

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

Aflibercept (Eylea®)

Bayer Vital GmbH

Modul 4 E

*Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund einer
myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	32
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	51
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	61
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	72
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	73
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	74
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT.....	76
4.3.1.3.1.2 Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert – RCT.....	79

4.3.1.3.1.3	Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert – RCT.....	83
4.3.1.3.1.4	Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert – RCT.....	86
4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL).....	90
4.3.1.3.1.6	Unerwünschte Ereignisse/Verträglichkeit – RCT	99
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	110
4.3.1.3.2.1	Gesamtmortalität - RCT	112
4.3.1.3.2.2	Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert – RCT	113
4.3.1.3.2.3	Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert – RCT.....	117
4.3.1.3.2.4	Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert – RCT.....	123
4.3.1.3.2.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL).....	124
4.3.1.3.2.6	Unerwünschte Ereignisse - RCT	144
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	154
4.3.1.3.3.1	Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Analysen anhand der Gesamtpopulation.....	154
4.3.1.3.3.2	Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Analysen der vordefinierten Subgruppen	159
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	161
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	161
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	162
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	162
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	162
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	163
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	165
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	165
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	165
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	166
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	166
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	166
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	168
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	168
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	168
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	168
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	169
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	169
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	169

4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	169
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	170
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	170
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	171
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	174
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	174
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	174
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	174
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	174
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	175
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	177
4.7	Referenzliste.....	178
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		183
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		193
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		203
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		204
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		209
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		232

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Aflibercept.....	16
Tabelle 4-2: Berücksichtigte Endpunkte in der Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Anwendungsgebiet - Patientenrelevanz und Validität.....	17
Tabelle 4-3: Ergebnisse der MYRROR-Studie jeweils nach 24 und 48 Wochen - Effektschätzer und Konfidenzintervalle.....	22
Tabelle 4-4: Übersicht der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienselektion	28
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Auswertungspopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)	67
Tabelle 4-13 Charakterisierung der Studienpopulationen: Baseline-Krankheitscharakteristika im Studienauge – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	68
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“	77
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	78
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“	80

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ in der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	81
Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“	84
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ in der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF).....	85
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“	88
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder $15 \geq$ ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ in der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	89
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D“	92
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D“ in der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D“ aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	93
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen)“	95
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen)“ in der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen)“ aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	97

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	100
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)	106
Tabelle 4-37: Subgruppen für die Wirksamkeitsanalyse in der RCT MYRROR (FAS)	111
Tabelle 4-38: Subgruppen für die Sicherheitsanalyse in der RCT MYRROR (SAF)	111
Tabelle 4-39: Subgruppenanalyse für „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	113
Tabelle 4-40: Subgruppenanalyse für „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	115
Tabelle 4-41: Subgruppenanalyse für „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	117
Tabelle 4-42: Subgruppenanalyse für „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	118
Tabelle 4-43: Subgruppenanalyse für „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	120
Tabelle 4-44: Subgruppenanalyse für „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	122
Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D“ nach 24 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	124
Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	126
Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25“ nach 24 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	128
Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	130
Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne“ nach 24 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)	131

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF).....	134
Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe“ nach 24 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF).....	136
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF).....	138
Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Abhängigkeit von Anderen“ nach 24 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF).....	140
Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Abhängigkeit von Anderen“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF).....	142
Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	144
Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	146
Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	147
Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	149
Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	150
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	152
Tabelle 4-61: Ergebnisse der MYRROR-Studie - Effektschätzer und Konfidenzintervalle jeweils nach 24 und 48 Wochen.....	154
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	162
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	163
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	163
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	164
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	164
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	166
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	167

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	167
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	169
Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	174
Tabelle 4-72: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in MEDLINE®	184
Tabelle 4-73: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in EMBASE®	185
Tabelle 4-74: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in Cochrane.....	187
Tabelle 4-75: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in MEDLINE® für indirekte Vergleiche	188
Tabelle 4-76: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in EMBASE® für indirekte Vergleiche	189
Tabelle 4-77: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in Cochrane für indirekte Vergleiche	191
Tabelle 4-78: Suche im Studienregister Clinicaltrials.gov nach Aflibercept.....	193
Tabelle 4-79: Suche im Studienregister EU-CTR nach Aflibercept	194
Tabelle 4-80: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach Aflibercept – Suchtabellen 1-7.....	194
Tabelle 4-81: Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO) nach Aflibercept – Suchtabellen 1-3	196
Tabelle 4-82: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche	198
Tabelle 4-83: Suche im Studienregister EU-CTR nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche	198
Tabelle 4-84: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche – Suchtabellen 1-7	198
Tabelle 4-85: Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO) nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche – Suchtabellen 1-3	201
Tabelle 4-86: Suche im Studienregister Novartis Clinical Trial Results Database (NOVCTRD) nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche.....	202
Tabelle 4-87: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund gemäß der Aflibercept-Suchstrategie.....	204
Tabelle 4-88: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund gemäß der Ranibizumab-Suchstrategie für indirekte Vergleiche	205
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie MYRROR	209
Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MYRROR	233

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (13.10.2015) – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept	58
Abbildung 2: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (13.10.2015) – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab	60
Abbildung 3: Übersicht zum Ablaufschema und zu den Erhebungszeitpunkten der MYRROR-Studie (51)	70
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	78
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	82
Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	86
Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	90
Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	94
Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	99
Abbildung 10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	110
Abbildung 4: Flow-Chart zum Patientenfluss der MYRROR-Studie.....	231

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-drug Antibody
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
APTC	Anti-Platelet Trialists‘ Collaboration
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATE	Arteriell-thromboembolisches Ereignis
BCVA	Best Corrected Visual Acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
BMI	Body Mass Index
CENTRAL	Cochrane Register of Controlled Trials
CHMP	Committee for Medical Products for Human Use
CNV	Choroidale Neovaskularisation
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CRT	Central Retinal Thickness (zentrale Retinadicke)
CSR	Clinical Study Report
CVA	Cerebrovascular Accident (Schlaganfall)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DR	Diabetische Retinopathie
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Dokumentationsbogen)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EQ-5D	Euro Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EuroQoL	European Quality of Life
FA	Fluoreszenzangiographie

Abkürzung	Bedeutung
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration (amerikanische Zulassungsbehörde)
FP	Fundusphotographie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLD	Größter linearer Durchmesser
HrQoL	Health-related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IOD	Intraokularer Druck
IOP	Indirekte Ophthalmoskopie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IVT	Intravitreal
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Least Square
LS-MWD	Least Squares-Mittelwertdifferenz
mCNV	Myope choroidale Neovaskularisationen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Myokardinfarkt
MMRM	Mixed Effects Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NCT	National Clinical Trial
NE	Not Estimable
NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire

Abkürzung	Bedeutung
OC	Observed Cases (beobachteter Fall)
OCT	Optical Coherence Tomography (optische Kohärenztomographie)
OR	Odds Ratio
PCV	Polypoidale Choroidale Vaskulopathie
PDT	Photodynamische Therapie
PK	Pharmakokinetik
PM	Pathologische Myopie
PPS	Per Protocol Set
PT	Preferred Term
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event (während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VerfO	Verfahrensordnung
VMT	Visusrelevante vitreomakuläre Traktion
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Im vorliegenden Nutzendossier soll anhand der derzeit vorhandenen Evidenz der Zusatznutzen für die intravitreale Behandlung mit Eylea® (Aflibercept) (2,0mg) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Ranibizumab (0,5mg) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) beurteilt werden. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Aflibercept umfasst die „Behandlung von Erwachsenen mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV).“

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde am 13.05.2015 für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV) Ranibizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (1).

Umsetzung der Fragestellung

Gemäß der formellen Anforderungen des G-BA ist das zu bewertende Arzneimittel Eylea® nach dem zugelassenen Anwendungsschema mit der ZVT Ranibizumab nach zugelassenem Anwendungsschema zu vergleichen. Eine systematische Literaturrecherche konnte keine direkt vergleichenden Studien zwischen Aflibercept und Ranibizumab in dem relevanten Indikationsgebiet identifizieren. Daher käme ein indirekter Vergleich zwischen Aflibercept und Ranibizumab als bestverfügbare Evidenz und einzige Möglichkeit zur Beurteilung eines Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der ZVT Ranibizumab in Betracht. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten jedoch auch keine Studien identifiziert werden, welche die Durchführung eines indirekten Vergleiches erlauben.

Das grundsätzlich positive Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Aflibercept wird daher anhand der Aflibercept-Zulassungsstudie MYRROR gegenüber der dort verwendeten Kontrolle (Scheininjektion) dargestellt.

Datenquellen

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 13.10.2015 für das zu bewertende Arzneimittel Eylea® und separat für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® sowie in der Cochrane-Library.

Darüber hinaus wurden in Studienregistern für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept sowie getrennt davon eine Recherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ranibizumab in der Indikation „Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)“ durchgeführt. Die Recherche erfolgte vom 14.10.2015 bis 15.10.2015 in den Studienregistern *ClinicalTrials.gov*, *EU Clinical Trials Register*, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* sowie für Ranibizumab zusätzlich in der Datenbank *Novartis Clinical Trials Results Database*.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Eylea® in der Indikation „Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation“ wurden klinische Studien anhand der folgenden, in Tabelle 4-1 dargestellten, Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt:

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

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien	Prädefinierte Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation	Patienten mit einer anderen Diagnose als einer CNV oder mit einer CNV anderer Ursache als einer Myopie
Intervention(en)	Aflibercept in der zugelassenen Dosierung unter obligater Berücksichtigung der Zulassungsstudie	Aflibercept in einem anderen als dem zugelassenen Behandlungsregime, ausgenommen der Zulassungsstudie
	Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung	Ranibizumab in einem anderen als dem zugelassenen Behandlungsregime
Vergleichsintervention	Aflibercept, Ranibizumab	Nicht konforme Verabreichung von Ranibizumab oder Aflibercept gemäß empfohlenem EMA-Anwendungsschema.
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität (d. h. Sehschärfe-Endpunkte) 	Keine spezifischen Ausschlusskriterien

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

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

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (§ 5, Absatz 5, Satz 1, 5. Kapitel) ist ein Zusatznutzen dann festgestellt, wenn die Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte gegenüber der ZVT nachgewiesen werden konnten. Vorrangig sind für den Nachweis randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien nach internationalem Standard der evidenzbasierten Medizin zu berücksichtigen (2).

Darstellung des Designs und der Methodik:

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

Beschreibung der Endpunkte:

Zur Beschreibung der Endpunkte wurden die Charakteristika der Studienpopulation und die Ergebnisse aller berichteten patientenrelevanten Endpunkte mit entsprechenden Angaben zur Validität dargestellt. Als patientenrelevant im Anwendungsgebiet wurden folgende Endpunkte identifiziert und in der Darstellung der Ergebnisse berücksichtigt (Tabelle 4-2).

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

Endpunkt	Patientenrelevanz und Validität
Mortalität: Gesamt mortalität	In der Augenheilkunde spielt die Mortalität als Endpunkt klinischer Studien (außerhalb der Bewertung der Sicherheit) kaum eine Rolle, da die hier

Endpunkt	Patientenrelevanz und Validität
	behandelten Erkrankungen im Allgemeinen keinen tödlichen Ausgang nehmen. Die Patientenrelevanz ergibt sich dennoch aus Kapitel 5, § 3 Abs. 1 Verfo des G-BA.
Morbidity: Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert	Die mittlere Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) ist ein in Studien zu Erkrankungen der Makula gebräuchlicher Verlaufsparameter, der von den großen Zulassungsbehörden (<i>European Medicines Agency</i> [EMA], <i>Food and Drug Administration</i> [FDA]) als patientenrelevantes Maß anerkannt ist.
Morbidity: Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert	<p>Eine Verbesserung der BCVA um 15 <i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i> (ETDRS)-Buchstaben spiegelt eine Halbierung des minimal erkennbaren Sehwinkels wider. Es handelt sich hier um einen gebräuchlichen Wirksamkeitsparameter, der von den EU-Zulassungsbehörden als primärer und sekundärer Studienendpunkt akzeptiert wird und nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 Verfo des G-BA einen deutlichen patientenrelevanten Behandlungseffekt darstellt.</p> <p>Die Bestimmung des Anteils von Patienten mit einer Verbesserung von 10 ETDRS-Buchstaben stellt die Gruppe dar, die einen minimalen patientenrelevanten therapeutischen Behandlungseffekt im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 Verfo des G-BA erfährt. Es handelt sich hier um einen gebräuchlichen Wirksamkeitsparameter, der von den Zulassungsbehörden allgemein anerkannt ist.</p>
Morbidity: Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert	<p>Eine Verschlechterung der BCVA um 15 ETDRS-Buchstaben spiegelt eine Verdopplung des minimal erkennbaren Sehwinkels wider. Nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 Verfo des G-BA entspricht daher auch eine Reduktion des Anteils von Patienten mit einer Verschlechterung um 15 ETDRS-Buchstaben einer Besserung des Gesundheitszustandes.</p> <p>Bei der Verschlechterung des BCVA um 10 ETDRS-Buchstaben handelt es sich um einen in klinischen Studien allgemein gebräuchlichen Wirksamkeitsparameter, der von den Zulassungsbehörden anerkannt ist. Die Vermeidung selbst einer leichten Verschlechterung der BCVA ist daher nach Kapitel 5,</p>

Endpunkt	Patientenrelevanz und Validität
	§ 3 Abs. 1 VerfO des G-BA als Besserung des Gesundheitszustandes zu werten.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL): Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D	Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird von der EMA als sekundärer Studienendpunkt empfohlen. Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergibt sich unmittelbar aus Kapitel 5 § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA. Der <i>Euro Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions</i> (EQ-5D) ist der weltweit am weitesten verbreitete Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er ist ein validierter diagnostischer Fragebogen, der anhand von fünf Dimensionen die präferenzbasierte Lebensqualität erfasst.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL): Mittlere Veränderung des Gesamtscore auf dem NEI VFQ-25 (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen)	Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird von der EMA als sekundärer Studienendpunkt empfohlen. Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergibt sich unmittelbar aus Kapitel 5 §3 Abs. 1 VerfO des G-BA. Der <i>National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire</i> (NEI VFQ-25) ist das am weitesten verbreitete Instrument zur Erhebung der visusbezogenen Lebensqualität (3), dessen Ergebnisse gut mit der beidäugigen Sehschärfe korrelieren. Er ist ein psychodiagnostischer Fragebogen, der die Kriterien für Objektivität und Reliabilität erfüllt. Die Patientenrelevanz gilt gleichermaßen für die entsprechenden Subskalen des NEI VFQ-25.
Unerwünschte Ereignisse	Die Verträglichkeit im Sinne von unerwünschten Ereignissen (UE) ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten: § 2 Abs. 3 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (4). Diese Aussage deckt sich mit dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (5).
Okulare unerwünschte Ereignisse	Die Verträglichkeit im Sinne okularer UE ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz

Endpunkt	Patientenrelevanz und Validität
(Okulare UE)	dieses Endpunktes ergibt sich aus § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV. Insbesondere bei UE, die das behandelte Organ bzw. das Auge und seine Funktion betreffen, ist unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare UE)	Die Verträglichkeit im Sinne nicht-okularer UE ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich aus § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	Die Verträglichkeit im Sinne von SUE ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten (§ 2 Abs. 3 der AM-NutzenV).
Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge (okulare SUE)	Die Verträglichkeit im Sinne von SUE ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten (§ 2 Abs. 3 der AM-NutzenV).
Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse (Nicht-okulare SUE)	Die Verträglichkeit im Sinne nicht-okularer SUE ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich aus § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV.
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	Die Verträglichkeit im Sinne von UE, die unter der Behandlung auftreten und zum Abbruch der Studienmedikation führen, ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten: § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (4). Diese Aussage deckt sich mit dem Methodenpapier des IQWiG, das die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (5).
Okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	Die Verträglichkeit im Sinne von okularen UE, die unter der Behandlung auftreten und zum Abbruch der Studienmedikation führen, ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten: § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV nennt die

Endpunkt	Patientenrelevanz und Validität
	Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (4). Diese Aussage deckt sich mit dem Methodenpapier des IQWiG, das die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (5).
APTC-Ereignisse	Die Verträglichkeit im Sinne arterieller thromboembolischer Ereignisse gemäß <i>Anti-Platelet Trialists' Collaboration</i> (APTC) ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich direkt aus § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, da hier eine Verringerung von Nebenwirkungen beschrieben wird (4).

Bewertung der Aussagekraft

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

Sensitivitätsanalysen

Auf die Darstellung von Sensitivitätsanalysen wurde im Rahmen des Dossiers verzichtet, da die verwendete Studie keinen direkten Vergleich zur ZVT Ranibizumab enthält und auch kein indirekter Vergleich zur ZVT möglich ist. Somit wird die Studie nur zur Darstellung des grundsätzlich positiven Sicherheit- und Wirksamkeitsprofils von Aflibercept, nicht aber zur Herleitung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT verwendet. Für die Darstellung des grundsätzlich positiven Sicherheit- und Wirksamkeitsprofils werden die Hauptanalysen als hinreichend angesehen.

Subgruppenanalysemerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Meta-Analysen und indirekte Vergleiche

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**Ergebnisdarstellung der Aflibercept-Zulassungsstudie MYRROR**

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

Zur Darstellung des grundsätzlich positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Aflibercept werden daher die Ergebnisse der Aflibercept-Zulassungsstudie MYRROR dargestellt. Es ist darauf hinzuweisen, dass der primäre Endpunkt der MYRROR-Studie nach 24 Wochen erreicht war. Aufgrund der Tatsache, dass in Woche 24 alle Patienten in der Kontrollgruppe obligatorisch eine Afliberceptinjektion erhielten, wird das Verzerrungspotenzial der Studienendpunkte nach 48 Wochen als hoch eingestuft.

Die Ergebnisse der Studie MYRROR sind in der nachfolgenden Tabelle 4-3 getrennt für die betrachteten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 4-3: Ergebnisse der MYRROR-Studie jeweils nach 24 und 48 Wochen - Effektschätzer und Konfidenzintervalle

Mortalität	Woche	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	Unterschied [95% KI] p-Wert
Gesamt mortalität	24	0,34 [0,01; 17,72]	0,35 [0,01; 17,17]	0,00 [0,00; 0,00]	NE
	48	0,34 [0,01; 17,72]	0,35 [0,01; 17,17]	0,00 [0,00; 0,00]	NE
Morbidität (kontinuierliche Variablen)	Woche	Mittlerer Unterschied [95%-KI], p-Wert			
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert	24	14,09 [10,8; 17,37] <0,0001			

		9,54 [5,41; 13,67] <0,0001			
Morbidität (binäre Variablen)	Woche	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	Unterschied [95% KI] p-Wert
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben	24	13,95 [4,2; 46,31]	4,85 [1,92; 12,22]	-0,5 [-0,64; -0,35]	49,64 [35,01; 64,27] <0,0001
	48	3,32 [1,38; 8,00]	1,61 [1,05; 2,47]	-0,27 [-0,46; -0,08]	26,94 [7,55; 46,33] 0,0079
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	24	6,03 [1,7; 21,46]	4,02 [1,33; 12,13]	-0,29 [-0,43; -0,14]	28,7 [14,35; 43,04] 0,0026
	48	2,48 [1,02; 6,02]	1,69 [0,94; 3,03]	-0,22 [-0,41; -0,03]	21,58 [2,63; 40,54] 0,0437
Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben	24	0,02 [0; 0,27]	0,02 [0; 0,35]	0,26 [0,1; 0,41]	-25,81 [-41,21; -10,4] <0,0001
	48	0,03 [0,00; 0,30]	0,05 [0,01; 0,38]	0,21 [0,07; 0,36]	-21,47 [-36,35; -6,59] <0,0001
Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	24	0,07 [0; 1,4]	0,07 [0; 1,43]	0,06 [-0,02; 0,15]	-6,45 [-15,1; 2,2] 0,0155
	48	0,16 [0,01; 1,84]	0,17 [0,02; 1,81]	0,05 [-0,04; 0,14]	-5,34 [-14,26; 3,57] 0,1005
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)	Woche	Mittlerer Unterschied [95%-KI], p-Wert			
NEI VFQ-25-Gesamtscore	24	5,21 [1,25; 9,18], 0,0104			
	48	6,21 [2,01; 10,42] 0,0041			
Score auf der Subskala für Aktivitäten in der Ferne	24	4,13 [-1,57; 9,84] 0,1537			
	48	5,42 [-0,65; 11,49] 0,0796			
Score auf der Subskala für Aktivitäten in der Nähe	24	6,34 [0,25; 12,43] 0,0414			
	48	5,36 [-1,20; 11,91] 0,1082			

Score auf der Subskala für Abhängigkeit von Anderen	24	4,34 [-2,32; 11,01] 0,1994			
	48	3,57 [-3,14; 10,29] 0,2942			
EQ-5D-Gesamtscore	24	0 [-0,06; 0,05] 0,869			
	48	0,05 [0,00; 0,10] 0,0408			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Woche	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	Unterschied [95% KI] p-Wert
UE	24	2,02 [0,88; 4,62]	1,42 [0,90; 2,21]	-0,17 [-0,37; 0,03]	17,4 [-2,7; 37,5] 0,0939
	48	1,71 [0,74; 3,98]	1,21 [0,87; 1,68]	-0,12 [-0,32; 0,07]	12,3 [-7,5; 32,00] 0,2109
Okulare UE	24	1,25 [0,45; 3,45]	1,19 [0,53; 2,68]	-0,04 [-0,20; 0,13]	3,7 [-12,7; 20,1] 0,6677
	48	0,85 [0,36; 2,01]	0,90 [0,51; 1,58]	0,04 [-0,16; 0,23]	-3,6 [-23,0; 15,8] 0,7122
Nicht-okulare UE	24	1,65 [0,70; 3,89]	1,36 [0,78; 2,39]	-0,12 [-0,31; 0,08]	11,7 [-7,7; 31,1] 0,2547
	48	2,21 [0,96; 5,09]	1,50 [0,93; 2,42]	-0,20 [-0,39; 0,00]	19,5 [-0,4; 39,4] 0,0608
SUE	24	2,49 [0,13; 49,59]	2,43 [0,13; 45,86]	-0,03 [-0,07; 0,00]	3,3 [-0,4; 7,00] 0,308
	48	5,59 [0,31; 100,80]	5,22 [0,31; 88,79]	-0,08 [-0,13; -0,02]	7,7 [2,2; 13,2] 0,1132
Okulare SUE im Studienauge	24	0,34 [0,01; 17,71]	0,35 [0,01; 17,17]	0 [0,00; 0,00]	0,0 [-0,1; 0,1] NE
	48	1,04 [0,04; 26,3]	1,04 [0,04; 24,97]	-0,01 [-0,03; 0,01]	1,1 [-1,0; 3,2] 0,5594
Nicht-okulare SUE	24	2,49 [0,13; 49,59]	2,43 [0,13; 45,86]	-0,03 [-0,07; 0,00]	3,3 [-0,4; 7,0] 0,3080
	48	3,24 [0,17; 61,9]	3,13 [0,17; 56,55]	-0,04 [-0,09; 0,00]	4,4 [0,2; 8,6] 0,2372

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	24	0,33 [0,04; 2,42]	0,34 [0,05; 2,32]	0,04 [-0,05; 0,13]	-4,3 [-13,4; 4,9] 0,2527
	48	0,84 [0,16; 4,58]	0,85 [0,17; 4,17]	0,01 [-0,09; 0,11]	-1 [-10,8; 8,9] 0,8438
Okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	24	0,34 [0,01; 17,71]	0,35 [0,01; 17,17]	0,00 [0,00;0,00]	0,0 [-0,1; 0,1] NE
	48	0,34 [0,01; 17,71]	0,35 [0,01; 17,17]	0,00 [0,00;0,00]	0,0 [-0,1; 0,1] NE
APTC-Ereignisse	24	1,04 [0,04; 26,30]	1,04 [0,04; 24,97]	-0,01 [-0,03; 0,01]	1,1 [-1; 3,2] 0,5594
	48	1,04 [0,04; 26,30]	1,04 [0,04; 24,97]	-0,01 [-0,03; 0,01]	1,1 [-1; 3,2] 0,5594

Im Einzelnen wurden für die patientenrelevanten Endpunkte folgende Ergebnisse erzielt:

Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Aflibercept und der Scheinbehandlung. In der Augenheilkunde spielt die Mortalität als Endpunkt klinischer Studien (außerhalb der Bewertung der Sicherheit) kaum eine Rolle, da die hier behandelten Erkrankungen im Allgemeinen keinen tödlichen Ausgang nehmen

Morbidität

Für den primären Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ der MYRROR-Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter und therapeutisch relevanter Vorteil zugunsten von Aflibercept ($p < 0,0001$). Auch wenn die Ergebnisse des Kontrollarms durch die zusätzliche Gabe von Aflibercept in Woche 24 verzerrt wurden, konnte noch nach 48 Wochen ein positiver Effekt nachgewiesen werden ($p < 0,0001$).

Für die Endpunkte „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ zeigte sich ein statistisch und therapeutisch signifikanter Unterschied zugunsten von Aflibercept ($p < 0,0001$, $p = 0,0026$). Auch wenn die Ergebnisse des Kontrollarms durch die zusätzliche Gabe von Aflibercept in Woche 24 verzerrt wurden, konnte noch nach 48 Wochen diese Überlegenheit festgestellt werden ($p = 0,0079$, $p = 0,0437$).

Für die Endpunkte „Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung des Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ lag nach 24 Wochen ein

statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Aflibercept vor ($p < 0,0001$ und $p = 0,0155$). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte nach 48 Wochen nur noch für die ≥ 10 Buchstabenverlierer nachweisbar. Dies ist primär damit zu erklären, dass 71% der Patienten der Kontrollgruppe ab Woche 24 eine Afliberceptinjektion erhielten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)“ konnten teilweise statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten der Behandlung mit Aflibercept gezeigt werden. Auf dem NEI VFQ-25 Gesamtscore sowie der Subskalen für Aktivitäten in der Nähe zeigte sich nach 24 Wochen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Aflibercept- und der Kontrollgruppe ($p = 0,0104$, $p = 0,0414$). Nach 48 Wochen konnte für den Gesamtscore ein signifikanter Unterschied zwischen der Aflibercept- und der bis Woche 20 ausschließlich scheinbehandelten Gruppe ($p = 0,0041$) gezeigt werden.

Für das EQ-5D konnte in Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,0408$) zugunsten der mit Aflibercept behandelten Gruppe festgestellt werden.

Unerwünschte Ereignisse und Verträglichkeit

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse konnte in keiner der untersuchten Endpunkt-Kategorien der MYRROR-Studie statistisch signifikante Unterschiede zwischen Aflibercept und der Scheinbehandlung beobachtet werden. Das Nebenwirkungsprofil war zwischen dem Aflibercept- und dem Kontrollarm vergleichbar.

In der Zusammenschau aller Endpunkte zeigte sich insgesamt eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Überlegenheit von Aflibercept gegenüber der Scheinbehandlung bei der Behandlung von Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV. Dieses Ergebnis ergibt sich aus einer Überlegenheit von Aflibercept hinsichtlich der „Morbidity“ und den Ergebnissen aus dem NEI VFQ-25 Gesamtscore („Gesundheitsbezogene Lebensqualität“). Der Endpunkt „Mortalität“, sowie weitere Endpunkte zur „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ und „Unerwünschten Ereignissen/Verträglichkeit“ weisen zwar teilweise statistisch signifikante Unterschiede auf, zeigen jedoch keine über den gesamten Studienverlauf konsistenten therapeutischen Vorteile zugunsten von Aflibercept.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mangels direkter Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und Ranibizumab sowie des Fehlens adäquater Studien zur Durchführung von adjustierten indirekten Vergleichen, ist **aus rein formalen Gründen ein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab nicht belegbar.**

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Wie ist die quantitative und qualitative Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT, engl. *Randomized Controlled Trial*) für einen Zusatznutzen von Aflibercept im Anwendungsgebiet „Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)“ bei Erwachsenen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Ranibizumab hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse/Verträglichkeit zu bewerten?

Das Anwendungsgebiet bzw. die Zielpopulation umfasst dabei erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der

Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

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

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

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

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien	Prädefinierte Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV	Patienten mit einer anderen Diagnose als einer CNV oder mit einer CNV anderer Ursache als einer Myopie
Intervention(en)	Aflibercept in der zugelassenen Dosierung unter obligater Berücksichtigung der Zulassungsstudie	Aflibercept in einem anderen als dem zugelassenen Behandlungsregime, ausgenommen der Zulassungsstudie
	Ranibizumab in der zugelassenen Dosierung.	Ranibizumab in einem anderen als dem zugelassenen Behandlungsregime.
Vergleichsintervention	Aflibercept, Ranibizumab	Nicht konforme Verabreichung von Ranibizumab oder Aflibercept gemäß empfohlenem EMA-Anwendungsschema
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität (d. h. Sehschärfe- 	Keine spezifischen Ausschlusskriterien

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Im vorliegenden Dossier wurde eine Recherche nach Studien für den zu bewertenden Wirkstoff Aflibercept, sowie getrennt davon, eine Recherche für die ZVT Ranibizumab in der Indikation „Visusbeeinträchtigung infolge einer choroidalen Neovaskularisation aufgrund einer pathologischen Myopie“ durchgeführt. Die Recherche zur ZVT wurde mit dem Ziel durchgeführt, Studien mit einem direkten Vergleich zu Aflibercept im zugelassenen Anwendungsgebiet zu identifizieren und, falls solche Studien nicht vorliegen, Studien gemäß der Anforderungen der Abschnitte 4.2.3.2 und 4.2.5.6 für einen indirekten Vergleich zu identifizieren.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gemäß den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde am 13.10.2015 eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept in der Indikation „Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV“ durchgeführt.

Die bibliografische Literaturrecherche für die im vorliegenden Dossier formulierte Fragestellung erfolgte systematisch in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und der Cochrane-Library. Für die Datenbank EMBASE® wurde die Suchoberfläche des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) verwendet, die Recherche für die Datenbank MEDLINE® erfolgte anhand der Suchoberfläche auf der Internetpräsenz PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) und die Recherche für die

Cochrane Library auf der Internetpräsenz der *Cochrane-Collaboration* mittels der Suchoption ‘Advanced Search‘.

In allen drei Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und der Cochrane-Library wurden Suchbegriffe, eingeteilt nach Indikation und Intervention, verwendet. Zusätzlich erfolgte die Identifizierung randomisierter klinischer Studien in den Datenbanken MEDLINE[®] und EMBASE[®] nach je einem validierten Suchfilter (MEDLINE[®]: validierter Filter von Robinson & Dickersin 2002 (6); EMBASE[®]: validierter Filter des *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*: siehe unter <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random>, aufgerufen am 11.02.2014). Generell wurden in Bezug auf die Sprache keine Einschränkungen vorgenommen. Bei der Sichtung der jeweiligen Abstracts durch zwei unabhängige Reviewer wurden jedoch nur Publikationen berücksichtigt, die in deutscher, englischer oder einer anderen westeuropäischen Sprache publiziert wurden. Dies entspricht der vom IQWiG beschriebenen Vorgehensweise für die Literaturrecherche im Methodenpapier 4.2 (5). Hinsichtlich des Zeitpunktes wurde nur in der Datenbank EMBASE[®] eine Einschränkung im zu durchsuchenden Zeitsegment definiert, da vor 1974 publizierte Studien zur mCNV-Therapie keine Relevanz für die Nutzenbewertung besitzen und die Wirkstoffe Ranibizumab und Aflibercept noch über keine Zulassung verfügten.

In Anhang 4-A, Tabelle 4-72 bis Tabelle 4-74 sind die Suchstrategien sowie Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept dargestellt. Die Suche der bibliografischen Literaturrecherche wurde mittels Screenshots dokumentiert (7-9).

Suche nach RCT mit der ZVT Ranibizumab

Zur Identifizierung von Studien zur ZVT Ranibizumab in der Indikation „Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer choroidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM)“ wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Die bibliografische Literaturrecherche für die im vorliegenden Dossier formulierte Fragestellung erfolgte ebenfalls am 13.10.2015 systematisch in den Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und der Cochrane-Library. Für die Datenbank EMBASE[®] wurde die Suchoberfläche des DIMDI verwendet, die Recherche für die Datenbank MEDLINE[®] erfolgte anhand der Suchoberfläche auf der Internetpräsenz PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) und die Recherche für die Cochrane-Library auf der Internetpräsenz der *Cochrane-Collaboration* mittels der Suchoption ‘Advanced Search‘.

In allen drei Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und der Cochrane-Library wurden Suchbegriffe, eingeteilt nach Indikation und Intervention, verwendet. Zusätzlich erfolgte die Identifizierung von RCT in den Datenbanken MEDLINE[®] und EMBASE[®] nach je einem validierten Suchfilter (MEDLINE[®]: validierter Filter von Robinson & Dickersin 2002 (6); EMBASE[®]: validierter Filter des *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*: siehe unter <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random>, aufgerufen am 11.02.2014). Generell wurden in Bezug auf die Sprache keine Einschränkungen vorgenommen. Bei der Sichtung der jeweiligen Abstracts durch zwei unabhängige Reviewer wurden jedoch nur Publikationen berücksichtigt, die in deutscher, englischer oder einer anderen west-

europäischen Sprache publiziert wurden. Dies entspricht der vom IQWiG beschriebenen Vorgehensweise für die Literaturrecherche im Methodenpapier 4.2 (5). Hinsichtlich des Zeitpunktes wurde nur in der Datenbank EMBASE® eine Einschränkung im zu durchsuchenden Zeitsegment definiert, da vor 1974 publizierte Studien zur mCNV-Therapie keine Relevanz für die Nutzenbewertung besitzen.

Im Anhang 4-A, Tabelle 4-75 bis Tabelle 4-77 sind die Suchstrategien sowie Ergebnisse der Suche für die ZVT Ranibizumab dargestellt. Die Suche der bibliografischen Literaturrecherche wurde mittels Screenshots dokumentiert (10-12).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Im vorliegenden Dossier wurde eine Recherche in Studienregistern für den zu bewertenden Wirkstoff Aflibercept sowie getrennt davon eine Recherche für die ZVT Ranibizumab in der Indikation „Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV“ durchgeführt. Die Registerrecherche zur ZVT wurde mit dem Ziel durchgeführt, Studien mit einem direkten Vergleich zu Aflibercept im zugelassenen Anwendungsschema zu identifizieren und, falls solche Studien nicht vorliegen, Studien gemäß der Anforderung der Abschnitte 4.2.3.2 und 4.2.5.6 für einen indirekten Vergleich zu identifizieren.

Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Recherche für Aflibercept erfolgte vom 14.10.2015 bis 15.10.2015 in den Studienregistern *ClinicalTrials.gov* (<http://www.clinicaltrials.gov/>), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) und dem *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO): <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>).

In Anhang 4-B, Tabelle 4-78 bis Tabelle 4-81 sind die Suchstrategien für das zu bewertende Arzneimittel Aflibercept dargestellt. Die Suche in den Studienregistern wurde mittels Screenshots dokumentiert (13-16).

Suche in Studienregistern nach RCT mit der ZVT Ranibizumab

Die Recherche nach RCT für die ZVT Ranibizumab erfolgte vom 14.10.2015 bis 15.10.2015 in den Studienregistern *ClinicalTrials.gov* (<http://www.clinicaltrials.gov/>), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>), dem *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) sowie der Datenbank *Novartis Clinical Trial Results Database* (<http://www.novctrd.com>).

In Anhang 4-B, Tabelle 4-82 bis Tabelle 4-86 sind die Suchstrategien für die ZVT Ranibizumab dargestellt. Die Suche in den Studienregistern wurde mittels Screenshots dokumentiert (17-21).

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherchen wurden getrennt für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und die Suche nach RCT für die ZVT Ranibizumab gemäß Verfahrensordnung in jeweils eine RIS-Datei pro durchsuchter Datenbank importiert (siehe Modul 5). Doppelte Publikationen (Duplikate) wurden jeweils gelöscht. Die verbliebenen Literaturstellen wurden anhand ihrer Titel und der Zusammenfassung (Abstract) von zwei Reviewern nach dem Vier-Augen-Prinzip unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Falls die Publikationen anhand der Zusammenfassung als potenziell relevant galten, wurden die Studien im Volltext von zwei Reviewern getrennt voneinander bewertet. Im Fall von Ausschlussgründen wurden diese je Studie benannt und jeweils in einer Tabelle in Anhang 4-C angeführt.

Die Ergebnisse aus den Recherchen in den Studienregistern wurden ebenfalls getrennt für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und die Suche nach RCT für die ZVT Ranibizumab gemäß Verfahrensordnung in jeweils eine RIS-Datei pro durchsuchtem Register importiert (siehe Modul 5). Die Ergebnisse wurden auf doppelte Treffer (Dubletten) hin untersucht, doppelte Studien wurden gekennzeichnet und nicht erneut berücksichtigt. Alle Studien wurden mit dem Identifier des jeweiligen Studienregisters, z. B. der NCT-Nummer von ClinicalTrials.gov, erfasst. Die Studien wurden gemäß ihren Einträgen in den Registern von zwei Reviewern nach dem Vier-Augen-Prinzip unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den für die Recherche definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Ausschlussgründe wurden pro Studie benannt und sind jeweils in einer Tabelle in Anhang 4-D angeführt (siehe Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88).

Bezüglich der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus den bibliografischen Literaturrecherchen (siehe Anhang 4-C) sind diese jeweils als Volltext entsprechend in Modul 5 (siehe Modul5\Dateien_Modul4\AWG_E\Infobeschaffung\Anhang-4-C) hinterlegt. Im Fall der im Rahmen der Literaturrecherche aus den Studienregistern ausgeschlossenen Studien (siehe Anhang 4-D) wurde die jeweilige Website eines Registereintrages im PDF-Format abgespeichert und dieser PDF ebenfalls in Modul 5 an entsprechender Stelle hinterlegt (siehe Modul5\Dateien_Modul4\AWG_E\Infobeschaffung\Anhang-4-D\Anhang-4-D1 sowie -D2).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte der Ereignisse für jede eingeschlossene Studie und separat für jeden

patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dazu wurden die folgenden, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte extrahiert und bewertet:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Die Aflibercept-Zulassungsstudie ist im Einzelnen mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F evaluiert worden.

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für den Endpunkt als hoch führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifikation diente vielmehr der

Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Schlussfolgerungen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die selektierte RCT wurden gemäß dem CONSORT-Statement beurteilt. Beim CONSORT-Statement handelt es sich um ein Instrument zur Analyse von RCT anhand von ITEMS 2b bis 18 (22).

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

Entsprechend der ITEMS 13-16 wurden die Ergebnisse nach Angaben zur Anzahl an geplanten und tatsächlich eingeschlossenen Patienten, zu relevanten Basis-Patientencharakteristika, der grafischen Darstellung des Patientenflusses sowie hinsichtlich

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

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

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

Studienabbrüchen und evtl. Therapiewechsel anschaulich dargestellt und transparent beschrieben. Zur Beurteilung der Wirksamkeit gemäß den G-BA-Vorgaben wurden im Rahmen der Darstellung von Daten aus den statistischen Analysen neben Angaben der p-Werte auch Konfidenzintervalle (KI) und Effektschätzer berichtet. Weiterhin erfolgte eine Überprüfung der berichteten Ergebnisse in Bezug auf die geplanten Zielgrößen auf Vollständigkeit. Durchgeführte Subgruppenanalysen wurden dahingehend überprüft, inwieweit die Subgruppen bereits bei der Randomisierung bspw. durch Stratifizierung definiert worden waren. Als weiterer wichtiger Endpunkt wurden alle relevanten Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse) berichtet (ITEM 18). Abschließend wurde beurteilt, inwiefern die dargestellten Kriterien eingehalten wurden und daraus das Verzerrungspotenzial für die Studie und die berichteten Endpunkte abgeleitet.

Alle relevanten Informationen sind in Anhang 4-E hinterlegt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Patientencharakteristika

Charakteristika, die die Wirksamkeit beeinflussen könnten, sind Geschlecht, Alter, geografische Region, bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA, engl. Best Corrected Visual Acuity) zu Studienbeginn, Krankheitsdauer. Details zu den potenziellen Effektmodifikatoren finden sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Abs. 2 und 1 im 5. Kap. der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen/Verträglichkeit herangezogen (2).

Entsprechend den Forderungen des § 35b des Sozialgesetzbuches (SGB) V sollen bei der Nutzenbewertung die folgenden Aspekte angemessen berücksichtigt werden: Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Überlebenszeit, Verringerung der Nebenwirkungen und die Verbesserung der Lebensqualität (2). Das vorliegende Dossier stellt in erster Linie die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte dar, die diese Voraussetzung erfüllen.

Mortalität

Endpunkt: Gesamtmortalität

Die Patientenrelevanz der „Gesamtmortalität“ ergibt sich unmittelbar aus Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA. In der Augenheilkunde spielt die Mortalität jedoch als Endpunkt klinischer Studien, außerhalb der Bewertung der Sicherheit, keine Rolle, da die hier behandelten Krankheiten in der Regel keinen tödlichen Ausgang nehmen. Für die vergleichende Nutzenbewertung bleiben daher die Dimensionen Morbidität (Sehschärfe) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität in erster Linie relevant.

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

Morbidität

Das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der EMA hat keinerlei Leitlinien zu Wirksamkeitsendpunkten in der Augenheilkunde veröffentlicht. Es liegen derzeit lediglich Zusammenfassungen eines Workshops zur regulatorischen Bewertung von ophthalmologischen Studien vor. Die Erhebung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) ist das am weitesten verbreitete und anerkannte Maß für die Funktion des Auges. Die Sehschärfe ergibt sich aus der räumlichen Auflösungsfähigkeit des Auges, die sich wiederum bei klaren optischen Medien direkt aus der Funktion der Makula bzw. der Fovea ergibt. Eine Verbesserung der Sehschärfe stellt daher bei Erkrankungen der Makula eine Verbesserung des Gesundheitszustandes nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA dar. Im Rahmen klinischer Studien ist die Erhebung der bestkorrigierten Sehschärfe mit ETDRS-Tafeln der von den Zulassungsbehörden allgemein anerkannte Standard.

