

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

Aflibercept (Eylea®)

Bayer Vital GmbH

Modul 1-4

*Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige
Makuladegeneration (AMD)*

Ergänzung
fehlender Angaben
zu den am 17.12.2012
eingereichten Dossierunterlagen

Stand: 16.01.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	2
Ergänzungsverzeichnis	3
Modul 1-4 – allgemeine Informationen	6
1 Modul 1	7
2 Modul 2	8
3 Modul 3	9
4 Modul 4	10
4.1 Modul 4/4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	10
4.2 Modul 4/ 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	11
4.3 Modul 4/ 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	33
4.4 Modul 4/ 4.3.1.3.1.9 Meta-Analyse - Integrierte Analyse der Studien VIEW 1 und 2	36
4.5 Modul 4/ 4.3.1.3.1.9 Meta-Analyse - Integrierte Analyse der Studien VIEW 1 und 2	43
4.6 Modul 4/ 4.3.1.3.1.9 Meta-Analyse - Integrierte Analyse der Studien VIEW 1 und 2	53
4.7 Modul 4/ 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	57
4.8 Modul 4/4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	71
4.9 Modul 4/4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien....	74
4.10 Modul 4/4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien....	77
4.11 Modul 4/ 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen	80
4.12 Modul 4/ 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	98
4.13 Modul 4/ Weitere Änderungen/ Ergänzungen	107
5 Modul 5	112
5.1 Modul 5/ Dateien für Modul 4/ Programmcode.....	112
5.2 Modul 5/ Dateien für Modul 4/ AnwendungsgebietA/ Studienberichte	113
5.3 Modul 5/ Dateien für Modul 4/ AnwendungsgebietA/ Studienberichte	116
5.4 Modul 5/ Weitere Änderungen/ Ergänzungen	117

Ergänzungsverzeichnis

	Seite
Modul 4 - Seite 2 (Inhaltsverzeichnis)	107
Modul 4 - Seite 5 (Tabellenverzeichnis)	107
Modul 4 - Seite 14 (Abbildungsverzeichnis)	109
Modul 4 - Seite 20 (Glossar)	109
Modul 4 - Seite 24 (Abschnitt 4.1).....	74
Modul 4 - Seite 26 (Abschnitt 4.1, Tabelle 4-1)	74
Modul 4 - Seite 46 (Abschnitt 4.1).....	109
Modul 4 - Seite 47 (Abschnitt 4.1).....	109
Modul 4 - Seite 55 (Abschnitt 4.2.1).....	74
Modul 4 - Seite 59 (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-5)	75
Modul 4 - Seite 60 (Abschnitt 4.2.3).....	75
Modul 4 - Seite 62 (Abschnitt 4.2.3.2).....	75
Modul 4 - Seite 64 (Abschnitt 4.2.3.4).....	75
Modul 4 - Seite 67 (Abschnitt 4.2.5.1).....	75
Modul 4 - Seite 82 (Abschnitt 4.3.1.1.1).....	113
Modul 4 - Seite 89 (Abschnitt 4.3.1.1.2).....	75
Modul 4 - Seite 90 (Abschnitt 4.3.1.1.2).....	75
Modul 4 - Seite 90 (Abschnitt 4.3.1.1.3).....	77
Modul 4 - Seite 92 (Abschnitt 4.3.1.1.4, Tabelle 4-9)	10
Modul 4 - Seite 147 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-44)	12
Modul 4 - Seite 151 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-47)	13
Modul 4 - Seite 185 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-56)	14
Modul 4 - Seite 188 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-57)	18
Modul 4 - Seite 211 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-69)	23
Modul 4 - Seite 212 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-70)	25
Modul 4 - Seite 212 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-71)	26
Modul 4 - Seite 214 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-72)	27
Modul 4 - Seite 214 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-73)	29
Modul 4 - Seite 215 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-74)	31
Modul 4 - Seite 215 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-75)	32
Modul 4 - Seite 217 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-76)	34
Modul 4 - Seite 217 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-77)	35
Modul 4 - Seite 218 (Abschnitt 4.3.1.3.1.8.5, Tabelle 4-79)	109
Modul 4 - Seite 224 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9).....	36

