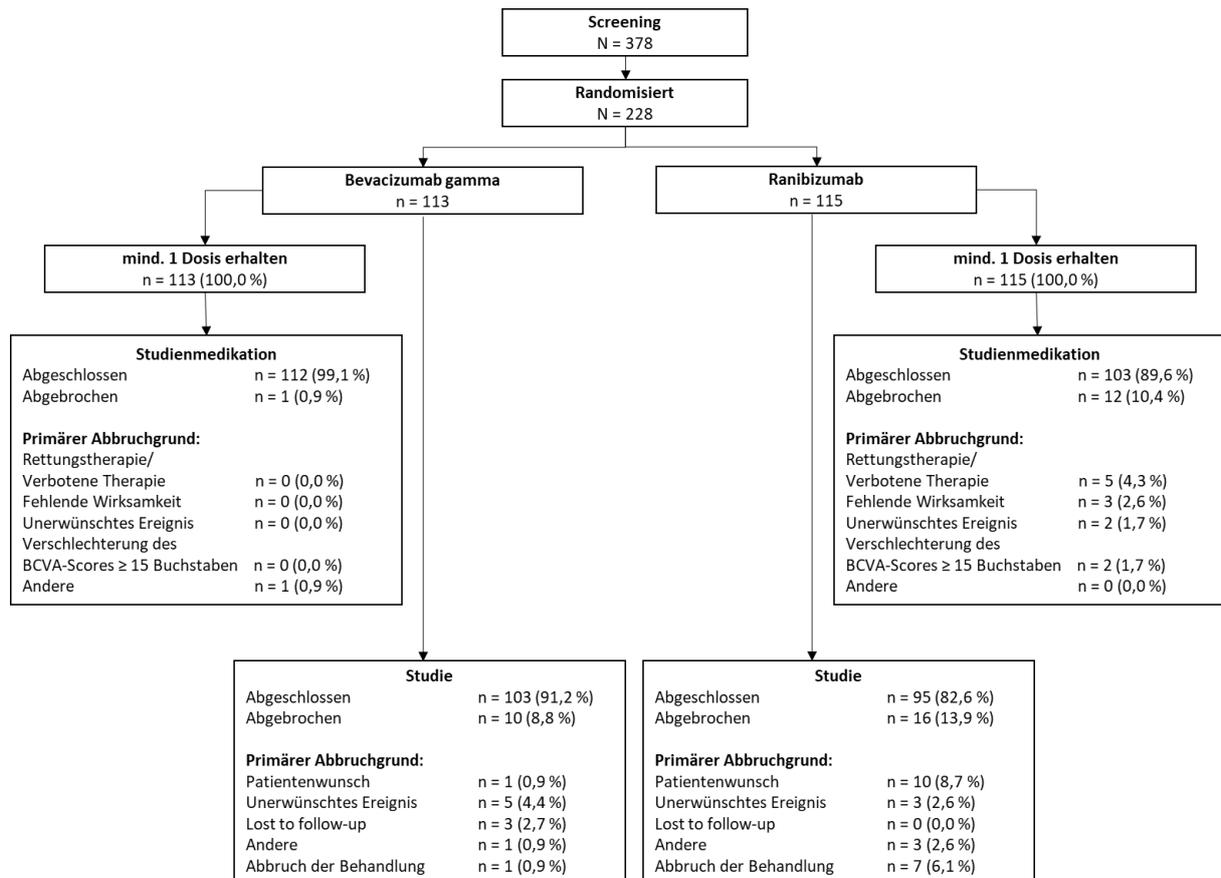


Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie NORSE TWO

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NORSE ONE

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab gamma im Vergleich zu Ranibizumab bei erwachsenen Patienten mit aktiver primärer subfovealer CNV, mit oder ohne einer klassischen CNV-Komponente sekundär zu AMD |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1)</p> <p>Maskierung: doppelt-maskierte</p> <p>Studienhorizont: bis zu 12 Monate</p> <p>Design: parallel, aktiv-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p> |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Version 4 (04.10.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> Im Studienauge waren keine anderen AMD oder Anti-VEGF-Behandlungen erlaubt Hinzufügen eines Textes zu statistischen Aspekten, falls > 10 % der Studienteilnehmer die Studie abbrechen Aktualisierungen zum Umgang mit fehlenden Daten <p>Version 5 (23.10.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> Aktualisierung der Liste verbotener Behandlungen am Studienauge <p>Version 6 (30.10.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> Änderung der Einschluss-/Ausschlusskriterien, um Patienten mit bilateraler Anti-VEGF-Behandlung eine Teilnahme zu ermöglichen Änderung der Einschluss-/Ausschlusskriterien, um Patienten mit Anti-VEGF-Behandlung am anderen Auge zu ermöglichen und die zulässige untere Grenze der Sehkraft im anderen Auge zu senken <p>Version 8 (05.06.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> Änderung der Begleitmedikation (Benachrichtigung der Studienzentren zur Dokumentation aller neuen Begleitmedikation, Aufnahme von Verteporfin in die Liste der verbotenen Begleitmedikation und Beschreibung neu hinzugefügter Rettungstherapie |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Unterzeichnete Einverständniserklärung Alter \geq 50 Jahre Aktive primäre subfoveale CNV-Läsionen sekundär zu AMD im Studienauge. Läsionen mit primärer oder rezidivierender subfovealer CNV mit oder ohne eine klassische CNV-Komponente sekundär zur AMD waren |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>zulässig. Teilnahmeberechtigt waren Patienten, die noch nicht behandelt wurden oder die bereits behandelt worden waren und eine bilaterale Anti-VEGF-Behandlung gegen AMD erhielten. Wenn Probanden mit vorheriger Anti-VEGF-Behandlung im Studienauge eingeschlossen wurden, war eine Washout-Periode von 6 Wochen nach der letzten Injektion in das Studienauge bis Tag 0 erforderlich, um teilnahmeberechtigt zu sein. Probanden, die eine Anti-VEGF-Behandlung gegen AMD im anderen Auge erhielten, waren zur Teilnahme an der Studie berechtigt. Probanden, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie eine Anti-VEGF-Behandlung am anderen Auge erhielten, mussten vor der Randomisierung keine 6-wöchige Washout-Periode für das andere Auge einhalten. Diese beidseitig behandelten Probanden wurden nicht in die PK- und Immunogenitätstests der Studie einbezogen, nahmen aber an allen anderen Untersuchungen teil.</p> <p>4. BCVA nach der ETDRS-Tafel von 70 bis 25 Buchstaben (entspricht ungefähr 20/40 bis 20/320 Snellen) am Studienauge. Im Rahmen der Studie wurde nur ein Auge untersucht. Wenn beide Augen für die Studie in Frage kamen, wurde das Auge mit der aktivsten Leckage im Fluoreszeinangiogramm und/oder dem größten zentralen Netzhautödem im SD-OCT für die Behandlung ausgewählt, es sei denn, der Prüfer entschied aus medizinischen Gründen in Zusammenarbeit mit dem Sponsor, dass das Auge mit dem größten Ödem für die Behandlung und die Studie geeigneter sei.