Im Rahmen der Aflibercept-Zulassungsstudie MYRROR wurden verschiedene patientenrelevante Morbiditätsendpunkte in Bezug auf die Sehschärfe untersucht, welche die unterschiedlichen Schweregrade der Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen CNV widerspiegeln und damit die Beurteilung des Einflusses einer Therapie mit Aflibercept ermöglichen:

- Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert
- Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert
- Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert
- Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert

Die dargestellten Auswertungsformen werden gleichwertig hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz betrachtet. Sie ergänzen sich im Rahmen der Erfassung des Gesamtkomplexes der bestkorrigierten Sehschärfe.

Operationalisierung: Die Operationalisierung dieser vier Morbiditätsendpunkte war innerhalb der Studie identisch. Im Folgenden wird die Operationalisierung daher lediglich einmal im Rahmen der Beschreibung des Endpunktes „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ aufgeführt.

Endpunkt: Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert

Die Veränderung der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert ist ein in Studien zu Erkrankungen der Makula gebräuchlicher Verlaufsparameter, der direkt den Gesundheitszustand widerspiegelt. Von den großen Zulassungsbehörden (*European Medicines Agency* [EMA], *Food and Drug Administration* [FDA]) ist er zusammen mit sekundären Responderanalysen als patientenrelevantes Maß anerkannt (23). Zudem ermöglichen kontinuierliche Endpunkte eine Ergänzung von dichotomen Responderanalysen bei der Darstellung von patientenrelevantem Nutzen. Sie reduzieren den Verlust von wichtigen Informationen, den Einfluss von Boden- und Deckeneffekten und die falsche Einordnung von Werten zum Krankheitsverlauf, die bei dichotomen Endpunkten auftreten können.

Operationalisierung: Die Sehschärfe des Studienauges und des Nicht-Studienauges wurde zu jeder Studienvisite anhand von *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)-Sehtafeln im Abstand von vier Metern bestimmt. Zur Sicherstellung konsistenter Messungen erfolgte die Erhebung der Sehschärfe nur durch zertifizierte Untersucher. Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung verblindet. Dem Untersucher war weder bekannt, welches das Studienauge war, noch hatte er Kenntnisse zu den Ergebnissen vorangegangener BCVA-Erhebung.

Das in den Zulassungsstudien angewandte Protokoll zur Erhebung der Sehschärfe mit ETDRS-Tafeln ist allgemein als reproduzierbar und zuverlässig anerkannt (3, 24, 25).

Endpunkt: Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert

Der Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben ist ein in Studien gebräuchlicher Verlaufsparameter, der direkt die Veränderung des Gesundheitszustandes widerspiegelt. Von den großen Zulassungsbehörden (EMA, FDA) ist er als patientenrelevantes Maß anerkannt (3). Stellt eine Verbesserung von 10 ETDRS-Buchstaben in etwa die minimale durch den Patienten wahrgenommene Verbesserung der Sehschärfe dar, so handelt es sich bei einer Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben um einen mindestens moderaten deutlichen patientenrelevanten Behandlungseffekt nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA.

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

Endpunkt: Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert

Eine Verschlechterung der BCVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert spiegelt eine Verdopplung des minimal erkennbaren Sehwinkels wider. Diese Verschlechterung entspricht einer mindestens moderaten Sehschärfever schlechterung und ist damit patientenrelevant. Es handelt sich bei der Verschlechterung der BCVA um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben um einen gebräuchlichen Wirksamkeitsparameter, der historisch in Studien zur Behandlung von Makulaerkrankungen (ETDRS) als Endpunkt diente (26). Nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA entspricht daher auch eine Reduktion des Anteils von Patienten mit einer Verschlechterung von ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben einer Besserung des Gesundheitszustandes.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Mittlere Veränderung des Scores auf dem *Euro Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions* (EQ-5D) gegenüber dem Ausgangswert
- Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem *National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25) (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen) gegenüber dem Ausgangswert

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

Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergibt sich unmittelbar aus Kapitel 5 § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA (2). Der EQ-5D wurde von der *European Quality of Life* (EuroQol)-Gruppe validiert und wird als international standardisiertes, krankheitsübergreifendes Indexinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien verwendet (2).

(27) Der EQ-5D deckt fünf relevante Themenkomplexe (Beweglichkeit, Selbstständigkeit, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) der allgemeinen Lebensqualität ab, enthält aber keine visusspezifischen Fragen.

Die Ergebnisse für die fünf Dimensionen können durch eine im EQ-5D-Manual angegebene und validierte Formel in einen einzelnen summarischen Indexwert konvertiert werden, der dann für weitere Analysen herangezogen werden kann (28).

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

Operationalisierung: Der Fragebogen wurde in der jeweiligen Landessprache bereitgestellt und in einem ruhigen Raum durch für diese Form des Fragebogens zertifiziertes Personal vorzugsweise vor Beginn der Visitenabläufe vorgelegt. Patienten, die den Fragebogen aufgrund von Einschränkungen in der Sehfähigkeit nicht lesen konnten, wurden von einem Familienmitglied, einem gesetzlichen Vertreter, der *Study Nurse* oder dem Prüfarzt beim Ausfüllen des Fragebogens unterstützt. Der Fragebogen wurde im Rahmen der Studie MYRROR zum Zeitpunkt der Baselinevisite (Visite 2) und anschließend in Woche 24 und 48 ausgefüllt.

Endpunkt: Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen)

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird von der EMA explizit als sekundärer Studienendpunkt empfohlen (29). Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergibt sich unmittelbar aus Kapitel 5 § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA. Der NEI VFQ-25 wurde durch das *National Eye Institute* entwickelt und validiert (USA; Version 2000). Die Scores korrelieren mit der beidäugigen Sehschärfe (24). Er ist ein psychodiagnostischer Fragebogen, welcher die Kriterien für Objektivität und Reliabilität erfüllt (30, 31) und ist derzeit das meistbenutzte (3) und am besten validierte psychometrische Instrument zur Begutachtung der visusbezogenen Lebensqualität (32).

Operationalisierung: Der NEI VFQ-25 wurde in der jeweiligen Landessprache bereitgestellt und zum Zeitpunkt der Baselinevisite (Visite 2) sowie in Woche 12, 24, 36 und 48, jeweils vor Beginn der Visitenabläufe in einem ruhigen Raum durch zertifiziertes Personal vorgelegt. Patienten, die den Fragebogen aufgrund stark reduzierter Sehfähigkeit nicht lesen konnten, wurden von einer Begleitperson (Angehöriger/gesetzlicher Vertreter) oder dem Studienpersonal (verblindete *Study Nurse*/Prüfarzt) beim Ausfüllen des Fragebogens unterstützt.

Der NEI VFQ-25 besteht aus einem Set von 25 Einzelfragen (Items). Jeweils ein bis vier Items bilden eine der 12 Subskalen. Die Bearbeitungsdauer betrug etwa 10 Minuten. Die Ergebnisse wurden als Gesamtscore sowie separat in den Subskalen für Aktivitäten in der

Nähe (Fragen 5-7), in der Ferne (Fragen 8, 9, und 14) und zur Abhängigkeit von Anderen ausgewertet, da diese besonders relevant im Kontext von Makulaerkrankungen sind.

Bei der Auswertung wird zunächst jede Antwort in einen Punktwert zwischen 0 (schwerste Beeinträchtigung) und 100 (keine Beeinträchtigung) umgewandelt. Der Gesamtscore, bzw. der Score der jeweiligen Subskala, ergibt sich dann aus dem Mittelwert der Punktzahlen aller Items bzw. der Items einer Subskala. Eine durchschnittliche Veränderung um 5 oder mehr Punkte gilt als patientenrelevant (33).

Eine Kopie des NEI VFQ-25 befindet sich im Appendix des Studienprotokolls (34).

Unerwünschte Ereignisse/Verträglichkeit

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

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

Diese Endpunkte werden für die Darstellung des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Aflibercept herangezogen. Die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse und der Verträglichkeit gehören obligat zur Einschätzung eines Arzneimittels im Sinne einer individuellen Nutzen-Schaden-Abwägung.

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

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Verträglichkeit im Sinne von UE ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten: § 2 Abs. 3 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (4). Diese Aussage deckt sich mit dem Methodenpapier des IQWiG, dass die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (5).

Operationalisierung: Ein UE wurde definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation ereignete. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Ein UE schloss daher jegliche nachteiligen und unbeabsichtigten Zustände (inkl. abnormaler Laborparameter), Symptome oder Erkrankungen ein, die temporär mit der Verabreichung der Studienmedikation assoziiert sein konnten, unabhängig davon, ob diese in direktem Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Jegliche Verschlechterung (d. h. eine klinisch relevante Veränderung der Häufigkeit und/oder des Schweregrades) einer bestehenden Symptomatik, die temporär mit der Verabreichung der Studienmedikation assoziiert sein konnte, wurde ebenfalls als UE betrachtet. Unerwünschte Ereignisse wurden mittels des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) erfasst und nach *Preferred Terms* (PT) innerhalb der jeweiligen System-Organklasse (SOC, engl. *System Organ Class*) kodiert.

Im Folgenden werden ausschließlich unerwünschte Ereignisse besprochen, die während der Behandlung aufgetreten sind. Während der Behandlung aufgetretene UE wurden definiert als unerwünschte Ereignisse, die innerhalb der ersten 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung (Aflibercept oder Scheininjektion) eintraten.

Endpunkt: Okulare unerwünschte Ereignisse (Okulare UE)

Die Verträglichkeit im Sinne okularer UE, die unter der Behandlung auftreten, ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich direkt aus § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, da hier eine Verringerung von Nebenwirkungen beschrieben wird (4). Insbesondere bei UE, die das behandelte Organ bzw. das Auge und seine Funktion betreffen, ist unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

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

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

Die Verträglichkeit im Sinne nicht-okularer UE, die unter der Behandlung auftreten, ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich direkt aus

§ 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, da hier eine Verringerung von Nebenwirkungen beschrieben wird (4).

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

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Die Verträglichkeit im Sinne von SUE, die unter der Behandlung auftreten und zum Studienabbruch führen, ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten: § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (4). So ist insbesondere bei SUE (Definition „schwerwiegend“ entsprechend § 4 Abs. 13 des Arzneimittelgesetzes (AMG) (35)) unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen. Dies deckt sich auch mit den Aussagen im Methodenpapier des IQWiG, das die Nebenwirkung und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (5).

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

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

Die Verträglichkeit im Sinne schwerwiegender okularer UE, die unter der Behandlung auftreten, ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich direkt aus § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, da hier eine Verringerung von Nebenwirkungen beschrieben wird (4). Ferner ist insbesondere bei SUE (Definition „schwerwiegend“ entsprechend § 4 Abs. 13 AMG (35)) sowie insbesondere auch bei UE, die das behandelte Organ bzw. das Auge und dessen Funktion betreffen, unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

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

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

Nicht-okulare SUE, die unter der Behandlung auftreten, sind der Verträglichkeit zuzuordnen und damit ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz ergibt sich direkt aus § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, da hier eine Verringerung von Nebenwirkungen beschrieben wird

(4). Ferner ist insbesondere bei SUE (Definition „schwerwiegend“ entsprechend § 4 Abs. 13 AMG (35)) unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

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

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

Die Verträglichkeit im Sinne von UE, die unter der Behandlung auftreten und zum Abbruch der Studienmedikation führen, ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist in der Nutzenbewertung allgemein anerkannt: § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (4). Diese Aussage deckt sich mit dem Methodenpapier des IQWiG, das die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (5).

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

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

Die Verträglichkeit im Sinne von okularen UE, die unter der Behandlung auftreten und zum Abbruch der Studienmedikation führen, ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist in der Nutzenbewertung allgemein anerkannt: § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (4). Diese Aussage deckt sich mit dem Methodenpapier des IQWiG, das Nebenwirkungen und Verträglichkeit als direkte patientenrelevante Endpunkte benennt (5).

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

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

Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß APTC sind der Verträglichkeit zuzuordnen und damit ist dies ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich direkt aus § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, da hier eine Verringerung von Nebenwirkungen beschrieben wird (4).

Operationalisierung: Alle potentiellen arteriellen thromboembolischen Ereignisse (ATE), die gemäß der definierten APTC-Kriterien (36) erhoben worden waren, wurden durch ein verblindetes Adjudizierungskomitee vor Entblindung der Daten bewertet. Gemäß APTC-Kriterien war ein ATE definiert als ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt, ein nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall, ein nicht-tödlicher hämorrhagischer Schlaganfall oder als Tod vaskulärer oder unbekannter Ursache. Die Entscheidung zur Bewertung der UE waren zuvor in der Charta des Adjudizierungskomitees seitens der unterzeichnenden Mitglieder festgelegt worden.

Nicht berücksichtigte Endpunkte

Für die nachfolgend aufgeführten Endpunkte zeigte sich, dass sich diese nicht für die Beurteilung eines positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils eignen, da sie aufgrund ihrer Eigenschaft als Surrogate die Sehschärfe nicht direkt abbilden, über eine unzureichende Patientenrelevanz verfügten oder für die Ergebnisdarstellung unpassend waren:

- Veränderung der zentralen Netzhautdicke (CRT, engl. *Central Retinal Thickness*) gegenüber dem Ausgangswert, gemessen mittels optischer Kohärenztomographie (OCT, engl. *Optical Coherence Tomography*)
- Mittlere Veränderung der CNV-Läsion gegenüber dem Ausgangswert, gemessen mittels Fluoreszenzangiographie (FA)
- Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert zu jeder Visite
- Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 5 ETDRS-Buchstaben zu jeder Visite
- Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 5 ETDRS-Buchstaben zu jeder Visite
- Anteil von Patienten, welche die Behandlung mit der Studienmedikation abbrachen
- Leckage zu Woche 24 und 48, gemessen mittels FA

Die Ergebnisse des Endpunkts „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert zu jeder Visite“ werden in dem Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ zusammengefasst.

Die Ergebnisse des Endpunkts „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder 15 ETDRS-Buchstaben zu jeder Visite“ werden in dem Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um um ≥ 10 oder 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ zusammengefasst.

Die Ergebnisse des Endpunkts „Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder 15 ETDRS-Buchstaben zu jeder Visite“ werden in dem Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um um ≥ 10 oder 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ zusammengefasst.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt

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

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

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

werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht relevant, da die Literaturrecherchen nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV nur eine Studie (Aflibercept-Zulassungsstudie MYRROR) ergab.

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.

Auf die Darstellung von Sensitivitätsanalysen wurde im Rahmen des Dossiers verzichtet, da die verwendete Studie keinen direkten Vergleich zur ZVT Ranibizumab enthält und auch kein indirekter Vergleich zur ZVT möglich ist. Somit wird diese Studie nur zur Darstellung des grundsätzlich positiven Sicherheit- und Wirksamkeitsprofils von Aflibercept, nicht aber zur Herleitung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT verwendet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel

eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

A priori definierte Subgruppen der MYRROR-Studie

Im Rahmen der MYRROR-Studie wurden gemäß Studienprotokoll *a priori* definierte Subgruppenanalysen durchgeführt, um den möglichen Einfluss von Patientencharakteristika auf das Behandlungsergebnis untersuchen zu können. Die Gesamtpopulation wurde dabei in folgende Subgruppen stratifiziert (34):

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

- Geografische Region: Japan, Andere
- Geschlecht
- Alter (<45 Jahre, 45 bis <55 Jahre, 55 bis <65 Jahre, 65 bis <75 Jahre, ≥75 Jahre)
- Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn: >20/200 (35 bis 73 Buchstaben) oder ≤20/200 (24 bis 34 Buchstaben)
- Krankheitsdauer (<2 Monate, ≥2 Monate)
- Einschränkung der Nierenfunktion (normal: Kreatinin-Clearance [KrCl] >80ml/min; leicht: KrCl >50 bis 80ml/min; mittel: KrCl >30 bis 50ml/min, schwer/dialysepflichtig: KrCl ≤30ml/min)
- Einschränkung der Leberfunktion

- Im Aflibercept-Arm: Anzahl an Injektionen

Subgruppen, die lediglich für die Sicherheitsanalyse herangezogen wurden

- *Diabetes mellitus* in der Anamnese
- Katarakt in der Anamnese
- Bluthochdruck in der Anamnese
- Zerebrovaskuläre Ereignisse/Schlaganfall in der Anamnese
- Herzinfarkte in der Anamnese

A priori definierte Subgruppen der MYRROR- Studie, die im vorliegenden Dossier zur Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen wurden

Die Darstellung von Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier beschränkt sich auf die folgenden, vom G-BA vorgegebenen Effektmodifikatoren:

- Geschlecht
- Alter (aufgrund der zu geringen Eventzahl wird sich im vorliegenden Dossier auf die Darstellung der Subgruppen <65 Jahre und ≥ 65 Jahre beschränkt)
- Für die Darstellung der Krankheitsschwere bzw. -stadium:
 - Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn: $>20/200$ (35 bis 73 Buchstaben) oder $\leq 20/200$ (24 bis 34 Buchstaben)
 - Krankheitsdauer (<2 Monate, ≥ 2 Monate)
- Anstelle der Zentrums- und Ländereffekte wurde die geografische Region als weitere Subgruppe herangezogen, da die Anzahl der auf die einzelnen Zentren verteilten Probanden zu klein und zu ungleichmäßig für eine Subgruppenanalyse war:
 - Geografische Region: Japan oder Andere

Die Analyse der Subgruppen pro Endpunkt erfolgte analog der Analyse der Gesamtpopulation des jeweiligen Endpunktes. Zusätzlich wurden Tests auf Interaktionen zwischen der Behandlung und der Subgruppe auf Basis des jeweils unterliegenden statistischen Modells durch Hinzunahme des Interaktionsterms berechnet. Die Berechnung des Odds Ratio (OR) basiert dabei auf einem logistischen Modell, die Berechnung des relativen Risikos (RR) auf einem logarithmischen Modell und die Berechnung der absoluten Risikoreduktion (ARR) auf einem linearen Modell.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

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

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

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

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

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

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

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

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

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

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht relevant, da in den Literaturrecherchen keine entsprechenden Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleichs zwischen Aflibercept und der ZVT Ranibizumab identifiziert werden konnten (siehe Abschnitte 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3).

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

In der nachfolgenden Tabelle 4-5 sind alle RCT (Zulassungsstudien) des zu bewertenden Arzneimittels Eylea® in der Indikation Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV aufgeführt, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MYRROR	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen (primärer Endpunkt nach 24 Wochen)	<p>1. Arm 1 intravitreale Injektion von 2,0mg Aflibercept, gefolgt von monatlichen Injektionen nach Bedarf</p> <p>2. Arm IVT Scheininjektionen 2Q4 bis Woche 20, gefolgt von einer intravitrealen Injektion mit 2,0mg Aflibercept in Woche 24, danach Aflibercept nach Bedarf</p>

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-5 hinsichtlich der an die Zulassungsbehörde übermittelten Studien in der Indikation mCNV beruht auf den Angaben zum Studienstatus vom 24.09.2015.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Nicht zutreffend.

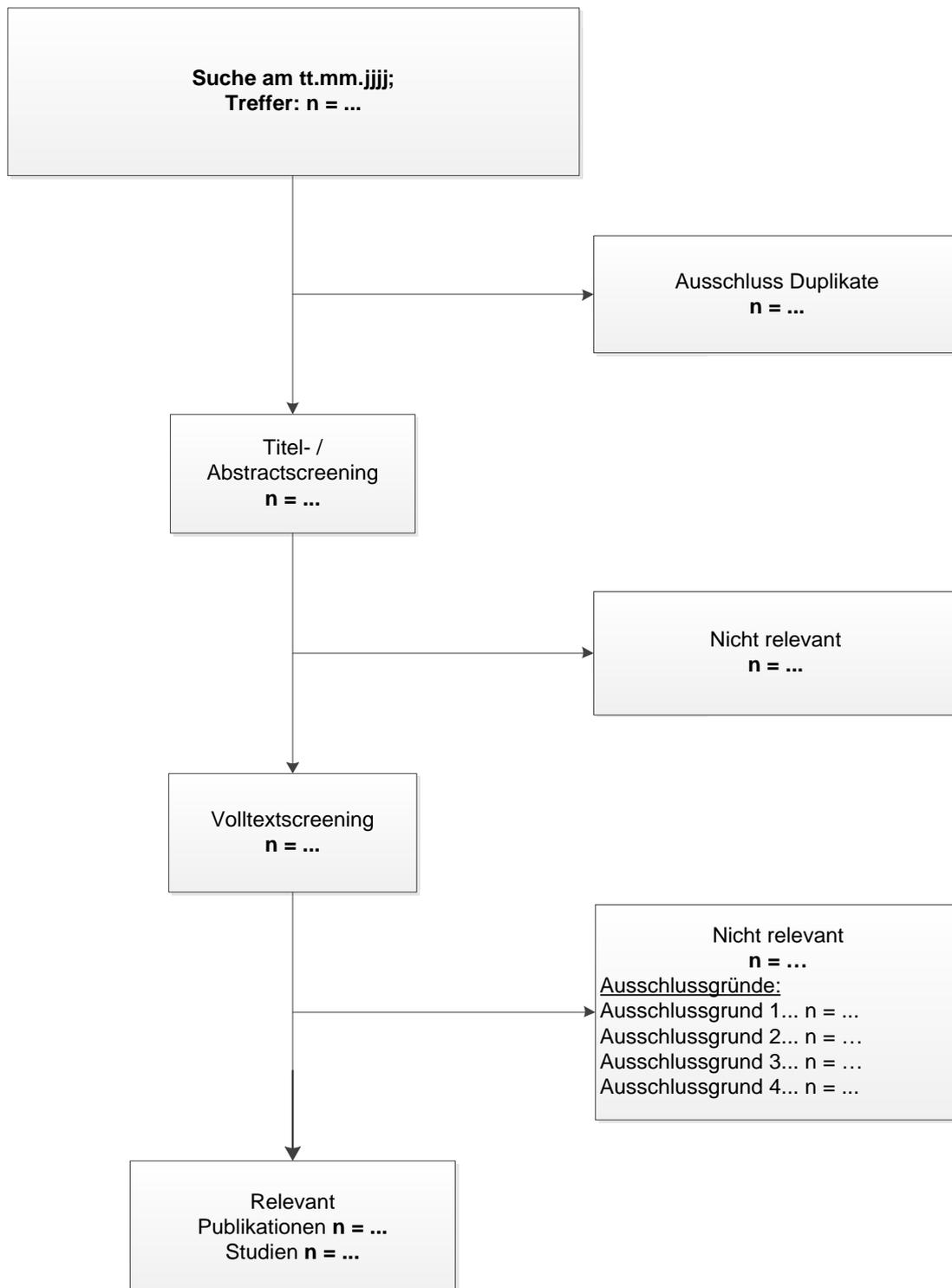
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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



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

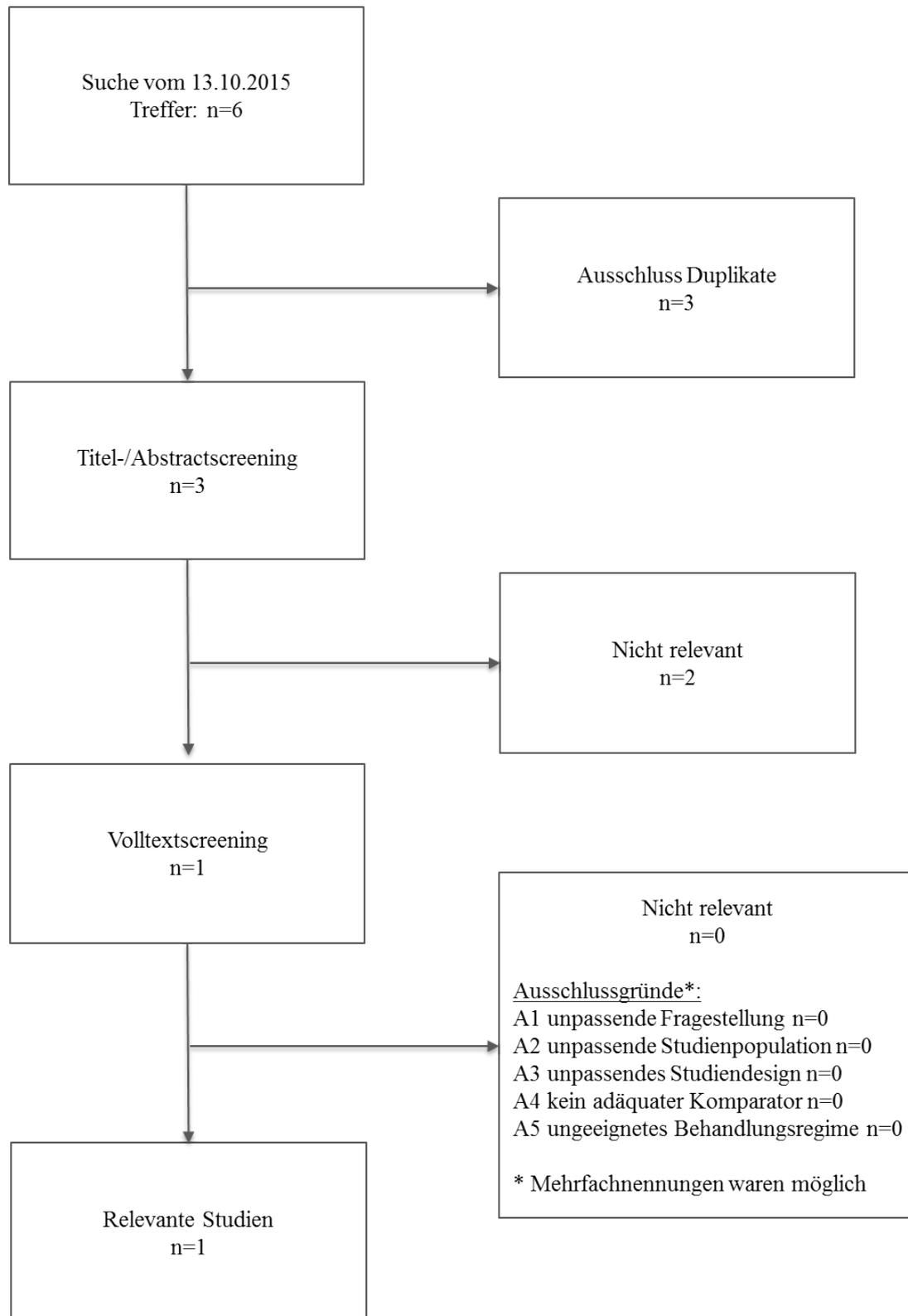


Abbildung 1: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (13.10.2015) – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afibercept

In der bibliografischen Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden insgesamt 6 Studien identifiziert (MEDLINE®: 1, EMBASE®: 4 und Cochrane Library: 1; siehe Screenshots (37-39). Nach Durchsicht auf doppelt vorliegende Treffer (Duplikate: n=3) verblieben 3 Literaturstellen, von denen 2 als nicht relevant eingestuft wurden. Nach dem Titel-/Abstractscreening wurde lediglich eine der identifizierten Publikationen als relevant eingestuft und entsprechend nachfolgend im Volltext gesichtet. Diese erfüllte die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien und wurde somit in die weitere Auswertung eingeschlossen (siehe Abbildung 1).

Die verbliebene und im Volltext bewertete Publikation konnte entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Aflibercept herangezogen werden.

Bibliografische Recherche zur Suche nach RCT mit Ranibizumab

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

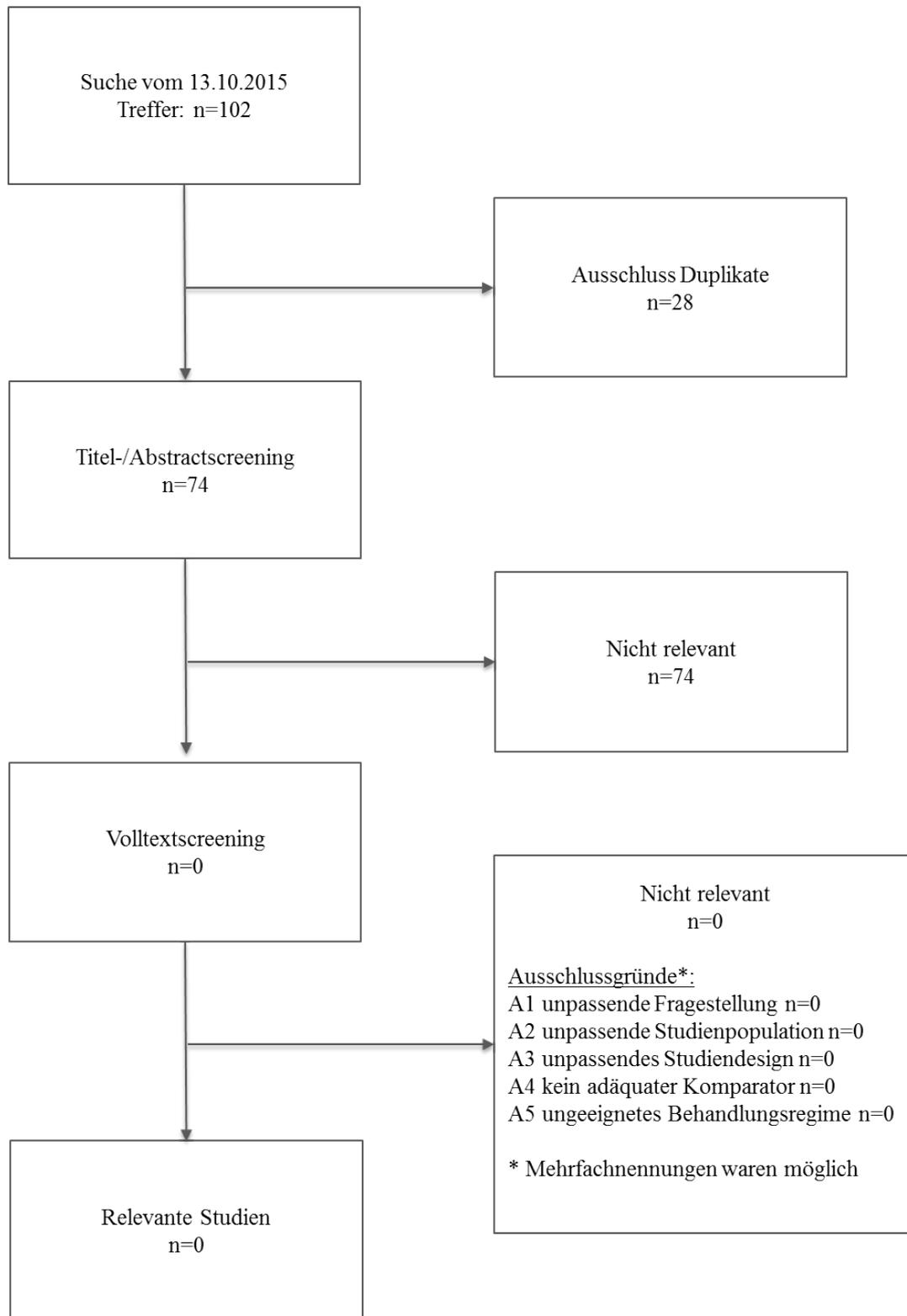


Abbildung 2: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (13.10.2015) – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab

In der bibliografischen Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Ranibizumab wurden insgesamt 102 Studien identifiziert (MEDLINE®: 63, EMBASE®: 31 und Cochrane Library: 8; siehe Screenshots (40-42). Nach Durchsicht auf doppelt vorliegende Treffer (Duplikate: n=28) verblieben 74 Literaturstellen, von denen alle 74 nach dem Titel-/Abstractscreening als nicht relevant eingestuft wurden. Es verblieben somit keine Studien, die im Volltext gesichtet und entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung eines Zusatznutzens von Aflibercept gegenüber der ZVT Ranibizumab zugrunde gelegt werden konnten.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
VEGF Trap-Eye in Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia (mCNV) (MYRROR)*	clinicaltrials.gov: NCT01249664 (43)	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>*Offizieller Titel: A Phase-3, Multi-center, Randomized, Double-masked, Sham-controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects With Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia</p>				

Die Ergebnisse aus den Recherchen nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept in den jeweiligen Studienregistern sind mittels Screenshots dokumentiert (44, 45).

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-7 zu den relevanten Studien aus der Suche in Studienregistern in der Indikation mCNV beruht auf dem Stand der Informationen zum Studienstatus vom 14.10.-15.10.2015.

Die Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund aus der Suche in Studienregistern zu Aflibercept findet sich in Anhang 4-D in Tabelle 4-87.

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

Die Ergebnisse aus den Recherchen nach RCT zur ZVT Ranibizumab in den jeweiligen Studienregistern für indirekte Vergleiche sind mittels Screenshots dokumentiert (46-50).

Die Listen der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund aus der Suche in Studienregistern zur ZVT Ranibizumab für indirekte Vergleiche finden sich in Anhang 4-D in Tabelle 4-88.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
MYRROR	ja	ja	nein	ja (51)	ja (43)	ja (52)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MYRROR	RCT, randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind, multizentrisch, klinische Phase III	Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit einer choroidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM)	<p>1. Arm (n=90) 1x intravitreale (IVT) Injektion von 2,0mg Aflibercept an Tag 1, gefolgt von monatlichen Injektionen nach Bedarf ab Woche 24</p> <p>2. Arm (n=31) Scheininjektionen ohne aktive Substanz an Tag 1 bis Woche 20 monatlich, gefolgt von einer Injektion IVT mit 2,0mg Aflibercept in Woche 24, danach Aflibercept nach Bedarf</p>	<p><u>Screeningphase:</u> Tag -21 bis Tag 0</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> Tag 1 bis Woche 44/Visite 13</p> <p><u>Abschlussunter-suchung:</u> Woche 48/Visite 14</p> <p><u>Studienende:</u> 2013</p>	<p><u>Zeitraum der Durchführung (48 Wochen):</u> Dezember 2010 bis August 2013</p> <p><u>Ort der Durchführung:</u> 20 Studienzentren in Japan (15), Süd-Korea (1), Singapur (1), Taiwan (2), Hong Kong (1)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert <p><u>Explorative Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert zu jeder Visite Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥5, 10 oder 15 ETDRS-Buchstaben zu jeder Visite Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p>um ≥ 5, 10 oder 15 ETDRS-Buchstaben zu jeder Visite</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Veränderung der zentralen Netzhautdicke (CRT) gegenüber dem Ausgangswert, gemessen mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) ▪ Mittlere Veränderung der CNV Läsion gegenüber dem Ausgangswert, gemessen mittels Fluoreszenz Angiographie (FA) ▪ Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert ▪ Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 gegenüber dem Ausgangswert ▪ Mittlere Veränderung der Scores auf den NEI VFQ-25 Subskalen für Aktivitäten in der

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p>Ferne, Aktivitäten in der Nähe und Abhängigkeit von Anderen gegenüber dem Ausgangswert</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil von Patienten welche die Behandlung mit der Studienmedikation abbrachen ▪ Leckage zu Woche 24 und 48, gemessen mittels Fluoreszenz Angiographie (FA) <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unerwünschte Ereignisse/ Verträglichkeit ▪ Gesamtmortalität

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	Weitere Studien- und Behandlungscharakteristika
MYRROR	1 IVT Injektion von 2,0mg Aflibercept an Tag 1	Scheininjektionen ohne aktive Substanz an Tag 1 bis Woche 20	Ab Woche 24 Untersuchung der Patienten aller Behandlungsarme hinsichtlich der Wiederbehandlungskriterien für IVT Injektionen mit 2,0mg Aflibercept. Behandlung der Patienten der Kontrollgruppe mit 2,0mg Aflibercept

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

Auswertungspopulation MYRROR	Aflibercept N (%)	Scheininjektion N (%)	Gesamt N (%)
Randomisiert (ITT-Population)	91 (100)	31 (100)	122 (100)
Full Analysis Set (FAS)	90 (98,9)	31 (100)	121 (99,2)
Safety Analysis Set (SAF)	91 (100)	31 (100)	122 (100)

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

	MYRROR		
	Aflibercept N=90	Scheininjektion N=31	Gesamt N=121
Geschlecht n (%)			
Männlich	25 (27,8)	4 (12,9)	29 (24,0)
Weiblich	65 (72,2)	27 (87,1)	92 (76,0)
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	58,5 (13,7)	57,5 (12,1)	58,2 (13,3)
Median	62,0	59,0	62,0
Min – Max	27-83	27-82	27-83
Abstammung n (%)			
Asiaten	90 (100,0)	31 (100,0)	121 (100,0)
Gewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	58,20 (11,6)	57,28 (10,18)	57,96 (11,22)
Median	56,95	57,00	57,00
Min – Max	37,0-101,0	42,5-91,0	37,0-101,0

	MYRROR		
	Aflibercept N=90	Scheininjektion N=31	Gesamt N=121
Körpergröße (cm)			
Mittelwert (SD)	159,11 (8,55)	157,17 (7,80)	158,61 (8,38)
Median	158,95	157,00	158,00
Min – Max	142,0-181,0	142,0-181,0	142,0-181,0
Body Mass Index (BMI, kg/m²)			
Mittelwert (SD)	22,91 (3,69)	23,12 (3,18)	22,96 (3,55)
Median	22,70	22,98	22,87
Min – Max	17,1-36,2	18,1-31,2	17,1-36,2
Geografische Region n (%)			
Japan	67 (74,4)	23 (74,2)	90 (74,4)
Korea	9 (10,0)	3 (9,7)	12 (9,9)
Singapur	2 (2,2)	0	2 (1,7)
Taiwan	7 (7,8)	3 (9,7)	10 (8,3)
Hong Kong	5 (5,6)	2 (6,5)	7 (5,8)

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

	MYRROR		
	Aflibercept N=90	Scheininjektion N=31	Gesamt N=121
Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn n (%)			
>20/200 (35-73)	87 (96,7)	31 (100,0)	118 (97,5)
≤20/200 (24-34)	3 (3,3)	0	3 (2,5)
Mittelwert (SD)	56,4 (9,8)	56,6 (8,9)	56,5 (9,5)
Median	58,0	59,0	59,0
Min – Max	28-76	37-70	28-76
Zentrale Netzhautdicke in der OCT (µm)			
Mittelwert (SD)	349,7 (91,3)	354,2 (107,2)	350,9 (95,2)
Median	343,0	365,0	346,0
Min – Max	147-777	125-674	125-777
Intraokularer Druck (mmHg)			
Mittelwert (SD)	15,2 (2,7)	15,8 (2,8)	15,4 (2,7)

	MYRROR		
	Aflibercept N=90	Scheininjektion N=31	Gesamt N=121
Median	15,0	16,0	16,0
Min – Max	8-22	11-24	8-24
Zeit seit mCNV-Diagnose n (%)			
≥2 Monate	17 (18,9)	7 (22,6)	24 (19,8)
<2 Monate	73 (81,1)	24 (77,4)	97 (80,2)
Ausgangsgröße der CNV Läsion (Disc area)			
Mittelwert	0,4086	0,3334	0,3894
Standardabweichung	0,5028	0,3413	0,4666
Median	0,2535	0,2450	0,2480
Minimum	0,008	0,018	0,008
Maximum	2,758	1,851	2,758

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

Die anhand der Patienten des *Full Analysis Set* (FAS) ermittelten demografischen Charakteristika und die Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13). Das Alter der Gesamtpopulation reichte von 27 bis 83 Jahren und betrug im Mittel 58,2 Jahre. Alle Patienten waren Asiaten (100%), die meisten Studienteilnehmer stammten aus Japan (90/121, 74,4%). Etwa drei Viertel der Patienten waren weiblich (92/121, 76,0%). Das mittlere Körpergewicht betrug zu Studienbeginn 57,96kg, die mittlere Körpergröße betrug 158,61cm bei einem mittleren Gesamt-*Body Mass Index* (BMI) von 22,96kg/m².

Tabelle 4-13 fasst die Baseline-Krankheitscharakteristika der Patienten des *Full Analysis Set* (FAS) zusammen. Diese waren zwischen den Behandlungsgruppen zu Studienbeginn ebenfalls vergleichbar. Die BCVA im Studienauge lag zwischen 28 und 76 ETDRS-Buchstaben und betrug im Mittel 56,5. Die mittlere CRT betrug 350,9µm und der mittlere intraokulare Druck (IOD) lag bei 15,4mmHg. Bei 80% der Patienten wurde die mCNV innerhalb der letzten zwei Monate diagnostiziert.

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

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

Die Evidenz für die klinische Wirksamkeit von Aflibercept in der Behandlung einer mCNV basiert auf den Daten der Zulassungsstudie MYRROR (51).

Ziel der Studie war die Wirksamkeit und Sicherheit von intravitreal (IVT) verabreichtem Aflibercept (2,0mg) im Vergleich zu einer Scheinbehandlung bei Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV zu beurteilen.

Insgesamt wurden 122 Patienten randomisiert und im Verhältnis 3:1 auf die zwei Studienarme aufgeteilt. Der primäre Endpunkt war nach 24 Wochen erreicht. Eine Übersicht zum Ablaufschema und zu den Erhebungszeitpunkten findet sich in der nachfolgenden Abbildung 3.