Modul 4 - Seite 224 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9).....	37
Modul 4 - Seite 224 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9).....	38
Modul 4 - Seite 224 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9).....	39
Modul 4 - Seite 224 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9).....	40
Modul 4 - Seite 224 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9).....	41
Modul 4 - Seite 224 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9).....	42
Modul 4 - Seite 235 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2, Tabelle 4-91)	44
Modul 4 - Seite 235 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2, Tabelle 4-92)	45
Modul 4 - Seite 243 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.5, Tabelle 4-98)	46
Modul 4 - Seite 244 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.6, Tabelle 4-99)	47
Modul 4 - Seite 245 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.6, Tabelle 4-100)	48
Modul 4 - Seite 245 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.6, Tabelle 4-101)	49
Modul 4 - Seite 246 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.6, Tabelle 4-102)	51
Modul 4 - Seite 249 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.8).....	80
Modul 4 - Seite 250 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.9, Tabelle 4-106)	52
Modul 4 - Seite 250 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.9, Tabelle 4-107)	54
Modul 4 - Seite 251 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.9, Tabelle 4-108)	55
Modul 4 - Seite 251 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.9, Tabelle 4-109)	56
Modul 4 - Seite 253 (Abschnitt 4.3.1.3.2).....	57
Modul 4 - Seite 253 (Abschnitt 4.3.1.3.2, Tabelle 4-110)	58
Modul 4 - Seite 253 (Abschnitt 4.3.1.3.2).....	60
Modul 4 - Seite 253 (Abschnitt 4.3.1.3.2).....	61
Modul 4 - Seite 253 (Abschnitt 4.3.1.3.2).....	62
Modul 4 - Seite 253 (Abschnitt 4.3.1.3.2).....	63
Modul 4 - Seite 253 (Abschnitt 4.3.1.3.2).....	64
Modul 4 - Seite 254 (Abschnitt 4.3.1.3.2).....	57
Modul 4 - Seite 258 (Abschnitt 4.3.1.3.2, Tabelle 4-112)	65
Modul 4 - Seite 278 (Abschnitt 4.3.2.1).....	71
Modul 4 - Seite 282 (Abschnitt 4.3.2.2.1).....	76
Modul 4 - Seite 286 (Abschnitt 4.3.2.3.1).....	80
Modul 4 - Seite 287 (Abschnitt 4.3.2.3.2).....	87
Modul 4 - Seite 287 (Abschnitt 4.3.2.3.3).....	89
Modul 4 - Seite 288 (Abschnitt 4.3.2.3.3).....	89
Modul 4 - Seite 288 (Abschnitt 4.3.2.3.3).....	89
Modul 4 - Seite 289 (Abschnitt 4.3.2.3.3).....	90
Modul 4 - Seite 289 (Abschnitt 4.3.2.3.3).....	91
Modul 4 - Seite 290 (Abschnitt 4.3.2.3.3).....	92

Modul 4 - Seite 290 (Abschnitt 4.3.2.3.3).....	92
Modul 4 - Seite 291 (Abschnitt 4.3.2.3.3).....	93
Modul 4 - Seite 292 (Abschnitt 4.3.2.3.3).....	93
Modul 4 - Seite 294 (Abschnitt 4.3.2.3.3).....	94
Modul 4 - Seite 299 (Abschnitt 4.3.2.3.3, Tabelle 4-129)	95
Modul 4 - Seite 300 (Abschnitt 4.3.2.3.3.1).....	96
Modul 4 - Seite 300 (Abschnitt 4.3.2.3.3.2).....	96
Modul 4 - Seite 300 (Abschnitt 4.3.2.4).....	98
Modul 4 - Seite 302 (Abschnitt 4.4.1).....	100
Modul 4 - Seite 305 (Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-130)	97
Modul 4 - Seite 306 (Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-131)	97
Modul 4 - Seite 312 (Abschnitt 4.4.2).....	109
Modul 4 - Seite 313 (Abschnitt 4.4.2).....	110
Modul 4 - Seite 322 (Abschnitt 4.6).....	110
Modul 4 - Seite 322 (Abschnitt 4.7).....	110
Modul 4 - Seite 346 (Anhang 4-A)	100
Modul 4 - Seite 353 (Anhang 4-C, Tabelle 4-143)	103
Modul 4 - Seite 357 (Anhang 4-C, Tabelle 4-144)	103
Modul 4 - Seite 361 (Anhang 4-C, Tabelle 4-144)	103
Modul 4 - Seite 362 (Anhang 4-C).....	103
Modul5_Anlagen.....	116
Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Programmcode	112
Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Volltexte	117
Modul5_Anlagen\Kennzeichnung_B-und-G	117

Modul 1-4 – allgemeine Informationen

Bei der Überprüfung der formalen Vollständigkeit der von Bayer Vital am 17.12.2012 eingereichten Dossierunterlagen für den Wirkstoff Aflibercept (Eylea®) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgestellt, dass nicht alle nach 5. Kapitel, § 9 der Verfahrensordnung (Ver-fO) des G-BA vorzulegenden Unterlagen für den Wirkstoff Aflibercept (Dossier-Nr. 2012-12-15-D-052) eingereicht wurden.

Den Prüfvermerken kann entnommen werden, welche zusätzlichen Angaben erforderlich sind.

Fehlende Angaben in den Modulen 1 bis 4 müssen separat, zusammengefasst in einem Dokument, nachgereicht werden. Dieses Dokument wird als Ergänzung zu den am 17.12.2012 eingereichten Dossierunterlagen in das Verfahren einbezogen. Für eine eindeutige Zuordnung soll für jede Angabe das betroffene Modul benannt, sowie die Benennung der jeweiligen Abschnitte, Abbildungen oder Tabellen aus der Dossiervorlage verwendet werden.

Es ist nicht möglich, Korrekturen an den eingereichten Dossierunterlagen vorzunehmen. Demzufolge ist es nicht möglich, z.B. einen Austausch von einzelnen Seiten vorzunehmen oder ein Modul komplett neu einzureichen.

Falls bei der Überarbeitung zusätzlich andere Teile des Dossiers geändert werden, als die, die in den Prüfvermerken genannt sind, ist dies mit genauer Angabe der Änderungen mitzuteilen.

Modul 1

Keine fehlenden Angaben.

Modul 2

Keine fehlenden Angaben.

Modul 3

Keine fehlenden Angaben.