</p> <p>5. Das Studienauge musste folgende Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktive Leckage im Fluoreszeinangiogramm, die die Fovea betraf. - Ödem in der Fovea - Frei von fovealen Narben - Frei von fovealer Atrophie <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p><u>Vorherige/Begleitende Behandlung</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige Behandlung mit Verteporfin, externer Strahlentherapie oder transpupillärer Thermotherapie am Studienauge 2. Behandlung mit Verteporfin im anderen Auge < 7 Tage vor dem Tag 0 3. Vorherige Anwendung von zugelassenem Anti-VEGF oder Avastin innerhalb von 6 Wochen. Die Verwendung von sowohl Anti-VEGF als auch von Avastin war zulässig, sofern zwischen den letzten Injektionen bis zum Tag 0 eine Washout-Periode von mindestens 6 Wochen eingehalten wurde und eine aktive Leckage bei FA vorlag. 4. Vorheriges intravitreales Kortikosteroid (z. B. intravitreale Kortikosteroidinjektion oder Implantation eines Geräts) im Studienauge. 5. Vorherige subfoveale fokale Laserphotokoagulation am Studienauge 6. Laser-Photokoagulation (juxtafoveal oder extrafoveal) am Studienauge innerhalb von 1 Monat vor der Randomisierung |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>7. Vorgeschichte einer Vitrektomie am Studienauge</p> <p>8. Vorgeschichte einer submakulären Operation oder eines anderen chirurgischen Eingriffs für AMD am Studienauge</p> <p>9. Frühere Teilnahme an Studien mit Prüfpräparaten innerhalb eines Monats vor der Randomisierung (ausgenommen Vitamine und Mineralien)</p> <p><u>Gleichzeitige okuläre Erkrankungen</u></p> <p>10. Jede gleichzeitige intraokulare Erkrankung am Studienauge (z. B. Katarakt oder diabetische Retinopathie), die nach Ansicht des Prüfarztes eine der folgenden Bedingungen erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erforderlicher medizinischer oder chirurgischer Eingriff während des 24-monatigen Studienzeitraums zur Verhinderung oder zur Behandlung des Sehverlusts, der sich aus diesem Zustand ergeben könnte. - Wenn sie unbehandelt fortschreitet, könnte dies wahrscheinlich zum Verlust von mindestens 2 Snellen-äquivalenten BCVA-Linien während des 24-monatigen Studienzeitraums beigetragen haben. <p>11. Aktive intraokulare Entzündung (Grad „Spur“ oder höher) am Studienauge</p> <p>12. Aktuelle Glaskörperblutung im Studienauge</p> <p>13. Polypoidale choroidale Vaskulopathie, bestätigt durch Indocyaningrün-Angiographie</p> <p>14. Vorgeschichte einer rhegmatogenen Netzhautablösung oder eines Makulaforamens (Stadium 3 oder 4) im Studienauge</p> <p>15. Anamnese einer idiopathischen oder Autoimmun-assoziierten Uveitis an einem der beiden Augen</p> <p>16. Infektiöse Bindehautentzündung, Keratitis, Skleritis oder Endophthalmitis an einem der beiden Augen.</p> <p>17. Aphakie oder Fehlen der hinteren Augenkapsel im Untersuchungsauge.