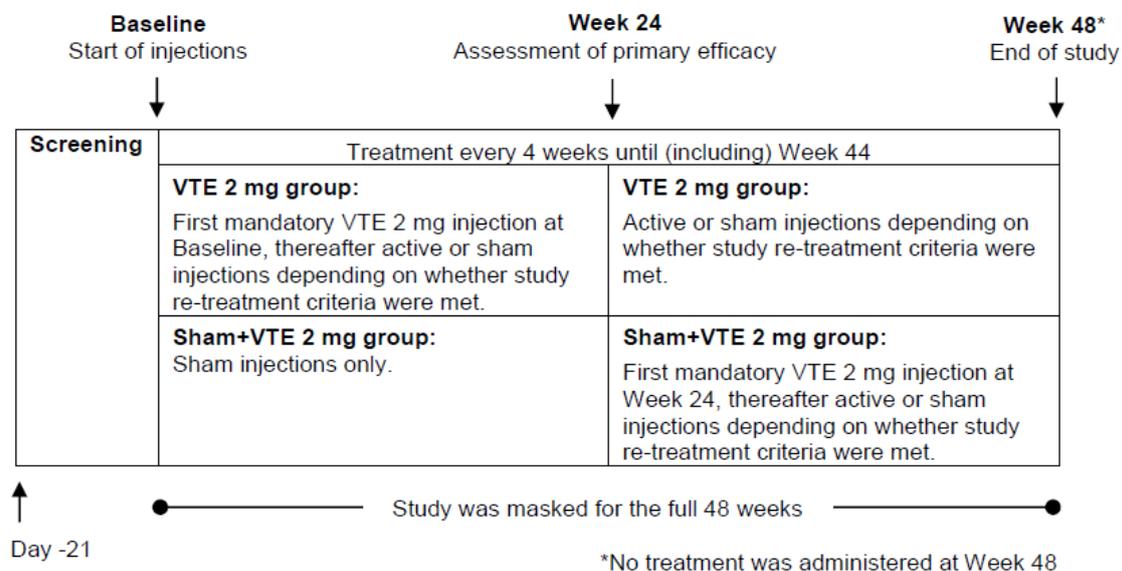


Abbildung 3: Übersicht zum Ablaufschema und zu den Erhebungszeitpunkten der MYRROR-Studie (51)

Dosierung von Aflibercept

Im Studienzeitraum der hier dargestellten Phase III-Studie erhielten die dem Verumarm zugeteilten Patienten 2,0mg Aflibercept als intravitreale Injektion an Tag 1. Zu den Visiten, an denen keine aktive Injektion erfolgte, wurden Scheininjektionen verabreicht. Bei einer Scheininjektion wurde mit dem Spritzenkolben Druck auf die Oberfläche der Bindehaut ausgeübt. Eine Penetration des Augapfels erfolgte nicht.

Falls notwendig waren zusätzliche Injektionen im 4-wöchentlichen Intervall zulässig, insofern die Kriterien für die Durchführung einer zusätzlichen Therapie erfüllt wurden. Diese lauteten wie folgt:

- Verlust von ≥ 5 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur vorhergehenden Erhebung,

- Zunahme der zentralen Netzhautdicke (CRT) um $>50\mu\text{m}$ im Vergleich zum zuvor gemessenen Wert,
- Vorliegen neuer oder persistierender zystischer Veränderungen der Netzhaut, subretinaler Flüssigkeit oder Ablösung des Pigmentepithels,
- neue oder persistierende CNV oder Blutungen,
- falls von dem Behandler aufgrund klinischer Einschätzung und/oder Untersuchungsergebnisse im Kontext bestehender therapeutischer Maßnahmen als notwendig erachtet.

Patienten des Aflibercept-Behandlungsarms, die mindestens eines der Kriterien für eine zusätzliche Behandlung erfüllten, wurden entsprechend den Vorgaben des Studienprotokolls behandelt.

Behandlung im Kontrollarm

Alle Patienten, die der Kontrollgruppe zugeteilt wurden, erhielten bis einschließlich Woche 20 alle 4 Wochen eine Scheinbehandlung unabhängig davon, ob die Wiederbehandlungskriterien erfüllt waren oder nicht.

Ab Woche 24 erhielten alle Patienten der Kontrollgruppe eine intravitreale Injektion mit Aflibercept.

Patienten, die mindestens eines der Kriterien für eine zusätzliche Behandlung mit Aflibercept erfüllten, konnten ab Woche 24 aktiv mit Aflibercept behandelt werden.

Studienpopulation

Für die Teilnahme an der Studie eigneten sich Männer und Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV.

Sämtliche Ein- und Ausschlusskriterien wurden festgelegt, um die Studienpopulation auf Patienten zu beschränken, die bezüglich des Krankheitsstadiums repräsentative demografische und Baseline-Charakteristika aufwiesen und deren Prognose eine angemessene Möglichkeit der Verbesserung darstellt.

Geeignete Studienteilnehmer wurden nach geografischer Region stratifiziert und im Verhältnis 3:1 (Aflibercept, Scheinbehandlung) randomisiert.

Analysesets und Gruppendifinition

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

Das *Per Protocol Set* (PPS) umfasste alle Patienten des FAS, die innerhalb der ersten 24 Wochen an mindestens zwei geplanten Visiten teilnahmen. Ausgenommen wurden Patienten, die innerhalb des Studienverlaufs aufgrund schwerer Protokollverletzungen ausgeschlossen wurden. Die Analyse des PPS wurde entsprechend der Behandlung, welche der Patient tatsächlich erhalten hatte, durchgeführt.

Das *Safety Analysis Set* (SAF) bestand aus sämtlichen Patienten, die eine der Studienmedikationen (Aflibercept oder Placebo) erhielten. Das SAF wurde für alle Verträglichkeitsanalysen herangezogen und entsprechend der Behandlung, welche der Patient tatsächlich erhalten hatte, analysiert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Zielpopulation im relevanten Anwendungsgebiet (vgl. Modul 3) vollständig durch die Studienpopulation abgebildet wird und die Ethnizität der Patienten in der vorgelegten Studie auf Basis von Erfahrungen vorangegangener Studien keinen nachweisbaren Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat, ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als hoch einzustufen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der MYRROR-Studie wurde eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz erzielt, da die Gruppenzuteilung rein zufällig mit Hilfe der zentralen unabhängigen Einheit des Interaktiven Sprachdialogsystems IVRS (engl. *Interactive Voice Response System*) bzw. des Interaktiven Webdialogsystems IWRS (engl. *Interactive Web Response System*) erfolgte. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 3:1 nach einem vorbestimmten zentralen Schema,

welches durch das IVRS bzw. das IWRS bereitgestellt wurde. Für die Teilnahme an der Studie geeignete Patienten wurden nach geografischer Region (Japan, Korea, Singapur, Taiwan, Hong Kong) stratifiziert. Sowohl die Patienten als auch der Arzt, welcher eingesetzt wurde, um unerwünschte Ereignisse zu bewerten, die verblindete Bewertung der Wirksamkeit zu beaufsichtigen, die Wiederbehandlungskriterien zu bewerten und zusätzliche Behandlungen zu beurteilen, waren über den gesamten Studienverlauf der Behandlung gegenüber verblindet. Die Injektion der Studienmedikation bzw. die Scheininjektion wurden von einem unverblindeten Behandler durchgeführt.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als dass der Anteil von Patienten im FAS d. h. dem in die Analyse eingegangenen Anteil von Patienten der ITT-Population, über 98% betrug (siehe Tabelle 4-11). Darüber hinaus wurden im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst. Bis Woche 48 ging kein Patient für die Verlaufskontrolle verloren (*Lost to follow-up*: n=0). Die Analysepopulation für sämtliche Wirksamkeitseindpunkte bestand aus allen Patienten, die über eine Ausgangswerthebung zu Studienbeginn und mindestens eine Wirksamkeitserhebung nach Studienbeginn verfügten. Fehlende oder zensierte Werte wurden mittels der *Last Observation Carried Forward* (LOCF)-Methode ersetzt.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige endpunktübergreifende Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Die im Studienprotokoll geplanten und vorgestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sind im klinischen Studienbericht (CSR, engl. *Clinical Study Report*) dargestellt. Aufgrund der Tatsache, dass Patienten im Placeboarm nach Woche 24 eine verpflichtende Injektion mit Aflibercept erhielten, werden die Ergebnisse nach 48 Wochen als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Da der primäre Endpunkt der MYRROR-Studie jedoch nach 24 Wochen lag und somit keine bedeutende Ergebnisverzerrung zu diesem Zeitpunkt vorliegt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität: Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangs- wert	Morbidität: Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 oder ≥15 ETDRS- Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert	Morbidität: Anteil von Patienten mit einer Verschlech- terung der Sehschärfe um, ≥10 oder ≥15 ETDRS- Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert	Unerwünschte Ereignisse ¹³
MYRROR	ja	ja	ja	ja	Ja
	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität (HrQoL): Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI- VFQ 25 (inkl. Subskalen für Ereignisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen)	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität (HrQoL): Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ- 5D			
MYRROR	ja				

Für sämtliche Endpunkte erfolgte, falls erforderlich, die statistische Nachberechnung von Standardfehlern (SE), Standardabweichungen (SD) und Effektschätzern (OR, RR, ARR) der Studienergebnisse für die Wochen 24 und 48, da diese Angaben dem CSR nicht zu entnehmen waren (53).

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

¹³ Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ setzt sich zusammen aus den Unterkategorien „Unerwünschte Ereignisse“, „Okulare unerwünschte Ereignisse“, „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge“, „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ und „Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß APTC (APTC-Ereignisse)“.

werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
MYRROR	Gesamtrate der Todesfälle zwischen Studienbeginn und Woche 48 basierend auf dem SAF. Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion sowie den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen. Der Unterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) und das assoziierte 95%-KI wurden mittels Mantel-Haenszel-Gewichtungsschema berechnet.

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYRROR 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYRROR 48 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde in der MYRROR-Studie verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ nach 24 Wochen wird daher mit niedrig bewertet. Aufgrund der Tatsache, dass in Woche 24 alle Patienten in der Kontrollgruppe obligatorisch eine Afliberceptinjektion erhielten, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach 48 Wochen jedoch als hoch eingestuft (siehe Tabelle 4-17 und Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Unterschied [95% KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
Gesamtmortalität								
MYRROR 24 Wochen	91	0 (0)	31	0 (0)	NE	0,34 [0,01; 17,72]	0,35 [0,01; 17,17]	0,00 [0,00; 0,00]
MYRROR 48 Wochen	91	0 (0)	31	0 (0)	NE	0,34 [0,01; 17,72]	0,35 [0,01; 17,17]	0,00 [0,00; 0,00]
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der Unterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) und das assoziierte 95%-KI wurden mittels <i>Mantel-Haenszel-</i> Gewichtungsschema berechnet.								

Im Verlauf der MYRROR-Studie verstarb (sowohl in der Afliberceptgruppe als auch in der Gruppe mit Scheininjektion) kein Patient (siehe Tabelle 4-18).

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant, da in den durchgeführten Literaturrecherchen keine relevanten Studien (siehe Abschnitt 4.2.2 für Einschlusskriterien von Studien) zur Durchführung einer Meta-Analyse identifiziert werden konnten (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.1.1.3).

<Abbildung Meta-Analyse>

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

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

4.3.1.3.1.2 Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der

Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“

Studie	Operationalisierung
MYRROR	Die bestkorrigierte Sehschärfe des Studienauges und des Nicht-Studienauges wurde zu jeder Studienvisite mit Hilfe von ETDRS-Sehtafeln im Abstand von vier Metern bestimmt. Zur Sicherstellung konsistenter Messungen erfolgte die Bestimmung der Sehschärfe nur durch zertifizierte Untersucher. Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung verblindet. Die Analyse erfolgte anhand des FAS (LOCF). Die <i>Least Square</i> -Mittelwertdifferenz (LS-MWD) zwischen den Behandlungsgruppen (Aflibercept minus Scheininjektion) sowie ein 2-seitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) wurden mittels der Kovarianzanalyse (ANCOVA, engl. <i>Analysis of Covariance</i>) geschätzt. Hierbei wurden die Behandlungsgruppen und die geografische Region als feste Effekte und der BCVA-Ausgangswert als Kovariate in das Modell eingeschlossen. Darüber hinaus wurden Interaktionsterme der festen Effekte untersucht. Überschritt die Untergrenze des 95%-KI den Wert 0, galt die Überlegenheit der Afliberceptinjektion gegenüber der Scheininjektion als erwiesen.

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ in der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYRROR 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYRROR 48 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Der Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ wurde in der MYRROR-Studie verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen wird daher mit niedrig bewertet. Aufgrund der Tatsache, dass in Woche 24 alle Patienten in der Kontrollgruppe obligatorisch eine Afliberceptinjektion erhielten, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach 48 Wochen jedoch als hoch eingestuft (siehe Tabelle 4-20 und Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95%-KI] p-Wert ^b
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert									
MYRROR 24 Wochen	90	56,44 (9,82)	68,53 (10,76)	13,17 (0,93)	31	56,61 (8,88)	54,58 (9,84)	-0,91 (1,49)	14,09 [10,8; 17,37] <0,0001
MYRROR 48 Wochen	90	56,44 (9,82)	69,93 (11,06)	14,32 (1,17)	31	56,61 (8,88)	60,52 (14,39)	4,78 (1,87)	9,54 [5,41; 13,67] <0,0001
a: Patienten in der Analysepopulation									
b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) der <i>Least Square</i> -Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem BCVA-Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der geografischen Region als fixe Faktoren.									

Bei dem Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ handelt es sich zum Zeitpunkt nach 24 Wochen um den primären Wirksamkeitsendpunkt der MYRROR-Studie.

Unter Behandlung mit Aflibercept zeigte sich in Woche 24 eine statistisch signifikante Verbesserung der BCVA im Vergleich zur Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-21). Die Afliberceptgruppe wies nach 24 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn eine mittlere Verbesserung der BCVA von 13,17 Buchstaben auf, während die entsprechende BCVA-Veränderung in der Kontrollgruppe bei -0,91 Buchstaben lag. Der Behandlungsunterschied betrug 14,09 Buchstaben (95%-KI [10,8; 17,37], $p < 0,0001$). Demnach hat die Behandlung mit Aflibercept im Gegensatz zur Scheinbehandlung nach 24 Wochen im Durchschnitt zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Sehschärfe geführt.

Nach 48 Wochen zeigte sich unter Behandlung mit Aflibercept ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung der BCVA im Vergleich zur Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-21). Die Afliberceptgruppe wies gegenüber Studienbeginn eine mittlere Verbesserung der BCVA von 14,32 Buchstaben auf, während die entsprechende BCVA-Veränderung in der Kontrollgruppe bei 4,78 Buchstaben lag. Der Behandlungsunterschied betrug 9,54 Buchstaben (95%-KI [5,41; 13,67], $p < 0,0001$). Das bedeutet, dass die Behandlung mit Aflibercept im Gegensatz zur Scheinbehandlung auch nach 48 Wochen im Durchschnitt zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Sehschärfe geführt hat. Der Unterschied zwischen der Afliberceptgruppe und Kontrollgruppe war nach 48 Wochen zwar immer noch signifikant besser zu Gunsten von Aflibercept, jedoch war dieser Effekt geringer als nach 24 Wochen. Dies ist primär damit zu erklären, dass 71% der Patienten in der Kontrollgruppe ab Woche 24 Aflibercept als Zusatzmedikation erhielten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant, da in den durchgeführten Literaturrecherchen keine relevanten Studien (siehe Abschnitt 4.2.2 für Einschlusskriterien von Studien) zur Durchführung einer Meta-Analyse identifiziert werden konnten (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.1.1.3).

<Abbildung Meta-Analyse>

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

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

4.3.1.3.1.3 Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“

Studie	Operationalisierung
MYRROR	Die bestkorrigierte Sehschärfe des Studienauges und des Nicht-Studienauges wurde zu jeder Studienvisite mit Hilfe von ETDRS-Sehtafeln im Abstand von vier Metern bestimmt. Zur Sicherstellung konsistenter Messungen erfolgte die Bestimmung der Sehschärfe nur durch zertifizierte Untersucher. Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung verblindet. Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko, der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen auf Basis des FAS (LOCF). Der Unterschied der Patientenanteile (Aflibercept minus Scheininjektion) und das dazugehörige 2-seitige 95%-KI wurden mittels <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Test adjustiert nach geografischer Region geschätzt.

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ in der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYRROR 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYRROR 48 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Der Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ wurde in der MYRROR-Studie verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe

methodische Qualität des Endpunktes hin. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen wird daher mit niedrig bewertet. Aufgrund der Tatsache, dass in Woche 24 alle Patienten in der Kontrollgruppe obligatorisch eine Afliberceptinjektion erhielten, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach 48 Wochen jedoch als hoch eingestuft (siehe Tabelle 4-23 und Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Unterschied [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert								
MYRROR 24 Wochen	90	57 (63,33)	31	4 (12,9)	49,64 [35,01;64,27] <0,0001	13,95 [4,2; 46,31]	4,85 [1,92;12,22]	-0,5 [-0,64; -0,35]
MYRROR 48 Wochen	90	62 (68,89)	31	13 (41,94)	26,94 [7,55; 46,33] 0,0079	3,32 [1,38; 8,00]	1,61 [1,05; 2,47]	-0,27 [-0,46; -0,08]
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert								
MYRROR 24 Wochen	90	35 (38,89)	31	3 (9,68)	28,7 [14,35; 43,04] 0,0026	6,03 [1,7; 21,46]	4,02 [1,33; 12,13]	-0,29 [-0,43; -0,14]
MYRROR 48 Wochen	90	45 (50,00)	31	9 (29,03)	21,58 [2,63; 40,54] 0,0437	2,48 [1,02; 6,02]	1,69 [0,94; 3,03]	-0,22 [-0,41; -0,03]
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der Unterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) und das assoziierte 95%-KI wurden mittels <i>Mantel-Haenszel</i> -Gewichtungsschema berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Tests berechnet. Die Analysen wurden nach geografischer Region adjustiert.								

In Woche 24 zeigte die Afliberceptgruppe mit 57 (63,33%) bzw. 35 (38,89%) Patienten einen statistisch signifikant höheren Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben als die Kontrollgruppe mit 4 (12,90%) bzw. 3 (9,68%) Patienten. Der adjustierte Unterschied betrug 49,64% (95%-KI [35,01; 64,27], $p < 0,0001$)

bzw. 28,7% (95%-KI [14,35; 43,04], $p=0,0026$). Die Effektmaße OR, RR und ARR bestätigen diesen Vorteil zugunsten von Aflibercept (siehe Tabelle 4-24).

In Woche 48 zeigte die Afliberceptgruppe mit 62 (68,89%) bzw. 45 (50,00%) Patienten einen statistisch signifikant höheren Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben als die Kontrollgruppe mit 13 (41,94%) bzw. 9 (29,03%) Patienten. Der adjustierte Unterschied betrug 26,94% (95%-KI [7,55; 46,33], $p=0,0079$) bzw. 21,58% (95%-KI [2,63; 40,54], $p=0,0437$). Die Effektmaße OR, RR und ARR bestätigen diesen Vorteil zugunsten von Aflibercept (siehe Tabelle 4-24). Der Unterschied zwischen den Gruppen Aflibercept und Scheininjektion war nach 48 Wochen immer noch signifikant besser zu Gunsten von Aflibercept, jedoch geringer als nach 24 Wochen. Dies ist primär damit zu erklären, dass 71% der Patienten in der Kontrollgruppe ab Woche 24 Aflibercept als Zusatzmedikation erhielten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant, da in den durchgeführten Literaturrecherchen keine relevanten Studien (siehe Abschnitt 4.2.2 für Einschlusskriterien von Studien) zur Durchführung einer Meta-Analyse identifiziert werden konnten (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.1.1.3).

<Abbildung Meta-Analyse>

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

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

4.3.1.3.1.4 Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“

Studie	Operationalisierung
MYRROR	Die bestkorrigierte Sehschärfe des Studienauges und des Nicht-Studienauges wurde zu jeder Studienvisite mit Hilfe von ETDRS-Sehtafeln im Abstand von vier Metern bestimmt. Zur Sicherstellung konsistenter Messungen erfolgte die Bestimmung der Sehschärfe nur durch zertifizierte Untersucher. Diese waren gegenüber der zugeteilten Behandlung verblindet. Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko, der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen auf Basis des FAS (LOCF). Der Unterschied der Patientenanteile (Aflibercept minus Scheininjektion) und das dazugehörige 2-seitige 95%-KI wurden mittels <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Test adjustiert nach geografischer Region geschätzt.

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder $15 \geq$ ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ in der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYRROR 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYRROR 48 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Der Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ wurde in der MYRROR-Studie verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) weisen auf eine hohe

methodische Qualität des Endpunktes hin. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen wird daher als niedrig bewertet. Aufgrund der Tatsache, dass in Woche 24 alle Patienten in der Kontrollgruppe obligatorisch eine Afliberceptinjektion erhielten, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach 48 Wochen jedoch als hoch eingestuft (siehe Tabelle 4-26 und Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Unterschied [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert								
MYRROR 24 Wochen	90	0 (0)	31	8 (25,81)	-25,81 [-41,21; -10,4] <0,0001	0,02 [0; 0,27]	0,02 [0; 0,35]	0,26 [0,1; 0,41]
MYRROR 48 Wochen	90	1 (1,11)	31	7 (22,58)	-21,47 [-36,35; -6,59] <0,0001	0,03 [0,00; 0,30]	0,05 [0,01; 0,38]	0,21 [0,07; 0,36]
Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert								
MYRROR 24 Wochen	90	0 (0)	31	2 (6,45)	-6,45 [-15,1; 2,2] 0,0155	0,07 [0; 1,4]	0,07 [0; 1,43]	0,06 [-0,02; 0,15]
MYRROR 48 Wochen	90	1 (1,11)	31	2 (6,45)	-5,34 [-14,26; 3,57] 0,1005	0,16 [0,01; 1,84]	0,17 [0,02; 1,81]	0,05 [-0,04; 0,14]
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der Unterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) und das assoziierte 95%-KI wurden mittels <i>Mantel-Haenszel</i> -Gewichtungsschema berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -Tests berechnet. Die Analysen wurden nach geografischer Region adjustiert.								

In Woche 24 zeigte die Kontrollgruppe mit 8 (25,81%) bzw. 2 (6,45%) Patienten einen statistisch signifikant höheren Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben als die Afliberceptgruppe mit 0 (0,0%) bzw. 0 (0,0%) Patienten. Der adjustierte Unterschied betrug -25,81% (95%-KI [-41,21; -10,4], $p < 0,0001$)

bzw. -6,45% (95%-KI [-15,1; 2,2], $p=0,0155$) Die Effektmaße OR, RR und ARR bestätigen diesen Vorteil (siehe Tabelle 4-27).

In Woche 48 zeigte die Kontrollgruppe mit 7 (22,58%) bzw. 2 (6,45%) Patienten einen höheren Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben als die Afliberceptgruppe mit je 1 (1,11%) Patienten. Der adjustierte Unterschied betrug -21,47% (95%-KI [-36,35; -6,59], $p<0,0001$) und -5,34% (95%-KI [-14,26; 3,57], $p=0,1005$) und war somit für die ≥ 15 Buchstabenverlierer nicht mehr signifikant. Dieses Ergebnis ist primär damit zu erklären, dass 71% der Patienten in der Kontrollgruppe ab Woche 24 Aflibercept als Zusatzmedikation erhielten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant, da in den durchgeführten Literaturrecherchen keine relevanten Studien (siehe Abschnitt 4.2.2 für Einschlusskriterien von Studien) zur Durchführung einer Meta-Analyse identifiziert werden konnten (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.1.1.3).

<Abbildung Meta-Analyse>

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

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

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)

4.3.1.3.1.5.1 Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D“

Studie	Operationalisierung
MYRROR	<p>Die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgte anhand des Fragebogens EQ-5D. Der Fragebogen wurde zu Studienbeginn (Visite 2/Tag 1) und anschließend in Woche 24 (Visite 8) und Woche 48 (Visite 14) erhoben.</p> <p>Der Fragebogen wurde den Patienten in der jeweiligen Landessprache zu Beginn der Visite durch verblindetes zertifiziertes Personal in einem ruhigen Raum zur Verfügung gestellt. Patienten, die aufgrund einer Sehbehinderung den Fragebogen nicht lesen konnten, wurden entweder von einem Familienmitglied, dem gesetzlichen Vormund, einem Studienassistenten oder dem Prüfarzt unterstützt.</p> <p>Der EQ-5D umfasst zwei Teile: Der erste Teil besteht aus fünf Fragen mit je drei Kategorien in den Teilbereichen Mobilität, Selbstständigkeit, übliche Aktivitäten, Schmerz/Unwohlsein und Angst/Depression. Jede Antwort wird in einen Score umgerechnet. Aus diesen Scores wird dann ein Gesamtscore berechnet.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurden zur deskriptiven Darstellung auf Basis des FAS geschätzt. Die kontinuierlichen Variablen wurden mit Hilfe des ANCOVA-Modells ausgewertet. Hierbei gingen die Behandlungsgruppen und die geografische Region als feste Effekte und der BCVA-Ausgangswert als Kovariate in das Modell ein. Fehlende Werte wurden mit dem Verfahren <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) imputiert.</p>

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D“ in der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYRROR 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYRROR 48 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Der Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D“ wurde in der MYRROR-Studie verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D“ nach 24 Wochen wird daher mit niedrig bewertet. Aufgrund der Tatsache, dass in Woche 24 alle Patienten in der Kontrollgruppe obligatorisch eine Afliberceptinjektion erhielten, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach 48 Wochen jedoch als hoch eingestuft (siehe Tabelle 4-29 und Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D“ aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95%-KI] p-Wert ^b
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D									
MYRROR 24 Wochen	88	0,89 (0,16)	0,91 (0,14)	0,01 (0,02)	31	0,88 (0,15)	0,91 (0,12)	0,02 (0,02)	0 [-0,06; 0,05] 0,869
MYRROR 48 Wochen	88	0,89 (0,16)	0,91 (0,12)	0,01 (0,01)	31	0,88 (0,15)	0,85 (0,14)	-0,04 (0,02)	0,05 [0,00; 0,10] 0,0408
a: Patienten in der Analysepopulation									
b: Punktschätzung, KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) der <i>Least Square</i> -Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der geografischen Region als fixe Faktoren.									

Der Unterschied der Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D“ lag im FAS nach 24 Wochen zwischen den Gruppen Aflibercept und Scheininjektion bei 0 Punkten (95%-KI [-0,06; 0,05, p=0,869) und war nicht signifikant (siehe Tabelle 4-30). Es ist in diesem Zusammenhang zu beachten, dass der EQ-5D den allgemeinen Gesundheitszustand, jedoch keine visusbasierten Kategorien erfasst und somit für Augenkrankheiten eine äußerst geringe Änderungssensitivität aufweist.

Nach 48 Wochen zeigte sich mit 0,05 Punkten (95%-KI [0,00; 0,10], $p=0,0408$) dennoch ein signifikanter Unterschied zwischen der Aflibercept- und der Kontrollgruppe in Bezug auf den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert“ zugunsten der Behandlung mit Aflibercept (siehe Tabelle 4-30).

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 relevant, da in den durchgeführten Literaturrecherchen keine relevanten Studien (siehe Abschnitt 4.2.2 für Einschlusskriterien von Studien) zur Durchführung einer Meta-Analyse identifiziert werden konnten (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.1.1.3).

<Abbildung Meta-Analyse>

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

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

4.3.1.3.1.5.2 Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen) – RCT

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

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

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

Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen)“

Studie	Operationalisierung
MYRROR	<p>Die Bewertung der visusbezogenen Lebensqualität erfolgte interviewgestützt anhand der Gesamtsumme des Fragebogens <i>National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25</i> (NEI VFQ-25) und verschiedener Subskalen (Aktivitäten in der Ferne, Aktivitäten in der Nähe und Abhängigkeit von Anderen). Der Fragebogen wurde den Patienten zu Studienbeginn (Visite 2) und anschließend in Woche 12, 24, 36 und 48 in der jeweiligen Landessprache durch verblindetes, zertifiziertes Personal in einem ruhigen Raum vorgelegt. Patienten, die aufgrund einer Sehbehinderung den Fragebogen nicht lesen konnten, wurden entweder von einem Familienmitglied, dem gesetzlichen Vormund, einem Studienassistenten oder dem Prüfartz unterstützt. Die Bearbeitungsdauer betrug etwa 10 Minuten.</p> <p>Der NEI VFQ-25 besteht aus einem Set von 25 Einzelfragen (Items). Jeweils ein bis vier Items bilden eine der 12 Subskalen. Bei der Auswertung wird zunächst jedes Item in eine Skala von 0-100 umgewandelt. Jeder Antwort ist dabei ein Punktwert zugeschrieben, der mit der Beeinträchtigung des Patienten korreliert. Die niedrigste Punktzahl ist 0, die höchste 100. Ein</p>

hoher Wert bedeutet eine bessere Funktion beziehungsweise geringere Beeinträchtigung. Im zweiten Schritt wird der Mittelwert aus den Punktzahlen der verschiedenen Items einer Subskala gebildet, um den Zahlenwert der jeweiligen Subskala zu erhalten. Für jede Subskala können im besten Fall 100 Punkte erreicht werden.

„Aktivitäten in der Ferne“ waren definiert als das Lesen von Straßenschildern oder von Geschäftsbezeichnungen, das Herabsteigen von Treppen, Stufen oder Bordsteinkanten.

„Aktivitäten in der Nähe“ waren definiert als die Fähigkeit normale Schrift in Zeitungen lesen zu können, Arbeiten oder Hobbys, bei denen Nahsicht notwendig ist, ausführen zu können oder einen Gegenstand in einem vollen Regal finden zu können.

„Abhängigkeit von Anderen“ war definiert als sehbedingt meist oder immer zu Hause zu bleiben, sich auf andere verlassen zu müssen und viel Hilfe zu benötigen.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurden auf Basis des FAS geschätzt. Die kontinuierlichen Variablen wurden mit Hilfe des ANCOVA-Modells ausgewertet. Hierbei gingen die Behandlungsgruppen und die geografische Region als feste Effekte und der BCVA-Ausgangswert als Kovariate in das Modell ein. Fehlende Werte wurden mit dem Verfahren *Last Observation Carried Forward* (LOCF) imputiert.

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen)“ in der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MYRROR 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYRROR 48 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Der Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen)“ wurde in der MYRROR-Studie verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen)“ nach 24 Wochen wird daher mit niedrig bewertet. Aufgrund der Tatsache, dass in Woche 24 alle Patienten in der Kontrollgruppe obligatorisch eine Afliberceptinjektion erhielten, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach 48 Wochen jedoch als hoch eingestuft (siehe Tabelle 4-32 und Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen)“ aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95%-KI] p-Wert ^b
Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25									
MYRROR 24 Wochen	89	70,72 (13,34)	73,86 (13,46)	3,45 (1,13)	31	72,73 (15,29)	70,14 (15,55)	-1,76 (1,79)	5,21 [1,25; 9,18] 0,0104
MYRROR 48 Wochen	89	70,72 (13,34)	75,19 (13,82)	4,65 (1,19)	31	72,73 (15,29)	70,48 (16,21)	-1,57 (1,89)	6,21 [2,01; 10,42] 0,0041
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne									
MYRROR 24 Wochen	89	64,04 (20,81)	64,74 (19,2)	0,61 (1,63)	31	64,25 (20,17)	60,75 (20,1)	-3,52 (2,58)	4,13 [-1,57; 9,84] 0,1537
MYRROR 48 Wochen	89	64,04 (20,81)	65,63 (20,51)	1,73 (1,73)	31	64,25 (20,17)	60,35 (18,60)	-3,69 (2,74)	5,42 [-0,65; 11,49] 0,0796
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe									
MYRROR	89	64,14	69,48	6,76	31	62,49	62,09	0,42	6,34

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied LS-MWD [95%-KI] p-Wert ^b
24 Wochen		(18,94)	(18,97)	(1,74)		(18,97)	(20,29)	(2,75)	[0,25; 12,43] 0,0414
MYRROR 48 Wochen	89	64,14 (18,94)	71,07 (18,68)	8,35 (1,87)	31	62,49 (18,97)	64,79 (21,16)	2,99 (2,96)	5,36 [-1,20; 11,91] 0,1082
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Abhängigkeit von Anderen									
MYRROR 24 Wochen	89	83,33 (19,01)	85,21 (19,57)	1,10 (1,90)	31	83,87 (20,29)	81,19 (21,08)	-3,24 (3,01)	4,34 [-2,32; 11,01] 0,1994
MYRROR 48 Wochen	89	83,33 (19,01)	85,77 (20,61)	1,30 (1,92)	31	83,87 (20,29)	82,54 (20,22)	-2,27 (3,04)	3,57 [-3,14; 10,29] 0,2942
a: Patienten in der Analysepopulation									
b: Punktschätzung, KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) der <i>Least Square</i> -Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem BCVA-Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der geografischen Region als fixe Faktoren.									

Zu Studienbeginn war der Gesamtscore des NEI VFQ-25 in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-33). Nach Woche 24 war die mittlere Veränderung des Gesamtscores in der Afliberceptgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen lag bei 5,21 Punkten (95%-KI [1,25; 9,18], p=0,0104) und war statistisch signifikant. Auch für die Subskala für Aktivitäten in der Nähe konnte eine signifikante Überlegenheit gegenüber der Scheinbehandlung festgestellt werden (p=0,0414). Auf den NEI VFQ-25 Subskalen für Aktivitäten in der Ferne und der Abhängigkeit von Anderen konnte zwar ebenfalls eine numerische Überlegenheit von Aflibercept festgestellt werden, jedoch ohne statistische Signifikanz (p=0,1537 bzw. p=0,1994; siehe Tabelle 4-33). Insgesamt ist zu beachten, dass in der MYRROR Studie immer das schlechter sehende Auge behandelt wurde und somit alle Patienten in beiden Studiengruppen eine bessere Sehschärfe im Partnerauge (*Fellow Eye*) hatten, was Auswirkung auf das Ergebnis des NEI VFQ-25 hatte.

In Woche 48 zeigte sich für die mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 ein vergleichbares Ergebnis wie nach 24 Wochen. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen lag bei 6,21 Punkten (95%-KI [2,01; 10,42], p=0,0041). Auf den NEI VFQ-25 Subskalen für Aktivitäten in der Ferne, in der Nähe und Abhängigkeit von Anderen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Aflibercept- und der Kontrollgruppe (p=0,0796, p=0,1082 bzw. p=0,2942; siehe Tabelle 4-33)

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 relevant, da in den durchgeführten Literaturrecherchen keine relevanten Studien (siehe Abschnitt 4.2.2 für Einschlusskriterien von Studien) zur Durchführung einer Meta-Analyse identifiziert werden konnten (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.1.1.3).

<Abbildung Meta-Analyse>

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

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

4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse/Verträglichkeit – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
MYRROR	<p>Die kontinuierliche Bewertung der Sicherheit umfasste ophthalmologische Untersuchungen, die Dokumentation und Bewertung klinischer UE, Sicherheits-Laborparameter und Vitalzeichen. Zudem wurden Serumproben zur Überprüfung der Bildung von Anti-VEGF Trap-Antikörpern analysiert. Unerwünschte Ereignisse wurden zu jeder Studienvisite und telefonisch 3 Tage±1 Tag nach jeder Injektion erfasst.</p> <p>Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Es wurden die Standard-Definitionen für UE der <i>International Conference on Harmonisation</i> (ICH) herangezogen.</p> <p>In einer klinischen Studie ist ein UE definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis (d. h. nachteilige und unbeabsichtigte Signale [einschließlich anomale Laborbefunde], Symptome oder Erkrankungen), das nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme auftrat. Ein UE konnte daher in rein zeitlichem oder ursächlichem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation bzw. Durchführung einer Behandlung auftreten, unabhängig davon, ob ein direkter Zusammenhang mit der Studienmedikation oder –behandlung bestand.</p> <p>Ein vor Studienbeginn durch einen behandelnden Arzt geplanter operativer Eingriff galt nicht als UE (jedoch konnte der Zustand aufgrund dessen die Operation erforderlich war ein UE sein).</p> <p>Die mangelnde pharmakologische Wirksamkeit galt nicht als UE, wenn dies bereits als Datenpunkt im Dokumentationsbogen (CRF, engl. <i>Case Report Form</i>) festgehalten worden war. Sollte das Ereignis jedoch eines der Kriterien für ein SUE erfüllen, so musste dieses als solches dokumentiert und gemeldet werden, es sei denn es gab diesbezüglich andere Angaben im Protokoll.</p> <p>Bei der nachfolgenden Unterscheidung zwischen Krankengeschichte und UE, schließt der</p>

Begriff „Zustand“ anomale Befunde einer körperlichen Untersuchung, Symptome, Erkrankungen, Laborergebnisse, etc ein:

- Bereits vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bestehende Zustände, die zum Zeitpunkt der Unterzeichnung symptomlos waren und nicht behandelt wurden zählten zur Krankengeschichte des Patienten (z. B. saisonale Allergie ohne akute Beschwerden)
- Bereits vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bestehende Zustände, die nach Unterzeichnung Symptome aufwiesen oder behandelt wurden, ohne, dass sich ihre Intensität veränderte, zählten zur Krankengeschichte des Patienten (z. B. Heuschnupfen);
- Zustände, die nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung auftraten oder sich verschlechterten wurden als UE dokumentiert.

Unerwünschte Ereignisse wurden unabhängig vom Zusammenhang zur Studienmedikation oder dem Studienablauf zu jeder Studienvisite dokumentiert. Unerwünschte Ereignisse, die nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung aber vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation eintraten wurden als „vor der Behandlung aufgetretene UE“ definiert. Brach ein Patient die Studie vor Woche 24 ab, so wurden die UE und SUE wie folgt erfasst:

- Brach der Patient die Studie während der Screeningphase ab, so wurden die UE und SUE bis zum Zeitpunkt des Studienabbruchs erfasst;
- Brach der Patient die Studie nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation vor Woche 24 ab, so wurden die UE bis zur letzten Visite und SUE bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation oder der Abschlussvisite, je nachdem, welches Ereignis später stattfand, erfasst.

Definition von UE im zeitlichen Zusammenhang zur Studienbehandlung

Die folgenden drei Arten von UE wurden in der Datenbank definiert:

- Vor der Behandlung aufgetretene UE: UE, die vor dem Tag der ersten Injektion des Studienmedikaments auftraten; UE, die am selben Tag der ersten Injektion des Studienmedikaments auftraten oder UE, bei denen der Prüfarzt im elektronischen CRF (eCRF, engl. *electronic Case Report Form*) bestätigte, dass das UE vor der ersten Injektion des Studienmedikaments auftrat.
- Unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (TEAE, engl. *Treatment-Emergent Adverse Event*): UE, das nach dem Tag der ersten Injektion des Studienmedikaments oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Injektion des Studienmedikaments auftrat; der Tag des Auftretens des UE entspricht dem Tag der ersten Injektion der Studienmedikation und der Prüfarzt bestätigt im eCRF, dass das UE nicht vor der ersten Injektion der Studienmedikation auftrat oder es liegt keine Bestätigung vom Prüfarzt vor.
- Nach der Behandlung aufgetretenes UE: UE, welches nach dem Tag der letzten Injektion des Studienmedikaments auftrat und nicht innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Injektion des Studienmedikaments.

Beurteilung der Beziehung zur Studienmedikation

Die Beurteilung basierte auf der Frage, ob ein plausibler kausaler Zusammenhang zur Studienbehandlung bestand. Mögliche Antworten waren „ja“ und „nein“.

Eine Bewertung mit „nein“ beinhaltete:

- 1) Das Vorliegen einer eindeutigen alternativen Erklärung, z. B. eine Blutung durch mechanische Einwirkung oder eine Operationsstelle.
oder
- 2) Nichtplausibilität, z. B. der Patient wurde zu einem Zeitpunkt von einem Auto angefahren, ohne Hinweise darauf, dass die Studienmedikation zu einer Desorientierung geführt haben könnte, welche das Ereignis begünstigt hätte; oder eine Krebserkrankung, die wenige Tage nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation auftrat.

Eine Bewertung mit „ja“ zeigte an, dass es hinreichend Informationen für eine begründete Möglichkeit gab, dass das UE in Beziehung zur Studienbehandlung stand.

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

- Der **zeitliche Zusammenhang zu einer Medikamentenverabreichung**: Das Ereignis sollte nach der Verabreichung des Medikaments eingetreten sein. Die Zeitspanne von der Verabreichung des Medikaments bis zum Eintreten des Ereignisses wurde im klinischen Kontext beurteilt.
- **Genesung nach Behandlungsabbruch, erneutes Auftreten nach Wiederbeginn der Behandlung**: Das Ansprechen des Patienten nach dem Behandlungsabbruch oder der Wiederaufnahme der Behandlung sollte im Hinblick auf den üblichen klinischen Verlauf des betreffenden Ereignisses betrachtet werden.
- **Zugrundeliegende, begleitende, zwischenzeitlich auftretende Erkrankungen**: Jedes Ereignis musste in Zusammenhang mit dem natürlichen Verlauf der behandelten Erkrankung und jeglichen anderen Krankheiten des Patienten beurteilt werden.
- **Begleitmedikation oder –behandlung**: Jegliche(s) andere Medikament(e) oder Behandlung(en), welche der Patient erhielt, mussten dahingehend untersucht werden, ob diese in Zusammenhang mit dem Auftreten des betreffenden Ereignisses standen.
- **Pharmakologie und Pharmakokinetik (PK)** der Studienbehandlung: Die PK (Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion) der Studienmedikation, gepaart mit der individuellen Pharmakodynamik des Patienten mussten berücksichtigt werden.