Modul 4

4.1 Modul 4/4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben

Prüfvermerk

Als Publikation für die Studien View1 und View2 ist jeweils das identische Zitat „ja (Woche 0-52)“ angegeben. Für jede Studie ist eine Publikation anzugeben und die-se ist als Volltext beizufügen.

Ergänzung

Modul 4 - Seite 92 (Abschnitt 4.3.1.1.4, Tabelle 4-9)

Für die Studie „VIEW 1“ wird für die Angabe „Studienbericht“ hinter der Angabe „ja“ die Angabe „(75)“ als Referenz eingefügt und für die Angabe „Publikation“ hinter der Angabe „ja“ die Angabe „(Woche 0-52)“ durch die Angabe/Referenz „(73)^d“ ersetzt.

Für die Studie „VIEW 2“ wird für die Angabe „Studienbericht“ hinter der Angabe „ja“ die Angabe „(77)“ als Referenz eingefügt und für die Angabe „Publikation“ hinter der Angabe „ja“ die Angabe „(Woche 0-52)“ durch die Angabe/Referenz „(73)^d“ ersetzt.

In der Legende zur Tabelle wird am Ende die Angabe „d: Aufgrund der konzeptionell gleich angelegten Studien VIEW 1 und 2 (Studienzeitpunkte, Studienpopulationen, Studienmedikation, usw.) wurden die Daten in nur einer Publikation zusammenfassend veröffentlicht, welche die Studienergebnisse von Woche 0-52 umfasst.“ eingefügt.

4.2 Modul 4/ 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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 – entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus – Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Prüfvermerk

Zu den folgenden Endpunkten fehlt die tabellarische Darstellung der Ergebnisse:

Tabelle 4-44 Ergebnisse für Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen in Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-47 Ergebnisse für die Veränderung der CNV-Fläche (mm²) in Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-56: VIEW 1 – Zusammenfassung der Ergebnisse zusätzlicher explorativer Endpunkte bis Woche 96 (LOCF, FAS)

Tabelle 4-57: VIEW 2 – Zusammenfassung der Ergebnisse zusätzlicher explorativer Endpunkte bis Woche 96 (LOCF, FAS)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UEs) in Woche 96 aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-70: VIEW 1 - Behandlungsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 5% der Patienten in allen Behandlungsgruppen von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)

Tabelle 4-71: VIEW 2 - Behandlungsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 5% der Patienten in allen Behandlungsgruppen von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)

Tabelle 4-72: VIEW 1 - Injektionsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 2 Patienten in allen Behandlungsgruppen von Studienbeginn bis Woche 96 (SAF, PT)

Tabelle 4-73: VIEW 2 - Injektionsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 2 Patienten in allen Behandlungsgruppen von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)

Tabelle 4-74: VIEW 1 - behandlungsbedingte okulare SUEs im Studienauge von Studienbeginn bis Woche 96 (SAF, PT)

Tabelle 4-75: VIEW 2 - behandlungsbedingte okulare SUEs im Studienauge von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT)

Die entsprechend der Dossievorlage geforderten Ergebnisdarstellungen sind im Dossier darzustellen

Ergänzung**Modul 4 - Seite 147 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-44)**

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
VIEW 1	Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscores zwischen Ausgangswert (Baseline) und Woche 96				
		RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
	Ausgangswert				
	n	303	300	297	293
	Mittelwert (SD)	71,8 (17,2)	70,4 (16,6)	71,1 (17,8)	69,6 (16,8)
	Woche 96				
	n	300	302	293	299
	Mittelwert (SD)	76,1 (16,8)	76,5 (17,4)	75,3 (17,8)	74,7 (18,1)
	Woche 96 (Veränderung zum Ausgangswert)				
	n	300	298	290	292
	Mittelwert (SD)	4,2 (14,3)	6,1 (13,9)	4,3 (13,4)	5,3 (15,3)
	Unterschied der LS-Mittelwerte ^[1]		1,41	-0,24	0,32
	95,1% KI für den Unterschied		(-0,71; 3,53)	(-2,37; 1,90)	(-1,81; 2,46)
	Anmerkung: Paarweise Vergleiche dienen lediglich deskriptiven Zwecken.;				
1 ANCOVA, Haupteffektmodell. Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab; das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.					
VIEW 2	Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscores zwischen Ausgangswert (Baseline) und Woche 96				
		RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
	Ausgangswert				
	n	291	309	295	306
	Mittelwert (SD)	72,9 (19,1)	70,3 (19,4)	74,0 (18,2)	71,3 (19,1)
	Woche 96/100				
	n	290	307	294	301
	Mittelwert (SD)	79,2 (17,8)	74,1 (20,1)	78,3 (17,3)	76,8 (19,3)
	Woche 96/100 (Veränderung zum Ausgangswert)				
	n	290	307	293	301
	Mittelwert (SD)	6,3 (15,5)	3,9 (16,7)	4,1 (14,8)	5,3 (17,2)
	Unterschied der LS-Mittelwerte ^[1]		-3,40	-1,72	-1,55
	95,1% KI für den Unterschied		(-5,73; -1,08)	(-4,07; 0,63)	(-3,88; 0,78)
	Anmerkung: Paarweise Vergleiche dienen lediglich deskriptiven Zwecken.				
1 ANCOVA, Haupteffektmodell. Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab; das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.					