</p> <p>18. Frühere Verletzung der hinteren Kapsel im Studienauge, es sei denn, sie trat als Folge einer hinteren Kapsulotomie mit Yttrium-Aluminium-Granat in Verbindung mit einer vorherigen Implantation der hinteren Augenlinse auf</p> <p>19. Sphärisches Äquivalent des Brechungsfehlers im Studienauge, das mehr als –8 Dioptrien der Myopie zeigt. Bei Teilnehmern, die sich zuvor einer refraktiven oder Kataraktoperation am Studienauge unterzogen hatten, durfte der präoperative Brechungsfehler im Studienauge nicht mehr als –8 Dioptrien der Myopie betragen haben</p> <p>20. Intraokulare Operation (einschließlich Kataraktoperation) am Studienauge innerhalb von 2 Monaten vor Tag 0</p> <p>21. Unkontrolliertes Glaukom am Studienauge (definiert als IOD \geq 30 mmHg trotz Behandlung mit Antiglaukom-Medikamenten)</p> <p>22. Vorgeschichte einer Glaukomfilteroperation im Studienauge</p> <p>23. Vorgeschichte einer Hornhauttransplantation im Studienauge</p> <p>24. Subfoveale Vernarbung im Studienauge, wie sie auf SD-OCT oder Fundusfotografie zu sehen ist</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p><u>Gleichzeitige systemische Erkrankungen</u></p> <p>25. Schwangere oder Stillende oder Studienteilnehmerinnen, die beabsichtigen, innerhalb der nächsten 24 Monate schwanger zu werden. Die Studienteilnehmerinnen müssen innerhalb von 28 Tagen nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments einen negativen Serumschwangerschaftstest gehabt haben (prämenopausalen Frauen und Frauen < 2 Jahren nach Beginn der Menopause)</p> <p>26. Prämenopausale Frauen, die keine angemessene Empfängnisverhütung anwenden, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Völlige Abstinenz (wenn dies mit der bevorzugten und üblichen Lebensweise der Studienteilnehmerin übereinstimmt); periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale, Postovulations-Methoden) war nicht akzeptabel. - Weibliche Sterilisation (chirurgische bilaterale Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie) oder Eileiterligatur mindestens 6 Wochen vor Verabreichung des Studienmedikaments; im Falle einer alleinigen Oophorektomie nur dann, wenn der Fortpflanzungsstatus der weiblichen Studienteilnehmerin durch eine anschließende Beurteilung des Hormonspiegels bestätigt wurde - Sterilisation des Mannes (mindestens 6 Monate vor dem Screening); für weibliche Patientinnen sollte der vasktomisierte männliche Partner der alleinige Partner sein - Barrieremethoden der Empfängnisverhütung: Kondom oder Okklusivkappe (Diaphragma oder Gebärmutterhals-/Gewölbekappen). - Anwendung von oralen, injizierten oder implantierten hormonellen Verhütungsmethoden oder anderen Formen der hormonellen Empfängnisverhütung, die eine vergleichbare Wirksamkeit aufweisen (Misserfolgsrate < 1 %), z. B. hormonelle Vaginalring- oder transdermale Hormonverhütung - Einsetzen eines Intrauterinpeessars oder Intrauterinsystems <p>27. Vorgeschichte einer anderen Krankheit, einer Stoffwechselstörung, eines körperlichen Untersuchungsbefunds oder eines klinischen Laborbefunds, die einen begründeten Verdacht auf eine Krankheit oder einen Zustand begründen, der die Verwendung eines Prüfpräparats kontraindiziert oder die Interpretation der Ergebnisse der Studie beeinträchtigen oder den Patienten einem hohen Risiko für Behandlungskomplikationen aussetzen könnte.</p> <p>28. Einnahme von Medikamenten gegen eine aktive systemische Infektion.</p> <p><u>Andere</u></p> <p>29. Anamnese einer Allergie gegen Fluoreszein oder Indocyaningrün, die nicht behandelt werden kann</p> <p>30. Unfähigkeit, Fundusfotografien, SD-OCT, Fluoreszeinangiogramme oder Indocyaningrün-Angiografien von ausreichender Qualität zu erhalten, um vom Prüfer analysiert und bewertet zu werden</p> |
|--|--|--|