Beurteilung der Beziehung zu anderen Studienprozeduren:

Die Beurteilung einer möglichen Beziehung zwischen dem UE und (einer) anderen Studienprozedur(en) basierte auf der Frage, ob es eine begründete Beziehung zu (einer) anderen Studienprozedur(en) gab. Mögliche Antworten waren „ja“ und „nein“.

Endpunkt: Okulare unerwünschte Ereignisse

Ein okulares UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation am Studienaughorn oder dessen Funktion betreffend, ereignete. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein UE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse).

Während der Behandlung aufgetretene okulare UE wurde mittels MedDRA[®] gemäß *Preferred Term* (PT) und nach Systemorganklasse (SOC, engl. *System Organ Class*) separat für das Studienaughorn und das Nicht-Studienaughorn dargestellt.

Endpunkt: Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse

Ein nicht-okulares UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation nicht am Studien- oder Partnerauge oder dessen Funktion betreffend ereignete. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein UE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse).

Die Intensität und der kausale Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurden deskriptiv analysiert.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

Als SUE wurde jegliches Ereignis bewertet, das unabhängig von der verabreichten Dosis/Behandlung wenigstens eines der folgenden Kriterien erfüllte:

- a) Ereignis mit tödlichem Ausgang;
- b) lebensbedrohliches Ereignis;
Der Begriff „lebensbedrohlich“ bezieht sich auf ein Ereignis, bei dem das Leben des Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt bedroht war, nicht jedoch auf ein Ereignis, welches rein hypothetisch in schwerwiegenderer Form hätte tödlich ausgehen können.
- c) zur stationären Krankenhausbehandlung oder zur Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes führende Ereignisse;
Eine stationäre Krankenhauseinweisung oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes wurde nicht als SUE betrachtet, wenn mindestens eine der folgenden Ausnahmen zutrif:
- Der Krankenhausaufenthalt nach Einweisung dauerte weniger als 12 Stunden,
 - die Einweisung war geplant (z. B. ein elektiver oder planmäßiger operativer Eingriff, der vor Studienbeginn geplant war),
 - bei der Einweisung handelte es sich nicht um ein UE (z. B. Hospitalisierung zu Pflegezwecken).
- Jedoch sollte beachtet werden, dass ein invasiver Eingriff im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes möglicherweise die Kriterien für „medizinisch bedeutend“ erfüllen konnte und somit nach Ermessen des Arztes als SUE gemeldet werden konnte. Zudem hatten die lokalen Vorschriften Vorrang, wenn diese eine strengere Definition vorgaben.
- d) zu einer dauerhaften oder signifikanten Behinderung bzw. Handlungsunfähigkeit führendes Ereignis. Behinderung bedeutete in diesem Sinne eine substanzielle Störung der Fähigkeit normale Lebensfunktionen auszuführen;
- e) kongenitale Anomalie/Geburtsfehler;
- f) signifikantes medizinisches Ereignis gemäß Einschätzung des Prüfarztes.

Schwerwiegende UE, einschließlich von Patienten berichtete SUE, wurden getrennt dokumentiert. Alle SUE, die während des Beobachtungszeitraumes auftraten wurden umgehend (innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnisnahme des Prüfarztes) gemeldet. Zudem wurde ein SUE-Formular innerhalb von 24 Stunden ausgefüllt und an die zuständige Stelle gesendet. Jedes SUE wurde bis zur Auflösung oder Stabilisierung nachverfolgt.

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

Kriterien für ein unter der Behandlung aufgetretenes schwerwiegendes okulares UE umfassten:
Verschlechterung der BCVA um <30 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur vorherigen Messung

- Verschlechterung der BCVA um >30 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur vorherigen Messung
- Verschlechterung der Sehschärfe bis auf Lichtscheinwahrnehmung oder schlechter
- Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention (z. B. Vitrektomie oder Glaskörperbiopsie mit Eingabe von Antiinfektiva oder intraokulare Laserbehandlung oder Kryopexie der Netzhaut mit Gastamponade) zur Vermeidung einer dauerhaften Sehverschlechterung
- Schwere intraokulare Entzündungsreaktion (4+ Zellen oder Tyndall in der Vorderkammer, bzw. 4+ Vitritis)
- Medizinische Intervention zur Vermeidung einer permanenten Sehverschlechterung ist in der Einschätzung des Prüfarztes notwendig

Endpunkte: Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge (Nicht-okulare SUE)

Medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation nicht am behandelten oder dem Partnerauge ereignete oder dessen Funktion betraf. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein SUE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE]).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Dieser Endpunkt ist zwangsläufig patientenrelevant. Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit einer Studienmedikation ereignete und zum Abbruch der Behandlung führte. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein UE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse)

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

Dieser Endpunkt ist zwangsläufig patientenrelevant. Okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden definiert als jegliches okulare unerwünschte medizinische Ereignis, das sich im Studienverlauf bei Patienten unter der Behandlung mit der Studienmedikation ereignete und zum Abbruch der Behandlung führte. Dieses Ereignis musste nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Es galten zudem die für ein okulares UE generell oben genannten Definitionen (s. o. Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse).

Endpunkt: APTC-adjudizierte Arterielle thromboembolische Ereignisse

Der überwiegende Anteil der *Anti-Platelet Trialists' Collaboration* (APTC)-Ereignisse ging mit Symptomen für den Patienten einher und ist daher unmittelbar patientenrelevant. Alle potentiellen arteriellen thromboembolischen Ereignisse (ATE), die gemäß der definierten APTC-Kriterien erhoben worden waren, wurden durch ein verblindetes Adjudizierungskomitee vor Entblindung der Daten bewertet. Gemäß den APTC-Kriterien war ein ATE definiert als ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt, ein nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall, ein nicht-tödlicher hämorrhagischer Schlaganfall oder als Tod vaskulärer oder unbekannter Ursache. Die Entscheidung zur Bewertung der UE waren zuvor in der Charta des Adjudizierungskomitees seitens der unterzeichnenden Mitglieder festgelegt worden.

Für die Sicherheitsanalyse wurden grundsätzlich keine Daten imputiert. Die primäre Sicherheitsanalyse wurde in Woche 48 anhand des SAF durchgeführt.

Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko, der absoluten Risikoreduktion und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen. Der Unterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) und das assoziierte 95%-KI wurden mittels *Mantel-Haenszel*-Gewichtungsschema berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests berechnet. Die Analysen wurden nach geografischer Region adjustiert.

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>						
MYRROR 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYRROR 48 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
<i>Okulare unerwünschte Ereignisse</i>						
MYRROR 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYRROR 48 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
<i>Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse</i>						
MYRROR 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYRROR 48 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>						
MYRROR 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYRROR 48 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
<i>Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge</i>						
MYRROR 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYRROR 48 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
<i>Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse</i>						
MYRROR 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYRROR 48 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i>						
MYRROR 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYRROR 48 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
<i>Okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i>						
MYRROR 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYRROR 48 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
<i>APTC-Ereignisse</i>						
MYRROR 24 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MYRROR 48 Wochen	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde in der MYRROR-Studie verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen wird daher mit niedrig bewertet. Aufgrund der Tatsache, dass in Woche 24 alle Patienten in der Kontrollgruppe eine obligatorische Aflibercept-Injektion erhielten, wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach 48 Wochen jedoch als hoch eingestuft (siehe Tabelle 4-35 und Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	Unterschied [95%-KI] p-Wert ^c	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
Patientenzahl mit Ereignis, n (%)								
UE								
MYRROR 24 Wochen	91	54 (59,3)	31	13 (41,9)	17,4 [-2,7; 37,5] 0,0939	2,02 [0,88; 4,62]	1,42 [0,90; 2,21]	-0,17 [-0,37; 0,03]
MYRROR 48 Wochen	91	64 (70,3)	31	18 (58,1)	12,3 [-7,5; 32,00] 0,2109	1,71 [0,74; 3,98]	1,21 [0,87; 1,68]	-0,12 [-0,32; 0,07]
Okulare UE^b								
MYRROR 24 Wochen	91	21 (23,1)	31	6 (19,4)	3,7 [-12,7; 20,1] 0,6677	1,25 [0,45; 3,45]	1,19 [0,53; 2,68]	-0,04 [-0,20; 0,13]
MYRROR 48 Wochen	91	29 (31,9)	31	11 (35,5)	-3,6 [-23,0; 15,8] 0,7122	0,85 [0,36; 2,01]	0,90 [0,51; 1,58]	0,04 [-0,16; 0,23]
Nicht-okulare UE								
MYRROR 24 Wochen	91	40 (44,0)	31	10 (32,3)	11,7 [-7,7; 31,1] 0,2547	1,65 [0,70; 3,89]	1,36 [0,78; 2,39]	-0,12 [-0,31; 0,08]
MYRROR 48 Wochen	91	53	31	12	19,5	2,21	1,50	-0,20

		(58,2)		(38,7)	[-0,4; 39,4] 0,0608	[0,96; 5,09]	[0,93; 2,42]	[-0,39; 0,00]
SUE								
MYRROR 24 Wochen	91	3 (3,3)	31	0 (0)	3,3 [-0,4; 7,00] 0,308	2,49 [0,13; 49,59]	2,43 [0,13; 45,86]	-0,03 [-0,07; 0,00]
MYRROR 48 Wochen	91	7 (7,7)	31	0 (0)	7,7 [2,2; 13,2] 0,1132	5,59 [0,31; 100,80]	5,22 [0,31; 88,79]	-0,08 [-0,13; -0,02]
Okulare SUE im Studienauge								
MYRROR 24 Wochen	91	0 (0,0)	31	0 (0,0)	0,0 [-0,1; 0,1] NE	0,34 [0,01; 17,71]	0,35 [0,01; 17,17]	0,00 [0,00; 0,00]
MYRROR 48 Wochen	91	1 (1,1)	31	0 (0,0)	1,1 [-1,0; 3,2] 0,5594	1,04 [0,04; 26,3]	1,04 [0,04; 24,97]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Nicht-okulare SUE								
MYRROR 24 Wochen	91	3 (3,3)	31	0 (0,0)	3,3 [-0,4; 7,0] 0,3080	2,49 [0,13; 49,59]	2,43 [0,13; 45,86]	-0,03 [-0,07; 0,00]
MYRROR 48 Wochen	91	4 (4,4)	31	0 (0,0)	4,4 [0,2; 8,6] 0,2372	3,24 [0,17; 61,9]	3,13 [0,17; 56,55]	-0,04 [-0,09; 0,00]
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten								
MYRROR 24 Wochen	91	2 (2,2)	31	2 (6,45)	-4,3 [-13,4; 4,9] 0,2527	0,33 [0,04; 2,42]	0,34 [0,05; 2,32]	0,04 [-0,05; 0,13]
MYRROR 48 Wochen	91	5 (5,49)	31	2 (6,45)	-1 [-10,8; 8,9] 0,8438	0,84 [0,16; 4,58]	0,85 [0,17; 4,17]	0,01 [-0,09; 0,11]
Okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten								
MYRROR 24 Wochen	91	0 (0,0)	31	0 (0,0)	0,0 [-0,1; 0,1] NE	0,34 [0,01; 17,71]	0,35 [0,01; 17,17]	0,00 [0,00; 0,00]
MYRROR 48 Wochen	91	0 (0,0)	31	0 (0,0)	0,0 [-0,1; 0,1] NE	0,34 [0,01; 17,71]	0,35 [0,01; 17,17]	0,00 [0,00; 0,00]
APTC-Ereignisse								
MYRROR 24 Wochen	91	1 (1,1)	31	0 (0)	1,1 [-1; 3,2] 0,5594	1,04 [0,04; 26,30]	1,04 [0,04; 24,97]	-0,01 [-0,03; 0,01]
MYRROR 48 Wochen	91	1 (1,1)	31	0 (0)	1,1 [-1; 3,2] 0,5594	1,04 [0,04; 26,30]	1,04 [0,04; 24,97]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Ereignis betraf das Studienauge</p> <p>c: Der Unterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) und das assoziierte 95%-KI wurden mittels <i>Mantel-Haenszel</i>-Gewichtungsschema berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Tests berechnet. Die Analysen wurden nach geografischer Region adjustiert.</p>								

Tabelle 4-36 zeigt eine Übersicht über das Gesamtprofil unerwünschter Ereignisse zwischen Studienbeginn und Woche 24 bzw. 48. Bei sämtlichen in diesem Abschnitt berichteten unerwünschten Ereignissen handelt es sich um UE, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und nicht später als 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation (aktiv oder Schein) beobachtet wurden.

Die Anzahl UE war in der MYRROR-Studie zwischen Behandlungs- und Kontrollarm vergleichbar. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

UE

Ein Großteil der Patienten (59,3% in der Afliberceptgruppe und 41,9% der Scheininjektionsgruppe) erlitt im Verlauf der Studie bis Woche 24 mindestens ein UE.

Bis Woche 48 erlitten 70,3% der Patienten in der Afliberceptgruppe und 58,1% der Patienten in der Kontrollgruppe ein UE.

Okulare UE

Die Inzidenz okularer UE im Studienauge lag nach 24 Wochen in der Afliberceptgruppe (21 [23,1%] Patienten) im Vergleich zur Kontrollgruppe (6 [19,4%] Patienten) etwas höher. Die höhere Anzahl an okularen UE in der Afliberceptgruppe ist hierbei zu einem großen Teil auf die intravitreale Injektion an sich zurückzuführen. Die häufigsten UE im Studienauge waren Blutungen der Konjunktiva (7,7% im Afliberceptarm und 3,2% im Kontrollarm) sowie Augenschmerzen und trockene Augen (jeweils 6,6% im Afliberceptarm und 3,2% im Kontrollarm).

Nach 48 Wochen war das Verhältnis der Inzidenz okularer UE im Studienauge mit 29 (31,9%) Patienten in der Afliberceptgruppe und 11 (35,5%) Patienten in der Kontrollgruppe umgekehrt.

Nicht-okulare UE

Die Inzidenz nicht-okularer UE war mit 44,0% in der Afliberceptgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 32,3% nach 24 Wochen etwas höher. Die am häufigsten berichteten nicht-okularen UE waren Nasopharyngitis (9 [9,9%] Aflibercept- und 2 [6,5%] Kontrollgruppe) und Kopfschmerzen (6 [6,6%] Aflibercept- und 1 [3,2%] Kontrollgruppe).

Auch nach 48 Wochen traten nicht-okulare UE mit 58,2% in der Afliberceptgruppe im Vergleich zu 38,7% in der Kontrollgruppe häufiger auf.

SUE

Schwerwiegende UE traten im Studienverlauf bis Woche 24 lediglich bei 3,3% der Patienten in der Afliberceptgruppe und bei keinem Patienten (0,0%) in der Kontrollgruppe auf.

Nach 48 Wochen hatten in der Afliberceptgruppe 7,7% der Patienten und kein Patient in der Kontrollgruppe ein SUE erlitten. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p=0,1132$).

Okulare SUE im Studienauge

Schwerwiegende okulare UEs traten im Studienverlauf bis Woche 24 bei keinem Patienten auf.

Bis Woche 48 hatte in der Afliberceptgruppe ein Patient ein okulares SUE erlitten (1,1%). In der Kontrollgruppe traten keine okularen SUE auf.

Nicht-okulare SUE

Nicht-okulare SUEs traten im Studienverlauf bis Woche 24 lediglich bei 3,3% der Patienten in der Afliberceptgruppe und bei keinem Patienten (0,0%) in der Kontrollgruppe auf.

Nach 48 Wochen hatten in der Afliberceptgruppe 4,4% der Patienten und kein Patient in der Kontrollgruppe ein nicht-okulares SUE erlitten. Beide Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p=0.2372$).

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Insgesamt brachen fünf (5,49%) Patienten der Afliberceptgruppe und zwei (6,45%) Patienten der Kontrollgruppe die Studienmedikation bis Woche 48 aufgrund eines UE ab. Ein Patient der Afliberceptgruppe entwickelte eine idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), bei einem anderen Patienten trat eine milde CNV auf. Ein weiterer Patient litt sowohl an einem mäßigen Bluthochdruck als auch an einer schweren Hirnblutung. Der Patient in Kontrollgruppe brach die Verabreichung der Studienmedikation aufgrund einer leichten Impetigo ab.

APTC-Ereignisse

In der Afliberceptgruppe trat im Verlauf der Studie bis Woche 48 bei einem (1,1%) Patienten ein APTC-Ereignis auf. In der Kontrollgruppe wurde bis Woche 48 kein APTC-Ereignis dokumentiert.

Zu folgenden unerwünschten Ereignissen traten keine Fälle auf:

- Okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

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 relevant, da in den durchgeführten Literaturrecherchen keine relevanten Studien (siehe Abschnitt 4.2.2 für Einschlusskriterien von Studien) zur Durchführung einer Meta-Analyse identifiziert werden konnten (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.1.1.3).

<Abbildung Meta-Analyse>

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

Zur Analyse der Studienergebnisse wurde sich im vorliegenden Dossier auf die folgenden, für die Darstellung des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil relevanten Subgruppen beschränkt (siehe Tabelle 4-37 und Tabelle 4-38) aufgeführt.

Wirksamkeitsanalyse MYRROR

Die Anteile an Patienten für die Subgruppen der Wirksamkeitsanalyse sind in Tabelle 4-37 aufgeführt.

Tabelle 4-37: Subgruppen für die Wirksamkeitsanalyse in der RCT MYRROR (FAS)

	MYRROR		
	Aflibercept N=90	Scheininjektion N=31	Gesamt N=121
	n (%)	n (%)	n (%)
Geschlecht			
Männlich	25 (27,8)	4 (12,9)	29 (24,0)
Weiblich	65 (72,2)	27 (87,1)	92 (76,0)
Alter nach Kategorie (Jahre)			
<65	57 (63,3)	22 (71,0)	79 (65,3)
≥65	33 (36,7)	9 (29,0)	42 (34,7)
Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn^a			
≤20/200 (24 bis 34 Buchstaben)	3 (3,3)	0	3 (2,5)
>20/200 (35 bis 73 Buchstaben)	87 (96,7)	31 (100)	118 (97,5)
Krankheitsdauer^a			
<2 Monate	73 (81,1)	24 (77,4)	97 (80,2)
≥2 Monate	17 (18,9)	7 (22,6)	24 (19,8)
Geografische Region			
Andere	23 (25,6)	8 (25,8)	31 (25,6)
Japan	67 (74,4)	23 (74,2)	90 (74,4)
a: Betraf das Studienauge			

Sicherheitsanalyse MYRROR

Die Anteile an Patienten für die Subgruppen der Wirksamkeitsanalyse sind in Tabelle 4-38 aufgeführt.

Tabelle 4-38: Subgruppen für die Sicherheitsanalyse in der RCT MYRROR (SAF)

	MYRROR		
	Aflibercept N=91	Scheininjektion N=31	Gesamt N=122
	n (%)	n (%)	n (%)
Geschlecht			
Männlich	26 (28,6)	4 (12,9)	30 (24,6)
Weiblich	65 (71,4)	27 (87,1)	92 (75,4)
Alter nach Kategorie (Jahre)			
<65	58 (63,7)	22 (71,0)	80 (65,6)

	MYRROR		
	Aflibercept N=91	Scheininjektion N=31	Gesamt N=122
	n (%)	n (%)	n (%)
≥65	33 (36,3)	9 (29,0)	42 (34,4)
Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn^a			
≤20/200 (24 bis 34 Buchstaben)	3 (3,3)	0	3 (2,5)
>20/200 (35 bis 73 Buchstaben)	88 (96,7)	31 (100)	119 (97,5)
Krankheitsdauer^a			
<2 Monate	74 (81,3)	24 (77,4)	98 (80,3)
≥2 Monate	17 (18,7)	7 (22,6)	24 (19,7)
Geografische Region			
Andere	24 (26,4)	8 (25,8)	32 (26,2)
Japan	67 (73,6)	23 (74,2)	90 (73,8)
a: Betraf das Studienauge			

4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität - RCT

Da im Verlauf der Studie kein Patient verstarb, werden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen berichtet.

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

4.3.1.3.2 Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert – RCT

Tabelle 4-39: Subgruppenanalyse für „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungzeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungzeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	25	58,32 (7,06)	71,0 (9,07)	12,62 (1,32)	4	61,5 (5,26)	69,0 (6,38)	7,85 (3,33)	4,77 [-2,61; 12,16] 0,1953	0,0181
Weiblich	65	55,72 (10,65)	67,58 (11,26)	11,84 (1,03)	27	55,89 (9,14)	52,44 (8,39)	-3,4 (1,59)	15,25 [11,48; 19,01] <0,0001	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter										
<65	57	56,77 (9,74)	68,95 (11,72)	12,11 (1,15)	22	57,82 (8,78)	56,64 (9,88)	-1,0 (1,85)	13,11 [8,78; 17,44] <0,0001	0,3185
≥65	33	55,88 (10,07)	67,82 (8,98)	12,15 (1,23)	9	53,67 (8,93)	49,56 (8,2)	-4,9 (2,37)	17,05 [11,64; 22,46] <0,0001	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)										
≤20/200 (24 bis 34)	3	32,00 (3,46)	49,00 (15,10)	17,00 (4,90)	NE	NE	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	87	57,29 (8,82)	69,21 (10,03)	11,98 (0,87)	31	56,61 (8,88)	54,58 (9,84)	-2,2 (1,45)	14,18 [10,82; 17,53] <0,0001	

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

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer										
<2 Monate	73	56,22 (9,91)	68,25 (11,18)	11,98 (0,94)	24	57,04 (8,86)	53,46 (9,60)	-3,43 (1,64)	15,41 [11,64; 19,17] <0,0001	0,176
≥2 Monate	17	57,41 (9,64)	69,76 (8,91)	12,7 (2,02)	7	55,14 (9,49)	58,43 (10,44)	2,45 (3,16)	10,25 [2,42; 18,07] 0,0127	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Region										
Andere	23	53,91 (10,25)	69,52 (9,39)	15,35 (1,48)	8	56,88 (10,72)	59,63 (10,76)	3,5 (2,52)	11,84 [5,83; 17,85] 0,0004	0,467
Japan	67	57,31 (9,59)	68,19 (11,23)	10,93 (1,01)	23	56,52 (8,42)	52,83 (9,1)	-3,85 (1,73)	14,78 [10,8; 18,77] <0,0001	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der geografischen Region als fixe Faktoren.</p> <p>c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.</p>										

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

Tabelle 4-40: Subgruppenanalyse für „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	25	58,32 (7,06)	73,08 (10,36)	14,72 (1,67)	4	61,50 (5,26)	74,50 (9,98)	13,23 (4,21)	1,49 [-7,85; 10,84] 0,7451	0,0955
Weiblich	65	55,72 (10,65)	68,72 (11,16)	12,98 (1,28)	27	55,89 (9,14)	58,44 (13,89)	2,60 (1,98)	10,38 [5,69; 15,07] <0,0001	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen, stratifiziert nach Alter										
<65	57	56,77 (9,74)	70,77 (11,80)	13,92 (1,36)	22	57,82 (8,78)	64,68 (13,65)	7,07 (2,20)	6,85 [1,70; 12,00] 0,0098	0,0268
≥65	33	55,88 (10,07)	68,48 (9,67)	12,83 (1,51)	9	53,67 (8,93)	50,33 (11,10)	-4,17 (2,90)	17,01 [10,38; 23,63] <0,0001	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)										
≤20/200 (24 bis 34)	3	32 (3,46)	49,33 (10,97)	17,33 (2,04)	NE	NE	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	87	57,29 (8,82)	70,64 (10,42)	13,42 (1,09)	31	56,61 (8,88)	60,52 (14,39)	3,73 (1,82)	9,69 [5,50; 13,89] <0,0001	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer										

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

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
<2 Monate	73	56,22 (9,91)	69,89 (11,49)	13,63 (1,16)	24	57,04 (8,86)	59,21 (15,12)	2,29 (2,02)	11,34 [6,72; 15,95] <0,0001	0,1344
≥2 Monate	17	57,41 (9,64)	70,12 (9,30)	13,21 (2,40)	7	55,14 (9,49)	65,00 (11,33)	8,63 (3,74)	4,58 [-4,68; 13,85] 0,3153	
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen, stratifiziert nach Region										
Andere	23	53,91 (10,25)	69,96 (10,92)	15,91 (1,92)	8	56,88 (10,72)	65,50 (16,28)	9,01 (3,27)	6,90 [-0,89; 14,69] 0,0803	0,396
Japan	67	57,31 (9,59)	69,93 (11,19)	12,68 (1,26)	23	56,52 (8,42)	58,78 (13,63)	2,05 (2,15)	10,64 [5,69; 15,58] <0,0001	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der geografischen Region als fixe Faktoren.</p> <p>c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.</p>										

4.3.1.3.2.3 Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert – RCT

Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 4-41: Subgruppenanalyse für „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	25	16 (64,0)	4	1 (25,0)	5,33 [0,48; 59,14]	2,56 [0,46; 14,33]	-0,39 [-0,85; 0,07]	0,5169 0,4881 0,5794
Weiblich	65	41 (63,08)	27	3 (11,11)	13,67 [3,72; 50,23]	5,68 [1,92; 16,77]	-0,52 [-0,69; -0,35]	
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter								
<65	57	36 (63,16)	22	3 (13,64)	10,86 [2,87; 41,1]	4,63 [1,59; 13,5]	-0,5 [-0,69; -0,3]	0,8443 0,8434 0,8576
≥ 65	33	21 (63,64)	9	1 (11,11)	14,0 [1,56; 125,91]	5,73 [0,89; 37,0]	-0,53 [-0,79; -0,26]	
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)								
$\leq 20/200$ (24 bis 34)	3	2 (66,67)	0	0 (0)	NE	NE	NE	NE
$> 20/200$ (35 bis 73)	87	55 (63,22)	31	4 (12,9)	11,6 [3,72; 36,16]	4,9 [1,94; 12,4]	-0,5 [-0,66; -0,35]	
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach								

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

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
Krankheitsdauer								
<2 Monate	73	46 (63,01)	24	2 (8,33)	18,74 [4,08; 85,99]	7,56 [1,98; 28,83]	-0,55 [-0,7; -0,39]	0,2644 0,2096 0,3748
≥2 Monate	17	11 (64,71)	7	2 (28,57)	4,58 [0,67; 31,2]	2,26 [0,67; 7,69]	-0,36 [-0,77; 0,04]	
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Region								
Andere	23	19 (82,61)	8	2 (25,0)	14,25 [2,07; 98,14]	3,3 [0,98; 11,13]	-0,58 [-0,91; -0,24]	0,9777 0,4671 0,6285
Japan	67	38 (56,72)	23	2 (8,7)	13,76 [2,98; 63,46]	6,52 [1,71; 24,93]	-0,48 [-0,65; -0,31]	
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.								

Tabelle 4-42: Subgruppenanalyse für „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	25	18	4	3	0,86	0,96	0,03	0,2589

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

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
		(72,0)		(75,0)	[0,08; 9,69]	[0,52; 1,78]	[-0,43; 0,49]	0,1933
Weiblich	65	44 (67,69)	27	10 (37,04)	3,56 [1,39; 9,10]	1,83 [1,09; 3,07]	-0,31 [-0,52; -0,09]	0,2333
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen, stratifiziert nach Alter								
<65	57	43 (75,44)	22	12 (54,55)	2,56 [0,91; 7,19]	1,38 [0,92; 2,08]	-0,21 [-0,45; 0,03]	0,2017
≥65	33	19 (57,58)	9	1 (11,11)	10,86 [1,21; 97,06]	5,18 [0,80; 33,65]	-0,46 [-0,73; -0,20]	0,0793 0,1932
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)								
≤20/200 (24 bis 34)	3	2 (66,67)	0	0 (0)	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	87	60 (68,97)	31	13 (41,94)	3,08 [1,32; 7,17]	1,64 [1,06; 2,55]	-0,27 [-0,47; -0,07]	
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer								
<2 Monate	73	51 (69,86)	24	9 (37,5)	3,86 [1,47; 10,15]	1,86 [1,09; 3,19]	-0,32 [-0,54; -0,10]	0,3202
≥2 Monate	17	11 (64,71)	7	4 (57,14)	1,38 [0,23; 8,30]	1,13 [0,54; 2,35]	-0,08 [-0,51; 0,36]	0,3144 0,316
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen, stratifiziert nach Region								
Andere	23	20 (86,96)	8	5 (62,5)	4,00 [0,61; 26,12]	1,39 [0,80; 2,43]	-0,24 [-0,61; 0,12]	0,8253 0,5418

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

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
Japan	67	42 (62,69)	23	8 (34,78)	3,15 [1,17; 8,48]	1,80 [1,00; 3,25]	-0,28 [-0,51; -0,05]	0,875

a: Patienten in der Analysepopulation
 b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.

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

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

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	25	10 (40,0)	4	0 (0)	6,1 [0,3; 125,55]	4,04 [0,28; 58,36]	-0,4 [-0,59; -0,21]	0,9045 0,9151 0,3827
Weiblich	65	25 (38,46)	27	3 (11,11)	5 [1,36; 18,35]	3,46 [1,14; 10,51]	-0,27 [-0,44; -0,11]	
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter								
<65	57	24 (42,11)	22	2 (9,09)	7,27 [1,55; 34,12]	4,63 [1,19; 17,97]	-0,33 [-0,51; -0,15]	0,6706 0,7242 0,4868
≥65	33	11	9	1	4	3	-0,22	

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

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
		(33,33)		(11,11)	[0,44; 36,15]	[0,44; 20,26]	[-0,48; 0,04]	
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)								
≤20/200 (24 bis 34)	3	2 (66,67)	0	0 (0)	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	87	33 (37,93)	31	3 (9,68)	5,7 [1,61; 20,25]	3,92 [1,29; 11,88]	-0,28 [-0,43; -0,14]	
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer								
<2 Monate	73	29 (39,73)	24	2 (8,33)	7,25 [1,58; 33,2]	4,77 [1,23; 18,51]	-0,31 [-0,47; -0,16]	NE
≥2 Monate	17	6 (35,29)	7	1 (14,29)	NE	NE	NE	
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen, stratifiziert nach Region								
Andere	23	11 (47,83)	8	1 (12,5)	6,42 [0,68; 60,84]	3,83 [0,58; 25,13]	-0,35 [-0,66; -0,05]	0,9478 0,9506 0,6543
Japan	67	24 (35,82)	23	2 (8,7)	5,86 [1,26; 27,17]	4,12 [1,05; 16,09]	-0,27 [-0,43; -0,11]	
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.								

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

Tabelle 4-44: Subgruppenanalyse für „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	25	15 (60,00)	4	2 (50,00)	1,5 [0,18; 12,46]	1,2 [0,43; 3,36]	-0,1 [-0,63; 0,43]	0,6813 0,5621 0,7215
Weiblich	65	30 (46,15)	27	7 (25,93)	2,45 [0,91; 6,59]	1,78 [0,89; 3,55]	-0,2 [-0,41; 0,0]	
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen, stratifiziert nach Alter								
<65	57	31 (54,39)	22	8 (36,36)	2,09 [0,76; 5,75]	1,5 [0,82; 2,73]	-0,18 [-0,42; 0,06]	0,3679 0,2842 0,4814
≥ 65	33	14 (42,42)	9	1 (11,11)	5,89 [0,66; 52,70]	3,82 [0,58; 25,28]	-0,31 [-0,58; -0,05]	
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)								
$\leq 20/200$ (24 bis 34)	3	2 (66,67)	0	0 (0)	NE	NE	NE	NE
$> 20/200$ (35 bis 73)	87	43 (49,43)	31	9 (29,03)	2,39 [0,99; 5,77]	1,7 [0,94; 3,07]	-0,2 [-0,4; -0,01]	
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer								
<2 Monate	73	37 (50,68)	24	5 (20,83)	3,91 [1,32; 11,58]	2,43 [1,08; 5,48]	-0,3 [-0,5; -0,1]	0,0926 0,0776 0,1032
≥ 2 Monate	17	8	7	4	0,67	0,82	0,1	

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

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
		(47,06)		(57,14)	[0,11; 3,93]	[0,36; 1,86]	[-0,34; 0,54]	
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen, stratifiziert nach Region								
Andere	23	13 (56,52)	8	4 (50,0)	1,3 [0,26; 6,52]	1,13 [0,52; 2,47]	-0,07 [-0,47; -0,34]	0,3500 0,2613
Japan	67	32 (47,76)	23	5 (21,74)	3,29 [1,09; 9,89]	2,2 [0,97; 4,96]	-0,26 [-0,47; -0,05]	0,3949
a: Patienten in der Analysepopulation b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.								

4.3.1.3.2.4 Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert – RCT

Aufgrund von insgesamt wenigen Respondern oder zu starker Ungleichverteilung zwischen den Subgruppen, wurde in folgenden Kategorien auf Subgruppenanalysen verzichtet:

- Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben
- Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben

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

4.3.1.3.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)

4.3.1.3.2.5.1 Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D – RCT

Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D“ nach 24 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	24	0,94 (0,1)	0,89 (0,2)	-0,06 (0,04)	4	1,0 (0,0)	0,97 (0,06)	0,0 (0,1)	-0,06 [-0,27; 0,16] 0,5917	0,2808
Weiblich	64	0,87 (0,17)	0,92 (0,11)	0,05 (0,01)	27	0,86 (0,16)	0,9 (0,12)	0,04 (0,02)	0,01 [-0,03; 0,06] 0,5717	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter										
<65	57	0,89 (0,18)	0,91 (0,15)	0,02 (0,02)	22	0,9 (,011)	0,92 (0,12)	0,03 (0,03)	-0,01 [-0,07; 0,06] 0,8433	0,8611
≥65	31	0,9 (0,11)	0,91 (0,13)	0,03 (0,02)	9	0,82 (0,22)	0,89 (0,12)	0,02 (0,04)	0,01 [-0,08; 0,11] 0,7961	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 24 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)										
≤20/200 (24 bis 34)	3	0,9 (0,09)	1 (0)	0,10 (0,0)	0	NE	NE	NE	NE	NE

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

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
>20/200 (35 bis 73)	85	0,89 (0,16)	0,91 (0,14)	0,02 (0,01)	31	0,88 (0,15)	0,91 (0,12)	0,03 (0,02)	-0,01 [-0,06; 0,05] 0,7902	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 24 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer										
<2 Monate	71	0,89 (0,16)	0,90 (0,15)	0,02 (0,02)	24	0,85 (0,16)	0,91 (0,12)	0,04 (0,03)	-0,02 [-0,09; 0,04] 0,5009	0,2116
≥2 Monate	17	0,90 (0,17)	0,95 (0,08)	0,04 (0,02)	7	0,96 (0,07)	0,90 (0,13)	-0,02 (0,04)	0,06 [-0,03; 0,15] 0,1781	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 24 Wochen, stratifiziert nach Region										
Andere	23	0,94 (0,1)	0,88 (0,13)	-0,06 (0,02)	8	0,95 (0,07)	0,93 (0,11)	-0,02 (0,04)	-0,04 [-0,14; 0,05] 0,3699	0,3699
Japan	65	0,88 (0,17)	0,92 (0,14)	0,05 (0,02)	23	0,85 (0,17)	0,9 (0,12)	0,04 (0,03)	0,01 [-0,05; 0,08] 0,7397	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der geografischen Region als fixe Faktoren.</p> <p>c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.</p>										

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

Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 48 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	24	0,94 (0,10)	0,91 (0,12)	-0,04 (0,02)	4	1,00 (0,0)	0,96 (0,08)	-0,01 (0,06)	-0,03 [-0,15; 0,10] 0,6541	0,1476
Weiblich	64	0,87 (0,17)	0,91 (0,12)	0,04 (0,02)	27	0,86 (0,16)	0,84 (0,14)	-0,03 (0,02)	0,07 [0,01; 0,12] 0,0202	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 48 Wochen, stratifiziert nach Alter										
<65	57	0,89 (0,18)	0,91 (0,12)	0,02 (0,01)	22	0,90 (0,11)	0,86 (0,13)	-0,03 (0,02)	0,05 [0,00; 0,11] 0,0627	0,9901
≥65	31	0,90 (0,11)	0,90 (0,12)	0,02 (0,02)	9	0,82 (0,22)	0,83 (0,16)	-0,05 (0,05)	0,07 [-0,04; 0,17] 0,2094	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 48 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)										
≤20/200 (24 bis 34)	3	0,90 (0,09)	1,00 (0,0)	0,10 (0,0)	0	NE	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	85	0,89 (0,16)	0,90 (0,12)	0,02 (0,01)	31	0,88 (0,15)	0,85 (0,14)	-0,03 (0,02)	0,05 [0,00; 0,10] 0,0575	

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

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studien- beginn	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studien- beginn	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 48 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer										
<2 Monate	71	0,89 (0,16)	0,91 (0,12)	0,02 (0,01)	24	0,85 (0,16)	0,86 (0,14)	-0,02 (0,02)	0,04 [-0,02; 0,10] 0,1841	0,3059
≥2 Monate	17	0,90 (0,17)	0,91 (0,13)	0,01 (0,03)	7	0,96 (0,07)	0,83 (0,13)	-0,10 (0,05)	0,11 [-0,01; 0,22] 0,0635	
Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 48 Wochen, stratifiziert nach Region										
Andere	23	0,94 (0,10)	0,90 (0,12)	-0,04 (0,03)	8	0,95 (0,07)	0,81 (0,17)	-0,13 (0,04)	0,10 [-0,01; 0,20] 0,0624	0,3099
Japan	65	0,88 (0,17)	0,91 (0,12)	0,04 (0,01)	23	0,85 (0,17)	0,87 (0,13)	0,00 (0,02)	0,04 [-0,02; 0,09] 0,1986	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der geografischen Region als fixe Faktoren.</p> <p>c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.</p>										

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

4.3.1.3.2.5.2 Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen) – RCT

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

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	25	73,63 (11,53)	76,25 (12,07)	2,27 (1,74)	4	82,83 (8,75)	80,68 (8,89)	0,04 (4,48)	2,23 [-7,73; 12,19] 0,6492	0,5707
Weiblich	64	69,59 (13,9)	72,93 (13,95)	3,21 (1,25)	27	71,23 (15,59)	68,58 (15,82)	-2,34 (1,92)	5,55 [1,0; 10,1] 0,0173	
Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter										
<65	57	70,35 (14,61)	74,35 (15,08)	3,79 (1,2)	22	76,01 (11,13)	73,64 (14,52)	-1,83 (1,95)	5,63 [1,03; 10,22] 0,0171	0,7159
≥65	32	71,39 (10,88)	72,98 (10,14)	2,38 (1,71)	9	64,69 (21,19)	61,6 (15,41)	-5,9 (3,27)	8,28 [0,76; 15,81] 0,0318	
Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)										
≤20/200 (24 bis 34)	3	70,9 (10,66)	77,4 (9,78)	6,50 (1,70)	0	NE	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	86	70,72	73,74	2,88	31	72,73	70,14	-2,20	5,08	

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

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
		(13,47)	(13,60)	(1,04)		(15,29)	(15,55)	(1,74)	[1,06; 9,10] 0,0138	
Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer										
<2 Monate	72	70,93 (13,14)	73,98 (13,59)	2,98 (1,22)	24	71,81 (15,66)	68,87 (16,56)	-2,76 (2,11)	5,75 [0,92; 10,58] 0,0202	0,6202
≥2 Monate	17	69,84 (14,52)	73,37 (13,32)	3,14 (1,48)	7	75,86 (14,62)	74,5 (11,36)	-0,42 (2,33)	3,57 [-2,22; 9,35] 0,2134	
Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 Wochen, stratifiziert nach Region										
Andere	23	69,15 (13,96)	72,82 (15,23)	3,64 (1,66)	8	70,28 (16,33)	73,23 (16,17)	3,02 (2,82)	0,62 [-6,08; 7,32] 0,851	0,1588
Japan	66	71,27 (13,18)	74,22 (12,9)	2,76 (1,22)	23	73,58 (15,2)	69,07 (15,55)	-3,97 (2,07)	6,73 [1,95; 11,52] 0,0063	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der geografischen Region als fixe Faktoren.</p> <p>c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.</p>										

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

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 48 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	25	73,63 (11,53)	76,90 (13,70)	3,07 (1,83)	4	82,83 (8,75)	83,68 (5,61)	2,09 (4,72)	0,98 [-9,54; 11,49] 0,8497	0,2294
Weiblich	64	69,59 (13,90)	74,53 (13,91)	4,80 (1,31)	27	71,23 (15,59)	68,53 (16,39)	-2,38 (2,01)	7,18 [2,40; 11,96] 0,0036	
Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 48 Wochen, stratifiziert nach Alter										
<65	57	70,35 (14,61)	75,61 (15,23)	5,06 (1,32)	22	76,01 (11,13)	72,95 (16,31)	-2,55 (2,14)	7,61 [2,56; 12,66] 0,0036	0,6768
≥65	32	71,39 (10,88)	74,44 (11,04)	3,78 (1,77)	9	64,69 (21,19)	64,46 (15,14)	-2,83 (3,37)	6,60 [-1,16; 14,37] 0,0933	
Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 48 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)										
≤20/200 (24 bis 34)	3	70,90 (10,66)	81,27 (7,15)	10,37 (4,72)	0	NE	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	86	70,72 (13,47)	74,98 (13,97)	4,13 (1,10)	31	72,73 (15,29)	70,48 (16,21)	-1,88 (1,83)	6,01 [1,78; 10,24] 0,0057	