Modul 4 - Seite 151 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-47)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
VIEW 1	Veränderung der CNV-Fläche (mm ²) zwischen Ausgangswert (Baseline) und Woche 96				
		RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
	Ausgangswert				
	n	298	302	300	300
	Mittelwert (SD)	6,5 (5,25)	6,6 (5,05)	6,5 (4,45)	6,6 (5,14)
	Woche 96				
	n	293	301	292	287
	Mittelwert (SD)	2,2 (4,10)	2,1 (4,08)	3,2 (5,12)	3,1 (5,47)
	Woche 96 (Veränderung zum Ausgangswert)				
	n	289	299	291	287
	Mittelwert (SD)	-4,2 (6,04)	-4,5 (5,79)	-3,3 (5,77)	-3,4 (6,28)
	Unterschied der LS-Mittelwerte ^[1]		-0,15	0,87	0,83
	95,1% KI für den Unterschied		(-0,89; 0,60)	(0,12; 1,62)	(0,08; 1,59)
	Anmerkung: Paarweise Vergleiche dienen lediglich deskriptiven Zwecken. 1 ANCOVA, Haupteffektmodell. Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab; das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.				
VIEW 2	Veränderung der CNV-Fläche (mm ²) zwischen Ausgangswert (Baseline) und Woche 96				
		RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8
	Ausgangswert				
	n	291	308	296	305
	Mittelwert (SD)	7,6 (5,34)	8,2 (5,77)	7,7 (5,26)	7,8 (5,15)
	Woche 96/100				
	n	283	298	289	293
	Mittelwert (SD)	3,2 (5,32)	2,6 (4,77)	3,6 (5,90)	2,6 (4,99)
	Woche 96/100 (Veränderung zum Ausgangswert)				
	n	283	297	289	292
	Mittelwert (SD)	-4,3 (6,64)	-5,7 (6,54)	-4,1 (6,33)	-5,1 (6,37)
	Unterschied der LS-Mittelwerte ^[1]		-0,773	0,377	-0,610
	95,1% KI für den Unterschied		(-1,60; 0,05)	(-0,45; 1,21)	(-1,44; 0,22)
	Anmerkung: Paarweise Vergleiche dienen lediglich deskriptiven Zwecken. 1 ANCOVA, Haupteffektmodell. Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab; das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.				

Modul 4 - Seite 185 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-56)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

	RQ4 (N=304)	2Q4 (N=304)	0,5Q4 (N=301)	2Q8 (N=301)
Sehkraft-bezogene Endpunkte				
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 Buchstaben in Woche 96				
n (%) Patienten	226 (74,3)	248 (81,6)	217 (72,1)	224 (74,4)
Punktschätzer für den Unterschied		7,2	-2,2	0,1
95% KI für den Unterschied		(0,6; 13,8)	(-9,3; 4,8)	0,1 (-6,9; 7,1)
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 10 Buchstaben in Woche 96				
n (%) Patienten	154 (50,7)	159 (52,3)	119 (39,5)	140 (46,5)
Punktschätzer für den Unterschied		1,6	-11,1	-4,1
95% KI für den Unterschied		(-6,3; 9,6)	(-19; -3,2)	(-12,1; 3,8)
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 30 Buchstaben in Woche 96				
n (%) Patienten	19 (6,3)	22 (7,2)	12 (4,0)	22 (7,3)
Punktschätzer für den Unterschied		1,0	-2,3	1,1
95% KI für den Unterschied		(-3,0; 5,0)	(-5,8; 1,3)	(-3,0; 5,1)
Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 30 Buchstaben in Woche 96				
n (%) Patienten	12 (3,9)	7 (2,3)	5 (1,7)	12 (4,0)
Punktschätzer für den Unterschied		-1,6	-2,3	0,0
95% KI für den Unterschied		(-4,4; 1,1)	(-4,9; 0,3)	(-3,1; 3,2)
Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben in Woche 96				
n (%) Patienten	31 (10,2)	21 (6,9)	30 (10,0)	26 (8,6)
Punktschätzer für den Unterschied		-3,3	-0,2	-1,6
95% KI für den Unterschied		(-7,7; 1,2)	(-5,1; 4,6)	(-6,2; 3,1)

(umseitig fortgesetzt)