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | 31. Unfähigkeit zur Einhaltung der Studien- oder Follow-up-Prozeduren |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Studienorganisation <ul style="list-style-type: none"> • Multizentrisch Ort der Studiendurchführung <ul style="list-style-type: none"> • 10 Studienzentren in Australien |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Bevacizumab gamma <ul style="list-style-type: none"> • 1,25 mg Bevacizumab gamma als intravitreale Injektion monatlich für bis zu 12 Monate Ranibizumab <ul style="list-style-type: none"> • 0,5 mg Ranibizumab als intravitreale Injektion monatlich für 3 Monate, gefolgt von 2 zusätzlichen intravitrealen Injektionen an Tag 150 und Tag 240 • Scheininjektionen an den Terminen, an denen keine Ranibizumab-Gabe geplant war |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | Primäres Zielkriterium <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten Sekundäre Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der BCVA ab Baseline bis 11 Monate • Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten • Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten • Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten < 15 Buchstaben im BCVA-Score gegenüber dem Baseline-Wert verloren • Anteil der Studienteilnehmer mit einem Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter nach 11 Monaten Explorative Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere absolute Veränderung der zentralen fovealen Dicke nach 11 Monaten gegenüber Baseline Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> • UE, kategorisiert nach SOC und PT anhand MedDRA, Einstufung des Schweregrades anhand NCI-CTCAE Version 4.03 • Klinische Laborbefunde, Messungen der Vitalparameter, augenärztliche Untersuchungen, eine Überprüfung der Begleitmedikationen und die Bewertung der Exposition gegenüber dem Studienmedikament |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Version 4 (04.10.201) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsendpunkte zu BCVA wurden gestrichen Version 6 (30.10.2018) • Der sekundäre Endpunkt Größe der CNV und Leckage aus CNV zu Monat 10 wurde gestrichen Version 8 (05.06.2019) • Erhebung der primären und sekundären Endpunkte nach 11 Monaten statt 10 Monaten Version 9 (28.04.2020) • Änderung des primären Endpunkts von mittlerer Veränderung im BCVA-Score zu Unterschied im Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten • Änderung des sekundären Endpunkts zu Erhebung sowohl der mittleren Veränderung im BCVA-Score als auch zum Unterschied im Anteil der Studienteilnehmer, die eine Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben und ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score hatten |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | 50 Studienteilnehmer (25 Teilnehmer pro Studienarm) wurde für diese Studie als angemessen erachtet. Die Fallzahl basiert auf dem Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten (primärer Endpunkt), mit einem Behandlungseffekt für den Unterschied zwischen den Armen von 0,41 (Teststärke: 80 %, einseitiges Signifikanzniveau von 0,025) |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Zwischenanalysen Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.</p> <p>Therapieabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Studienteilnehmers. Studienteilnehmer konnten die Therapie jederzeit und aus jeglichem Grund abbrechen, ohne dass dies Auswirkungen auf die weitere Behandlung hatte • Entscheidung des Prüfarztes, wenn dieser der Meinung war, dass die Fortsetzung der Therapie nicht im Interesse des Studienteilnehmers lag • Entscheidung des Sponsors, wenn dieser der Meinung war, dass die Fortsetzung der Therapie nicht im Interesse des Studienteilnehmers lag • UE, die den Abbruch der Behandlung rechtfertigten • Ausgewählte okuläre Ereignisse oder Infektionen (temporärer Therapieabbruch) • Verdacht des Prüfarztes, dass sich die Läsion im Studienauge in eine überwiegend klassische CNV umgewandelt hatte • UE Grad ≥ 3, die den Abbruch der Behandlung rechtfertigten |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | Studienabbruch: <ul style="list-style-type: none"> Entscheidung des Studienteilnehmers. Studienteilnehmer konnten jederzeit die Teilnahme an der Studie aus jeglichem Grund abbrechen, ohne dass dies Auswirkungen auf die weitere Behandlung zu hatte Entscheidung des Prüfarztes, wenn dieser der Meinung war, dass die Fortsetzung der Studie nicht im Interesse des Studienteilnehmers lag Entscheidung des Sponsors, wenn dieser der Meinung war, dass die Fortsetzung der Studie nicht im Interesse des Studienteilnehmers lag |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Randomisierung erfolgte zentral über ein IRS im Verhältnis 1:1. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierungscodes wurden in einem standardisierten Prozess durch das IRS generiert. Es gab keine Methode der Stratifizierung. |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Randomisierung erfolgte zentral über ein IRS im Verhältnis 1:1. Allen Studienteilnehmern wurde bei der Randomisierung eine eindeutige Studienidentifikationsnummer zugewiesen. Nur die Studienteilnehmer, die randomisiert wurden, aber die Studie abbrechen, bevor sie das Studienmedikament erhielten, konnten potenziell ersetzt werden. Das Studienmedikament wurde nach einem Randomisierungsschema zugewiesen, das von einem unabhängigen, unmaskierten Statistiker erstellt wurde. Zur Aufrechterhaltung der Geheimhaltung der Behandlung wurden an den Terminen, an denen keine Ranibizumab-Gabe geplant war, Scheininjektionen durchgeführt. Hierbei fand keine tatsächliche Penetration des Auges und somit keine intravitreale Injektion statt. |
| 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? | Die Randomisierung erfolgte zentral über IRS. Das Studienmedikament wurde nach einem Randomisierungsschema zugewiesen, das von einem unabhängigen, unmaskierten Statistiker erstellt wurde. |