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

Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 48 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer										
<2 Monate	72	70,93 (13,14)	75,61 (13,45)	4,61 (1,26)	24	71,81 (15,66)	69,82 (16,45)	-1,79 (2,18)	6,40 [1,40; 11,39] 0,0126	0,8051
≥2 Monate	17	69,84 (14,52)	73,41 (15,57)	3,52 (1,76)	7	75,86 (14,62)	72,74 (16,37)	-2,99 (2,76)	6,51 [-0,35; 13,38] 0,0618	
Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 48 Wochen, stratifiziert nach Region										
Andere	23	69,15 (13,96)	74,32 (15,70)	5,16 (2,00)	8	70,28 (16,33)	71,43 (20,33)	1,18 (3,40)	3,98 [-4,10; 12,05] 0,3219	0,492
Japan	66	71,27 (13,18)	75,50 (13,22)	4,03 (1,26)	23	73,58 (15,20)	70,15 (15,04)	-2,87 (2,13)	6,89 [1,97; 11,81] 0,0066	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der geografischen Region als fixe Faktoren.</p> <p>c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.</p>										

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

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

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

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

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	25	68,5 (18,24)	67,66 (16,93)	-1,61 (2,56)	4	83,35 (11,79)	77,08 (14,25)	-1,47 (6,61)	-0,14 [-14,9; 14,57] 0,9844	0,6007
Weiblich	64	62,3 (21,61)	63,6 (20,02)	1,39 (1,78)	27	61,42 (19,72)	58,33 (19,89)	-3,3 (2,74)	4,69 [-1,81; 11,18] 0,155	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter										
<65	57	66,08 (21,87)	66,52 (20,44)	0,34 (1,84)	22	67,43 (17,75)	64,77 (21,2)	-2,4 (2,96)	2,74 [-4,21; 9,69] 0,4345	0,384
≥65	32	60,42 (18,54)	61,59 (16,59)	1,62 (2,3)	9	56,49 (24,57)	50,92 (13,48)	-7,16 (4,35)	8,78 [-1,19; 18,76] 0,0826	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 24 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)										
≤20/200 (24 bis 34)	3	52,80 (24,08)	50,00 (16,70)	-2,80 (6,82)	0	NE	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	86	64,44 (20,74)	65,26 (19,16)	0,84 (1,49)	31	64,25 (20,17)	60,75 (20,10)	-3,55 (2,48)	4,39 [-1,35; 10,13] 0,1327	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 24 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer										

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

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
<2 Monate	72	64,00 (20,01)	64,99 (18,58)	1,22 (1,72)	24	61,46 (20,34)	59,02 (20,84)	-3,15 (2,97)	4,38 [-2,44; 11,20] 0,2058	0,9106
≥2 Monate	17	64,22 (24,61)	63,71 (22,23)	-1,03 (2,43)	7	73,83 (17,62)	66,67 (17,35)	-5,88 (3,82)	4,85 [-4,63; 14,33] 0,2996	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 24 Wochen, stratifiziert nach Region										
Andere	23	70,3 (18,26)	67,39 (13,74)	-2,98 (2,58)	8	70,85 (22,73)	68,75 (20,79)	-1,9 (4,37)	-1,08 [-11,5; 9,31] 0,8333	0,2955
Japan	66	61,87 (21,33)	63,82 (20,78)	1,95 (1,75)	23	61,96 (19,21)	57,97 (19,54)	-3,97 (2,96)	5,92 [-0,9; 12,75] 0,0881	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der geografischen Region als fixe Faktoren.</p> <p>c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.</p>										

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

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studien- beginn	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studien- beginn	MW (SD) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 48 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	25	68,50 (18,24)	69,00 (18,71)	-0,04 (2,59)	4	83,35 (11,79)	73,98 (12,91)	-6,03 (6,69)	5,99 [-8,90; 20,88] 0,4156	0,9522
Weiblich	64	62,30 (21,61)	64,32 (21,17)	2,11 (1,92)	27	61,42 (19,72)	58,33 (18,63)	-3,31 (2,95)	5,41 [-1,57; 12,40] 0,1273	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 48 Wochen, stratifiziert nach Alter										
<65	57	66,08 (21,87)	66,74 (21,57)	0,55 (1,96)	22	67,43 (17,75)	63,07 (19,00)	-4,08 (3,16)	4,63 [-2,79; 12,04] 0,2175	0,6794
≥65	32	60,42 (18,54)	63,66 (18,64)	3,62 (2,58)	9	56,49 (24,57)	53,71 (16,74)	-4,11 (4,87)	7,73 [-3,44; 18,90] 0,1691	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 48 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)										
≤20/200 (24 bis 34)	3	52,80 (24,08)	50,00 (25,00)	-2,80 (10,21)	0	NE	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	86	64,44 (20,74)	66,18 (20,30)	1,76 (1,58)	31	64,25 (20,17)	60,35 (18,60)	-3,95 (2,63)	5,71 [-0,37; 11,78] 0,0655	

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

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 48 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer										
<2 Monate	72	64,00 (20,01)	66,20 (20,20)	2,42 (1,78)	24	61,46 (20,34)	60,42 (19,07)	-1,71 (3,09)	4,13 [-2,96; 11,22] 0,2507	0,4566
≥2 Monate	17	64,22 (24,61)	63,23 (22,26)	-1,63 (2,96)	7	73,83 (17,62)	60,13 (18,32)	-12,10 (4,64)	10,50 [-1,03; 22,04] 0,0722	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Ferne nach 48 Wochen, stratifiziert nach Region										
Andere	23	70,30 (18,26)	70,29 (17,55)	-0,06 (3,32)	8	70,85 (22,73)	65,11 (23,79)	-5,56 (5,63)	5,50 [-7,89; 18,89] 0,4073	0,9805
Japan	66	61,87 (21,33)	64,01 (21,33)	2,14 (1,77)	23	61,96 (19,21)	58,70 (16,75)	-3,24 (3,00)	5,38 [-1,55; 12,31] 0,1267	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der geografischen Region als fixe Faktoren.</p> <p>c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.</p>										

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

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

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

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	25	67,67 (18,37)	70,34 (19,71)	2,33 (3,01)	4	76,03 (19,36)	70,83 (19,85)	-3,09 (7,61)	5,42 [-11,4; 22,29] 0,5144	0,8368
Weiblich	64	62,76 (19,13)	69,14 (18,82)	6,62 (1,88)	27	60,49 (18,43)	60,8 (20,39)	-0,25 (2,89)	6,87 [0,02; 13,73] 0,0492	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter										
<65	57	64,76 (20,11)	70,47 (20,96)	5,42 (2,03)	22	68,36 (17,66)	66,28 (19,5)	-1,33 (3,27)	6,75 [-0,94; 14,43] 0,0845	0,9594
≥65	32	63,02 (16,92)	67,71 (14,93)	6,38 (2,52)	9	48,14 (14,3)	51,86 (19,46)	-2,28 (4,94)	8,66 [-2,82; 20,14] 0,135	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 24 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)										
≤20/200 (24 bis 34)	3	61,10 (12,73)	66,67 (8,35)	5,57 (6,44)	0	NE	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	86	64,24 (19,17)	69,58 (19,25)	5,49 (1,62)	31	62,49 (18,97)	62,09 (20,29)	-0,84 (2,69)	6,33 [0,11; 12,55] 0,0463	

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

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 24 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer										
<2 Monate	72	64,12 (18,95)	68,98 (18,88)	5,20 (1,82)	24	60,41 (19,38)	59,37 (21,47)	-2,06 (3,16)	7,26 [0,00; 14,52] 0,0499	0,6413
≥2 Monate	17	64,21 (19,50)	71,57 (19,78)	6,91 (3,02)	7	69,64 (16,79)	71,43 (12,61)	2,88 (4,73)	4,03 [-7,68; 15,73] 0,4825	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 24 Wochen, stratifiziert nach Region										
Andere	23	70,66 (18,62)	77,18 (19,34)	6,83 (3,31)	8	67,18 (22,54)	69,8 (22,69)	1,73 (5,62)	5,1 [-8,27; 18,46] 0,4413	0,8238
Japan	66	61,87 (18,66)	66,79 (18,23)	5,03 (1,79)	23	60,87 (17,84)	59,41 (19,19)	-1,73 (3,03)	6,76 [-0,23; 13,75] 0,058	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der geografischen Region als fixe Faktoren.</p> <p>c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.</p>										

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

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 48 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	25	67,67 (18,37)	74,33 (18,15)	6,16 (2,82)	4	76,03 (19,36)	85,43 (8,00)	12,53 (7,11)	-6,37 [-22,10; 9,41] 0,4143	0,1592
Weiblich	64	62,76 (19,13)	69,79 (18,87)	7,33 (2,06)	27	60,49 (18,43)	61,73 (20,84)	0,54 (3,17)	6,80 [-0,71; 14,31] 0,0755	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 48 Wochen, stratifiziert nach Alter										
<65	57	64,76 (20,11)	72,22 (21,32)	7,15 (2,27)	22	68,36 (17,66)	67,05 (22,64)	-0,51 (3,66)	7,66 [-0,93; 16,25] 0,0798	0,3905
≥65	32	63,02 (16,92)	69,01 (12,75)	8,20 (2,30)	9	48,14 (14,30)	59,26 (16,89)	3,27 (4,50)	4,92 [-5,54; 15,39] 0,3468	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 48 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)										
≤20/200 (24 bis 34)	3	61,10 (12,73)	63,90 (4,85)	2,80 (3,89)	0	NE	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	86	64,24 (19,17)	71,32 (18,94)	7,27 (1,74)	31	62,49 (18,97)	64,79 (21,16)	1,76 (2,89)	5,51 [-1,18; 12,19] 0,1055	

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

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 48 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer										
<2 Monate	72	64,12 (18,95)	71,18 (18,39)	7,48 (1,92)	24	60,41 (19,38)	62,85 (21,70)	1,18 (3,33)	6,30 [-1,34; 13,94] 0,105	0,6359
≥2 Monate	17	64,21 (19,50)	70,58 (20,44)	5,92 (3,72)	7	69,64 (16,79)	71,43 (19,17)	2,88 (5,83)	3,03 [-11,40; 17,47] 0,6666	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Aktivitäten in der Nähe nach 48 Wochen, stratifiziert nach Region										
Andere	23	70,66 (18,62)	79,35 (17,39)	9,15 (3,65)	8	67,18 (22,54)	68,75 (25,49)	0,25 (6,20)	8,91 [-5,85; 23,66] 0,2264	0,5595
Japan	66	61,87 (18,66)	68,18 (18,37)	6,42 (1,90)	23	60,87 (17,84)	63,41 (19,91)	2,24 (3,22)	4,19 [-3,24; 11,61] 0,2654	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der geografischen Region als fixe Faktoren.</p> <p>c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.</p>										

Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Abhängigkeit von Anderen

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

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

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Abhängigkeit von Anderen nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	25	85,00 (16,84)	87,01 (17,85)	1,66 (3,03)	4	91,68 (16,65)	89,58 (20,85)	0,05 (7,64)	1,61 [-15,30; 18,53] 0,8467	0,7471
Weiblich	64	82,68 (19,88)	84,51 (20,30)	1,82 (2,08)	27	82,72 (20,79)	79,95 (21,21)	-2,76 (3,20)	4,58 [-3,01; 12,17] 0,2334	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Abhängigkeit von Anderen nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter										
<65	57	83,77 (20,07)	85,82 (21,07)	1,82 (2,30)	22	85,99 (16,34)	82,96 (20,65)	-2,43 (3,70)	4,24 [-4,43; 12,92] 0,3328	0,926
≥65	32	82,55 (17,24)	84,12 (16,85)	1,91 (2,49)	9	78,70 (28,30)	76,86 (22,74)	-3,08 (4,70)	4,99 [-5,79; 15,78] 0,3547	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Abhängigkeit von Anderen nach 24 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)										
≤20/200 (24 bis 34)	3	86,13 (17,33)	94,47 (4,79)	8,33 (2,82)	0	NE	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	86	83,24 (19,15)	84,89 (19,82)	1,58 (1,75)	31	83,87 (20,29)	81,19 (21,08)	-2,51 (2,92)	4,09 [-2,65; 10,83] 0,232	

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

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Abhängigkeit von Anderen nach 24 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer										
<2 Monate	72	83,68 (17,99)	85,42 (17,95)	1,70 (1,81)	24	84,03 (19,95)	80,91 (20,63)	-3,01 (3,13)	4,71 [-2,48; 11,89] 0,1964	0,8433
≥2 Monate	17	81,86 (23,43)	84,32 (26,00)	2,33 (4,83)	7	83,34 (23,06)	82,14 (24,26)	-0,89 (7,53)	3,23 [-15,40; 21,83] 0,7219	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Abhängigkeit von Anderen nach 24 Wochen, stratifiziert nach Region										
Andere	23	76,09 (19,99)	77,90 (26,42)	1,72 (4,71)	8	77,09 (23,03)	77,09 (24,30)	0,26 (7,98)	1,46 [-17,50; 20,44] 0,8758	0,6097
Japan	66	85,86 (18,14)	87,75 (16,03)	1,85 (1,67)	23	86,23 (19,24)	82,62 (20,24)	-3,50 (2,83)	5,35 [-1,18; 11,88] 0,1067	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der geografischen Region als fixe Faktoren.</p> <p>c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.</p>										

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

Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für „Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Abhängigkeit von Anderen“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, LOCF)

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Abhängigkeit von Anderen nach 48 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht										
Männlich	25	85,00 (16,84)	89,67 (15,82)	4,39 (2,52)	4	91,68 (16,65)	87,50 (25,00)	-2,46 (6,35)	6,85 [-7,24; 20,94] 0,3267	0,6774
Weiblich	64	82,68 (19,88)	84,25 (22,13)	1,56 (2,18)	27	82,72 (20,79)	81,80 (19,88)	-0,91 (3,35)	2,47 [-5,47; 10,41] 0,5384	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Abhängigkeit von Anderen nach 48 Wochen, stratifiziert nach Alter										
<65	57	83,77 (20,07)	86,26 (20,75)	2,30 (2,20)	22	85,99 (16,34)	82,20 (22,46)	-3,31 (3,54)	5,61 [-2,69; 13,91] 0,1826	0,3862
≥65	32	82,55 (17,24)	84,90 (20,68)	2,71 (2,84)	9	78,70 (28,30)	83,34 (14,43)	3,36 (5,37)	-0,65 [-13,00; 11,67] 0,9156	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Abhängigkeit von Anderen nach 48 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)										
≤20/200 (24 bis 34)	3	86,13 (17,33)	100 (0,00)	13,87 (0,00)	0	NE	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	86	83,24 (19,15)	85,27 (20,80)	1,98 (1,76)	31	83,87 (20,29)	82,54 (20,22)	-1,18 (2,93)	3,15 [-3,62; 9,93] 0,3583	

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

	Aflibercept				Scheininjektion				Aflibercept vs. Scheininjektion	Interaktionstest; p-Wert ^c
	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	N ^a	MW (SD) zu Studienbeginn	MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt	LS-MWD (SE)	Unterschied [95%-KI]; p-Wert ^b	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Abhängigkeit von Anderen nach 48 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer										
<2 Monate	72	83,68 (17,99)	87,50 (17,75)	3,78 (1,72)	24	84,03 (19,95)	83,69 (16,93)	-0,22 (2,98)	3,99 [-2,83; 10,82] 0,2481	0,6962
≥2 Monate	17	81,86 (23,43)	78,44 (29,47)	-3,45 (5,01)	7	83,34 (23,06)	78,57 (30,37)	-4,70 (7,81)	1,25 [-18,10; 20,56] 0,8941	
Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Abhängigkeit von Anderen nach 48 Wochen, stratifiziert nach Region										
Andere	23	76,09 (19,99)	77,18 (28,67)	1,05 (4,75)	8	77,09 (23,03)	77,09 (28,43)	0,10 (8,05)	0,95 [-18,20; 20,09] 0,9201	0,621
Japan	66	85,86 (18,14)	88,76 (16,19)	2,86 (1,63)	23	86,23 (19,24)	84,43 (16,91)	-1,67 (2,77)	4,53 [-1,85; 10,91] 0,1618	
<p>a: Patienten in der Analysepopulation</p> <p>b: Das KI und der p-Wert basieren auf dem Behandlungsunterschied (Aflibercept minus Scheininjektion) der <i>Least Square</i>-Mittelwertdifferenzen auf Basis eines ANCOVA-Modells mit dem Ausgangswert als Kovariate und der Behandlungsgruppe sowie der geografischen Region als fixe Faktoren.</p> <p>c: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.</p>										

4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse - RCT

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

- Unerwünschte Ereignisse (UE),
- Okulare UE,
- Nicht-okulare UE.

Subgruppenanalysen zu SUE, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, okularen SUE, nicht-okularen SUE und APTC-Ereignissen wurden nicht durchgeführt, da die Inzidenz dieser UE sehr niedrig war (n≤10).

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
Unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	26	17 (65,4)	4	1 (25,0)	5,67 [0,51; 62,66]	2,62 [0,47; 14,61]	-0,4 [-0,87; 0,06]	0,3228 0,3485 0,3246
Weiblich	65	37 (56,9)	27	12 (44,4)	1,65 [0,67; 4,08]	1,28 [0,80; 2,05]	-0,12 [-0,35; 0,10]	
Unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter								
<65	58	33	22	9	1,91	1,39	-0,16	0,8807

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

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
		(56,9)		(40,9)	[0,70; 5,16]	[0,80; 2,41]	[-0,4; 0,08]	0,952
≥65	33	21 (63,4)	9	4 (44,4)	2,19 [0,49; 9,74]	1,43 [0,66; 3,11]	-0,19 [-0,56; 0,17]	0,8858
Unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)								
≤20/200 (24 bis 34)	3	1 (33,3)	0	0	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	88	53 (60,2)	31	13 (41,9)	2,1 [0,91; 4,81]	1,44 [0,92; 2,25]	-0,18 [-0,38; 0,02]	
Unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer								
<2 Monate	74	44 (59,46)	24	11 (45,83)	1,73 [0,69; 4,38]	1,30 [0,81; 2,08]	-0,14 [-0,36; 0,09]	0,4961 0,4602 0,4980
≥2 Monate	17	10 (58,82)	7	2 (28,57)	3,57 [0,53; 23,95]	2,06 [0,60; 7,09]	-0,30 [-0,71; 0,11]	
Unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Region								
Andere	24	12 (50,00)	8	3 (37,50)	1,67 [0,32; 8,59]	1,33 [0,50; 3,55]	-0,13 [-0,52; 0,27]	0,7812 0,8905 0,7710
Japan	67	42 (62,69)	23	10 (43,48)	2,18 [0,83; 5,71]	1,44 [0,87; 2,38]	-0,19 [-0,43; 0,04]	
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.								

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

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
Unerwünschte Ereignisse nach 48 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	26	18 (69,2)	4	2 (50,0)	2,25 [0,27; 18,93]	1,38 [0,50; 3,81]	-0,19 [-0,71; 0,33]	0,7996 0,7756 0,7881
Weiblich	65	46 (70,8)	27	16 (59,3)	1,66 [0,65; 4,24]	1,19 [0,84; 1,69]	-0,12 [-0,33; 0,1]	
Unerwünschte Ereignisse nach 48 Wochen, stratifiziert nach Alter								
<65	58	39 (67,2)	22	13 (59,1)	1,42 [0,52; 3,91]	1,14 [0,77; 1,68]	-0,08 [-0,32; 0,16]	0,548 0,6149 0,5792
≥65	33	25 (75,8)	9	5 (55,6)	2,50 [0,54; 11,63]	1,36 [0,74; 2,52]	-0,20 [-0,56; 0,15]	
Unerwünschte Ereignisse nach 48 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)								
≤20/200 (24 bis 34)	3	3 (100)	0	0 (0,0)	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	88	61 (69,3)	31	18 (58,1)	1,63 [0,70; 3,80]	1,19 [0,86; 1,66]	-0,11 [-0,31; 0,09]	
Unerwünschte Ereignisse nach 48 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer								
<2 Monate	74	52 (70,27)	24	15 (62,50)	1,42 [0,54; 3,72]	1,12 [0,80; 1,59]	-0,08 [-0,30; 0,14]	0,4363 0,4015 0,4197
≥2 Monate	17	12 (70,59)	7	3 (42,86)	3,20 [0,52; 19,84]	1,65 [0,66; 4,09]	-0,28 [-0,70; 0,15]	

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

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
Unerwünschte Ereignisse nach 48 Wochen, stratifiziert nach Region								
Andere	24	15 (62,50)	8	3 (37,50)	2,78 [0,53; 14,50]	1,67 [0,65; 4,30]	-0,25 [-0,64; 0,14]	0,5084 0,3992 0,4610
Japan	67	49 (73,13)	23	15 (65,22)	1,45 [0,53; 4,00]	1,12 [0,80; 1,56]	-0,08 [-0,30; 0,14]	
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.								

Okulare unerwünschte Ereignisse

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

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	26	7 (26,9)	0	0 (0,0)	NE	NE	NE	NE
Weiblich	65	14 (21,5)	27	6 (22,2)	0,96 [0,33; 2,84]	0,97 [0,42; 2,26]	0,01 [-0,18; 0,19]	

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

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter								
<65	58	11 (19,0)	22	5 (22,7)	0,80 [0,24; 2,63]	0,83 [0,33; 2,13]	0,04 [-0,16; 0,24]	0,2163 0,2216 0,2062
≥65	33	10 (30,3)	9	1 (11,1)	3,48 [0,38; 31,63]	2,73 [0,40; 18,58]	-0,19 [-0,45; 0,07]	
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)								
≤20/200 (24 bis 34)	3	0 (0,0)	0	0 (NE)	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	88	21 (23,9)	31	6 (19,4)	1,31 [0,47; 3,61]	1,23 [0,55; 2,77]	-0,05 [-0,21; 0,12]	
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer								
<2 Monate	74	18 (24,32)	24	6 (25,00)	0,96 [0,33; 2,80]	0,97 [0,44; 2,17]	0,01 [-0,19; 0,21]	NE
≥2 Monate	17	3 (17,65)	0	0 (NE)	NE	NE	NE	
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Region								
Andere	24	7 (29,17)	8	1 (12,50)	NE	NE	NE	NE
Japan	67	14 (20,90)	23	5 (21,74)	0,95 [0,30; 3,01]	0,96 [0,39; 2,38]	0,01 [-0,19; 0,20]	
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.								

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

Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für „Okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 48 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	26	8 (30,8)	4	1 (25,0)	NE	NE	NE	NE
Weiblich	65	21 (32,3)	27	10 (37,0)	0,81 [0,32; 2,07]	0,87 [0,48; 1,60]	0,05 [-0,17; 0,26]	
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 48 Wochen, stratifiziert nach Alter								
<65	58	18 (31,0)	22	9 (40,9)	0,65 [0,24; 1,79]	0,76 [0,40; 1,43]	0,10 [-0,14; 0,34]	0,3199 0,3231 0,3170
≥65	33	11 (33,3)	9	2 (22,2)	1,75 [0,31; 9,87]	1,50 [0,40; 5,58]	-0,11 [-0,43; 0,20]	
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 48 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)								
≤20/200 (24 bis 34)	3	0 (0,0)	0	0 (NE)	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	88	29 (33,0)	31	11 (35,5)	0,89 [0,38; 2,11]	0,93 [0,53; 1,63]	0,03 [-0,17; 0,22]	
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 48 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer								
<2 Monate	74	23 (31,08)	24	9 (37,50)	0,75 [0,29; 1,97]	0,83 [0,45; 1,54]	0,06 [-0,16; 0,28]	NE

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

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
≥2 Monate	17	6 (35,29)	7	2 (28,57)	NE	NE	NE	
Okulare unerwünschte Ereignisse nach 48 Wochen, stratifiziert nach Region								
Andere	24	9 (37,50)	8	3 (37,50)	1,00 [0,19; 5,22]	1,00 [0,36; 2,81]	0,00 [-0,39; 0,39]	0,8187
Japan	67	20 (29,85)	23	8 (34,78)	0,80 [0,29; 2,18]	0,86 [0,44; 1,68]	0,05 [-0,17; 0,27]	0,8055 0,8295
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.								

Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse

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

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	26	13 (50,0)	4	1 (25,0)	3,00 [0,27; 32,75]	2,00 [0,35; 11,40]	-0,25 [-0,72; 0,22]	0,5559 0,5797

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

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
Weiblich	65	27 (41,5)	27	9 (33,3)	1,42 [0,56; 3,64]	1,25 [0,68; 2,29]	-0,08 [-0,30; 0,13]	0,5437
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Alter								
<65	58	25 (43,1)	22	7 (31,8)	1,62 [0,58; 4,58]	1,35 [0,69; 2,67]	-0,11 [-0,35; 0,12]	0,9779 0,9915 0,9690
≥65	33	15 (45,5)	9	3 (33,3)	1,67 [0,36; 7,82]	1,36 [0,50; 3,69]	-0,12 [-0,47; 0,23]	
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)								
≤20/200 (24 bis 34)	3	1 (33,3)	0	0 (0,0)	NE	NE	NE	NE
>20/200 (35 bis 73)	88	39 (44,3)	31	10 (32,3)	1,67 [0,71; 3,96]	1,37 [0,78; 2,41]	-0,12 [-0,32; 0,07]	
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer								
<2 Monate	74	32 (43,24)	24	8 (33,33)	1,52 [0,58; 4,00]	1,30 [0,70; 2,42]	-0,10 [-0,32; 0,12]	0,7261 0,7345 0,7215
≥2 Monate	17	8 (47,06)	7	2 (28,57)	2,22 [0,33; 14,80]	1,65 [0,46; 5,90]	-0,18 [-0,60; 0,23]	
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen, stratifiziert nach Region								
Andere	24	6 (25,00)	8	2 (25,00)	NE	NE	NE	NE
Japan	67	34 (50,75)	23	8 (34,78)	1,93 [0,72; 5,16]	1,46 [0,79; 2,68]	-0,16 [-0,39; 0,07]	

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

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

a: Patienten in der Analysepopulation

b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen aus der RCT MYRROR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 48 Wochen, stratifiziert nach Geschlecht								
Männlich	26	16 (64,5)	4	2 (50,0)	1,6 [0,19;13,24]	1,23 [0,44; 3,43]	-0,12 [-0,64; 0,41]	0,7732 0,7215 0,7727
Weiblich	65	37 (56,9)	27	10 (37,0)	2,25 [0,89; 5,65]	1,54 [0,90; 2,63]	-0,20 [-0,42; 0,02]	
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 48 Wochen, stratifiziert nach Alter								
<65	58	31 (53,5)	22	9 (40,9)	1,66 [0,61; 4,48]	1,31 [0,75; 2,28]	-0,13 [-0,37; 0,12]	0,3459 0,4246 0,3459
≥65	33	22 (66,7)	9	3 (33,3)	4,00 [0,84; 19,10]	2,00 [0,77; 5,20]	-0,33 [-0,68; 0,01]	
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 48 Wochen, stratifiziert nach Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn (Buchstaben)								
≤20/200 (24 bis 34)	3	3	0	0	NE	NE	NE	NE

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

	Aflibercept		Scheininjektion		Aflibercept vs. Scheininjektion			Interaktionstest; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten n (%)	N ^a	Patienten n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR RR ARR
		(100)		(0,0)				
>20/200 (35 bis 73)	88	50 (56,8)	31	12 (38,7)	2,08 [0,90; 4,81]	1,47 [0,91; 2,37]	-0,18 [-0,38; 0,02]	
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 48 Wochen, stratifiziert nach Krankheitsdauer								
<2 Monate	74	44 (59,46)	24	10 (41,67)	2,05 [0,81; 5,23]	1,43 [0,86; 2,37]	-0,18 [-0,40; 0,05]	0,7689 0,6940 0,7856
≥2 Monate	17	9 (52,94)	7	2 (28,57)	2,81 [0,42; 18,74]	1,85 [0,53; 6,49]	-0,24 [-0,65; 0,17]	
Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse nach 48 Wochen, stratifiziert nach Region								
Andere	24	9 (37,50)	8	2 (25,00)	1,80 [0,30; 10,90]	1,50 [0,41; 5,54]	-0,13 [-0,48; 0,23]	0,7589 0,9922 0,6494
Japan	67	44 (65,67)	23	10 (43,48)	2,49 [0,95; 6,54]	1,51 [0,92; 2,48]	-0,22 [-0,45; 0,01]	
a: Patienten in der Analysepopulation								
b: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist 2-seitig.								

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Aufgrund fehlender direkter und indirekter Vergleichsmöglichkeiten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab, wurde im Rahmen des hier vorliegenden Nutzendossiers das positive Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Aflibercept anhand der Zulassungsstudie MYRROR dargestellt.

Dargestellt wurden die Ergebnisse der 24 Wochen- und 48 Wochen-Analyse zur Veränderung der Sehschärfe im Studienverlauf, der vordefinierten Verbesserung der Sehschärfe sowie die Veränderung der (visusbezogenen) Lebensqualität. Weiterhin wurden das Auftreten unerwünschter Ereignisse und die Gesamtmortalität als Sicherheitsparameter erhoben.

Es ist festzuhalten, dass alle Patienten nach Beendigung der 24. Studienwoche eine obligate Afliberceptinjektion erhielten. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse der 48 Wochen-Analyse als hoch verzerrt zu bewerten.

4.3.1.3.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Analysen anhand der Gesamtpopulation

Tabelle 4-61: Ergebnisse der MYRROR-Studie jeweils nach 24 und 48 Wochen - Effektschätzer und Konfidenzintervalle

Mortalität	Woche	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	Unterschied [95% KI] p-Wert
Gesamtmortalität	24	0,34 [0,01; 17,72]	0,35 [0,01; 17,17]	0,00 [0,00; 0,00]	NA
	48	0,34 [0,01; 17,72]	0,35 [0,01; 17,17]	0,00 [0,00; 0,00]	NA
Morbidität (kontinuierliche Variablen)	Woche	Mittlerer Unterschied [95%-KI], p-Wert			
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert	24	14,09 [10,8; 17,37] <0,0001			
	48	9,54 [5,41; 13,67] <0,0001			
Morbidität	Woche	OR	RR	ARR	Unterschied [95% KI]

(binäre Variablen)		[95%-KI]	[95%-KI]	[95%-KI]	p-Wert
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben	24	13,95 [4,2; 46,31]	4,85 [1,92; 12,22]	-0,5 [-0,64; -0,35]	49,64 [35,01; 64,27] <0,0001
	48	3,32 [1,38; 8,00]	1,61 [1,05; 2,47]	-0,27 [-0,46; -0,08]	26,94 [7,55; 46,33] 0,0079
Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	24	6,03 [1,7; 21,46]	4,02 [1,33; 12,13]	-0,29 [-0,43; -0,14]	28,7 [14,35; 43,04] 0,0026
	48	2,48 [1,02; 6,02]	1,69 [0,94; 3,03]	-0,22 [-0,41; -0,03]	21,58 [2,63; 40,54] 0,0437
Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben	24	0,02 [0; 0,27]	0,02 [0; 0,35]	0,26 [0,1; 0,41]	-25,81 [-41,21; -10,4] <0,0001
	48	0,03 [0,00; 0,30]	0,05 [0,01; 0,38]	0,21 [0,07; 0,36]	-21,47 [-36,35; -6,59] <0,0001
Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	24	0,07 [0; 1,4]	0,07 [0; 1,43]	0,06 [-0,02; 0,15]	-6,45 [-15,1; 2,2] 0,0155
	48	0,16 [0,01; 1,84]	0,17 [0,02; 1,81]	0,05 [-0,04; 0,14]	-5,34 [-14,26; 3,57] 0,1005
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)	Woche	Mittlerer Unterschied [95%-KI], p-Wert			
NEI VFQ-25-Gesamtscore	24	5,21 [1,25; 9,18], 0,0104			
	48	6,21 [2,01; 10,42] 0,0041			
Score auf der Subskala für Aktivitäten in der Ferne	24	4,13 [-1,57; 9,84] 0,1537			
	48	5,42 [-0,65; 11,49] 0,0796			
Score auf der Subskala für Aktivitäten in der Nähe	24	6,34 [0,25; 12,43] 0,0414			
	48	5,36 [-1,20; 11,91] 0,1082			
Score auf der Subskala für Abhängigkeit von Anderen	24	4,34 [-2,32; 11,01] 0,1994			
	48	3,57 [-3,14; 10,29]			

		0,2942			
EQ-5D-Gesamtscore	24	0 [-0,06; 0,05] 0,869			
	48	0,05 [0,00; 0,10] 0,0408			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Woche	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	Unterschied [95% KI] p-Wert
UE	24	2,02 [0,88; 4,62]	1,42 [0,90; 2,21]	-0,17 [-0,37; 0,03]	17,4 [-2,7; 37,5] 0,0939
	48	1,71 [0,74; 3,98]	1,21 [0,87; 1,68]	-0,12 [-0,32; 0,07]	12,3 [-7,5; 32,00] 0,2109
Okulare UE	24	1,25 [0,45; 3,45]	1,19 [0,53; 2,68]	-0,04 [-0,20; 0,13]	3,7 [-12,7; 20,1] 0,6677
	48	0,85 [0,36; 2,01]	0,90 [0,51; 1,58]	0,04 [-0,16; 0,23]	-3,6 [-23,0; 15,8] 0,7122
Nicht-okulare UE	24	1,65 [0,70; 3,89]	1,36 [0,78; 2,39]	-0,12 [-0,31; 0,08]	11,7 [-7,7; 31,1] 0,2547
	48	2,21 [0,96; 5,09]	1,50 [0,93; 2,42]	-0,20 [-0,39; 0,00]	19,5 [-0,4; 39,4] 0,0608
SUE	24	2,49 [0,13; 49,59]	2,43 [0,13; 45,86]	-0,03 [-0,07; 0,00]	3,3 [-0,4; 7,00] 0,308
	48	5,59 [0,31; 100,80]	5,22 [0,31; 88,79]	-0,08 [-0,13; -0,02]	7,7 [2,2; 13,2] 0,1132
Okulare SUE im Studienauge	24	0,34 [0,01; 17,71]	0,35 [0,01; 17,17]	0 [0,00; 0,00]	0,0 [-0,1; 0,1] NE
	48	1,04 [0,04; 26,3]	1,04 [0,04; 24,97]	-0,01 [-0,03; 0,01]	1,1 [-1,0; 3,2] 0,5594
Nicht-okulare SUE	24	2,49 [0,13; 49,59]	2,43 [0,13; 45,86]	-0,03 [-0,07; 0,00]	3,3 [-0,4; 7,0] 0,3080
	48	3,24 [0,17; 61,9]	3,13 [0,17; 56,55]	-0,04 [-0,09; 0,00]	4,4 [0,2; 8,6] 0,2372
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	24	0,33 [0,04; 2,42]	0,34 [0,05; 2,32]	0,04 [-0,05; 0,13]	-4,3 [-13,4; 4,9] 0,2527
	48	0,84 [0,16; 4,58]	0,85 [0,17; 4,17]	0,01 [-0,09; 0,11]	-1 [-10,8; 8,9] 0,8438

Okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	24	0,34 [0,01; 17,71]	0,35 [0,01; 17,17]	0,00 [0,00;0,00]	0,0 [-0,1; 0,1] NE
	48	0,34 [0,01; 17,71]	0,35 [0,01; 17,17]	0,00 [0,00;0,00]	0,0 [-0,1; 0,1] NE
APTC-Ereignisse	24	1,04 [0,04; 26,30]	1,04 [0,04; 24,97]	-0,01 [-0,03; 0,01]	1,1 [-1; 3,2] 0,5594
	48	1,04 [0,04; 26,30]	1,04 [0,04; 24,97]	-0,01 [-0,03; 0,01]	1,1 [-1; 3,2] 0,5594

Mortalität

Todesfälle ereigneten sich im Laufe der MYRROR-Studie nicht. Für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ besteht damit kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Aflibercept und der Scheinbehandlung.

Morbidität

Für den primären Endpunkt der Studie „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ lagen nach 24 Wochen sowie nach 48 Wochen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Aflibercept vor ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$).

Für den Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ lagen nach 24 Wochen sowie nach 48 Wochen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Aflibercept vor (Woche 24: $p < 0,0001$, $p = 0,0026$ und Woche 48: $p = 0,0079$, $p = 0,0437$).

Für den Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ lagen nach 24 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Aflibercept vor ($p < 0,0001$ und $p = 0,0155$). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen konnte nach 48 Wochen nur noch für die ≥ 10 Buchstabenverlierer nachgewiesen werden. Dies ist damit zu erklären, dass 71% der Patienten der Kontrollgruppe in Woche 24 obligat eine Afliberceptinjektion erhielten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)

Für den Gesamtscore des NEI VFQ-25 sowie der Subskala für Aktivitäten in der Nähe konnte nach 24 Wochen eine signifikante Überlegenheit von Aflibercept gegenüber der Scheinbehandlung festgestellt werden ($p = 0,0104$, $p = 0,0414$). Sowohl für die Subskala für Aktivitäten in der Ferne als auch für die Abhängigkeit von Anderen bestand eine numerische Überlegenheit von Aflibercept gegenüber der Scheinbehandlung ein statistisch signifikanter Unterschied konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. In der Woche 48 konnte eine

statistisch signifikante Überlegenheit von Aflibercept gegenüber der Scheininjektion lediglich für den NEI VFQ-25-Gesamtscore festgestellt werden ($p=0,0041$).

Für das EQ-5D konnte in Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,0408$) zugunsten der mit Aflibercept behandelten Gruppe festgestellt werden.

Unerwünschte Ereignisse

Bei sämtlichen unerwünschten Ereignissen, die in diesem Dossier beschrieben werden, handelt es sich um unerwünschte Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und nicht später als 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation (aktiv oder Schein) beobachtet wurden.

Insgesamt zeigte sich, dass die Inzidenz über alle aufgeführten UE zwischen der Behandlung mit Aflibercept und der Kontrollgruppe nach 24 und 48 Wochen vergleichbar waren.

Unerwünschte Ereignisse (UE): Die Mehrzahl der Patienten erlitt im Studienverlauf bis Woche 48 mindestens ein UE (nach 24 Wochen: 59,3% in der Afliberceptgruppe gegenüber 41,9% in der Kontrollgruppe; nach 48 Wochen: 70,3% in der Afliberceptgruppe gegenüber 58,1% in der Kontrollgruppe).

Okulare UE: Die Inzidenz okularer UE im Studienauge war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und betraf nach 24 Wochen 23,1% bzw. nach 48 Wochen 31,9% der Patienten in der Afliberceptgruppe und in der Kontrollgruppe nach 24 Wochen 19,4%, bzw. nach 48 Wochen 35,5% der Patienten.

Nicht-okulare UE: Die Inzidenz nicht-okularer UE war nach 24 und 48 Wochen etwas höher in der Afliberceptgruppe (Woche 24: 44,0% vs. 32,3% in der Kontrollgruppe; Woche 48: 58,2% vs. 38,7% in der Kontrollgruppe).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE): SUE traten nach 24 Wochen bei 3,3% der Patienten in der Afliberceptgruppe und bei keinem Patienten in der Kontrollgruppe auf. Nach 48 Wochen erlitten 7,7% der Patienten in der Afliberceptgruppe und kein Patient in der Kontrollgruppe ein SUE.

Okulare SUE im Studienauge: Schwerwiegende okulare UEs traten im Studienverlauf bis Woche 24 bei keinem Patienten auf. Bis Woche 48 hatte in der Afliberceptgruppe ein Patient ein okulares SUE erlitten (1,1%). In der Kontrollgruppe traten keine okularen SUE auf.

Nicht-okulare SUE: Nicht-okulare SUEs traten im Studienverlauf bis Woche 24 lediglich bei 3,3% der Patienten in der Afliberceptgruppe und bei keinem Patienten (0,0%) in der Kontrollgruppe auf. Nach 48 Wochen hatten in der Afliberceptgruppe 4,4% der Patienten und kein Patient in der Kontrollgruppe ein nicht-okulares SUE erlitten. Beide Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p=0,2372$).

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten: Nach 24 Wochen brachen insgesamt zwei (2,2%) der mit Aflibercept behandelten Patienten und ein Patient (6,45%) der

Kontrollgruppe die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines UE ab. Nach 48 Wochen hatten insgesamt fünf Patienten (5,49%) der Afliberceptgruppe und zwei Patienten (6,45%) der Kontrollgruppe die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines UE abgebrochen.

APTC-Ereignisse: APTC-Ereignisse waren insgesamt selten und traten bis Woche 48 unter der Behandlung mit Aflibercept bei einem Patienten (1,1%) und unter der Scheinbehandlung bei keinem Patienten auf.

Folgende Ereignisse traten während des gesamten Studienverlaufs bei keinem Patienten auf:

- Okulare UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

4.3.1.3.3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Analysen der vordefinierten Subgruppen

Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert

Bei der Subgruppenanalyse der mittleren Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich nach 24 Wochen für die Unterteilung nach Geschlecht ein Hinweis auf eine Interaktion ($p=0,0181$) und nach 48 Wochen für die Unterteilung nach Alter ($p=0,0268$). Die Ergebnisse sind allerdings gleichgerichtet, die Interaktion ist also rein quantitativ. Signifikante Unterschiede traten nach 24 Wochen zwischen den Behandlungsgruppen Aflibercept und Scheininjektion in den Subgruppen Geschlecht „weiblich“, Alter „<65“ und „≥65“, Sehschärfe „>20/200 (35 bis 73 Buchstaben)“, Krankheitsdauer „<2 Monate“ und „≥2 Monate“ sowie Region „Andere“ und „Japan“ auf. In Woche 48 traten signifikante Unterschiede in den Subgruppen Geschlecht „weiblich“, Alter „<65“ und „≥65“, Sehschärfe „>20/200 (35 bis 73 Buchstaben)“, Krankheitsdauer „<2 Monate“ sowie Region „Japan“ auf. Sämtliche Unterschiede zeigen einen signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept (siehe Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40).

Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert

Bei der Subgruppenanalyse des Anteils von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥10 ETDRS-Buchstaben zeigte sich sowohl nach 24 als auch nach 48 Wochen in keiner der Unterkategorien ein Hinweis oder ein Beleg für eine Interaktion (siehe Tabelle 4-41 und Tabelle 4-42). Signifikante Unterschiede traten nach 24 Wochen zwischen den Behandlungsgruppen Aflibercept und Scheininjektion in den Subgruppen Geschlecht „weiblich“, Alter „<65“ und „≥65“, Sehschärfe „>20/200 (35 bis 73 Buchstaben)“, Krankheitsdauer „<2 Monate“ sowie Region „Andere“ und „Japan“ auf. In Woche 48 traten signifikante Unterschiede in den Subgruppen Geschlecht „weiblich“, Alter „≥65“, Sehschärfe „>20/200 (35 bis 73 Buchstaben)“, Krankheitsdauer „<2 Monate“ sowie Region „Japan“ auf. Sämtliche Unterschiede zeigen einen signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept.

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

Bei der Subgruppenanalyse des Anteils von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zeigte sich sowohl nach 24 als auch nach 48 Wochen für keine der Unterkategorien ein Hinweis oder ein Beleg für eine Interaktion (siehe Tabelle 4-43 und Tabelle 4-44). Signifikante Unterschiede traten nach 24 Wochen zwischen den Behandlungsgruppen Aflibercept und Scheininjektion in den Subgruppen Geschlecht „weiblich“, Alter „ <65 “, Sehschärfe „ $>20/200$ (35 bis 73 Buchstaben)“, Krankheitsdauer „ <2 Monate“ sowie Region „Japan“ auf. In Woche 48 traten signifikante Unterschiede in den Subgruppen Krankheitsdauer „ <2 Monate“ sowie Region „Japan“ auf. Sämtliche Unterschiede zeigen einen signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept.

Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert

Aufgrund der wenigen Ergebnisse und starker Ungleichverteilung zwischen den einzelnen Subgruppenkategorien wurde auf die Durchführung von Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt verzichtet.

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

Aufgrund der wenigen Ergebnisse (nach 24 Wochen $n=2$ [1,7%], nach 48 Wochen $n=3$ [2,5%]) in dieser Kategorie wurde auf eine Subgruppenanalyse zu diesem Endpunkt verzichtet.

Mittlere Veränderung des Scores auf dem EQ-5D

Die Subgruppenanalyse der mittleren Veränderung des Scores auf dem EQ-5D zeigte weder nach 24 noch nach 48 Wochen einen Hinweis auf oder einen Beleg für eine Interaktion (siehe Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46). Nach 48 Wochen wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und der Kontrollgruppe im Hinblick auf die Subgruppe Geschlecht „weiblich“ festgestellt (siehe Tabelle 4-46). Dieser Unterschied zeigte einen signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept.

Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25

Die Subgruppenanalyse der mittleren Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 zeigte weder nach 24 noch nach 48 Wochen einen Hinweis auf oder einen Beleg für eine Interaktion (siehe Tabelle 4-47 und Tabelle 4-48). Signifikante Unterschiede zwischen Aflibercept und der Kontrollgruppe traten nach 24 Wochen in den Subgruppen Geschlecht „weiblich“, Alter „ <65 “ und „ ≥ 65 “, Sehschärfe „ $>20/200$ (35 bis 73 Buchstaben)“, Krankheitsdauer „ <2 Monate“ sowie Region „Japan“ auf. Nach 48 Wochen traten signifikante Unterschiede in den Subgruppen Geschlecht „weiblich“, Alter „ <65 “, Sehschärfe „ $>20/200$ (35 bis 73 Buchstaben)“, Krankheitsdauer „ <2 Monate“ und Region „Japan“ auf. Sämtliche Unterschiede zeigen einen signifikanten Vorteil zugunsten von Aflibercept.

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

Die Subgruppenanalyse der mittleren Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Ferne zeigte weder nach 24 noch nach 48 Wochen einen Hinweis oder einen Beleg für eine Interaktion (siehe Tabelle 4-49 und Tabelle 4-50). Für keine der Subgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Aflibercept und der Scheinbehandlung.

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

Die Subgruppenanalyse der mittleren Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Aktivitäten in der Nähe zeigte weder nach 24 noch nach 48 Wochen einen Hinweis oder einen Beleg für eine Interaktion (siehe Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52). Signifikante Unterschiede zwischen Aflibercept und der Kontrollgruppe traten nach 24 Wochen in den Subgruppen Geschlecht „weiblich“, Sehschärfe „>20/200 (35 bis 73 Buchstaben)“ und Krankheitsdauer „<2 Monate“ auf. Nach 48 Wochen waren diese Unterschiede nicht mehr nachweisbar.

Mittlere Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25 Subskala für Abhängigkeit von Anderen

Die Subgruppenanalyse der mittleren Veränderung des Scores auf der NEI VFQ-25-Subskala für Abhängigkeit von Anderen zeigte weder nach 24 noch nach 48 Wochen einen Hinweis oder einen Beleg für eine Interaktion (siehe Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54). Für keine der Subgruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Aflibercept und der Kontrollgruppe.

UE-Kategorien

Die Subgruppenanalyse der unerwünschten Ereignisse zeigte weder nach 24 noch nach 48 Wochen einen Hinweis oder einen Beleg für eine Interaktion (siehe Tabelle 4-55 bis Tabelle 4-60). Für keine der Subgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Aflibercept und der Scheinbehandlung.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht relevant

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht relevant.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-62: 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

Nicht relevant.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-63: 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.		

Nicht relevant.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht relevant.

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

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

Tabelle 4-65: 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>

Nicht relevant.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht relevant.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht relevant.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht relevant.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Nicht relevant.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht relevant.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht relevant.

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

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

Tabelle 4-69: 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>

Nicht relevant.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht relevant.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht relevant.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht relevant.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht relevant.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht relevant.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei

sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht relevant.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

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

Zum Nachweis des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Aflibercept erfolgte daher eine Darstellung der Ergebnisse aus der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie MYRROR, in der die Wirksamkeit von Aflibercept im Vergleich zu einer Scheinbehandlung (bis Woche 24) untersucht wurde.

Gemäß der Klassifizierung in § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der aktuellen Verfo des G-BA ist die Evidenzstufe der zugrundeliegenden MYRROR-Studie mit Ib zu bewerten (2). Die Studienqualität ist insgesamt als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit niedrig bewertet (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nach 24 Wochen ebenfalls als niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F). Da die Patienten jedoch ab Woche 24 eine obligatorische Afliberceptinjektion erhielten, ist eine valide Bewertung der Effektstärke anhand der 48-Wochendaten nicht möglich. Aus diesem Grund ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nach 48 Wochen als hoch einzustufen (siehe Anhang 4-F).

Für die betrachteten Endpunkte wird die Validität wie folgt bewertet:

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL): Die HrQoL wurde mit dem krankheits-spezifischen Lebensqualitätsfragebogen NEI VFQ-25 und dem generischen Instrument EQ-5D gemessen. Der NEI VFQ-25 ist das am weitesten verbreitete Instrument zur Erhebung der visusbezogenen Lebensqualität (3), dessen Ergebnisse gut mit der beidäugigen Sehschärfe korrelieren. In der Studie MYRROR wurde jeweils nur das schlechtersehende Auge in die Studie eingeschlossen, sodass der Einfluss der Studienbehandlung auf die Lebensqualität nur dann zum Tragen kommen konnte, wenn das Studienauge nach Behandlung einen deutlich besseren Visus erreichte als das vormals bessersehende Partnerauge. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte jedoch nur für das schlechtersehende Auge. Die Ergebnisse des NEI VFQ-25 sind daher mit Vorsicht zu bewerten, da sie sich – anders als bei der BCVA – nicht ausschließlich auf das Studienauge, sondern auf beide Augen beziehen. Der EQ-5D erfasst ferner den allgemeinen Gesundheitszustand, jedoch keine visusbasierte Kategorie. Somit weist er eine äußerst geringe Änderungssensitivität für Augenkrankheiten auf. Die Validität des Endpunktes „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist demnach als niedrig einzustufen.

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

Insgesamt kann die Aussagekraft der Ergebnisse für die morbiditätsbezogenen Endpunkte nach 24 Wochen als hoch eingestuft werden. Die Mortalität dagegen steht in keinem direkten Zusammenhang mit dem Indikationsgebiet, weshalb die Aussagekraft der Ergebnisse als gering anzusehen ist. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen valide Daten vor, die jedoch aufgrund der unterschiedlichen Sehkraft zwischen besser und schlechter sehendem Auge vorsichtig interpretiert werden müssen. Die Aussagekraft der Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse nach 24 Wochen wird als hoch eingestuft.

Für sämtliche Endpunkte wird die Aussagekraft der Ergebnisse nach 48 Wochen als niedrig eingestuft, da alle Patienten der Kontrollgruppe ab Woche 24 obligat eine Injektion mit Aflibercept verabreicht bekamen. Die Aussage der Ergebnisse ist dadurch hoch verzerrt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.

Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

In Ermangelung direkter Vergleichsstudien zwischen Aflibercept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ranibizumab sowie fehlender adäquater Studien zur Durchführung von indirekten Vergleichen, ist **aus formalen Gründen der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber Ranibizumab nicht belegbar.**

Zur Darstellung des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Aflibercept wurden daher die Ergebnisse der Zulassungsstudie MYRROR herangezogen.

In der Zusammenschau aller Endpunkte zeigt sich insgesamt eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Überlegenheit von Aflibercept gegenüber der Scheinbehandlung bei der Behandlung von Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV. Dieses Ergebnis ergibt sich aus einer Überlegenheit von Aflibercept hinsichtlich der „Morbidity“ und den Ergebnissen aus dem NEI VFQ-25 Gesamtscore („Gesundheitsbezogene Lebensqualität“). Der Endpunkt „Mortalität“, sowie weitere Endpunkte zur „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ und „Unerwünschten Ereignissen/Verträglichkeit“ weisen zwar teilweise statistisch signifikante Unterschiede auf, zeigen jedoch keine über den gesamten Studienverlauf konsistenten therapeutischen Unterschiede zwischen den betrachteten Behandlungsmethoden.

Endpunkte mit Nachweis einer überlegenen Wirksamkeit

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt, zeigen sich für den primären Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ der MYRROR-Studie durchweg und konsistent Vorteile zugunsten von Aflibercept. Im Mittel hatten Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer mCNV unter Behandlung mit Aflibercept über einen Zeitraum vom 24 Wochen 14,09 (95%-KI [10,8; 17,37]) ETDRS Buchstaben mehr gewonnen als unter der Scheinbehandlung. Dieser Unterschied entspricht fast 3 Zeilen auf einer standardisierten ETDRS-Sehtafel und bedeutet für den Patienten einen spürbaren und damit klinisch relevanten Effekt. Auch über 48 Wochen kann dieser Vorteil weiter beobachtet werden (9,54 Buchstaben, 95%-KI [5,41; 13,67]), wobei die Aussagekraft dieser Ergebnisse durch die obligate Afliberceptinjektion für Patienten des Kontrollarms in Woche 24 verzerrt wird.

Für den Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ zeigt sich nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter und therapeutisch relevanter Vorteil zugunsten von Aflibercept ($p < 0,0001$ und $p = 0,0026$). Gemessen am Punktschätzer RR (4,02, 95%-KI [1,33; 12,13]) ist die Wahrscheinlichkeit für den Patienten, eine Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu erlangen, nach 24 Wochen unter der Behandlung mit Aflibercept im Vergleich zur Scheinbehandlung fast viermal so hoch. Auch wenn infolge der obligaten Afliberceptinjektion in der Kontrollgruppe die Ergebnisse verzerrt sind und die Aussagekraft dadurch verringert wird, bleibt dieser Vorteil auch noch nach 48 Wochen bestehen (1,69, 95%-KI [0,94; 3,03]). Demnach kann auch aus diesem Ergebnis eine therapeutische Überlegenheit zugunsten von Aflibercept abgeleitet werden.

Für den Endpunkt „Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert“ lag nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Aflibercept vor ($p < 0,0001$ und $p = 0,0155$). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nach 48 Wochen noch für die ≥ 10 Buchstabenverlierer nachweisbar ($p < 0,0001$). Für die Patienten mit einem Verlust von ≥ 15 ETDRS-Buchstaben war der Unterschied zwar numerisch nachweisbar, jedoch statistisch nicht mehr signifikant ($p = 0,1005$).

Für den Endpunkt „Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25“ lag nach 24 Wochen ein statistisch und therapeutisch relevanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Aflibercept vor ($p = 0,0104$). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand auch nach 48 Wochen weiter ($p = 0,0041$).

Endpunkt ohne Nachweis einer überlegenen Wirksamkeit

Für die Endpunkte „Mortalität“ und „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ liegen keine therapeutisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV)	Kein Zusatznutzen belegbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht relevant.

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

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

Nicht relevant.

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

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

Nicht relevant.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) 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 2006¹⁷) 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

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ 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.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht relevant.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studienbezeichnung	Quelle
--------------------	--------

MYRROR	<p>A Phase-3, Multi-center, Randomized, Double-masked, Sham-controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects with Choroidal Neovascularisation Secondary to Pathologic Myopia</p> <p>Publikation zur Studie</p> <p>Ikuno et al. (2015). Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization. The MYRROR Study (52)</p> <p>Studienbericht der Studie – 24 Wochen</p> <p>Bayer HealthCare AG 2013 Clinical Study Report</p> <p>A Phase-3, Multi-center, Randomized, Double-masked, Sham-controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects with Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia (54)</p> <p>Studienbericht der Studie – 48 Wochen</p> <p>Bayer HealthCare AG 2014 Clinical Study Report</p> <p>A Phase-3, Multi-center, Randomized, Double-masked, Sham-controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects with Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia (51)</p> <p>Dokumentation der statistischen Methoden</p> <p>Bayer HealthCare AG 2013 Statistical Analysis Plan Final</p> <p>A Phase-3, Multi-center, Randomized, Double-masked, Sham-controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects with Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia (55)</p>
---------------	---

Studienbezeichnung **Quelle**

Protokoll der Studie

Bayer HealthCare AG 2011

Clinical Study Protocol

A Phase-3, Multi-center, Randomized, Double-masked, Sham-controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects with Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia (34)

Studienregistereintrag

Bayer HealthCare AG 2014

NCT01249664: VEGF Trap-Eye in Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia (mCNV) (Myrror). 2014 [August 2015]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01249664?term=NCT01249664&rank=1> (43)

Post-hoc-Analysen

SCO:SSiS, 2015

Nachberechnungen zur MYRROR-Studie: Statistische Analysen zur Gesamtpopulation und Subgruppenanalysen (53)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-032, Aflibercept zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV) bei Erwachsenen. 2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, in Kraft getreten am 16. April 2015. 2015. p. 155.
3. European Medicines Agency [EMA]. EU Regulatory Workshop - Ophthalmology - Summary and Report (31 August 2012). 2012.

4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz [juris]. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) 2011.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]. Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. 2015: Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
6. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol.* 2002 Feb;31(1):150-3.
7. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept in der MEDLINE Library (Screenshot vom 13.10.2015). 2015.
8. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept in der EMBASE Library (Screenshot vom 13.10.2015). 2015.
9. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept in der Cochrane Library (Screenshot vom 13.10.2015). 2015.
10. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab in der MEDLINE Library (Screenshot vom 13.10.2015). 2015.
11. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab in der EMBASE Library (Screenshot vom 13.10.2015). 2015.
12. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab in der Cochrane Library (Screenshot vom 13.10.2015). 2015.
13. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept im Studienregister ClinicalTrials.gov (Screenshot vom 14.10.2015). 2015.
14. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept im Studienregister EU Clinical Trials Register (Screenshot vom 14.10.2015). 2015.
15. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept im Studienregister PharmNet.Bund (Screenshot vom 14.10.2015). 2015.
16. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Aflibercept im Studienregister ICTRP WHO (Screenshot vom 15.10.2015). 2015.
17. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab im Studienregister ClinicalTrials.gov (Screenshot vom 14.10.2015). 2015.
18. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab im Studienregister EU Clinical Trials Register (Screenshot vom 14.10.2015). 2015.
19. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab im Studienregister PharmNet.Bund (Screenshot vom 14.10.2015). 2015.
20. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab im Studienregister ICTRP WHO (Screenshot vom 15.10.2015). 2015.
21. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Ranibizumab im Studienregister Novartis Clinical Trial Results Database (Screenshot vom 15.10.2015). 2015.

22. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2010 Jul;1(2):100-7.
23. Koch KR, Muether PS, Hermann MM, Hoerster R, Kirchhof B, Fauser S. Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Feb;250(2):201-9.
24. Csaky KG, Richman EA, Ferris FL, 3rd. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008 Feb;49(2):479-89.
25. Moseley J, European Medicines Agency [EMA]. Visual Function Endpoints: The Regulatory Perspective. EMA Scientific Advice 27, October 2011, EMA Ophthalmology Workshop. 2011.
26. Ohne Autor. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985 Dec;103(12):1796-806.
27. Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer*. 2004 Mar 22;90(6):1163-8.
28. EuroQoL Group. EQ-5D User Guide. Basic Information on How to Use EQ-5D.2009: Available from: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/User_Guide_v2_March_2009.pdf.
29. European Medicines Agency [EMA]. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. 2005.
30. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. *Arch Ophthalmol*. 1998 Nov;116(11):1496-504.
31. Revicki DA, Rentz AM, Harnam N, Thomas VS, Lanzetta P. Reliability and validity of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in patients with age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010 Feb;51(2):712-7.
32. Finger RP, Fleckenstein M, Holz FG, Scholl HP. Quality of life in age-related macular degeneration: a review of available vision-specific psychometric tools. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2008 May;17(4):559-74.
33. Suner IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009 Aug;50(8):3629-35.
34. Bayer HealthCare AG. MYRROR-Studie - Clinical Study Protocol: A Phase-3, Multi-center, Randomized, Double-masked, Sham-controlled Study of the Efficacy, Safety,

- and Tolerability of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects with Choroidal Neovascularisation Secondary to Pathologic Myopia. 2011.
35. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz [juris]. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) 1976. p. 146.
 36. Antiplatelet Trialists' Collaboration [APTC]. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy- I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *British Medical Journal (BMJ)*. 1994;308:81-106.
 37. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Aflibercept in der Cochrane Library (Screenshot vom 13.10.2015). 2015.
 38. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Aflibercept in der EMBASE Library (Screenshot vom 13.10.2015). 2015.
 39. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Aflibercept in der MEDLINE Library (Screenshot vom 13.10.2015). 2015.
 40. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Ranibizumab in der MEDLINE Library (Screenshot vom 13.10.2015). 2015.
 41. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Ranibizumab in der EMBASE Library (Screenshot vom 13.10.2015). 2015.
 42. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Ranibizumab in der Cochrane Library (Screenshot vom 13.10.2015). 2015.
 43. Bayer. MYRROR-Studie - NCT01249664: VEGF Trap-Eye in Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia (mCNV) (Myrror). 2014 [August 2015]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01249664?term=NCT01249664&rank=1>.
 44. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Aflibercept im Studienregister ClinicalTrials.gov (Screenshot vom 14.10.2015). 2015.
 45. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Aflibercept im Studienregister ICTRP WHO (Screenshot vom 15.10.2015). 2015.
 46. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Ranibizumab im Studienregister ClinicalTrials.gov (Screenshot vom 14.10.2015). 2015.
 47. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Ranibizumab im Studienregister EU Clinical Trials Register (Screenshot vom 14.10.2015). 2015.
 48. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Ranibizumab im Studienregister PharmNet.Bund (Screenshot vom 14.10.2015). 2015.
 49. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Ranibizumab im Studienregister ICTRP WHO (Screenshot vom 15.10.2015). 2015.
 50. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Ranibizumab im Studienregister Novartis Clinical Trial Results Database (Screenshot vom 15.10.2015). 2015.
 51. Bayer HealthCare AG. MYRROR-Studie - Clinical Study Report: A Phase-3, Multi-center, Randomized, Double-masked, Sham-controlled Study of the Efficacy, Safety,

- and Tolerability of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects with Choroidal Neovascularisation Secondary to Pathologic Myopia. (48 weeks). 2014; 17. FEB 2014.
52. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, Korobelnik JF, Vitti R, Li T, et al. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology*. 2015 Jun;122(6):1220-7.
 53. SCO:SSiS. Nachberechnungen zur MYRROR-Studie: Statistische Analysen zur Gesamtpopulation und Subgruppenanalysen. 2015.
 54. Bayer HealthCare AG. MYRROR-Studie - Clinical Study Report: A Phase-3, Multi-center, Randomized, Double-masked, Sham-controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects with Choroidal Neovascularisation Secondary to Pathologic Myopia. (24 weeks). 2013; 21. OCT 2013.
 55. Bayer HealthCare AG. MYRROR-Studie - Statistical Analysis Plan: A Phase-3, Multi-center, Randomized, Double-masked, Sham-controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects with Choroidal Neovascularisation Secondary to Pathologic Myopia. 2013.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab.ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab.ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab.ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-72: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in MEDLINE®

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	http://www.pubmed.gov	
Datum der Suche	13.10.2015	
Zeitsegment	komplette Datenbank	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter von Robinson & Dickersin 2002 (6).	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(((((follow-up studies[mh]) OR (prospective studies[mh]) OR (crossover studies[mh]) OR (control*[tw]) OR (prospectiv*[tw]) OR (volunteer*[tw]))) OR (((singl*[tw]) OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw])) AND ((mask*[tw] OR blind*[tw]))) OR ("latin square"[tw]) OR (placebos[mh]) OR (placebo*[tw]) OR (random*[tw]) OR (research design[mh:noexp]) OR (comparative study[pt]) OR (evaluation studies[pt]))) OR (((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized controlled trials[mh]) OR (random allocation[mh]) OR (double-blind method[mh]) OR (single-blind method[mh]) OR (clinical trial[pt]) OR (clinical trials[mh]) OR ("clinical trial"[tw])))) NOT (("Animals"[Mesh])) NOT ("Humans"[Mesh]))	5.537.895
#2	(((((("Choroidal Neovascularization"[Mesh])) AND ((myopi*) OR ("Myopia"[Mesh]))) OR ((myopic cnv) OR myopic choroidal neovasculari*)) OR ((pathologic myopi*) OR pathological myopi*) OR (choroidal neovasculari* AND mcnv))	757
#3	((((((((((aflibercept*)) OR (vegf trap*)) OR (vegftrap*)) OR (vegf-trap*)) OR (eylea*)) OR (vascular endothelial growth factor trap*)) OR (vascular endothelium growth factor trap*)) OR (vasculotropin trap)) OR (vasculotropin trap-eye*)) OR (vasculotropintrap*))	850
#4	(#1 AND #2 AND #3)	1

Tabelle 4-73: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in EMBASE®

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	DIMDI, http://www.dimdi.de	
Datum der Suche	13.10.2015	
Zeitsegment	1974 ff.	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network : http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random , aufgerufen am 11.02.2014	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74	26.751.436
2	CT D CLINICAL TRIAL	1.055.965
3	CT D RANDOMIZATION	69.438
4	CT D SINGLE BLIND PROCEDURE	21.241
5	CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE	129.992
6	CT D CROSSOVER PROCEDURE	44.935
7	CT D PLACEBO	270.130
8	RANDOMI#ED CONTROLLED TRIAL?	510.257
9	RCT/(TI;AB)	18.299
10	RANDOM ALLOCATION	1.550
11	RANDOMLY ALLOCATED	23.280
12	ALLOCATED RANDOMLY	2.065
13	ALLOCATED # # RANDOM	889
14	RANDOM # # ALLOCATED	30
15	SINGLE BLIND?	30.054
16	DOUBLE BLIND?	202.445
17	(TREBLE OR TRIPLE) ?, BLIND?/(TI;AB)	1.663
18	PLACEBO?	357.039

19	CT D PROSPECTIVE STUDY	313.334
20	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	1.637.859
21	CT D CASE STUDY	33.376
22	CASE REPORT/(TI;AB)	290.947
23	CT D ABSTRACT REPORT	89.660
24	CT D LETTER	878.180
25	21 OR 22 OR 23 OR 24	1.285.507
26	20 NOT 25	1.592.872
27	EM74	26.751.436
28	CT D CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION	7.204
29	CT D SUBRETINAL NEOVASCULARIZATION	7.204
30	CT D POLYPOIDAL CHOROIDAL VASCULOPATHY	638
31	28 OR 29 OR 30	7.654
32	MYOPI? OR MCNV	23.261
33	31 AND 32	783
34	PATHOLOG? ?, MYOPI?.	715
35	MYOPI? ?, CNV.	349
36	MYOPI? ?, CHOROIDAL NEOVASCULARI?.	491
37	MCNV AND CHOROIDAL NEOVASCULARI?	52
38	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37	1.221
39	EM74	26.751.436
40	CT D AFLIBERCEPT	2.315
41	AFLIBERCEPT?	2.293
42	VEGF TRAP? OR VEGFTRAP?	447
43	EYLEA OR EYLEAR OR EYLEATM	246
44	VASCULAR ENDOTHEL? GROWTH FACTOR ?, TRAP?.	137

45	VASCULOTROPIN TRAP? OR VASCULOTROPINTRAP?	56
46	40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45	2.538
47	26 AND 38 AND 46	9
48	DT=REVIEW OR DT=SHORT SURVEY	2.421.176
49	47 not 48	4

Tabelle 4-74: Bibliografische Literaturrecherche zu Aflibercept in Cochrane

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	13.10.2015	
Zeitsegment	unbegrenzt	
Suchfilter	--	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	"pathologic myopia"	34
#2	"pathological myopia"	13
#3	"myopic cnv"	9
#4	mcnv choroidal neovasculari*	2
#5	"myopic choroidal neovasculari*"	13
#6	myopi* next "choroidal neovasculari*"	13
#7	myopi* next cnv	9
#8	pathologic* next myopi*	44
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	52
#10	aflibercept*	109
#11	vegf next trap*	47
#12	"vascular endothelial growth factor" next trap*	13
#13	eylea*	15
#14	"vascular endothelium growth factor*" next trap*	0

#15	vasculotropin next trap*	2
#16	vasculotropintrap*	0
#17	vegftap*	0
#18	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	130
#19	#9 and #18	3
	There is 1 result from 893010 records for your search on #19 - #9 and #18	

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Aflibercept:

Suchstrategie siehe zuvor in Tabelle 4-72 bis Tabelle 4-74.

Suche nach Ranibizumab:

Tabelle 4-75: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in MEDLINE® für indirekte Vergleiche

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	http://www.pubmed.gov	
Datum der Suche	13.10.2015	
Zeitsegment	komplette Datenbank	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter von Robinson & Dickersin 2002 (6).	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(((((follow-up studies[mh]) OR (prospective studies[mh]) OR (crossover studies[mh]) OR (control*[tw]) OR (prospectiv*[tw]) OR (volunteer*[tw])))) OR (((((singl*[tw]) OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw])) AND ((mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR (placebos[mh]) OR (placebo*[tw]) OR (random*[tw]) OR (research design[mh:noexp]) OR (comparative study[pt]) OR (evaluation studies[pt])))) OR (((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized controlled trials[mh]) OR (random allocation[mh]) OR	5.537.895

	(double-blind method[mh]) OR (single-blind method[mh]) OR (clinical trial[pt]) OR (clinical trials[mh]) OR ("clinical trial"[tw]))) NOT (((("Animals"[Mesh])) NOT ("Humans"[Mesh])))	
#2	(((((("Choroidal Neovascularization"[Mesh])) AND ((myopi*) OR ("Myopia"[Mesh]))) OR ((myopic cnv) OR myopic choroidal neovasculari*)) OR ((pathologic myopi*) OR pathological myopi*) OR (choroidal neovasculari* AND mcnv)	757
#3	(((((ranibizumab*)) OR (lucentis*)) OR (rhufab v2)) OR ("ranibizumab"[Supplementary Concept])	2.578
#4	(#1 AND #2 AND #3)	63

Tabelle 4-76: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in EMBASE® für indirekte Vergleiche

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	DIMDI, http://www.dimdi.de	
Datum der Suche	13.10.2015	
Zeitsegment	1974 ff.	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network: http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random , aufgerufen am 11.02.2014	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74	26.751.436
2	CT D CLINICAL TRIAL	1.055.965
3	CT D RANDOMIZATION	69.438
4	CT D SINGLE BLIND PROCEDURE	21.241
5	CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE	129.992
6	CT D CROSSOVER PROCEDURE	44.935
7	CT D PLACEBO	270.130
8	RANDOMI#ED CONTROLLED TRIAL?	510.257

9	RCT/(TI;AB)	18.299
10	RANDOM ALLOCATION	1.550
11	RANDOMLY ALLOCATED	23.280
12	ALLOCATED RANDOMLY	2.065
13	ALLOCATED # # RANDOM	889
14	RANDOM # # ALLOCATED	30
15	SINGLE BLIND?	30.054
16	DOUBLE BLIND?	202.445
17	(TREBLE OR TRIPLE) ?, BLIND?/(TI;AB)	1.663
18	PLACEBO?	357.039
19	CT D PROSPECTIVE STUDY	313.334
20	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	1.637.859
21	CT D CASE STUDY	33.376
22	CASE REPORT/(TI;AB)	290.947
23	CT D ABSTRACT REPORT	89.660
24	CT D LETTER	878.180
25	21 OR 22 OR 23 OR 24	1.285.507
26	20 NOT 25	1.592.872
27	EM74	26.751.436
28	CT D CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION	7.204
29	CT D SUBRETINAL NEOVASCULARIZATION	7.204
30	CT D POLYPOIDAL CHOROIDAL VASCULOPATHY	638
31	28 OR 29 OR 30	7.654
32	MYOPI? OR MCNV	23.261
33	31 AND 32	783
34	PATHOLOG? ?, MYOPI?.	715

35	MYOPI? ?, CNV.	349
36	MYOPI? ?, CHOROIDAL NEOVASCULARI?.	491
37	MCNV AND CHOROIDAL NEOVASCULARI?	52
38	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37	1.221
39	EM74	26.751.436
40	CT D RANIBIZUMAB	4.858
41	RANIBIZUMAB? OR LUCENTIS OR LUCENTISR OR LUCENTISTM	5.017
42	RHUFABV2	2
43	RHUFAB V2	11
44	RHU FABV2	0
45	RHU FAB V2	0
46	40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45	5.017
47	26 AND 38 AND 46	52
48	DT=REVIEW OR DT=SHORT SURVEY	2.421.176
49	47 NOT 48	31

Tabelle 4-77: Bibliografische Literaturrecherche zu Ranibizumab in Cochrane für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	13.10.2015	
Zeitsegment	unbegrenzt	
Suchfilter	--	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	"pathologic myopia"	34
#2	"pathological myopia"	13
#3	"myopic cnv"	9

#4	mcnv choroidal neovasculari*	2
#5	"myopic choroidal neovasculari*"	13
#6	myopi* next "choroidal neovasculari*"	13
#7	myopi* next cnv	9
#8	pathologic* next myopi*	44
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	52
#10	ranibizumab*	496
#11	lucentis*	101
#12	rhufab next v2*	9
#13	rhu next fabv2*	0
#14	rhu next fab next v2*	0
#15	rhufabv2*	4
#16	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	507
#17	#9 and #16	13
	There are 8 results from 893010 records for your search on #17 - #9 and #16	

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Suche nach Aflibercept:

Tabelle 4-78: Suche im Studienregister Clinicaltrials.gov nach Aflibercept

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	14.10.2015
Suchstrategie	mcnv OR myopic OR myopia "choroidal neovascularization" OR "choroidal neovascularisation" OR "pathologic myopia" OR "pathological myopia" OR cnv OR mcnv aflibercept OR eylea OR "vegf trap" OR "vegf trap-eye" OR "vascular endothelial growth factor trap" OR "vascular endothelial growth factor trap-eye" OR "vasculotropin trap" OR "vasculotropin trap-eye"
Treffer	6

Tabelle 4-79: Suche im Studienregister EU-CTR nach Aflibercept

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	14.10.2015
Suchstrategie	Clinical trials for ("pathologic myopia" OR "pathological myopia" OR "pathologic myopias" OR "pathological myopias" OR "myopic cnv" OR "myopic choroidal" OR mcnv) AND (aflibercept OR eylea OR "vegf trap" OR vegftrap OR "vegf trapeye" OR vegftrapeye OR "vegf trap-eye" OR "vegftrap-eye" OR "vascular endothelial growth factor trap" OR "vascular endothelial growth factor trapeye" OR "vascular endothelial growth factor trap-eye" OR "vascular endothelium growth factor trap" OR "vascular endothelium growth factor trapeye" OR "vascular endothelium growth factor trap-eye" OR vasculotropintrap OR "vasculotropin trap" OR "vasculotropin trapeye" OR "vasculotropin trap-eye" OR "vasculotropintrap-eye" OR vasculotropintrap-eye)
Treffer	0

Tabelle 4-80: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach Aflibercept – Suchtabellen 1-7

Suchtabelle 1:

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	14.10.2015
Suchstrategie	Suche nach ?aflibercept? in Active substance ODER ?vegf trap? in Product name/code ODER ?eylea? in Product name/code UND ?pathologic myopi? in Medical condition
Treffer	0

Suchtabelle 2:

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	14.10.2015
Suchstrategie	Suche nach ?aflibercept? in Active substance ODER ?vegf trap? in Product name/code ODER ?eylea? in Product name/code UND ?pathological myopi? in Medical condition
Treffer	0

Suchtabelle 3:

Studienregister	PharmNet.Bund	
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
Datum der Suche	14.10.2015	
Suchstrategie	Suche nach ?aflibercept? ODER ?vegf trap? ODER ?eylea? UND cnv UND ?myopi?	in Active substance in Product name/code in Product name/code in Medical condition in Textfelder
Treffer	0	

Suchtabelle 4:

Studienregister	PharmNet.Bund	
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
Datum der Suche	14.10.2015	
Suchstrategie	Suche nach ?aflibercept? ODER ?vegf trap? ODER ?eylea? UND ?choroidal neovasculari? UND ?myopi?	in Active substance in Product name/code in Product name/code in Medical condition in Textfelder
Treffer	0	

Suchtabelle 5:

Studienregister	PharmNet.Bund	
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
Datum der Suche	14.10.2015	
Suchstrategie	Suche nach ?aflibercept? ODER ?vegf trap? ODER ?eylea? UND cnv UND mcnv	in Active substance in Product name/code in Product name/code in Medical condition in Textfelder
Treffer	0	

Suchtabelle 6:

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	14.10.2015
Suchstrategie	Suche nach ?aflibercept? in Active substance ODER ?vegf trap? in Product name/code ODER ?eylea? in Product name/code UND ?choroidal neovasculari? in Medical condition UND mcnv in Textfelder
Treffer	0

Suchtabelle 7:

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	14.10.2015
Suchstrategie	Suche nach ?aflibercept? in Active substance ODER ?vegf trap? in Product name/code ODER ?eylea? in Product name/code UND mcnv in Medical condition
Treffer	0

Tabelle 4-81: Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO) nach Aflibercept – Suchtabellen 1-3

Suchtabelle 1:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	15.10.2015
Suchstrategie	(Kein Suchwort) in the Title AND pathologic myopi* OR myopic cnv OR myopic choroidal neovasculari* OR mcnv in the Condition AND aflibercept OR aflibercept* OR vegf trap* OR vegf-trap* OR vegftrap* OR vascular endothel growth factor trap* OR vascular endothel growth factor-trap* OR eylea OR vasculotropin trap* OR vasculotropin-trap* OR vasculotropintrap* in the Intervention
Treffer	0

Suchtabelle 2:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	15.10.2015
Suchstrategie	myopi* in the Title AND cnv OR choroidal neovasculari* in the Condition AND aflibercept OR aflibercept* OR vegf trap* OR vegf-trap* OR vegftrap* OR vascular endothel growth factor trap* OR vascular endothel growth factor-trap* OR eylea OR vasculotropin trap* OR vasculotropin-trap* OR vasculotropintrap* in the Intervention
Treffer	0

Suchtabelle 3:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	15.10.2015
Suchstrategie	pathologic myopi* OR myopic cnv OR myopic choroidal neovasculari* OR mcnv in the Title AND (kein Suchwort) in the Condition AND aflibercept OR aflibercept* OR vegf trap* OR vegf-trap* OR vegftrap* OR vascular endothel growth factor trap* OR vascular endothel growth factor-trap* OR eylea OR vasculotropin trap* OR vasculotropin-trap* OR vasculotropintrap* in the Intervention
Treffer	1

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Aflibercept:

Suchstrategie siehe zuvor in Tabelle 4-78 bis Tabelle 4-81.

Suche nach Ranibizumab:

Tabelle 4-82: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	14.10.2015
Suchstrategie	mcnv OR myopic OR myopia "choroidal neovascularization" OR "choroidal neovascularisation" OR "pathologic myopia" OR "pathological myopia" OR cnv OR mcnv ranibizumab OR lucentis OR "rhufab v2" OR "rhu fabv2" OR "rhu fab v2" OR rhufabv2
Treffer	10

Tabelle 4-83: Suche im Studienregister EU-CTR nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	14.10.2015
Suchstrategie	Clinical trials for ("pathologic myopia" OR "pathological myopia" OR "pathologic myopias" OR "pathological myopias" OR "myopic cnv" OR "myopic choroidal" OR mcnv) AND (ranibizumab OR lucentis OR "rhufab v2" OR "rhu fabv2" OR rhufabv2 OR "rhu fab v2" OR "rhufab-v2" OR "rhu-fabv2" OR "rhu-fab-v2")
Treffer	4

Tabelle 4-84: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche – Suchtabellen 1-7

Suchtabelle 1:

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	14.10.2015
Suchstrategie	Suche nach ?ranibizumab? in Active substance ODER ?rhufab v2? in Active substance ODER ?rhu fab v2? in Active substance ODER ?lucentis? in Product name/code UND ?pathologic myopi? in Medical condition
Treffer	1

Suchtabelle 2:

Studienregister	PharmNet.Bund		
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	14.10.2015		
Suchstrategie	Suche nach	?ranibizumab?	in Active substance
	ODER	?rhufab v2?	in Active substance
	ODER	?rhu fab v2?	in Active substance
	ODER	?lucentis?	in Product name/code
	UND	?pathological myopi?	in Medical condition
Treffer	0		

Suchtabelle 3:

Studienregister	PharmNet.Bund		
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	14.10.2015		
Suchstrategie	Suche nach	?ranibizumab?	in Active substance
	ODER	?rhufab v2?	in Active substance
	ODER	?rhu fab v2?	in Active substance
	ODER	?lucentis?	in Product name/code
	UND	cnv	in Medical condition
	UND	?myopi?	in Textfelder
Treffer	0		

Suchtabelle 4:

Studienregister	PharmNet.Bund		
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	14.10.2015		
Suchstrategie	Suche nach	?ranibizumab?	in Active substance
	ODER	?rhufab v2?	in Active substance
	ODER	?rhu fab v2?	in Active substance
	ODER	?lucentis?	in Product name/code
	UND	?choroidal neovasculari?	in Medical condition
	UND	?myopi?	in Textfelder
Treffer	1		

Suchtabelle 5:

Studienregister	PharmNet.Bund		
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	14.10.2015		
Suchstrategie	Suche nach	?ranibizumab?	in Active substance
	ODER	?rhufab v2?	in Active substance
	ODER	?rhu fab v2?	in Active substance
	ODER	?lucentis?	in Product name/code
	UND	cnv	in Medical condition
	UND	mcnv	in Textfelder
Treffer	0		

Suchtabelle 6:

Studienregister	PharmNet.Bund		
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	14.10.2015		
Suchstrategie	Suche nach	?ranibizumab?	in Active substance
	ODER	?rhufab v2?	in Active substance
	ODER	?rhu fab v2?	in Active substance
	ODER	?lucentis?	in Product name/code
	UND	?choroidal neovasculari?	in Medical condition
	UND	mcnv	in Textfelder
Treffer	0		

Suchtabelle 7:

Studienregister	PharmNet.Bund		
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	14.10.2015		
Suchstrategie	Suche nach	?ranibizumab?	in Active substance
	ODER	?rhufab v2?	in Active substance
	ODER	?rhu fab v2?	in Active substance
	ODER	?lucentis?	in Product name/code
	UND	mcnv	in Medical condition
Treffer	0		

Tabelle 4-85: Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO) nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche – Suchtabellen 1-3

Suchtabelle 1:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	15.10.2015
Suchstrategie	(Kein Suchwort) in the Title AND pathologic myopi* OR myopic cnv OR myopic choroidal neovasculari* OR mcnv in the Condition AND ranibizumab* OR lucentis OR rhufab v2* OR rhu fabv2* OR rhu fab v2* OR rhufabv2* in the Intervention
Treffer	0

Suchtabelle 2:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	15.10.2015
Suchstrategie	myopi* in the Title AND cnv OR choroidal neovasculari* in the Condition AND ranibizumab* OR lucentis OR rhufab v2* OR rhu fabv2* OR rhu fab v2* OR rhufabv2* in the Intervention
Treffer	1

Suchtabelle 3:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	15.10.2015
Suchstrategie	pathologic myopi* OR myopic cnv OR myopic choroidal neovasculari* OR mcnv in the Title AND (kein Suchwort) in the Condition AND ranibizumab* OR lucentis OR rhufab v2* OR rhu fabv2* OR rhu fab v2* OR rhufabv2* in the Intervention
Treffer	0

Tabelle 4-86: Suche im Studienregister Novartis Clinical Trial Results Database (NOVCTRD) nach Ranibizumab für indirekte Vergleiche

Studienregister	Novartis Clinical Trial Results Database
Internetadresse	http://www.novctrd.com
Datum der Suche	15.10.2015
Suchstrategie	Search by product RFB002/ranibizumab ➤ Choroidal neovascularization (CNV) secondary to pathologic myopia (PM)
Treffer	2

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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

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

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

Bei der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien wurde im Volltextscreening eine Publikation gesichtet und als relevante Studie eingestuft (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche). Demnach wurde keine im Volltext gesichtete Studie aus der Bewertung ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte VergleicheSuche nach Aflibercept:

Bei der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien wurde im Volltextscreening eine Publikation gesichtet und als relevante Studie eingestuft (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche). Demnach wurde keine im Volltext gesichtete Studie aus der Bewertung ausgeschlossen.