Ergänzung fehlender Angaben zu den am 17.12.2012 eingereichten Dossierunterlagen

		RQ4 (N=304)	2Q4 (N=304)	0,5Q4 (N=301)	2Q8 (N=301)
Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser in Woche 96					
Anfangswert	n (%)	5 (1,6)	11 (3,6)	12 (4,0)	8 (2,7)
Woche 96	n (%)	102 (33,55)	127 (41,78)	95 (31,56)	112 (37,21)
Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/200 oder schlechter in Woche 96					
Anfangswert	n (%)	35 (11,5)	19 (6,3)	26 (8,6)	21 (7,0)
Woche 96	n (%)	31 (10,20)	29 (9,54)	32 (10,63)	33 (10,96)
Morphologische Endpunkte					
Änderung der Gesamtläsionsfläche (mm²) vom Anfangswert bis Woche 96					
Anfangswert	n	298	302	300	300
Mittelwert (SD)		7,0 (5,49)	7,0 (5,39)	7,0 (4,73)	6,9 (5,23)
Woche 96	n	293	301	292	287
Mittelwert (SD)		4,5 (5,57)	4,0 (5,23)	5,0 (5,71)	4,7 (5,77)
Veränderung	n	289	299	291	287
Mittelwert (SD)		-2,4	-3,0	-2,0	-2,1
Punktschätzer für den Unterschied			-0,58	0,38	0,16
95,1% KI für den Unterschied			(-1,43; 0,26)	(-0,47; 1,24)	(-0,70; 1,02)
Änderung der klassischen CNV-Fläche (als % der CNV-Gesamtfläche) vom Anfangswert bis Woche 96					
Anfangswert	n	298	302	300	300
Mittelwert (SD)		1,1 (2,00)	1,2 (2,08)	1,3 (2,34)	1,0 (1,49)
Woche 96	n	293	301	292	287
Mittelwert (SD)		0,0 (0,13)	0,0 (0,10)	0,0 (0,10)	0,0 (0,67)
Veränderung	n	289	299	291	287
Mittelwert (SD)		-1,1 (2,01)	-1,2 (2,08)	-1,3 (2,37)	-0,9 (1,55)
Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage in Woche 96					
n (%) Patienten			198 (65,1)	173 (57,5%)	162 (53,8%)
95,1% KI für den Unterschied			1,6 (-6; 9,3)	-6 (-13,8; 1,8)	-9,7 (-17,5; -1,8)
Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab					

(umseitig fortgesetzt)

Ergänzung fehlender Angaben zu den am 17.12.2012 eingereichten Dossierunterlagen

		RQ4 (N=304)	2Q4 (N=304)	0,5Q4 (N=301)	2Q8 (N=301)
Änderung der Leckagefläche in der FA (mm²) vom Anfangswert bis Woche 96					
Anfangswert	n	298	302	300	300
	Mittelwert (SD)	7,5 (5,08)	7,8 (5,02)	7,6 (4,55)	7,3 (4,87)
Woche 96	n	251	262	239	236
	Mittelwert (SD)	2,1 (3,93)	2,1 (4,09)	3,1 (5,05)	3,1 (5,72)
Veränderung	n	248	261	238	236
	Mittelwert (SD)	-5,3 (6,11)	-5,7 (5,72)	-4,4 (6,28)	-4,1 (6,30)
Änderung der zentralen Netzhautdicke (µm) vom Anfangswert bis Woche 96					
Anfangswert	n	286	286	281	286
	Mittelwert (SD)	315,3 (108,3)	313,6 (103,4)	313,2 (106,0)	323,9 (111,1)
Woche 96	n	302	304	299	300
	Mittelwert (SD)	202,6 (53,7)	205,7 (62,3)	205,1 (55,0)	202,9 (55,7)
Veränderung	n	284	286	279	285
	Mittelwert (SD)	-114,4 (110,2)	-108,1 (106,2)	-107,7 (112,2)	-121,2 (115,8)
Punktschätzer für den Unterschied			4,35	4,90	0,81
95,1% KI für den Unterschied			(-4,80; 13,51)	(-4,3; 14,11)	(-8,35; 9,97)
Anteil an Patienten, bei denen eine Wiederbehandlung innerhalb der ersten 12 Wochen in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) erforderlich war					
Erste Wiederbehandlung					
nach 52 Wochen	n (%)	64 (23,2)	41 (14,6)	71 (25,9)	46 (16,2)
nach 56 Wochen	n (%)	50 (18,1)	32 (11,4)	37 (13,5)	33 (11,6)
Gesamt	n (%)	114 (41,3)	73 (26,0)	108 (39,4)	79 (27,8)
Anteil an Patienten ohne intraretinale zystische Ödeme und/oder subretinale Flüssigkeitsansammlung (trockene Netzhaut) im OCT in Woche 96					
Retinaler Flüssigkeitsstatus [n]		255	269	253	246
trocken	n (%)	114 (44,7)	127 (47,2)	100 (39,5)	107 (43,5)
nicht trocken	n (%)	109 (42,7)	107 (39,8)	127 (50,2)	113 (45,9)
unbestimmt	n (%)	32 (12,5)	35 (13,0)	26 (10,3)	26 (10,6)
Punktschätzer für den Unterschied			2,5	-5,2	-1,2
95,1% KI für den Unterschied			(-6,1; 11,1)	(-13,8; 3,4)	(-9,9; 7,5)
Lebensqualität (QoL)-bezogene Endpunkte					
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Nähe“ vom Anfangswert bis Woche 96					
Anfangswert	n	303	300	297	293
	Mittelwert (SD)	62,8 (22,63)	60,2 (22,99)	61,8 (23,67)	61,3 (21,41)
Woche 96	n	300	302	293	299
	Mittelwert (SD)	69,3 (23,46)	68,6 (23,55)	67,7 (23,10)	68,4 (23,51)
Veränderung	n	300	298	290	292
	Mittelwert (SD)	6,5 (23,49)	8,3 (20,89)	6,1 (21,18)	7,1 (23,80)

(umseitig fortgesetzt)