| 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 | a) ja b) nein c) ja Es waren mindestens 2 Prüfarzte pro Studienzentrum erforderlich, um die Anforderungen an die Maskierung der Studie |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | <p>zu erfüllen. Mindestens ein Prüfarzt wurde als auswertender Prüfarzt bestimmt. Dieser führte alle Augenuntersuchungen durch und war für die Zuweisung des Studienmedikaments maskiert. Aufgrund der Darreichungsform des Präparats (Farbe) und des erforderlichen Nadeltyps wurde mindestens ein weiterer Prüfarzt als injizierender Arzt benannt und für die Zuweisung des Studienmedikaments entmaskiert. Dieser führte die Vorbereitung und Injektion von Bevacizumab gamma oder Ranibizumab (oder Scheininjektionen) durch. Zudem war mindestens ein Studienkoordinator nicht maskiert, um bei Bedarf das Studienmedikament vorzubereiten und unterstützend bei der Injektion zu fungieren.</p> <p>Der BCVA-Prüfarzt, der Bildfotograf und -auswerter, die Studienteilnehmer, der auswertende Prüfarzt (Ophthalmologe) und weitere Mitarbeiter des Studienzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuweisung des Studienmedikaments maskiert, ebenso wie ein maskierter Studienkoordinator und maskiertes Personal. Der injizierende Prüfarzt war hinsichtlich der Zuweisung zur Studiengruppe nicht maskiert, ebenso wie nicht maskierte Studienkoordinatoren und nicht maskierte Mitarbeiter der klinischen Forschung. Ein designierter unmaskierter Datenmanager überwachte die Randomisierung der Medikamente; alle anderen Datenmanager waren maskiert.</p> |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Die Ähnlichkeit der Interventionen war aufgrund der Regelungen zur Verblindung (siehe 11a) nicht relevant. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Analysepopulationen</p> <p><u>ITT-Population</u></p> <p>Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Studienteilnehmer, unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich bekommen haben. Alle Wirksamkeitsdaten wurden auf Basis der ITT-Population analysiert.</p> <p><u>PP-Population</u></p> <p>Die PP-Population umfasste alle Studienteilnehmer der ITT-Population, die mindestens eine BCVA-Bewertung nach Erhalt einer Dosis des Studienmedikaments erhielten und alle kritischen Studienkriterien erfüllten. Studienteilnehmer mit schwerwiegenden Verstößen gegen das Protokoll, die vor der Demaskierung der Studie festgestellt wurden, wurden aus der PP-Population ausgeschlossen. Die Analyse der Wirksamkeitsdaten auf Basis der PP-Population wurde unterstützend zur Analyse auf Basis der ITT-Population herangezogen.</p> <p><u>Sicherheitspopulation</u></p> <p>Die Sicherheitspopulation umfasste alle Studienteilnehmer, die randomisiert wurden und mindestens eine Verabreichung des</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Studienmedikaments erhielten. Alle Sicherheitsdaten wurden auf Basis der Sicherheitspopulation analysiert.</p> <p>Analyse des primären Endpunktes</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten, wobei der BCVA-Score auf der ETDRS-Tafel basierte und als dichotome Variable analysiert wurde.</p> <p>Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte auf Basis des exakten Tests nach Fisher. Es wurde der Unterschied in den Anteilen und der zugehörige 95 %-KI je Studienarm angegeben.</p> <p>Studienteilnehmer, die die Studie aufgrund von UE, mangelnder Wirksamkeit oder der Anwendung einer Notfalltherapie abbrachen, wurden als „Non-Responder“ kategorisiert, während Studienteilnehmer, die die Behandlung aus anderen Gründen abbrachen und bei denen der BCVA-Score in Monat 11 fehlte, als fehlend behandelt wurden.</p> <p>Die Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts sind unter 12b beschrieben.</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte</p> <p>Der erste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war die mittlere Veränderung der BCVA ab Baseline bis 11 Monate. Für diesen Endpunkt wurde ein statistischer Ansatz mit getrimmten Mittelwerten [21] angewendet. Es wurden zwei Methoden des Trimmens verwendet, ein fester Ansatz und ein adaptiver Ansatz. Die fixe Methode wurde als erste Analysemethode behandelt, gefolgt von der adaptiven Methode. Ergänzend zur ersten sekundären Wirksamkeitsanalyse wurden die folgenden statistischen Methoden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die erste ergänzende Analyse wurde mit Hilfe eines ANCOVA-Modells durchgeführt, bei dem die Intervention als fester Effekt und der BCVA-Baselinewert als kontinuierliche Kovariate verwendet wurde. • Die zweite ergänzende Analyse verwendete eine Methode der multiplen Imputation, bei der jeder fehlende BCVA-Wert des Monats 11 durch eine Reihe plausibler Werte ersetzt wurde, die die Unsicherheit des korrekten Wertes auf der Grundlage der beobachteten, zeitlich abgestimmten Daten bei allen anderen Visiten darstellten. Diese mehrfach imputierten Datensätze wurden dann mit Standardverfahren für vollständige Daten analysiert und die Ergebnisse dieser Analysen kombiniert. • Die dritte ergänzende Analyse bezog sich auf den BCVA-Wert im Zeitverlauf, wobei ein MMRM angewandt wurde. Die Veränderung des Visus gegenüber Baseline wurde unter Verwendung der Intervention, der Visite sowie des Interaktionsterms von Intervention und Visite als feste Effekte modelliert. Die wiederholte Ausführung wurde |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>verwendet, um eine Kovarianzstruktur zu spezifizieren, die innerhalb der Subjektvariation kontrolliert werden sollte. Die Kovarianzstruktur (zwischen Varianzkomponenten, zusammengesetzter Symmetrie, autoregressiv oder unstrukturiert), die zum niedrigsten Akaike-Informationskriterium führte, wurde verwendet. Darüber hinaus wurde der Mittelwert der kleinsten Quadrate (LSM) verwendet, um die Differenz der LSM, das zugehörige 95%-KI und den p-Wert zum Vergleich der Studienarme bei jeder Visite anzugeben. Darüber hinaus wurde eine deskriptive Zusammenfassung der mittleren Veränderungen gegenüber Baseline im Laufe der Zeit nach Visiten- und Studienarm tabellarisch dargestellt und grafisch dargestellt.</p> <p>Die übrigen Analysen der sekundären Endpunkte wurden mit dem exakten Fisher-Test durchgeführt. Wenn die primäre Wirksamkeitsanalyse und die erste sekundäre Wirksamkeitsanalyse signifikant waren, wurde eine hierarchische Testmethode verwendet, um den Typ 1-Fehler bei einem 2-seitigen Alpha-Niveau von 0,05 zu kontrollieren.