Suche nach Ranibizumab:

Bei der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT für einen indirekten Vergleich der ZVT Ranibizumab mit dem zu bewertenden Arzneimittel Aflibercept nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien wurden alle Studien im Titel- bzw. Abstractscreening als nicht relevant eingestuft. Somit wurde keine Studie im Volltext gesichtet und es gab keine Ausschlüsse.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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

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

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

Suche nach Aflibercept:

Tabelle 4-87: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund gemäß der Aflibercept-Suchstrategie

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
1.	clinicaltrials.gov NCT02033018	Instituto de Olhos de Goiania. Aflibercept Intravitreal Injection for Myopic Choroidal Neovascularization (AflibxMyopia). 2013. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02033018 (aufgerufen am 25.10.2015)	A3
2.	clinicaltrials.gov NCT02260687	Bayer. Special Drug Use Investigation of EYLEA for Myopic Choroidal Neovascularization. 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02260687 (aufgerufen am 25.10.2015)	A3
3.	clinicaltrials.gov NCT02257502	Hospices Civils de Lyon. Study Evaluating the Efficacy of Aflibercept for the Treatment of NVCI in Young Patients (INTUITION). 2015. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02257502 (aufgerufen am 25.10.2015)	A6
4.	clinicaltrials.gov NCT02321267	Kagawa University. Cohort Study of the Clinical Course of Macular Diseases in Kagawa. 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02321267 (aufgerufen am 25.10.2015)	A3
5.	clinicaltrials.gov NCT02556229	Hospices Civils de Lyon. Study Evaluating the Efficacy of Aflibercept for the Treatment of Inflammatory CNV in Young Patients (ALINEA). 2015. Verfügbar unter:	A6, A7

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02556229 (aufgerufen am 25.10.2015)	

Ausschlussgründe bei der Aflibercept-Suchrecherche

A1	Unpassende Fragestellung
A2	Unpassende Studienpopulation
A3	Unpassendes Studiendesign
A4	Kein adäquater Komparator
A5	Ungeeignetes Behandlungsregime
A6	Unpassende Indikation
A7	Keine Ergebnisse vorhanden

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Aflibercept:

Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund bei der Aflibercept-Suchstrategie siehe zuvor in Tabelle 4-87.

Suche nach Ranibizumab:

Tabelle 4-88: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund gemäß der Ranibizumab-Suchstrategie für indirekte Vergleiche

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
1.	clinicaltrials.gov NCT01922102	Novartis Pharmaceuticals Novartis. Efficacy and Safety of Ranibizumab 0.5 vs Veteporfin PDT in Patients With Visual Impairment Due to Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia (Brilliance). 2013. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01922102 (aufgerufen am 25.10.2015)	A4
2.	clinicaltrials.gov NCT01217944	Novartis Pharmaceuticals Novartis. Efficacy and Safety of Ranibizumab in Patients With Visual Impairment Due to Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia. 2010. Verfügbar unter:	A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT01217944 (aufgerufen am 25.10.2015)	
3.	clinicaltrials.gov NCT02034006	Novartis Pharmaceuticals Novartis. A Study of the Criteria Establishing the Need for Re-treatment With Ranibizumab Upon Relapse in Patients With Visual Impairment Due to Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia. (OLIMPIC). 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02034006 (aufgerufen am 25.10.2015)	A3
4.	clinicaltrials.gov NCT01037348	Novartis. Ranibizumab for the Treatment of Choroidal Neovascularisation (CNV) Secondary to Pathological Myopia (PM): an Individualized Regimen (REPAIR). 2010. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01037348 (aufgerufen am 25.10.2015)	A3
5.	clinicaltrials.gov NCT01246089	Instituto de Olhos de Goiania. Ranibizumab for Myopic Neovascularization. 2009. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01246089 (aufgerufen am 25.10.2015)	A3
6.	clinicaltrials.gov NCT01968486	Second University of Naples. Reduced-fluence Verteporfin Photodynamic Therapy Plus Ranibizumab for Choroidal Neovascularization in Pathologic Myopia. 2012. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01968486 (aufgerufen am 25.10.2015)	A3
7.	clinicaltrials.gov NCT00470977	Manhattan Eye, Ear & Throat Hospital Genentech, Inc. Treatment of Exudative and Vasogenic Chorioretinal Diseases Including Variants of AMD and Other CNV Related Maculopathy. 2007. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00470977 (aufgerufen am 25.10.2015)	A6
8.	clinicaltrials.gov NCT02175940	Università degli Studi di Brescia. VEGF and PEDF in Patients With Myopic Choroidal Neovascularization. 2013. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02175940 (aufgerufen am 25.10.2015)	A3
9.	clinicaltrials.gov NCT02194803	Novartis Pharmaceuticals Novartis. Observation of Treatment Patterns With Lucentis in Approved Indications. 2011. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02194803 (aufgerufen am 25.10.2015)	A3

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
10.	clinicaltrials.gov NCT02321267	Kagawa University. Cohort Study of the Clinical Course of Macular Diseases in Kagawa. 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02321267 (aufgerufen am 25.10.2015)	A3
11.	EudraCT Number 2010-021662-30	Novartis Pharma Services AG. A 12 month, phase III, randomized, double-masked, multi-center, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of two different dosing regimens of 0.5 mg ranibizumab vs. verteporfin PD... 2010. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021662-30 (aufgerufen am 25.10.2015)	A4
12.	EudraCT Number 2013-003334-33	NOVARTIS FARMA. A 12-month, open-label, interventional, multicentre study to investigate the current criteria driving re-treatment with ranibizumab upon relapse in patients with visual impairment due to choroidal ... 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003334-33 (aufgerufen am 25.10.2015)	A3
13.	EudraCT Number 2009-014612-34	AIBILI - Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image. Prospective, multicenter, open-label study to evaluate the safety and efficacy of intravitreal ranibizumab in patients with subfoveal or juxtafoveal choroidal neovascularization (CNV) secondary to ... 2011. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014612-34 (aufgerufen am 25.10.2015)	A6
14.	EudraCT Number 2009-014854-14 ICTRP Search Portal EUCTR2009-014854-14-GB	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. A phase II, open-label, multicentre, 12 month study to evaluate the efficacy and safety of ranibizumab (0.5 mg) in patients with choroidal neovascularization secondary to pathological myopia (PM) – REPAIR. 2009. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014854-14 (aufgerufen am 25.10.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014854-14-GB (aufgerufen am 25.10.2015)	A3
15.	NOVCTRD Number CRFB002AGB10	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. A phase II, open-label, multicenter, 12-month study to evaluate the efficacy and safety of Ranibizumab (0.5 mg) in	A3

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschlussgrund
		patients with choroidal neovascularization (CNV) secondary to pathological myopia (PM). (REPAIR) 2010. Verfügbar unter: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=REPAIR&rank=1 (aufgerufen am 25.10.2015)	
16.	NOVCTRD Number CRFB002F2301	Novartis. A 12-month, Phase III, randomized, double-masked, multi-center, active-controlled study to evaluate efficacy and safety of two different dosing regimens of 0.5 mg ranibizumab vs verteporfin Photodynamic Therapy (PDT) in patients with visual impairment due to choroidal neovascularization (CNV) secondary to pathologic myopia (PM). (RADIANCE). 2010. Verfügbar unter: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=RADIANCE&rank=1 (aufgerufen am 25.10.2015)	A4

Ausschlussgründe bei der Ranibizumab-Suchrecherche

A1	Unpassende Fragestellung
A2	Unpassende Studienpopulation
A3	Unpassendes Studiendesign
A4	Kein adäquater Komparator
A5	Ungeeignetes Behandlungsregime
A6	Unpassende Indikation
A7	Keine Ergebnisse vorhanden

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 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 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie MYRROR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel</p> <p>Beurteilung der Wirksamkeit von intravitreal (IVT) verabreichtem Aflibercept (Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, USA) im Vergleich zu einer Scheinbehandlung bezüglich der mittleren Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA, engl. <i>Best Corrected Visual Acuity</i>) nach 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten mit einer choroidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM).</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von IVT verabreichtem Aflibercept bei Patienten mit myoper CNV (mCNV). ▪ Beurteilung der Wirksamkeit von IVT verabreichtem Aflibercept im Hinblick auf die visusbezogene Lebensqualität (QoL, engl. <i>Quality of Life</i>) mittels des Fragebogens <i>National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire</i> (NEI VFQ-25). ▪ Beurteilung von Veränderungen der CNV-Leckage mittels Fluoreszenzangiographie (FA). ▪ Beschreibung der systemischen Verfügbarkeit der Studienmedikation mit Hilfe pharmakokinetischer Untersuchungen. <p>Statistische Hypothesen</p> <p>Die folgenden Hypothesen wurden untersucht:</p> <p>$H_0: \mu_A = \mu_c$ versus $H_1: \mu_A > \mu_c$</p> <p>μ_A bezeichnet die tatsächliche mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert durch die Behandlung mit Aflibercept, und μ_c die tatsächliche mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert durch die Scheininjektion.</p> <p>Lag die Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls (KI) vollständig oberhalb der 0, so bestätigte sich eine Überlegenheit von Aflibercept gegenüber der Scheininjektion.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase III-Studie</p> <p>Die Studie MYRROR ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, mit Scheinbehandlungen kontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 3:1 (Aflibercept: Scheininjektion) mit Hilfe eines interaktiven Sprach- (IVRS, engl. <i>Interactive Voice Response System</i>) bzw. Webdialogsystems (IWRS, engl. <i>Interactive Web Response System</i>).</p> <p>Die zur Teilnahme an der Studie geeigneten Patienten wurden nach Abschluss aller Screeninguntersuchungen nach der geografischen Region stratifiziert und einem der folgenden zwei Studienarme zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2,0mg Aflibercept: Patienten in dieser Gruppe wurde zu Studienbeginn (Visite 2, Tag 1) 2,0mg Aflibercept IVT injiziert, gefolgt von monatlichen Injektionen nach Bedarf bis einschließlich Woche 44. Zu sämtlichen Visiten, bei denen die Kriterien für eine Wiederbehandlung nicht erfüllt waren, wurde eine Scheininjektion durchgeführt, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. ▪ Scheininjektion+2,0mg Aflibercept: Patienten in dieser Gruppe wurden ebenfalls zu jeder Visite nach den Kriterien für eine Wiederbehandlung beurteilt, jedoch erhielten diese Patienten bis einschließlich Woche 20 Scheininjektionen zu allen Visiten. In Woche 24 erfolgte die Beurteilung und Dokumentation sämtlicher Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden die Patienten nachfolgend hinsichtlich der Kriterien für eine Wiederbehandlung beurteilt, und es wurde obligatorisch eine aktive Injektion mit 2,0mg Aflibercept verabreicht, unabhängig davon, ob die Kriterien für eine Wiederbehandlung erfüllt waren oder nicht. Zu den darauffolgenden Studienvisiten bis Woche 44 erhielten die Patienten dieser Gruppe maximal alle vier Wochen eine Injektion mit 2,0mg Aflibercept in das Studienauge, insofern die Kriterien für eine Wiederbehandlung erfüllt waren. Wurden die Kriterien für eine Wiederbehandlung bei der monatlichen Visite nicht erfüllt, so erhielt der Patient eine Scheininjektion. <p>Die Studie umfasste zwei Behandlungsphasen:</p> <p>a) Tag 1 bis Woche 20 (eine aktive Behandlung war gemäß Protokoll nur in der Afliberceptgruppe zulässig, wohingegen in der Kontrollgruppe nur Scheininjektionen verabreicht wurden)</p> <p>b) Woche 24 bis Woche 44 (aktive Behandlung in beiden Behandlungsgruppen zulässig)</p> <p>Nicht-Studienauge (Partnerauge)</p> <p>Es galt jeweils nur ein Auge als Studienauge. Falls das Partnerauge eine mCNV aufwies, konnte die Behandlung mit einem zugelassenen Arzneimittel durchgeführt werden. Die Gabe der Studienmedikation sowie anderer Anti-vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktoren (VEGF, engl. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>) oder von Steroiden war jedoch nicht erlaubt. Patienten, bei denen eine Behandlung des Partnerauges erfolgte, verblieben in der Studie, es sei denn, am</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Partnerauge erfolgte eine Behandlung mit VEGF-Inhibitoren oder eine Therapie mit Steroiden. Das Partnerauge wurde hinsichtlich der Sicherheitsparameter überwacht, und es erfolgte die Dokumentation systemischer unerwünschter Ereignisse (UE). Sämtliche vorherigen oder begleitenden Behandlungen einer mCNV im Partnerauge wurden in den Quelldokumenten und im elektronischen Datenerhebungsbogen (eCRF, engl. <i>electronic Case Report Form</i>) mit Handelsnamen als Begleitmedikation und/oder als Behandlung dokumentiert.</p> <p>Studienvisiten</p> <p>Die Studie umfasste eine Screeningphase (Visite 1, Tag -21 bis Tag 0) und eine Behandlungsphase (Visite 2, Tag 1 bis Visite 13/Woche 44). Die Randomisierung (Visite 2, Tag 1, Studienbeginn) erfolgte nach Vorliegen der Screeningergebnisse der Laboruntersuchungen und nach Bestätigung der Eignung des Patienten durch den Prüfarzt. Nachfolgend wurden die Patienten alle vier Wochen beurteilt. Die Abschlussvisite zur Beurteilung der Sicherheit fand in Woche 48 (Visite 14) statt; zu dieser Visite wurde keine Behandlung mehr durchgeführt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen</p> <p>Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 16. September 2010 wurde insgesamt dreimal geändert:</p> <p>Protokolländerung Nr. 1 vom 08.03.2011:</p> <p>Diese Protokolländerung trat etwa drei Monate nach Einschluss des ersten Patienten in die Studie in Kraft (17.12.2010).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Verlust von Sehvermögen im Studienaue:</i> Das ursprüngliche Studienprotokoll gab an, dass die Symptome der mCNV nicht früher als sechs Monate vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie (d. h. Screening/Visite 1) aufgetreten sein dürfen. Diese Festlegung wurde gestrichen und durch die Anweisungen ersetzt, welche der Prüfarzt geben würde, sofern der Verlust des Sehvermögens im Studienaue primär auf die derzeit aktive mCNV zurückzuführen sei. Diese Protokolländerung wurde vorgenommen, da eine strikte Begrenzung des Zeitlimits auf sechs Monate nur schwer zu erfüllen schien (d. h. unter Umständen sei es nicht möglich den genauen Zeitpunkt des Einsetzens der Symptome zu bestimmen). Somit wären Patienten von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen worden, die sich für den Studieneinschluss geeignet hätten. ▪ <i>Einschlusskriterium Nr. 4:</i> Der Wortlaut des Einschlusskriteriums, welches die Besonderheiten der Myopie des Patienten betraf (d. h. größer -6 Dioptrien mit einer Achslänge von >26,5mm) wurde dahingehend geändert, dass die Patienten eine Myopie von mindestens -6 Dioptrien mit einer Achslänge von ≥26,5mm aufweisen durften. ▪ <i>Einschlusskriterium Nr. 5:</i> Der Wortlaut des Einschlusskriteriums hinsichtlich Patienten mit aktiver subfovealer oder juxtafovealer CNV wurde geändert, um klarzustellen, dass juxtafoveale Läsionen als solche definiert werden, die sich innerhalb von 1 bis 199µm um das Zentrums der Fovea befinden. Es wurde zudem geändert, dass - wenn die Bestimmung der exakten Lage der Läsion durch das Studienzentrum nicht möglich sei - das zentrale <i>Reading Center</i> für die Einstufung der Läsion in subfoveal oder juxtafoveal

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verantwortlich sei.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Schreiben des Elektrokardiogramms (EKG):</i> Das ursprüngliche Studienprotokoll gab an, dass das EKG nach der Injektion der Studienmedikation und der Blutentnahme für die pharmakokinetischen (PK) Beurteilungen geschrieben werden soll. Dies wurde dahingehend geändert, dass das EKG vor der Injektion der Studienmedikation oder der Blutentnahme für die PK-Beurteilung geschrieben werden soll, um die Sicherheit für den Patienten zu erhöhen und für den Fall, dass ein kardiologisches Problem vorliegen sollte, der Patient von der Studie ausgeschlossen werden konnte. ▪ <i>Einschluss von Studienteilnehmern in Hong Kong:</i> Das ursprüngliche Studienprotokoll gab an, dass Patienten in China, Japan, Singapur, Südkorea und Taiwan in die Studie eingeschlossen würden. Es wurde verdeutlicht, dass China sowohl Festlandchina als auch Hong Kong umfasst. <p>Protokolländerung Nr. 2 vom 30.11.2011:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Ausschluss von Festlandchina von der Teilnahme an der Studie und Einschränkung der Anzahl Studienteilnehmer:</i> Die Gesamtstichprobengröße der Studie wurde eingeschränkt, da keine Genehmigung für die Durchführung der klinischen Studie in der Volksrepublik China erlangt werden konnte. Der neu geplante Stichprobenumfang von 120 Patienten spiegelte sowohl statistische Gesichtspunkte als auch regulatorische Anforderungen für Japan wider. ▪ <i>Pharmakokinetische Teilstudie:</i> Nachtrag einer Textpassage zur Verdeutlichung, dass in einigen Fällen partiell pharmakokinetische Proben von Patienten erhoben wurden, die nicht in der Lage waren, an allen erforderlichen Visiten für die PK-Teilstudie teilzunehmen. <p>Protokolländerung Nr. 3 vom 23.05.2012 (nur Japan betreffend):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diese Protokolländerung ermöglichte es Patienten in Japan, die bei Studieneinschluss nicht zur Teilnahme an der PK-Teilstudie einwilligten, ab Visite 8/Woche 24 (d. h. zum Zeitpunkt des primären Wirksamkeitsendpunktes) an der Teilstudie teilzunehmen. <p>Änderung der geplanten Analysen</p> <p>Erste Studienphase (Studienbeginn bis Woche 20)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In der ersten Studienphase hatten Patienten vereinzelt die Studie abgebrochen. Zur weiteren Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse der vordefinierten Primäranalyse und zur umfassenden Untersuchung der Auswirkungen fehlender Daten auf die Wirksamkeitsanalyse der Studienmedikation, wurden Sensitivitätsanalysen, welche in den Änderungen des statistischen Analyseplans (SAP) beschrieben sind und auf der neusten Leitlinie des <i>Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)</i> für fehlende Daten beruhen, zusammen mit den Analysen durchgeführt, die in der SAP-Version 1.0 vom 28. Februar 2013 dargestellt sind. ▪ BCVA-Werte, die über die Zeit erhoben werden, können als Daten mit Messwiederholung angesehen werden. Das gemischte Modell kann ohne Imputation fehlender Werte geeignet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Korrelationsmuster ausgeben, indem durch Einführung eines Zeiteffekts der Behandlungsunterschied abgeschätzt werden kann.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anstatt jeden einzelnen fehlenden Datenpunkt zu ersetzen, werden beim multiplen Imputationsverfahren (nach <i>Rubin</i> 1987) fehlende Werte durch eine Reihe plausibler Werte ersetzt, welche die Unsicherheit des zu ersetzenden Wertes wiedergeben. ▪ Für den Vergleich des Anteils von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in Woche 24 zwischen Aflibercept und der Scheininjektion wurde bei Eintritt des ungünstigsten Falls, d. h. bei einem Studienabbruch vor Woche 24, eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. <p>Zweite Studienphase (Woche 24 bis Woche 48)</p> <p>Es wurden keine wesentlichen Änderungen des SAP für die abschließende Analyse vorgenommen. Die formale Änderung Nr. 1 des SAP für die Woche 48 lautet wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Explizite Erwähnung der tabellarischen Zusammenfassung für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); ▪ Beschreibung einiger Änderungen des Kodierungsverfahrens im <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)</i>[®] aufgrund eines Versionsupdates; ▪ Spezifizierung zusätzlicher Kategorien für die Analysen nach der Anzahl aktiver Injektionen (1 bis 3, 4 bis 6, 7 bis 9 und 10 bis 12 aktive Injektionen); ▪ Definition neuer Kategorien für die Expositionsdauer (<84 Tage, ≥ 84 bis <168 Tage, ≥ 168 bis <252 Tage, ≥ 252 bis <336 Tage und ≥ 336 Tage); ▪ Spezifizierung der Bewertung des Antikörperstatus bis Woche 48. <p>Weitere dokumentierte Änderungen</p> <p>Es wurden <i>Post-hoc</i>-Analysen durchgeführt, welche zusätzliche, nach Anzahl aktiver Injektionen kategorisierte Patientensubgruppen umfassten. Darüber hinaus erfolgten <i>Ad-hoc</i>-Analysen, um alle aktiven Injektionen bis Woche 48 analysieren zu können. Diese umfassten eine ausführliche statistische Beschreibung der verabreichten Anzahl aktiver Injektionen über den Verlauf der Studie (pro Visite, pro Studienhalbjahr [Studienbeginn bis Woche 20 sowie Woche 24 bis Woche 44] und pro Studienquartal [Studienbeginn bis Woche 8, Woche 12 bis Woche 20, Woche 24 bis Woche 32 sowie Woche 36 bis Woche 44]).</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Patienten, die sämtliche der folgenden Einschlusskriterien erfüllten, waren für die Teilnahme an der Studie geeignet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die lesen können (oder, falls dies aufgrund der Visusbeeinträchtigung nicht möglich war, Patienten, denen durch ein Familienmitglied oder die Vertrauensperson, welche die Einverständniserklärung verwaltete, vorgelesen wurde), welche die Einverständniserklärung verstanden hatten und bereit waren, diese zu unterschreiben; 2. Unterschriebene Einverständniserklärung. In Japan musste diese bei Patienten <20 Jahren durch einen gesetzlichen Vertreter mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unterzeichnet werden;</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre; 4. Myopie mindestens -6 Dioptrien oder eine Achslänge $\geq 26,5$mm; 5. Vorliegen einer aktiven subfovealen oder juxtafovealen (innerhalb von 1-199μm um das Zentrum der Fovea) CNV aufgrund einer PM, die durch eine mittels FA gemessene Leckage definiert wurde. Sofern die Bestimmung der exakten Lage der Läsion durch das Studienzentrum nicht erfolgen konnte, so war das zentrale <i>Reading Center</i> für die Einstufung der Läsion in subfoveal oder juxtafoveal verantwortlich. 6. Bestkorrigierte Sehschärfe des Studienauges von 73 bis 35 Buchstaben (20/40 bis 20/200) erhoben mittels <i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i> (ETDRS)-Tafel im Untersuchungsabstand von vier Metern; 7. Derzeit aktive mCNV als primäre Ursache für die Verschlechterung der Sehschärfe im Studienauge, gemäß Einschätzung des Prüfarztes; 8. Bereitschaft, Engagement und Fähigkeit zum Erscheinen zu allen klinischen Visiten und alle die Studie betreffenden Prozeduren abzuschließen. <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, die jegliches der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nur ein funktionsfähiges Auge; 2. Trübung der brechenden Medien des Studienauges, die es unmöglich macht, Aufnahmen des Fundus oder mittels optischer Kohärenztomographie (OCT, engl. <i>Optical Coherence Tomography</i>) anzufertigen; 3. Größter linearer Durchmesser (GLD) der Leckage im Studienauge größer als 12 Papillenflächen; 4. Rezidiv der mCNV im Studienauge; 5. Aphakie im Studienauge; 6. Vorgeschichte oder Vorliegen einer CNV aufgrund einer anderen Ursache als einer PM im Studienauge. Ein besonderer Schwerpunkt lag auf dem Ausschluss von Patienten, die ursprünglich an einem diabetischen Makulaödem (DMÖ) oder einer diabetischen Retinopathie (DR), einer altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) oder einer polypoidalen choroidalen Vaskulopathie (PCV) erkrankt waren; 7. Intraokulare Entzündung (auch minimaler Reizzustand) oder Entzündung der äußeren Augengewebe; 8. Begleiterkrankung des Studienauges, welche die bestkorrigierte Sehschärfe beeinträchtigt oder einen medizinischen oder operativen Eingriff während des Studienverlaufs erfordern könnte; 9. Jegliche Erkrankung im Studienauge, welche nach Einschätzung des Prüfarztes die Interpretation der Studienergebnisse verzerren könnte; 10. Signifikante Vernarbung oder Atrophie im Bereich der Fovea, die auf einen dauerhaften und irreversiblen Verlust der Sehschärfe im Studienauge schließen lässt;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 11. Vorgeschichte einer idiopathischen oder autoimmunologischen Uveitis in einem der beiden Augen; 12. Im Rahmen der Untersuchung, Hinweis auf eine infektiöse Blepharitis, Keratitis, Skleritis oder Konjunktivitis in mindestens einem der beiden Augen oder laufende Behandlung einer schwerwiegenden systemischen Infektion; 13. Biomikroskopisch oder mittels OCT diagnostizierte, visusrelevante vitreomakuläre Traktion (VMT), Netzhautablösung mit Traktion oder epiretinale Gliose, die in der Einschätzung des Prüfarztes einen signifikanten Einfluss auf die zentrale Sehschärfe in mindestens einem der beiden Augen hat; 14. Jegliche Neovaskularisation der Iris und/oder Glaskörperblutung in mindestens einem der beiden Augen; 15. Unkontrolliertes Glaukom, definiert als intraokularer Druck (IOD) ≥ 25 mmHg im Studienaue unter optimaler medizinischer Behandlung, oder Zustand nach fistulierender Glaukomchirurgie in wenigstens einem Auge; 16. Das Studienaue betreffende <ul style="list-style-type: none"> ○ jegliche vorherige oder begleitende Behandlung mit jeglicher Prüfsubstanz zur Behandlung der mCNV, ○ jegliche vorherige panretinale Laserkoagulation oder subfoveale thermische Laserbehandlung, ○ jegliche vorherige photodynamische Therapie (PDT), ○ durchgeführte Kataraktoperation innerhalb der letzten 3 Monate vor Tag 1, ○ durchgeführte Yttrium-Aluminium-Granatlasers-Kapsulotomie innerhalb der letzten 2 Monate vor Tag 1, ○ jeglicher weiterer intraokularer operativer Eingriff innerhalb der letzten 3 Monate vor Tag 1, ○ Vorgeschichte vitreoretinaler Eingriffe und/oder Plomben- oder Buckelchirurgie; 17. Jegliche Vorbehandlung mit VEGF-Hemmern in einem der beiden Augen oder systemische Anwendung eines VEGF-Hemmers; 18. Vorbehandlung mit intraokularen oder periokularen Corticosteroiden in einem der beiden Augen innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1; 19. Vorherige Zuteilung einer Behandlung im Verlauf dieser Studie, 20. Unkontrollierter Bluthochdruck, definiert als einmalige Messung des systolischen Blutdrucks > 180 mmHg, zwei aufeinanderfolgende Messungen des systolischen Blutdrucks > 160 mmHg, oder einem diastolischen Blutdruck > 100 mmHg unter optimaler medizinischer Behandlung; 21. Vorgeschichte einer zerebrovaskulären Erkrankung oder eines Myokardinfarkts innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn/Tag 1; 22. Jegliche andere Erkrankung, metabolische Dysfunktion, körperliches Untersuchungsergebnis oder klinischer Laborparameter in der Anamnese, die einen begründeten Verdacht auf eine Erkrankung oder einen Gesundheitszustand zuließe, der eine Kontraindikation für eine Prüfsubstanz darstellt, die Interpretation der Studienergebnisse verzerren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>könnte oder den Patienten einem hohen Risiko für behandlungsbedingte Komplikationen aussetzt;</p> <p>23. Frauen im gebärfähigen Alter mit Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests während des Screenings. Weiterhin Frauen, die während der Studie beabsichtigen zu stillen. Alle Patienten (Männer und Frauen) im gebärfähigen Alter, die nicht bereit waren, angemessene Verhütungsmethoden im Verlauf der Studie zu nutzen. Zu den adäquaten Verhütungsmethoden zählten die Anwendung oraler Kontrazeptiva (durchgehende Anwendung seit mindestens zwei oder mehr Menstruationszyklen vor dem Screening), Intrauterinsysteme, Hormoninjektionen, Hormonimplantate, bilaterale Ligatur der Eileiter, Vasektomie, Kondom oder Diaphragma in Kombination mit kontrazeptivem Schwamm, Schaum oder Gel;</p> <p>24. Niereninsuffizienz, bei der eine Dialyse oder Nierentransplantation erforderlich ist;</p> <p>25. Teilnahme an einer klinischen Studie mit jeglicher Studienmedikation (außer Vitaminen und Mineralien) oder einem Medizinprodukt innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening/Visite 1;</p> <p>26. Bekannte schwere Allergie gegenüber Fluorescein-Natrium, welches bei der Angiographie injiziert wird;</p> <p>27. Keine Möglichkeit, Fundusphotographien oder Fluoreszenzangiogramme in ausreichender Qualität zu erhalten.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie</p> <p>Anzahl der teilnehmenden Studienzentren:</p> <p>20 Zentren, davon 15 in Japan, 1 in Südkorea, 1 in Singapur, 2 in Taiwan, 1 in Hong Kong.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die in zwei Gruppen im Verhältnis 3:1 randomisierten Patienten erhielten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2,0mg Aflibercept ▪ Scheininjektion+2,0mg Aflibercept. <p>Intervention pro Studienarm:</p> <p><u>1. Studienarm: N=91 Patienten</u></p> <p>2,0mg Aflibercept: Patienten in dieser Gruppe erhielten zu Studienbeginn (Visite 2, Tag 1) eine IVT-Injektion mit 2,0mg Aflibercept in das Studienauge, gefolgt von monatlichen Injektionen nach Bedarf bis einschließlich Woche 44. Zu sämtlichen Visiten, bei denen die Kriterien für eine Wiederbehandlung nicht erfüllt wurden, erhielt der Patient eine Scheininjektion, um die Verblindung aufrechtzuerhalten.</p> <p><u>2. Studienarm: N=31 Patienten</u></p> <p>Scheininjektion+2,0mg Aflibercept: Patienten in dieser Gruppe wurden ebenfalls zu jeder Visite nach den Kriterien für eine Wiederbehandlung beurteilt, jedoch erhielten diese Patienten bis einschließlich Woche 20 Scheininjektionen zu allen Visiten. In Woche 24 erfolgte die Beurteilung und Dokumentation sämtlicher Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden die Patienten nachfolgend hinsichtlich der Kriterien für eine Wiederbehandlung beurteilt, und es wurde</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>obligatorisch eine aktive Injektion mit 2,0mg Aflibercept verabreicht, unabhängig davon, ob die Kriterien für eine Wiederbehandlung erfüllt waren oder nicht. Zu den darauffolgenden Studienvisiten bis Woche 44 erhielten die Patienten dieser Gruppe maximal alle vier Wochen eine Injektion mit 2,0mg Aflibercept in das Studienauge, insofern die Kriterien für eine Wiederbehandlung erfüllt waren. Wurden die Kriterien für eine Wiederbehandlung bei der monatlichen Visite nicht erfüllt, so erhielt der Patient eine Scheininjektion.</p> <p>Aflibercept</p> <p>Aflibercept wurde in versiegelten, sterilen 3ml Einwegampullen in einer Konzentration von 40mg/ml Aflibercept vom Sponsor bereitgestellt, jede mit einem Entnahmevermögen von 0,5ml. Das Injektionsvolumen betrug 50µl (0,05ml), entsprechend 2,0mg Afliberceptdosis.</p> <p>Scheininjektionen</p> <p>Bei der Scheininjektion wurde ein Spritzenkolben ohne Kanüle verwendet. Es erfolgte keine intraokulare Penetration oder Injektion jeglicher Substanz. Äußerlich glich das Scheininjektions-Kit jedoch in allen anderen Aspekten dem Behandlungskit. Das Scheininjektions-Kit enthielt eine 1ml Luer-Lock-Spritze. Nach der Vorbereitung der Injektionsstelle im Studienauge und der Anästhesie der Hornhaut (nach dem gleichen Verfahren wie in der Afliberceptgruppe), wurde zur Nachahmung der IVT-Injektion mit dem Spritzenkolben sanft auf den Augapfel des Studienauges gedrückt.</p> <p>Wiederbehandlungskriterien</p> <p>Ab Visite 3/Woche 4 wurde zu jeder Visite in beiden Behandlungsarmen überprüft, ob mindestens eines der folgenden Kriterien für eine Wiederbehandlung erfüllt war:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 5 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur vorhergehenden Untersuchung; ▪ Zunahme der zentralen Netzhautdicke (CRT, engl. <i>Central Retinal Thickness</i>) um $>50\mu\text{m}$ im Vergleich zur vorherigen Untersuchung; ▪ Vorliegen neuer oder persistierender zystischer Veränderungen der Netzhaut, subretinale Flüssigkeit oder Pigmentepithelabhebung; ▪ Vorliegen einer neuen oder persistierenden CNV oder einer Blutung; ▪ Notwendigkeit einer Wiederbehandlung aufgrund des klinischen Eindrucks des Patienten und/oder der durchgeführten Diagnostik im Rahmen der medizinischen Standardbehandlung nach Einschätzung des Prüfarztes. <p>Alle 4 Wochen fand eine Sicherheitsbeurteilung sowie eine Erhebung der bestkorrigierten Sehschärfe (ETDRS-Tafel, Untersuchungsabstand 4m) statt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Mittlere Veränderung der BCVA nach 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert, erhoben mittels ETDRS-Tafel im Abstand von vier</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Metern bei Patienten mit einer CNV aufgrund einer PM.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von IVT verabreichtem Aflibercept bei Patienten mit mCNV; ▪ Beurteilung der Wirksamkeit von IVT verabreichtem Aflibercept im Hinblick auf die visusbezogene Lebensqualität mittels des Fragebogens <i>National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire</i> (NEI VFQ-25); ▪ Beurteilung von Veränderungen der CNV-Leckage mittels Fluoreszenzangiographie (FA); ▪ Beschreibung der systemischen Verfügbarkeit der Studienmedikation mittels pharmakokinetischer Untersuchungen. <p>Weitere Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert zu jeder Studienvisite anhand von ETDRS-Tafeln; ▪ Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 5, 10, oder 15 ETDRS-Buchstaben zu jeder Studienvisite; ▪ Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 5, 10, oder 15 ETDRS-Buchstaben zu jeder Studienvisite; ▪ Mittlere Veränderung der CRT nach 24 und 48 Wochen gegenüber dem Ausgangswert gemessen mittels OCT; ▪ Mittlere Veränderung der CNV-Läsion nach 24 und 48 Wochen gegenüber dem Ausgangswert gemessen mittels FA; ▪ Mittlere Veränderung des Scores auf dem <i>Euro Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions</i> (EQ-5D) nach 24 und 48 Wochen gegenüber dem Ausgangswert; ▪ Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem NEI VFQ-25 nach 24 und 48 Wochen gegenüber dem Ausgangswert; ▪ Anteil von Patienten, die das Studienmedikament bis Woche 24 und 48 absetzten; ▪ Leckage zu Woche 24 und Woche 48 gemessen mittels FA; ▪ <i>Ad-hoc</i>-Analyse der Exposition gegenüber der Studienmedikation: Anzahl der insgesamt verabreichten Injektionen und Anzahl von Injektionen pro Quartal während der Behandlungsphase (d. h. innerhalb von Woche 0 bis 8, Woche 12 bis 20, Woche 24 bis 32 und Woche 36 bis 44). <p>Wirksamkeit</p> <p>Die mittlere Veränderung der BCVA des Studienauges und des Partnerauges wurde unter Verwendung von ETDRS-Tafeln im Abstand von vier Metern erhoben. Charakteristika der Netzhaut und der Läsion, wie die CRT, wurden mittels OCT beurteilt. Die Bewertung des anatomischen Zustandes der Netzhautgefäße im Studienauge erfolgte mittels Funduskopie, Fundusphotographie (FP) und FA. Der IOD wurde in beiden Augen mittels Applanationstonometrie (nach Goldmann als Standardtechnik oder TonoPen[®]) gemessen. Über den gesamten Studienverlauf musste bei jedem Patienten dieselbe Methode angewendet werden. Die visusbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe des NEI VFQ-25 und der allgemeine Gesundheitszustand mittels</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>des EQ-5D erfasst.</p> <p>Sicherheit</p> <p>Die fortlaufende Beurteilung der Sicherheit umfasste die Dokumentation und Bewertung der klinischen UE, klinischer Laborparameter (Hämatologie, klinische Chemie, Urinanalyse, Gerinnungsfaktoren und den Schwangerschaftstest), körperliche Untersuchungen, EKG, Vitalparameter (Temperatur, Blutdruck, Pulsfrequenz), Laboranalysen zu Sicherheitsparametern und die ophthalmologische Untersuchung (IOP, indirekte Ophthalmoskopie und Spaltlampenmikroskopie, BCVA, OCT, FP und FA). Darüber hinaus wurden Serumproben für eine mögliche Entwicklung von Antikörpern gegen Aflibercept analysiert.</p> <p>Während des gesamten Studienverlaufs musste der Prüfarzt den Sponsor über jede Schwangerschaft einer weiblichen Patientin oder der Partnerin eines männlichen Patienten informieren.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Eine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn erfolgte nicht.</p> <p>Zu relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn siehe Item 3b zu Protokolländerungen.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Insgesamt waren 120 Patienten (90 Patienten in der Afliberceptgruppe und 30 Patienten in der Gruppe Scheininjektion+Aflibercept) für die Randomisierung geplant. Von diesen 120 Patienten waren 88 Patienten (66 Patienten in der Afliberceptgruppe und 20 Patienten in der Gruppe Scheininjektion+Aflibercept) für eine Randomisierung in Japan geplant. Die übrigen 32 Patienten (24 Patienten in der Afliberceptgruppe und 8 Patienten in der Gruppe Scheininjektion+Aflibercept) waren für die Randomisierung in Hong Kong, Singapur, Taiwan und Südkorea eingeplant.</p> <p>Die Annahmen zur Bestimmung der Fallzahlkalkulation waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der mittleren Veränderung der BCVA nach 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert beträgt 10 Buchstaben. ▪ Der Unterschied der mittleren Veränderungen der BCVA gegenüber dem Ausgangswert ist normalverteilt und weist eine übliche Standardabweichung von 14 ETDRS-Buchstaben auf. ▪ Der Nachweis der statistischen Signifikanz erfolgte mittels eines T-Tests mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 (α-Level). <p>Auf Grundlage der oben getroffenen Annahmen wurde geschätzt, dass 112 auswertbare Patienten zur Erzielung einer 90%igen Teststärke benötigt werden, um so eine statistische Signifikanz des primären Endpunkts zeigen zu können. Gefolgt von der konservativen Annahme, dass 5% der Patienten nicht für die Primäranalyse geeignet sind, wurde für die Randomisierung an allen Studienorten die geplante Anzahl abschließend auf 120 Patienten erhöht.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse</p> <p>In der vorliegenden Studie wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt. Jedoch überwachte das externe <i>Independent Data Monitoring Committee</i> (IDMC) fortlaufend die Sicherheitsdaten und war autorisiert, eine Interimsanalyse anzuordnen, falls Bedenken bezüglich der Sicherheit der Patienten aufkommen sollten. Im Verlauf</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Studie traten beim IDMC jedoch keine Sicherheitsbedenken auf.</p> <p>Beendigung der Studienteilnahme</p> <p>Jeder Patient hatte das Recht, die Teilnahme an der Studie zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen und ohne Konsequenzen für die künftige medizinische Versorgung durch den Arzt oder die Einrichtung zu beenden.</p> <p>Der Prüfarzt und der Sponsor hatten das Recht, Patienten im Falle einer auftretenden Erkrankung, von UE, dem Ausbleiben eines Behandlungserfolges, Protokollverletzungen oder anderen Gründen von der Studie auszuschließen.</p> <p>Soweit umsetzbar sollte bei allen Patienten, welche die Studienteilnahme vorzeitig beendeten, erst nach Rücksprache mit dem Sponsor eine Entscheidung getroffen werden. Wenn sich ein Patient (oder dessen gesetzlicher Vormund oder Vertreter) für die Beendigung der Studienteilnahme entschied, mussten von Seiten des Personals des Studienzentrums alle Bemühungen unternommen werden, die im Protokoll festgelegten Untersuchungen so weit wie möglich durchzuführen und das entsprechende eCRF möglichst vollständig auszufüllen.</p> <p>Jeder Patient, der die Studienteilnahme beendete, sollte unter medizinischer Aufsicht verbleiben, bis eine Entlassung oder Überweisung medizinisch vertretbar war.</p> <p>Behandlungsabbruch</p> <p>Falls die Studienbehandlung eines Patienten vorzeitig abgebrochen wurde, waren alle Bemühungen zu unternehmen, den Patienten in der Studie zu halten und die vorgesehenen Visiten (bis zur 48. Woche/Visite zu Studienende, d. h. bis zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung in dieser Studie) einschließlich der Sicherheitsvisite in der Nachbeobachtungsphase durchzuführen - unabhängig von der Nutzung des Studienmedikaments.</p> <p>Patienten konnten die Behandlung abbrechen, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ein UE auftrat, das einen Behandlungsabbruch erforderte, ▪ es erforderlich war, die Verblindung des Patienten aus medizinischen Gründen aufzuheben, ▪ es eine administrative Entscheidung für den Behandlungsabbruch gab. <p>Behandlungsausschluss und Abbruch der Teilnahme an Untersuchungen ohne weitere Datenerhebung</p> <p>Wenn ein Patient von der Studie ausgeschlossen wurde, so war die Studienteilnahme des Patienten beendet, das Studienmedikament wurde abgesetzt, und es wurden keine weiteren Daten des Patienten erhoben.</p> <p>Patienten mussten aus folgenden Gründen von der Studienteilnahme (Behandlung und Untersuchungen) ausgeschlossen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rückzug der Einverständniserklärung des Patient, ▪ insofern die weitere Behandlung des Patienten, gemäß der Einschätzung des Prüfarztes, für dessen Wohlbefinden negative