		RQ4 (N=304)	2Q4 (N=304)	0,5Q4 (N=301)	2Q8 (N=301)
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Ferne“ vom Anfangswert bis Woche 96					
Anfangswert	n	301	300	297	293
	Mittelwert (SD)	69,1 (22,71)	66,3 (22,04)	66,7 (23,21)	65,3 (22,26)
Woche 96	n	300	302	293	299
	Mittelwert (SD)	72,3 (22,68)	72,1 (23,32)	71,2 (24,05)	71,8 (23,92)
Veränderung	n	298	298	290	292
	Mittelwert (SD)	3,2 (21,22)	5,9 (20,65)	4,7 (22,07)	6,7 (22,48)
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Visusabhängigkeit“ vom Anfangswert bis Woche 96					
Anfangswert	n	303	300	297	293
	Mittelwert (SD)	75,3 (26,98)	76,6 (23,60)	74,2 (27,31)	73,3 (24,87)
Woche 96	n	300	302	293	299
	Mittelwert (SD)	80,3 (24,55)	81,2 (23,22)	77,9 (26,15)	76,3 (26,50)
Veränderung	n	300	298	290	292
	Mittelwert (SD)	4,6 (23,94)	4,5 (20,89)	3,9 (24,51)	3,1 (22,43)

Modul 4 - Seite 188 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-57)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

	RQ4 (N=291)	2Q4 (N=309)	0,5Q4 (N=296)	2Q8 (N=306)
Sehkraft-bezogene Endpunkte				
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 0 Buchstaben in Woche 96				
n (%) Patienten	226 (77,66)	226 (73,14)	230 (77,70)	231 (75,49)
Punktschätzer für den Unterschied		-4,52	0,04	-2,17
95% KI für den Unterschied		(-11,40; 2,36)	(-6,70; 6,78)	(-8,96; 4,62)
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 10 Buchstaben in Woche 96				
n (%) Patienten	149 (51,20)	142 (45,95)	137 (46,28)	157 (51,31)
Punktschätzer für den Unterschied		-5,25	-4,92	0,10
95% KI für den Unterschied		(-13,24; 2,74)	(-13,00; 3,16)	(-7,92; 8,13)
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben in Woche 96				
n (%) Patienten	95 (32,65)	83 (26,86)	98 (33,11)	104 (33,99)
Punktschätzer für den Unterschied		-5,79	0,46	1,34
95% KI für den Unterschied		(-13,10; 1,53)	(-7,14; 8,06)	(-6,22; 8,90)
Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn von ≥ 30 Buchstaben in Woche 96				
n (%) Patienten	19 (6,53)	11 (3,56)	19 (6,42)	22 (7,19)
Punktschätzer für den Unterschied		-2,97	-0,11	0,66
95% KI für den Unterschied		(-6,48; 0,54)	(-4,09; 3,87)	(-3,39; 4,71)
Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 30 Buchstaben in Woche 96				
n (%) Patienten	3 (1,09)	3 (1,09)	3 (1,07)	4 (1,41)
Punktschätzer für den Unterschied		0,01	-0,02	0,32
95% KI für den Unterschied		(-1,73; 1,75)	(-1,73; 1,70)	(-1,52; 2,16)
Anteil an Patienten mit einem Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben in Woche 96				
n (%) Patienten	19 (6,5)	27 (8,7)	21 (7,1)	20 (6,5)
Punktschätzer für den Unterschied		2,21	0,57	0,01
95% KI für den Unterschied		(-2,03; 6,45)	(-3,51; 4,64)	(-3,96; 3,97)
Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/40 oder besser in Woche 96				
Anfangswert	n (%)	8 (2,7)	8 (2,6)	16 (5,4)
Woche 96	n (%)	103 (35,40)	87 (28,16)	88 (29,73)
				93 (30,39)

(umseitig fortgesetzt)

	RQ4 (N=291)	2Q4 (N=309)	0,5Q4 (N=296)	2Q8 (N=306)	
Anteil an Patienten mit einer Sehkraft von 20/200 oder schlechter in Woche 96					
Anfangswert	n (%)	38 (13,1)	43 (13,9)	49 (16,6)	50 (16,3)
Woche 96	n (%)	30 (10,31)	47 (15,21)	38 (12,84)	38 (12,42)
Morphologische Endpunkte					
Änderung der Gesamtläsionsfläche (mm²) vom Anfangswert bis Woche 96					
Anfangswert	n	291	308	296	305
	Mittelwert (SD)	7,992 (5,728)	8,705 (6,127)	8,161 (5,506)	8,213 (5,866)
Woche 96/100	n	283	298	289	293
	Mittelwert (SD)	5,340 (5,814)	5,558 (6,087)	6,580 (6,818)	5,466 (5,963)
Veränderung	n	283	297	289	292
	Mittelwert (SD)	-2,542 (5,654)	-3,243 (5,979)	-1,604 (6,050)	-2,711 (5,938)
Punktschätzer für den Unterschied			-0,2825	1,0743	-0,0275
95% KI für den Unterschied			(-1,1480; 0,5830)	(0,2042; 1,9443)	(-0,8954; 0,8404)
Änderung der klassischen CNV-Fläche (als % der CNV-Gesamtfläche) vom Anfangswert bis Woche 96					
Anfangswert	n	276	280	274	283
	Mittelwert (SD)	1,122 (2,037)	1,342 (2,267)	1,618 (2,574)	1,596 (2,644)
Woche 96/100	n	275	280	274	283
	Mittelwert (SD)	0,016 (0,124)	0,020 (0,234)	0,014 (0,148)	0,000 (0,005)
Veränderung	n	275	278	273	281
	Mittelwert (SD)	-1,102 (2,038)	-1,331 (2,279)	-1,609 (2,578)	-1,603 (2,652)
Anteil an Patienten mit vollständiger Auflösung der FA-Leckage in Woche 96					
n (%) Patienten		174 (59,79)	199 (64,40)	168 (56,76)	192 (62,75)
Punktschätzer für den Unterschied			4,6	-3,04	2,95
95% KI für den Unterschied			(-3,15; 12,37)	(-11,01; 4,94)	(-4,86; 10,77)
Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab					
Änderung der Leckagefläche in der FA (mm²) vom Anfangswert bis Woche 96					
Anfangswert	n	291	308	296	305
	Mittelwert (SD)	8,679 (5,116)	9,458 (5,811)	8,790 (5,187)	9,164 (5,393)
Woche 96/100	n	283	298	289	293
	Mittelwert (SD)	3,174 (5,338)	2,583 (4,763)	3,579 (5,951)	2,600 (4,991)
Veränderung	n	283	297	289	292
	Mittelwert (SD)	-5,396 (6,466)	-6,965 (6,632)	-5,236 (6,839)	-6,539 (6,541)