</p> <p>Der Unterschied in den Anteilen zwischen den Studienarmen wurde zusammen mit dem jeweiligen 95%-KI dargestellt. Die Signifikanztests für sekundäre Endpunkte wurden in der unten aufgeführten Reihenfolge durchgeführt, wobei jede aufeinanderfolgende Endpunktanalyse nur dann als signifikant angesehen wurde, wenn die vorherige Analyse in der Hierarchie signifikant war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten • Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben im BCVA-Score im Vergleich zum Baseline-Wert erreichten • Anteil der Studienteilnehmer, die nach 11 Monaten < 15 Buchstaben im BCVA-Score gegenüber dem Baseline-Wert verloren • Anteil der Studienteilnehmer mit einem Sehschärfe-Snellen-Äquivalent von 20/200 oder schlechter nach 11 Monaten <p>Wurde für den primären Wirksamkeitsendpunkt statistische Signifikanz festgestellt, wurden formale Hypothesentests für die wichtigsten sekundären und anderen sekundären Wirksamkeitsendpunkte nacheinander durchgeführt, bis ein nicht signifikantes Ergebnis erzielt wurde. Es ist zu beachten, dass Hierarchietests nur auf die primären und sekundären Endpunkte angewendet wurden, die anhand der ITT-Population analysiert wurden. Alle anderen p-Werte wurden, nachdem ein nicht signifikanter p-Wert erreicht wurde, als nominal betrachtet; dazu gehörten auch p-Werte von Endpunkten, die nicht in der Teststrategie mit fester Sequenz enthalten waren.</p> <p>Die Sensitivitätsanalysen der sekundären Endpunkte sind unter 12b beschrieben.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Analyse der explorativen Endpunkte</p> <p>Für den explorativen Endpunkt der Studie, die mittlere absolute Veränderung der zentralen fovealen Dicke nach 11 Monaten gegenüber Baseline, wurde eine deskriptive Zusammenfassung der absoluten Veränderung der CFT nach 11 Monaten gegenüber Baseline nach Studienarm tabellarisch dargestellt.</p> <p>Analyse der Sicherheits-Endpunkte</p> <p>Alle UE wurden mit MedDRA nach SOC und PT kategorisiert, und der Schweregrad der UE wurde mit der NCI-CTCAE, Version 4.03, bewertet. Die Häufigkeit der UE sowie der Schweregrad und der Zusammenhang mit dem Studienmedikament, wurden nach Studienarm zusammengefasst. Die Zusammenfassungstabellen enthielten auch TEAE. Die Datenaufstellungen umfassten alle UE, wobei Nicht-TEAE gekennzeichnet wurden. Alle UE, die in der Vorbehandlungsphase auftraten, wurden tabellarisch erfasst, sofern ihre Zahl ausreichend war. Alle TEAE, die zum Tod führten, und TEAE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 wurden ebenfalls in Tabellen und/oder Datenlisten aufgeführt.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Anti-VEGF-Behandlung <p>Subgruppenanalysen für sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Anti-VEGF-Behandlung und BCVA-Baselinewert für mittlere Veränderung der BCVA ab Baseline bis 11 Monate <p>Sensitivitätsanalyse des ersten sekundären Wirksamkeitsendpunkts</p> <p>Zur Bewertung der Auswirkungen fehlender Daten wurden folgende Sensitivitätsanalysen für den ersten sekundären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt (d. h. mittlere Veränderung der BCVA ab Baseline bis 11 Monate). Diese Analysen umfassten eine ANCOVA mit der Intervention als festen Faktor und dem Baselinewert als Kovariate. Es wurden paarweise Vergleiche zwischen dem Bevacizumab gamma-Arm und dem Ranibizumab-Arm durchgeführt. Sensitivitätsanalysen zur Bewertung der Auswirkungen fehlender Daten wurden wie folgt durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LOCF - fehlende BCVA-Daten für Monat 11 wurden anhand der letzten nach der Dosis ermittelten Datenwerte berechnet. • Mehrfache Imputation durch Washout - für fehlende Werte in Monat 11 für den Bevacizumab gamma-Arm wurde jeder fehlende Wert durch eine Reihe plausibler Werte ersetzt, die die Unsicherheit des korrekten Wertes auf der Grundlage der beobachteten, zeitlich übereinstimmenden Daten für den Ranibizumab-Arm bei allen anderen Visiten darstellten. Dies war ein konservativerer Ansatz, da davon |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>ausgegangen wurde, dass fehlende Daten im Bevacizumab gamma-Arm den Ergebnissen im Ranibizumab-Arm nach der Nichtverfügbarkeit ähnlich sein würden, wodurch der Unterschied zwischen den Bevacizumab gamma- und Ranibizumab-Ergebnissen verringert würde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der Studienteilnehmer, für die vollständige Ergebnisse für Monat 11 vorlagen. • Wechsel zur Referenzimputation für die Veränderung im Bevacizumab gamma-Arm für alle fehlenden BCVA-Daten der einzelnen Studienteilnehmer in Monat 11, basierend auf dem Mittelwert des Ranibizumab-Arms in Monat 11. |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung 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) Arm A (Bevacizumab gamma): n = 31 Arm B (Ranibizumab): n = 30</p> <p>b) Arm A (Bevacizumab gamma): n = 31 (100,0 %) Arm B (Ranibizumab): n = 30 (100,0 %)</p> <p>c) Arm A (Bevacizumab gamma): n = 31 (100,0 %) Arm B (Ranibizumab): n = 30 (100,0 %)</p> |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | <p><u>Studienteilnehmer, die die Studie abgebrochen haben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A (Bevacizumab gamma) <ul style="list-style-type: none"> ○ Entscheidung des Sponsors: n = 3 (9,7 %) ○ Rücknahme der Einwilligung seitens Studienteilnehmer: n = 2 (6,5 %) ○ Protokollverletzung: n = 0 (0,0 %) ○ Verschlechterung des BCVA-Scores um ≥ 15 bei einer beliebigen Visite im Vergleich zu Baseline: n = 1 (3,2 %) ○ Abbruch der Behandlung: n = 8 (25,8 %) • Arm B (Ranibizumab) <ul style="list-style-type: none"> ○ Entscheidung des Sponsors: 1 (3,3 %) ○ Rücknahme der Einwilligung seitens Studienteilnehmer: n = 6 (20,0 %) ○ Protokollverletzung: n = 1 (3,3 %) ○ Verschlechterung des BCVA-Scores um ≥ 15 bei einer beliebigen Visite im Vergleich zu Baseline: n = 2 (6,7 %) ○ Abbruch der Behandlung: n = 10 (33,3 %) |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der | Randomisierung der ersten Studienteilnehmer: 24. September 2018 |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Datum der letzten Visite: 13. August 2020 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie endete planmäßig im August 2020. |