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auswirkungen hätte,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ auf Verlangen des Sponsors, ▪ lost to follow-up und ▪ Tod. <p>Patienten konnten aus folgenden Gründen von der Studienteilnahme (Behandlung und Untersuchungen) ausgeschlossen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Insofern gemäß Einschätzung des Prüfarztes eine andere Behandlung der mCNV im Studienauge angezeigt war, ▪ nicht-protokollkonformes Verhalten des Patienten, ▪ Auftreten eines UE, aufgrund dessen die Studienteilnahme durch den Prüfarzt oder den Patienten beendet wurde und somit ein weiterer Verbleib in der Studie für die Sicherheitsvisite in der Nachbeobachtungszeit nicht möglich war. <p>Ersetzen von Studienteilnehmern</p> <p>Studienteilnehmer, welche nach der Randomisierung von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden oder die Studie vorzeitig beendeten, wurden nicht ersetzt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch das IVRS bzw. das IWRS. Es wurde nur ein Auge (sog. „Studienauge“) für die Randomisierung herangezogen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung der Patienten erfolgte zum Zeitpunkt von Visite 2/Tag 1 (Studienbeginn) im Verhältnis 3:1 in einen der beiden Behandlungsarme (Aflibercept- oder Kontrollgruppe).</p> <p>Für die Teilnahme an der Studie geeignete Patienten wurden nach geografischer Region (Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan und Hong Kong) stratifiziert.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nachdem die Eignung der Patienten für den Eintritt in die Behandlungsphase der Studie festgestellt wurde, musste der Prüfarzt oder sein Stellvertreter (verblindet oder unverblindet) das IVRS anrufen, bzw. auf das IWRS zugreifen, um die Zuteilung der Patienten in die Behandlungsgruppen zu veranlassen.
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?	<p>Die Beurteilung der Eignung eines Patienten erfolgte durch den Prüfarzt und wurde vom zentralen <i>Reading Center</i> auf Basis der Ergebnisse der FP und der FA bestätigt.</p> <p>Nach Feststellung der Eignung eines Patienten für die Studienteilnahme musste der Prüfarzt oder sein Stellvertreter (verblindet oder unverblindet) das IVRS anrufen, bzw. auf das IWRS zugreifen, um die Zuteilung des Patienten in eine der Behandlungsgruppen zu veranlassen.</p> <p>Die Randomisierungsliste beinhaltete den Randomisierungscode, die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		persönliche Identifikationsnummer sowie die zugeteilte Behandlung (siehe Abschnitt 16.1.7 in Appendix 16.1 des Studienberichts).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Verblindung</p> <p>a) Die Patienten blieben über die gesamte Studiendauer der Behandlung gegenüber verblindet (d. h. die Entblindung erfolgte nicht vor Abschluss der finalen Datenerhebung in Woche 48).</p> <p>Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, erhielten Patienten in der 2,0mg Afliberceptgruppe Scheininjektionen, wenn die Kriterien für eine Wiederbehandlung nicht erfüllt wurden. Auch bei Patienten in der Kontrollgruppe (Scheininjektion+2,0mg Aflibercept) wurde zu jeder Visite untersucht, ob diese Kriterien erfüllt wurden. Jedoch wurde diesen Patienten zu allen Visiten von Woche 0 bis einschließlich Woche 20 ausschliesslich Scheininjektionen verabreicht. In Woche 24 erhielten sie obligatorisch eine IVT Injektion von 2,0mg Aflibercept, unabhängig von der Erfüllung der Wiederbehandlungskriterien. An allen darauffolgenden Studienvisiten erhielten die Patienten dieser Gruppe 2,0mg Aflibercept als Injektion in das Studienauge, nur dann, wenn die Kriterien für die Durchführung einer Wiederbehandlung erfüllt wurden. Falls bei der monatlichen Visite die Kriterien nicht erfüllt waren, erhielt der Patient eine Scheininjektion.</p> <p>b) Ein unverblindeter Arzt führte die Injektionen mit der Studienmedikation bzw. die Scheininjektionen, unabhängig vom verblindeten Prüfarzt durch. Diese Person führte im Rahmen der Studie keinerlei Aufgaben durch, außer dem Empfang, der Nachverfolgung, der Vorbereitung, der Entsorgung und der Verabreichung der Studienmedikation sowie der Sicherheitsbeurteilung während des Beobachtungszeitraums nach der Studienbehandlung.</p> <p>c) Der verblindete leitende Prüfarzt war verantwortlich für 1) die Bewertung der UE, 2) die verblindete Bewertung der Wirksamkeit, und 3) die Bewertung der Kriterien für eine Wiederbehandlung zu den Visiten 3 bis 13.</p> <p>Alle weiteren Mitglieder des Studienteams, der Sponsor und das unabhängige Studienpersonal blieben während der gesamten Studiendauer verblindet.</p> <p>Es wurden jegliche Anstrengungen dahingehend unternommen, dass das verblindete Studienpersonal, im Gegensatz zu den unverblindeten Personen, der Zuteilung der Studienmedikation gegenüber verblindet blieb. Das unabhängige Studienpersonal, welches für die Zuteilung der Studienmedikation verantwortlich war, und die unverblindeten medizinischen Monitore, die im Rahmen der Studie keine weiteren Aufgaben durchführten, waren der Behandlung gegenüber nicht verblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Scheininjektions-Kit enthielt weder Arzneimittel noch Kanüle. Es konnte demnach nicht zur Injektion verwendet werden. Es glich in allen anderen Aspekten dem Behandlungs-kit, einschließlich der gleichen Beschriftung und den Lagerungshinweisen. Die Studienmedikation war durch den Medikamentenkode und die Chargennummer identifizierbar.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Datensets für die Analyse</p> <p><i>Full Analysis Set</i> Das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) umfasste alle randomisierten Patienten, die wenigstens eine Studienbehandlung erhalten hatten, über einen BCVA-Ausgangsmesswert und über mindestens einen BCVA-Messwert nach Studienbeginn verfügten. Das FAS basierte auf der zugeteilten (randomisierten) Behandlung.</p> <p><i>Per Protocol Set</i> Das <i>Per Protocol Set</i> (PPS) umfasste alle Patienten des FAS, die innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie mindestens an zwei geplanten Visiten teilgenommen hatten. Ausgenommen waren Patienten, die aufgrund schwerer Protokollverletzungen von der Studie ausgeschlossen wurden und diese Protokollverletzungen möglicherweise die Interpretation der Studienergebnisse hätten verzerren können. Das PPS umfasste zudem Patienten, die als Therapieversager innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie galten. Die Analyse des PPS basierte auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung des Patienten.</p> <p><i>Safety Analysis Set</i> Das <i>Safety Analysis Set</i> (SAF) umfasste alle Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten hatten (Aflibercept- oder Scheininjektion). Alle Sicherheits- und Verträglichkeitsbeurteilungen wurden anhand des SAF durchgeführt und nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.</p> <p><i>Subgruppenanalyse Set</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Subgruppen, die sowohl für die Wirksamkeits- als auch die Sicherheitsanalysen herangezogen wurden: <ul style="list-style-type: none"> – Geografische Region (Japan und andere Länder): Für alle japanischen und nicht-japanischen Studienteilnehmer wurde eine deskriptive Analyse sämtlicher Wirksamkeitsparameter durchgeführt. Zusätzlich wurden für japanische Studienteilnehmer statistische Untersuchungen vorgenommen, die im SAP dargestellt sind; – Geschlecht (männlich, weiblich); – Altersgruppe (<45 Jahre, 45 bis <55 Jahre, 55 bis <65 Jahre, 65 bis <75 Jahre, ≥75 Jahre); – Kategorie der Sehschärfe zu Studienbeginn: BCVA >20/200 (≥35 Buchstaben) und BCVA ≤20/200 (≤34 Buchstaben); – Dauer der Erkrankung (<2 Monate, ≥2 Monate); – Nierenfunktionseinschränkung: <ul style="list-style-type: none"> ✓ normal: Kreatinin-Clearance (KrCl) >80ml/min, ✓ mild: KrCl >50 bis 80ml/min, ✓ moderat: KrCl >30 bis 50ml/min, ✓ schwer: KrCl ≤30ml/min oder dialysepflichtig Patienten. – Patienten, die als dialysepflichtig erachtet wurden: <ul style="list-style-type: none"> ✓ peritonealdialysepflichtig, ✓ hämodialysepflichtig,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p style="text-align: center;">✓ abhängig von einem für die Dialyse vorgesehenen Gerät.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leberfunktionseinschränkung; - In der Afliberceptgruppe erfolgte die deskriptive Zusammenfassung der Wirksamkeitsparameter zudem nach der Anzahl aktiver Injektionen. <p>▪ Subgruppen, die lediglich für die Sicherheitsanalyse herangezogen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Diabetes mellitus</i> in der medizinischen Vorgeschichte; - Katarakte in der medizinischen Vorgeschichte; - Bluthochdruck in der medizinischen Vorgeschichte; - Schlaganfall (CVA, engl. <i>Cerebrovascular Accident</i>) in der medizinischen Vorgeschichte; - Myokardinfarkt (MI) in der medizinischen Vorgeschichte. <p><i>Pharmacokinetic Analysis Set</i></p> <p>Das <i>Pharmacokinetic (PK)-Analysis Set</i> umfasste alle behandelten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten hatten und bei denen mindestens eine Konzentrationsmessung nach der Injektion von Aflibercept erfolgt war (d. h. einschließlich Patienten der Kontrollgruppe in der zweiten Studienphase). Für die abschließende statistische Analyse anhand der 48-Wochendaten wurden die folgenden zwei zusätzlichen Analysegruppen zum Zweck einiger Wirksamkeits- und Expositionsanalysen gebildet:</p> <p>a) Patienten, welche die ersten 24 Wochen der Behandlung abgeschlossen hatten, in die darauffolgende zweite Studienphase eingetreten waren und eine aktive Injektion oder eine Scheininjektion in Woche 24 erhalten hatten (bezeichnet als „<i>Week 24-completer</i>“).</p> <p>b) Patienten, die die gesamten 44 Wochen der Behandlung abgeschlossen hatten (bezeichnet als „<i>Week 48-completer</i>“).</p> <p><i>Anti-drug Antibody (ADA) Analysis Set</i></p> <p>Das <i>ADA-Analysis Set</i> umfasste alle 122 randomisierten Patienten, bei denen zu Studienbeginn und in Woche 48 Serumproben vor der Injektion entnommen worden waren.</p> <p>Statistische Methoden</p> <p>Demografische Parameter und Charakteristika zu Studienbeginn wurden nach Behandlungsgruppe und kombiniert für alle Behandlungsgruppen zusammengefasst.</p> <p>Sämtliche Parameter wurden deskriptiv mit entsprechenden statistischen Methoden analysiert. Kontinuierliche Variablen wurden anhand der Stichprobenstatistik (d. h. Mittelwert, Standardabweichung [SD, engl. <i>Standard Deviation</i>], Median, Minimum und Maximum) und kategorielle Variablen anhand von Häufigkeitstabellen (absolute und relative Häufigkeiten) dargestellt.</p> <p><u>Analyse der Daten nach 24 Wochen:</u> Die abschließende statistische Analyse der Daten der ersten 24 Wochen erfolgte unmittelbar nach der Vervollständigung und Bereinigung der Daten aller Patienten, obwohl die Studie zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen war.</p> <p><u>Analyse der Daten nach 48 Wochen:</u> Für die abschließende statistische</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse der Daten nach 48 Wochen wurde die geschlossene Datenbank mit den finalen Studiendaten genutzt. Die abschließenden Analysen in Woche 48 ergänzten die in Woche 24 durchgeführte Analyse durch zusätzliche explorative Analysen der in der zweiten Studienhälfte (24. bis zur 48. Woche) erhobenen Daten.</p> <p>Die deskriptive Statistik für die japanische Subpopulation wurde separat dargestellt. Für inferenzstatistische Analysen wurde die folgende Einteilung nach geografischer Region vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Japan, - Andere (Nicht-Japaner). <p>Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes</p> <p>Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes erfolgte anhand des FAS. Der Unterschied der Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen (Aflibercept minus Scheininjektion) sowie ein 2-seitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) wurden mittels der Kovarianzanalyse (ANCOVA, engl. <i>Analysis of Covariance</i>) geschätzt. Hierbei wurden die Behandlungsgruppen und die geografische Region als feste Effekte und der BCVA-Ausgangswert als Kovariate in das Modell eingeschlossen. Darüber hinaus wurden Interaktionsterme der festen Effekte untersucht. Lag die Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls (KI) vollständig oberhalb der 0, galt die Überlegenheit der Afliberceptinjektion gegenüber der Scheininjektion als erwiesen.</p> <p>Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Sofern bei der primären Analyse eine Überlegenheit von Aflibercept gegenüber der Scheininjektion gezeigt werden konnte, so musste der konfirmatorische sekundäre Wirksamkeitsparameter - der Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben in Woche 24/LOCF - formal zwischen den Behandlungsgruppen verglichen werden. Der Unterschied der Patientenanteile (Aflibercept minus Scheininjektion) und das dazugehörige 2-seitige 95%-KI wurden mittels <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Test adjustiert nach geografischer Region geschätzt, um die Überlegenheit von Aflibercept gegenüber Scheininjektion zu testen.</p> <p>Analyse weiterer Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Alle weiteren explorativen bislang nicht genannten Wirksamkeitsendpunkte wurden deskriptiv für alle Visiten, einschließlich der letzten Visite (wie beobachtet und nach LOCF), für die FAS-Population analysiert.</p> <p>Die letzte Visite wurde wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 24 für die Analyse der 24-Wochendaten, ▪ Woche 48 für die abschließende Analyse der 48-Wochendaten. <p>Die explorativen Wirksamkeitsendpunkte in Woche 24/LOCF, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurden zur deskriptiven Darstellung geschätzt. Die kontinuierlichen Variablen wurden mit Hilfe des ANCOVA-Modells ausgewertet. Hierbei gingen die Behandlungsgruppen und die geografische Region als feste Effekte und der BCVA-Ausgangswert als Kovariate in das Modell ein. Für die binären Endpunkte wurde der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unterschied der Patientenanteile und das zugehörige 2-seitige 95%-KI mittels <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>-Test adjustiert nach geografischer Region geschätzt.</p> <p>Die statistischen Analysen der 24 Wochendaten wurden ebenfalls anhand der bis Woche 48 berichteten finalen Wirksamkeitsdaten zwischen Woche 24 und 48 durchgeführt. Die Wirksamkeitsdaten in Woche 48 wurden für das FAS zusammengefasst und darüber hinaus für Patienten, die Woche 24 und 48 abgeschlossen hatten.</p> <p>Im Verlauf der Studie wurden <i>Post-hoc</i>-Analysen im Hinblick auf Zusammenfassungen der demografischen Parameter nach Dosierungshäufigkeit und Zusammenfassungen der Anzahl aktiver Injektionen durchgeführt.</p> <p>Darüber hinaus wurden Analysen der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach Dosierungshäufigkeit sowie explorative Analysen der CRT und der Größe der CNV-Läsion nach Dosierungshäufigkeit und Visite durchgeführt. Die Anzahl der Patienten wurde nach der Anzahl aktiver Injektionen wie folgt kategorisiert: 1 bis 3 aktive Injektionen, 4 bis 6 aktive Injektionen, 7 bis 9 aktive Injektionen und 10 bis 12 aktive Injektionen.</p> <p>Die abschließenden Expositionsanalysen wurden durch <i>Ad-hoc</i>-Analysen der Verteilung durchgeführter Afliberceptinjektionen in den vier Studienabschnitten ergänzt. Für diese Analyse wurde die gesamte Behandlungsphase der Studie in Viertel unterteilt (Woche 0 bis 8, Woche 12 bis 20, Woche 24 bis 32 und Woche 36 bis 44), ferner wurde für das SAF, das FAS, die Patienten, die Woche 24 abgeschlossen hatten, und die Patienten, die Woche 48 abgeschlossen hatten, sowohl die mittlere als auch die mediane Anzahl an Injektion pro Behandlungsgruppe berechnet.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensitivitätsanalyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt (FAS, beobachtete Fälle [OC, engl. <i>Observed Cases</i>]): Zur Überprüfung der Robustheit des LOCF-Ansatzes wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt auch anhand der OC beurteilt. Wie vorab für die Sensitivitätsanalyse definiert, wurden die OC anhand desselben ANCOVA-Modells analysiert, wie bei der primären Wirksamkeitsanalyse. Behandlung und geografische Region gingen als feste Effekte und die BCVA zu Studienbeginn als Kovariate in die Berechnung ein. ▪ Zusätzlich durchgeführte Sensitivitätsanalysen gemäß Amendment Nr. 1 des SAP: Zur weiteren Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der vorab definierten primären Wirksamkeitsanalyse und zur umfassenderen Beurteilung des Einflusses fehlender Daten auf die Beurteilung der Wirksamkeit wurden mit Amendment Nr. 1 des SAP vor Sperrung der Datenbank und Entblindung der Studiendaten weitere Sensitivitätsanalysen eingeführt, wie nachfolgend beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> – Ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM, engl. <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>) wurde eingesetzt, um durch Einführung des Zeiteffekts zur Schätzung des Behandlungsunterschiedes das entsprechende Korrelationsmuster darstellen zu können. – Es erfolgte die multiple Imputation fehlender Werte, wobei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ein fehlender Wert durch fünf plausible Werte ersetzt wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusätzliche Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes (ANCOVA-Modell zur Untersuchung der Interaktion zwischen Behandlung und Region): Zur Untersuchung der Interaktion zwischen Behandlung und Region wurde ein zusätzliches ANCOVA-Modell eingesetzt, welches die Behandlung, die geografische Region, die Interaktion zwischen Behandlung und der geografischen Region und die BCVA zu Studienbeginn einschloss. ▪ Post-hoc-Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes: Die Ergebnisse des primären Wirksamkeitsendpunktes wurden im Rahmen eine <i>Post-hoc</i>-Analyse nach der Anzahl aktiver Injektionen im Verlauf der ersten 24 Wochen der Studie analysiert. Dabei erfolgte die Kategorisierung der Anzahl aktiver Injektion anders als bei der vordefinierten Analyse. <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i> Die folgenden drei Arten an unerwünschten Ereignissen wurden in der Datenbank definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vor der Behandlung aufgetretene UE: UE, die vor dem Tag der ersten Injektion des Studienmedikaments auftraten; UE, die am selben Tag der ersten Injektion des Studienmedikaments auftraten oder UE, bei denen der Prüfarzt im eCRF bestätigte, dass das UE vor der ersten Injektion des Studienmedikaments auftrat. ▪ Unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (TEAE, engl. <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>): UE, das nach dem Tag der ersten Injektion des Studienmedikaments oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Injektion des Studienmedikaments auftrat; der Tag des Auftretens des UE entspricht dem Tag der ersten Injektion der Studienmedikation und der Prüfarzt bestätigt im eCRF, dass das UE nicht vor der ersten Injektion der Studienmedikation auftrat oder es liegt keine Bestätigung vom Prüfarzt vor. ▪ Nach der Behandlung aufgetretenes UE: UE, welches nach dem Tag der letzten Injektion des Studienmedikaments auftrat und nicht innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Injektion des Studienmedikaments. <p><i>Sicherheitsanalysen</i> Für die Sicherheitsanalyse wurden grundsätzlich keine Daten imputiert. Die primäre Sicherheitsanalyse wurde in Woche 48 anhand des SAF durchgeführt. Während der Behandlung aufgetretene okulare UE wurde mittels MedDRA[®] gemäß <i>Preferred Term</i> (PT) und nach Systemorganklasse (SOC, engl. <i>System Organ Class</i>) separat für das Studienneuge und das Nicht-Studienneuge dargestellt. Während der Behandlung aufgetretene nicht-okulare UE wurden ebenfalls zusammengefasst. Die Intensität und der kausale Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurden deskriptiv analysiert. Schwerwiegende UE (SUE), einschließlich von Patienten berichtete SUE, wurden getrennt dokumentiert. Weitere Sicherheitsparameter wurden deskriptiv analysiert und schlossen die Veränderung gegenüber Studienbeginn ein. Die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>deskriptive Analyse der Labordaten umfasste eine Auflistung derjenigen Labordaten, die gemäß Zentrallabor außerhalb des Normbereiches lagen und eine Häufigkeitstabelle für während der Behandlung aufgetretene Laboranomalitäten nach Behandlungsgruppe.</p> <p>Deskriptive Analyse der Pharmakokinetik Das Pharmakokinetik Set (PKS) wurde für die deskriptive Statistik der PK-Gesamteinschätzung des Talspiegels verwendet. Dieses umfasste insgesamt 91 Patienten der 2,0mg Afliberceptgruppe und 25 Patienten der Gruppe mit Scheininjektionen. Der Studienbericht beschreibt die Konzentrations-Zeit-Daten des freien und des adjustierten, gebundenen Aflibercept bis Woche 48.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden Subgruppenanalysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten durchgeführt. Alle Subgruppenanalysen, mit Ausnahme der Analyse nach geografischer Region, dienten nur einem deskriptiven Zweck.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	s. Flow-Chart zum Patientenfluss im Anschluss an die Tabelle
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Randomisierte Patienten: N=122 (100%):</p> <p>1. Studienarm (Aflibercept): N=91 Patienten, 100%</p> <p>2. Studienarm (Scheininjektion+Aflibercept): N=31 Patienten, 100%</p> <p>b) Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhielten: N=122 (100%)</p> <p>1. Studienarm (Aflibercept): N=91 Patienten, 100%</p> <p>2. Studienarm (Scheininjektion+Aflibercept): N=31 Patienten, 100%</p> <p>c) Patienten, die für die primäre Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt wurden (FAS, bis Woche 24): n=121 (99,2%):</p> <p>1. Studienarm (Aflibercept): n=90 Patienten, 98,9%</p> <p>2. Studienarm (Scheininjektion +Aflibercept): n=31 Patienten, 100%</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Behandlungsphase Tag 1 bis zur Analyse des primären Endpunktes nach 24 Wochen:</p> <p>Afliberceptgruppe: Woche 24 abgeschlossen Ja: n=83 (91,2%); Nein: n=8 (8,8%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von – 3x (3,3%) unerwünschtes Ereignis,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - 3x (3,3%) Rückzug der Einwilligung, - 2x (2,2%) Protokollverletzung, - 0x (0,0%) Therapieversagen, - 0x (0,0%) Wechsel zu einer anderen Therapie. <p>Woche 48 abgeschlossen Ja: n=78 (85,7%); Nein: n=5 (5,5%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2x (2,2%) unerwünschtes Ereignis, - 3x (3,3%) Rückzug der Einwilligung. <p><i>Scheininjektion+Afliberceptgruppe:</i> Woche 24 abgeschlossen Ja: n=25 (80,6%); Nein: n=6 (19,4%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2x (6,5%) unerwünschtes Ereignis, - 1x (3,2%) Rückzug der Einwilligung, - 0x (0,0%) Protokollverletzung. - 1x (3,2%) Therapieversagen, - 2x (6,5%) Wechsel zu einer anderen Therapie. <p>Woche 48 abgeschlossen Ja: n=24 (77,4%); Nein: n=1 (3,2%) Vorzeitiger Studienabbruch aufgrund von</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0x (0,0%) unerwünschtes Ereignis, - 1x (3,2%) Rückzug der Einwilligung.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><i>Tatsächliche Studienzeiträume der gesamten Studiendauer über 48 Wochen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erste Einwilligungserklärung: 17. Dezember 2010 ▪ Erster Patient, erste Dosis: 28. Dezember 2010 ▪ Letzter Patient, letzte Dosis für die Analyse des primären und der sekundären Endpunkte und der explorativen Wirksamkeitsendpunkte nach 24 Wochen/Visite 8: 28. Februar 2013 ▪ Letzter Patient, letzte Dosis für die Analyse der explorativen Wirksamkeitsendpunkte und der Sicherheitsanalysen nach 48 Wochen/Visite 14: 18. Juli 2013 ▪ Letzter Patient, letzte Visite: 15. August 2013 <p>Die Studie setzte sich aus folgenden Phasen zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Screeningphase (Tag -21 bis Tag 0) ▪ Behandlungsphase (Tag 1/Visite 2 bis Woche 44/Visite 13) ▪ Sicherheitsvisite im Follow-up (Woche 48/Visite 4)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	Die Studie endete am 15. August 2013.

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

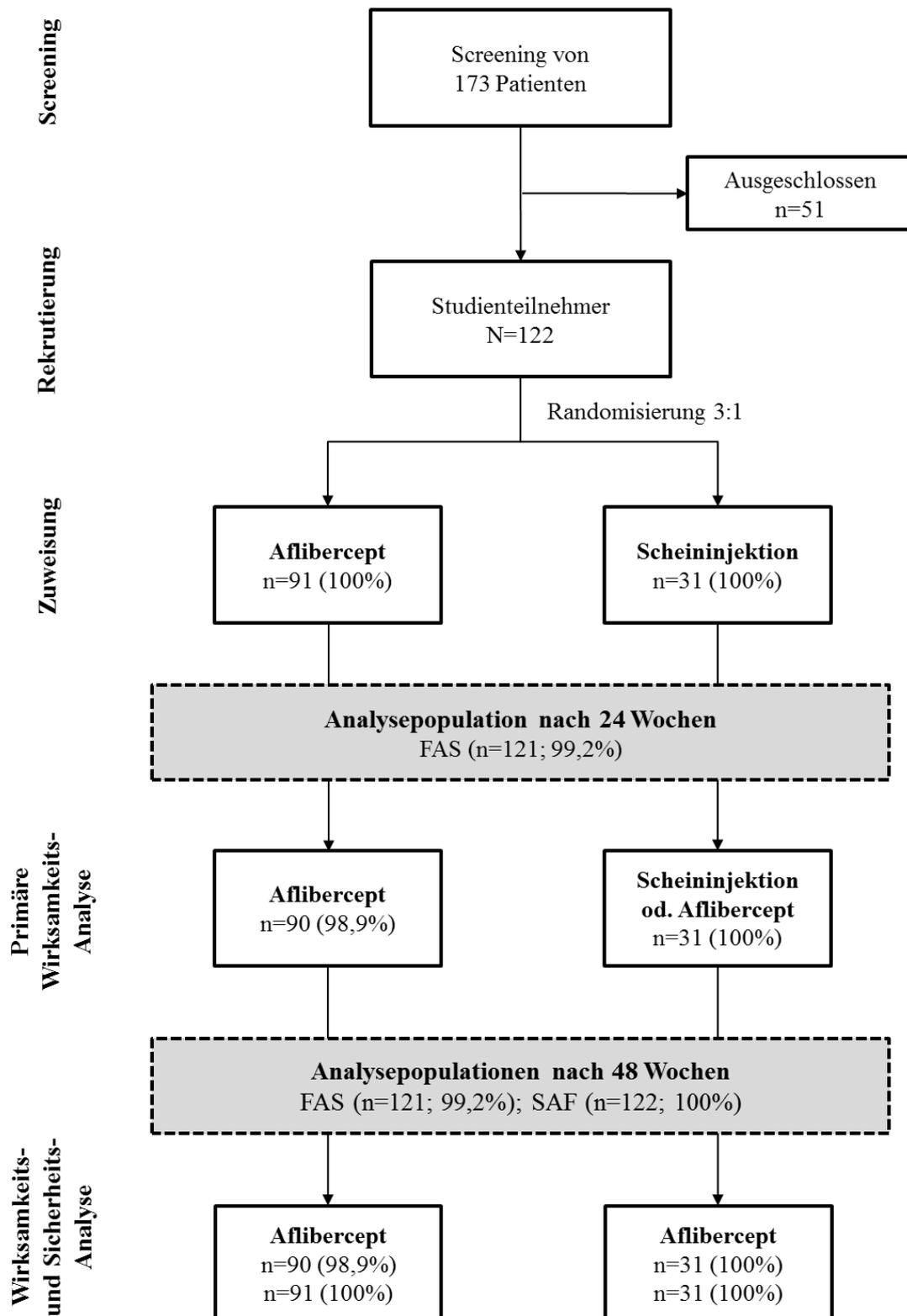


Abbildung 11: Flow-Chart zum Patientenfluss der MYRROR-Studie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MYRROR

Studie A Phase-3, Multi-center, Randomized, Double-masked, Sham-controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects with Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<p>Studienbericht der Studie</p> <p>Clinical Study Report</p> <p><u>Date of report (24 weeks, Version 1.0): 21.10.2013 (54)</u></p> <p>Title: A Phase-3, Multi-center, Randomized, Double-masked, Sham-controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects with Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia</p> <p><u>Finaler Studienbericht (48 weeks, Version 1.0): 17.02.2014 (51)</u></p>	A
<p>Dokumentation der statistischen Methoden</p> <p>Statistical Analysis Plan Final</p> <p>Title: A Phase-3, Multi-center, Randomized, Double-masked, Sham-controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects with Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia (55)</p>	B
<p>Protokoll der Studie</p> <p>Clinical Study Protocol</p> <p><u>Date of protocol (Version 4.0, Amendment 2): 30.11.2011</u></p> <p>Title: A Phase-3, Multi-center, Randomized, Double-masked, Sham-controlled Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects with Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia (34)</p>	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden in eine der zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 3:1

(Aflibercept:Scheininjektion, stratifiziert nach geografischer Region) randomisiert. (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

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

Mit Hilfe des IVRS bzw. IWRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. (A)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar nein

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

Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS bzw. IWRS. (A)

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, mit Scheinbehandlungen kontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. (A, B, C)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, mit Scheinbehandlungen kontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren verblindet. (A, B, C)

Ein unverblindeter Arzt führte die Injektionen mit der Studienmedikation bzw. die Scheininjektionen, unabhängig vom verblindeten Prüfarzt durch. Diese Person führte im Rahmen der Studie keinerlei Aufgaben durch, außer dem Empfang, der Nachverfolgung, der Vorbereitung, der Entsorgung und der Verabreichung der Studienmedikation sowie der Sicherheitsbeurteilung während des Beobachtungszeitraums nach der Studienbehandlung. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A)

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, mit Scheinbehandlungen kontrollierte Phase III-Studie im Parallelgruppendesign, in der sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen bzw. die weiterbehandelnde Personen verblindet waren. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet.

In Woche 24 (primärer Endpunkt) erhielten die Patienten der Kontroll-Gruppe (Scheininjektion + 2,0mg Aflibercept) obligatorisch eine IVT Injektion von 2,0mg Aflibercept, unabhängig von der Erfüllung der Wiederbehandlungskriterien. An allen darauffolgenden Studienvisiten erhielten die Patienten dieser Gruppe 2,0mg Aflibercept als Injektion in das Studienauge, wenn die Kriterien für die Durchführung einer Wiederbehandlung erfüllt wurden. Falls bei der monatlichen Visite die Kriterien nicht erfüllt waren, erhielt der Patient eine Scheininjektion. Somit wurden 80,6% der in die Kontroll-Gruppe randomisierten Patienten ab Woche 24 mindestens einmal mit 2,0mg Aflibercept behandelt. Sechs Patienten (19,4%) brachen die Behandlung vor Woche 24 ab und erhielten daher in Woche 24 keine aktive Behandlung. Somit werden die Ergebnisse nach 48 Wochen aufgrund der

obligatorischen Behandlung mit Aflibercept als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Da der primäre Endpunkt der MYRROR-Studie jedoch nach 24 Wochen lag und zu diesem Zeitpunkt keine bedeutende Ergebnisverzerrung vorliegt, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt mit niedrig bewertet. (A, B)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: „Gesamtmortalität“ nach 24 Wochen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ war im gesamten Studienverlauf gegeben. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), welche dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten sind in geeigneter Weise bzgl. Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe genau beschrieben, sodass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *lost to follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung (Aflibercept- oder Scheininjektion) erhalten hatten (SAF). Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten Analysen der Todesfälle sind ausreichend beschrieben.

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

Endpunkt: „Gesamtmortalität“ nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ war im gesamten Studienverlauf gegeben. (A, B, C)

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

Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), welche dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten sind in geeigneter Weise bzgl. Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe genau beschrieben, sodass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *lost to follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

Patienten der Kontroll-Gruppe erhielten ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ nach 48 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

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

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung (Aflibercept- oder Scheininjektion) erhalten hatten (SAF). Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ war im gesamten Studienverlauf gegeben.
- Die gewählten Analysen der Todesfälle sind ausreichend beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ nach 48 Wochen wird dennoch als hoch eingestuft, da die Patienten der Kontroll-Gruppe ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 48 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ nach 24 Wochen (primärer Endpunkt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analysepopulation für diesen Endpunkt umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten hatten, über einen BCVA-Ausgangsmesswert und über mindestens einen BCVA-Messwert nach Studienbeginn verfügten (FAS). Das FAS basierte auf der zugeteilten (randomisierten) Behandlung. Die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode. Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), welche dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten sind in geeigneter Weise bzgl. Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe genau beschrieben, sodass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *lost to follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

ja nein

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

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

niedrig

hoch

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

Die Analysepopulation für diesen Endpunkt umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten hatten, über einen BCVA-Ausgangsmesswert und über mindestens einen BCVA-Messwert nach Studienbeginn verfügten (FAS). Das FAS basierte auf der zugeteilten (randomisierten) Behandlung. Die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode. Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), welche dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten sind in geeigneter Weise bzgl. Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe genau beschrieben, sodass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *lost to follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

Patienten der Kontroll-Gruppe erhielten ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ nach 48 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

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

niedrig

hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert“ nach 48 Wochen wird als hoch eingestuft, da die Patienten der Kontroll-Gruppe ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 48 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 und ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu jeder Visite“ nach 24 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

Die Analysepopulation für diesen Endpunkt umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten hatten, über einen BCVA-Ausgangsmesswert und mindestens einen BCVA-Messwert nach Studienbeginn verfügten (FAS). Das FAS basierte auf der zugeteilten (randomisierten) Behandlung. Die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode. Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung $< 5\%$) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), welche dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten sind in geeigneter Weise bzgl. Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe genau beschrieben, sodass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *lost to follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

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

niedrig

hoch

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 und ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu jeder Visite“ nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

Die Analysepopulation für diesen Endpunkt umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten hatten, über einen BCVA-Ausgangsmesswert und über mindestens einen BCVA-Messwert nach Studienbeginn verfügten (FAS). Das FAS basierte auf der zugeteilten (randomisierten) Behandlung. Die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode. Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung $< 5\%$) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), welche dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten sind in geeigneter Weise bzgl. Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe genau beschrieben, sodass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *lost to follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

Patienten der Kontroll-Gruppe erhielten ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 und ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu jeder Visite“ nach 48 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 10 und ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu jeder Visite“ nach 48 Wochen wird als hoch eingestuft, da die Patienten der Kontroll-Gruppe ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 48 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 und ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu jeder Visite“ nach 24 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

Die Analysepopulation für diesen Endpunkt umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten hatten, über einen BCVA-Ausgangsmesswert und über mindestens einen BCVA-Messwert nach Studienbeginn verfügten (FAS). Das FAS basierte auf der zugeteilten (randomisierten) Behandlung. Die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode. Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung $< 5\%$) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), welche dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten sind in geeigneter Weise bzgl. Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe genau beschrieben, sodass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *lost to follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

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

niedrig

hoch

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 und ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu jeder Visite“ nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

Die Analysepopulation für diesen Endpunkt umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten hatten, über einen BCVA-Ausgangsmesswert und über mindestens einen BCVA-Messwert nach Studienbeginn verfügten (FAS). Das FAS basierte auf der zugeteilten (randomisierten) Behandlung. Die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode. Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung $< 5\%$) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), welche dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten sind in geeigneter Weise bzgl. Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe genau beschrieben, sodass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *lost to follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

Patienten der Kontroll-Gruppe erhielten ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 und ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu jeder Visite“ nach 48 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 und ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu jeder Visite“ nach 48 Wochen wird als hoch eingestuft, da die Patienten der Kontroll-Gruppe ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 48 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand der mittleren Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 24 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

Die Analysepopulation für diesen Endpunkt umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten hatten, über einen BCVA-Ausgangsmesswert und über mindestens einen BCVA-Messwert nach Studienbeginn verfügten (FAS). Das FAS basierte auf der zugeteilten (randomisierten) Behandlung. Die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode. Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), welche dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten sind in geeigneter Weise bzgl. Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe genau beschrieben, sodass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *lost to follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

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

niedrig

hoch

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand der mittleren Veränderung des Scores auf dem EQ-5D nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

Die Analysepopulation für diesen Endpunkt umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten hatten, über einen BCVA-Ausgangsmesswert und über mindestens einen BCVA-Messwert nach Studienbeginn verfügten (FAS). Das FAS basierte auf der zugeteilten (randomisierten) Behandlung. Die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode. Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), welche dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten sind in geeigneter Weise bzgl. Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe genau beschrieben, sodass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *lost to follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

Patienten der Kontroll-Gruppe erhielten ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ nach 48 Wochen anhand der mittleren Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert wird daher als hoch eingestuft.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ nach 48 Wochen anhand der mittleren Veränderung des Scores auf dem EQ-5D gegenüber dem Ausgangswert wird als hoch eingestuft, da die Patienten der Kontroll-Gruppe ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 48 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des NEI VFQ-25 (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen) nach 24 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

Die Analysepopulation für diesen Endpunkt umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten hatten, über einen BCVA-Ausgangsmesswert und über mindestens einen BCVA-Messwert nach Studienbeginn verfügten (FAS). Das FAS basierte auf der zugeteilten (randomisierten) Behandlung. Die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode. Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), welche dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten sind in geeigneter Weise bzgl. Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe genau beschrieben, sodass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *lost to follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

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

niedrig

hoch

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des NEI VFQ-25 (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen) nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

Die Analysepopulation für diesen Endpunkt umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten hatten, über einen BCVA-Ausgangsmesswert und über mindestens einen BCVA-Messwert nach Studienbeginn verfügten (FAS). Das FAS basierte auf der zugeteilten (randomisierten) Behandlung. Die Imputation der Daten erfolgte mittels der LOCF-Methode. Gemäß der Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), welche dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und *lost to follow-up*-Patienten sind in geeigneter Weise bzgl. Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe genau beschrieben, sodass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *lost to follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

Patienten der Kontroll-Gruppe erhielten ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des NEI VFQ-25 (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen) nach 48 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ nach 48 Wochen anhand des NEI VFQ-25 (inkl. Subskalen für die Ergebnisse in der Ferne, Nähe und Abhängigkeit von Anderen) wird als hoch eingestuft, da die Patienten der Kontroll-Gruppe ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 48 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

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

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

Patienten der Kontroll-Gruppe erhielten ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen wird als hoch eingestuft, da die Patienten der Kontroll-Gruppe ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 48 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

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

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

Patienten der Kontroll-Gruppe erhielten ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen wird als hoch eingestuft, da die Patienten der Kontroll-Gruppe ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 48 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

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

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

ja nein

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

Patienten der Kontroll-Gruppe erhielten ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen wird als hoch eingestuft, da die Patienten der Kontroll-Gruppe ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 48 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

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

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

Patienten der Kontroll-Gruppe erhielten ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen wird als hoch eingestuft, da die Patienten der Kontroll-Gruppe ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 48 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Schwerwiegende okuläre unerwünschte Ereignisse im Studienauge“ nach 24 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

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

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge“ nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

Patienten der Kontroll-Gruppe erhielten ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge“ nach 48 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende okulare unerwünschte Ereignisse im Studienauge“ nach 48 Wochen wird als hoch eingestuft, da die Patienten der Kontroll-Gruppe ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 48 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 24 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

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

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

Patienten der Kontroll-Gruppe erhielten ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende nicht-okulare unerwünschte Ereignisse“ nach 48 Wochen wird als hoch eingestuft, da die Patienten der Kontroll-Gruppe ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 48 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach 24 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

Patienten der Kontroll-Gruppe erhielten ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach 48 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach 48 Wochen wird als hoch eingestuft, da die Patienten der Kontroll-Gruppe ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 48 Wochen vorliegt.

Endpunkt: „Okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach 24 Wochen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: „Okulare unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: „Arterielle thromboembolische Ereignisse (APTC-Ereignisse)“ nach 24 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

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

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 24 Wochen durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: „Arterielle thromboembolische Ereignisse (APTC-Ereignisse)“ nach 48 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber waren verblindet. (A, B, C)

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

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

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

Patienten der Kontroll-Gruppe erhielten ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept, wodurch die Ergebnisse für diesen Endpunkt potenziell verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Arterielle thromboembolische Ereignisse“ nach 48 Wochen wird daher als hoch eingestuft.

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Arterielle thromboembolische Ereignisse“ nach 48 Wochen wird als hoch eingestuft, da die Patienten der Kontroll-Gruppe ab Woche 24 mindestens eine IVT Injektion mit 2,0mg Aflibercept erhielten und somit eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nach 48 Wochen vorliegt.