(umseitig fortgesetzt)

Ergänzung fehlender Angaben zu den am 17.12.2012 eingereichten Dossierunterlagen

	RQ4 (N=291)	2Q4 (N=309)	0,5Q4 (N=296)	2Q8 (N=306)
Änderung der zentralen Netzhautdicke (μm) vom Anfangswert bis Woche 96				
Anfangswert n	290	308	294	302
Mittelwert (SD)	325,5 (110,9)	334,6 (119,8)	326,5 (116,5)	342,6 (124,0)
Woche 96/100 n	291	308	295	306
Mittelwert (SD)	204,4 (82,1)	188,9 (68,4)	208,8 (80,5)	199,4 (77,9)
Veränderung n	290	307	293	302
Mittelwert (SD)	-121,1 (130,4)	-145,6 (127,6)	-117,4 (119,8)	-144,9 (118,4)
Punktschätzer für den Unterschied		-17,0147	4,2851	-9,7067
95% KI für den Unterschied		(-29,0081; -5,0213)	(-7,8424; 16,4126)	(-21,7590; 2,3456)
Änderung des größten linearen Durchmessers der Läsion in der FA in Woche 96 (nur VIEW 2)				
Anfangswert n	291	308	296	305
Mittelwert (SD)	3,589 (1,340)	3,755 (1,434)	3,630 (1,350)	3,658 (1,434)
Woche 96/100 n	283	298	289	293
Mittelwert (SD)	2,633 (1,876)	2,98 (2,627)	3,012 (1,789)	2,648 (1,880)
Veränderung n	283	297	289	292
Mittelwert (SD)	-0,928 (1,748)	-1,152 (1,824)	-0,622 (1,662)	-1,004 (1,909)
Anteil an Patienten, bei denen eine Wiederbehandlung innerhalb der ersten 12 Wochen in der explorativen Studienphase (Woche 52-96) erforderlich war				
Erste Wiederbehandlung				
in Woche 52 n (%)	64 (23,2)	41 (14,6)	71 (25,9)	46 (16,2)
In Woche 56 n (%)	50 (18,1)	32 (11,4)	37 (13,5)	33 (11,6)
Gesamt n (%)	114 (41,3)	73 (26,0)	108 (39,4)	79 (27,8)
Anteil an Patienten ohne intraretinale zystische Ödeme und/oder subretinale Flüssigkeitsansammlung (trockene Retina) im OCT in Woche 96/100				
Retinaler Flüssigkeitsstatus [n]	253	253	240	259
trocken (n [%])	117 (46,3)	157 (62,1)	120 (50,0)	146 (56,4)
nicht trocken (n [%])	130 (51,4)	90 (35,6)	116 (48,3)	104 (40,2)
unbestimmt (n [%])	6 (2,4)	6 (2,4)	4 (1,7)	9 (3,5)
Punktschätzer für den Unterschied		15,8	3,8	10,1
95% KI für den Unterschied		(7,2; 24,4)	(-5,1; 12,6)	(1,5; 18,7)

(umseitig fortgesetzt)