a: nach CONSORT 2010.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

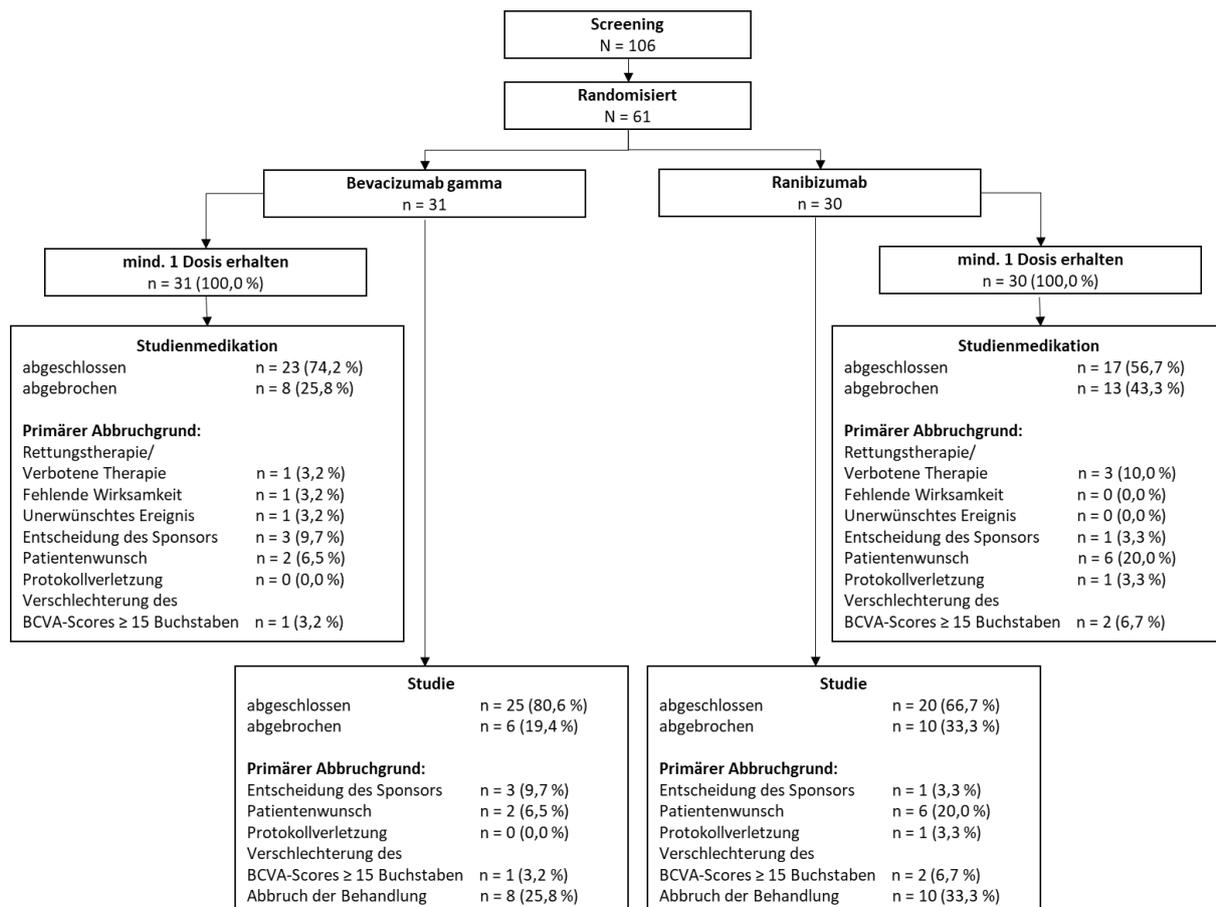


Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie NORSE ONE

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NORSE TWO

Studie: NORSE TWO

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|--------|
| Studienunterlagen <ul style="list-style-type: none"> • CSR [6] • CSP [7] • SAP [8] | A |
| Studienregister <ul style="list-style-type: none"> • Clinicaltrials.gov [23] • WHO ICTRP [26] | B |
| Studienpublikation <ul style="list-style-type: none"> • Rahhal et al 2024 [29] | 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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Doppelt-blinde Studie, Intervention war ggü. Probanden maskiert.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Es waren mindestens 2 Prüfarzte pro Studienzentrum erforderlich, um die Anforderungen an die Maskierung der Studie zu erfüllen. Mindestens ein Prüfarzt wurde als auswertender Prüfarzt bestimmt. Dieser führte alle Augenuntersuchungen durch und war für die Zuweisung des Studienmedikaments maskiert. Aufgrund der Darreichungsform des Präparats (Farbe) und des erforderlichen Nadeltyps wurde mindestens ein weiterer Prüfarzt als injizierender Arzt benannt und für die Zuweisung des Studienmedikaments entmaskiert. Dieser führte die Vorbereitung und Injektion von Bevacizumab gamma oder Ranibizumab (oder Scheininjektionen) durch. Zudem war mindestens ein Studienkoordinator nicht maskiert, um bei Bedarf das Studienmedikament vorzubereiten und unterstützend bei der Injektion zu fungieren.

Der BCVA-Prüfarzt, der Bildfotograf und -auswerter, die Studienteilnehmer, der auswertende Prüfarzt (Ophthalmologe) und weitere Mitarbeiter des Studienzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuweisung des Studienmedikaments maskiert, ebenso wie ein maskierter Studienkoordinator und maskiertes Personal. Der injizierende Prüfarzt war hinsichtlich der Zuweisung zur Studiengruppe nicht maskiert, ebenso wie nicht maskierte Studienkoordinatoren und nicht maskierte Mitarbeiter der klinischen Forschung. Ein designierter unmaskierter Datenmanager überwachte die Randomisierung der Medikamente; alle anderen Datenmanager waren maskiert.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C: NORSE TWO war eine doppelt-maskierte RCT. Es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, identifiziert.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C:

Die Patienten und die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

A, B, C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde mittels internationaler Standards im Rahmen der klinischen Studie erhoben und auf Basis der Safety-Population ausgewertet. Die Patienten und die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Erhebungen des Endpunktes erfolgte von geschultem und zertifiziertem Studienpersonal. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte bzgl. dieses Endpunktes identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sehschärfe**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Patienten und die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Sehschärfe“ wurde anhand eines standardisierten, validierten Verfahrens erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Patienten und die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Erhebung dieses Endpunktes erfolgte von geschultem und zertifiziertem Studienpersonal. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte bzgl. dieses Endpunktes identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Auftreten von UE**9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Patienten und die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Aufreten von UE“ wurde mittels internationaler Standards im Rahmen der klinischen Studie erhoben und auf Basis der Safety-Population ausgewertet. Die Patienten und die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Erhebungen des Endpunktes erfolgte von geschultem und zertifiziertem Studienpersonal. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte bzgl. dieses Endpunktes identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NORSE ONE

Studie: NORSE ONE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|--------|
| Studienunterlagen <ul style="list-style-type: none"> • CSR [18] • SAP [19] • CSP [20] | A |
| Studienregister <ul style="list-style-type: none"> • Clinicaltrials.gov [24] • WHO ICTRP [25] | B |

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B: Doppelt-blinde Studie, Intervention war ggü. Probanden maskiert.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Es waren mindestens 2 Prüfarzte pro Studienzentrum erforderlich, um die Anforderungen an die Maskierung der Studie zu erfüllen. Mindestens ein Prüfarzt wurde als auswertender Prüfarzt bestimmt. Dieser führte alle Augenuntersuchungen durch und war für die Zuweisung des Studienmedikaments maskiert. Aufgrund der Darreichungsform des Präparats (Farbe) und des erforderlichen Nadeltyps wurde mindestens ein weiterer Prüfarzt als injizierender Arzt benannt und für die Zuweisung des Studienmedikaments entmaskiert. Dieser führte die Vorbereitung und Injektion von Bevacizumab gamma oder Ranibizumab (oder Scheininjektionen) durch. Zudem war mindestens ein Studienkoordinator nicht maskiert, um bei Bedarf das Studienmedikament vorzubereiten und unterstützend bei der Injektion zu fungieren.

Der BCVA-Prüfarzt, der Bildfotograf und -auswerter, die Studienteilnehmer, der auswertende Prüfarzt (Ophthalmologe) und weitere Mitarbeiter des Studienzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuweisung des Studienmedikaments maskiert, ebenso wie ein maskierter Studienkoordinator und maskiertes Personal. Der injizierende Prüfarzt war hinsichtlich der Zuweisung zur Studiengruppe nicht maskiert, ebenso wie nicht maskierte Studienkoordinatoren und nicht maskierte Mitarbeiter der klinischen Forschung. Ein designierter unmaskierter Datenmanager überwachte die Randomisierung der Medikamente; alle anderen Datenmanager waren maskiert.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B: NORSE ONE war eine doppelt-maskierte RCT. Es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, identifiziert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****13. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B:

Die Patienten und die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet.

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde mittels internationaler Standards im Rahmen der klinischen Studie erhoben und auf Basis der Safety-Population ausgewertet. Die Patienten und die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Erhebungen des Endpunktes erfolgte von geschultem und zertifiziertem Studienpersonal. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte bzgl. dieses Endpunktes identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sehschärfe**17. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Patienten und die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet.

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

20. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Sehschärfe“ wurde anhand eines standardisierten, validierten Verfahrens erhoben und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Patienten und die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Erhebung dieses Endpunktes erfolgte von geschultem und zertifiziertem Studienpersonal. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte bzgl. dieses Endpunktes identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft

Endpunkt: Auftreten von UE**21. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Patienten und die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet.

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

24. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Aufreten von UE“ wurde mittels internationaler Standards im Rahmen der klinischen Studie erhoben und auf Basis der Safety-Population ausgewertet. Die Patienten und die Endpunkterheber waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Die Erhebungen des Endpunktes erfolgte von geschultem und zertifiziertem Studienpersonal. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte bzgl. dieses Endpunktes identifiziert. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung _____ verblindet _____ war. In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Weitere Ergebnisse zu den RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden in einem separaten Anhang 4-G bereitgestellt und enthalten:

- Weitere Ergebnisse zu Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE TWO
- Weitere Ergebnisse zu Endpunkten und Subgruppenanalysen zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NORSE ONE