	RQ4 (N=291)	2Q4 (N=309)	0,5Q4 (N=296)	2Q8 (N=306)
Lebensqualität (QoL)-bezogene Endpunkte				
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Nähe“ vom Anfangswert bis Woche 96				
Anfangswert n	290	309	295	306
Mittelwert (SD)	63,7 (25,5)	59,2 (25,5)	63,5 (25,7)	60,9 (26,4)
Woche 96/100 n	290	307	294	301
Mittelwert (SD)	72,5 (23,8)	66,1 (26,2)	70,5 (24,2)	69,3 (25,7)
Veränderung n	289	307	293	301
Mittelwert (SD)	9,0 (22,6)	7,1 (25,0)	6,7 (22,0)	8,2 (25,7)
Punktschätzer für den Unterschied		-0,3498	-0,4511	-0,0721
95% KI für den Unterschied		(-1,4184; 0,7188)	(-1,5325; 0,6302)	(-1,1480; 1,0038)
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Aktivitäten in der Ferne“ vom Anfangswert bis Woche 96				
Anfangswert n	291	309	295	306
Mittelwert (SD)	70,7 (27,1)	68,2 (25,6)	72,5 (24,7)	70,6 (25,7)
Woche 96/100 n	290	307	294	301
Mittelwert (SD)	77,2 (24,6)	71,4 (26,9)	76,4 (24,3)	74,8 (24,4)
Veränderung n	290	307	293	301
Mittelwert (SD)	6,4 (23,3)	3,2 (23,2)	3,9 (22,9)	3,9 (25,7)
Punktschätzer für den Unterschied		-0,7439	-0,4921	-0,4727
95% KI für den Unterschied		(-1,7798; 0,2919)	(-1,5403; 0,5562)	(-1,5156; 0,5703)
Änderung des NEI VFQ-25 Subscores „Visusabhängigkeit“ vom Anfangswert bis Woche 96				
Anfangswert n	291	308	294	305
Mittelwert (SD)	80,0 (28,8)	74,9 (30,2)	80,7 (26,6)	76,7 (28,8)
Woche 96/100 n	290	307	294	301
Mittelwert (SD)	84,3 (26,2)	76,8 (30,0)	83,5 (25,0)	81,3 (26,8)
Veränderung n	290	306	292	300
Mittelwert (SD)	4,2 (27,6)	2,2 (25,5)	2,5 (22,9)	4,4 (27,2)
Punktschätzer für den Unterschied		-0,6403	-0,4718	0,0755
95% KI für den Unterschied		(-1,7521; 0,4716)	(-1,5962; 0,6526)	(-1,0429; 1,1940)

(umseitig fortgesetzt)

	RQ4 (N=291)	2Q4 (N=309)	0,5Q4 (N=296)	2Q8 (N=306)	
<i>Lebensqualität (QoL)-bezogene Endpunkte</i>					
Änderung der Scores im EQ-5D-Fragebogen aus dem Screening in Woche 96 (nur VIEW 2)					
Anfangswert	n	291	308	295	305
	Mittelwert (SD)	74,9 (15,4)	73,0 (14,9)	74,1 (15,8)	74,3 (16,6)
Woche 96/100	n	272	278	266	270
	Mittelwert (SD)	75,0 (15,8)	72,2 (17,2)	73,2 (16,6)	73,9 (17,9)
Veränderung	n	272	277	265	269
	Mittelwert (SD)	0,1 (17,7)	-1,2 (16,9)	-1,3 (15,1)	-0,3 (16,8)

Modul 4 - Seite 211 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-69)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
	Ranibizumab 0,5Q4 (N=304)	2Q4 (N=304)	0,5Q4 (N=304)	2Q8 (N=303)	Kombiniert (N=911)
VIEW 1					
Anzahl (%) Patienten mit:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
jeglichem TEAE	297 (97,7)	296 (97,4)	289 (95,1)	295 (97,4)	880 (96,6)
jeglichem okularen TEAE	280 (92,1)	265 (87,2)	267 (87,8)	275 (90,8)	807 (88,6)
Studienauge	264 (86,8)	247 (81,3)	255 (83,9)	254 (83,8)	756 (83,0)
Nicht-Studienauge	199 (65,5)	195 (64,1)	182 (59,9)	181 (59,7)	558 (61,3)
jeglichem mit der Studienmedikation assoziierten TEAE	20 (6,6)	18 (5,9)	8 (2,6)	13 (4,3)	39 (4,3)
jeglichem mit der Studienmedikation assoziierten okularen TEAE	19 (6,3)	14 (4,6)	7 (2,3)	11 (3,6)	32 (3,5)
Studienauge	19 (6,3)	13 (4,3)	7 (2,3)	10 (3,3)	30 (3,3)
jeglichem injektionsbedingten okularen TEAE	190 (62,5)	163 (53,6)	172 (56,6)	181 (59,7)	516 (56,6)
Studienauge	189 (62,2)	161 (53,0)	167 (54,9)	177 (58,4)	505 (55,4)
Maximaler Schweregrad jeglicher okularer TEAEs					
Leicht	144 (47,4)	147 (48,4)	155 (51,0)	144 (47,5)	446 (49,0)
Mittel	107 (35,2)	102 (33,6)	96 (31,6)	121 (39,9)	319 (35,0)
Schwerwiegend	29 (9,5)	16 (5,3)	16 (5,3)	10 (3,3)	42 (4,6)
jeglichem nicht-okularen TEAE	271 (89,1)	265 (87,2)	268 (88,2)	262 (86,5)	795 (87,3)
Mit der Studienmedikation assoziierte Ereignisse	2 (0,7)	4 (1,3)	1 (0,3)	3 (1,0)	8 (0,9)
Maximaler Schweregrad jeglicher nicht-okularer TEAEs					
Leicht	96 (31,6)	106 (34,9)	104 (34,2)	92 (30,4)	302 (33,2)
Mittel	113 (37,2)	115 (37,8)	108 (35,5)	113 (37,3)	336 (36,9)
Schwerwiegend	62 (20,4)	44 (14,5)	55 (18,1)	57 (18,8)	156 (17,1)
jegliche UE-assozierten Todesfälle	11 (3,6)	7 (2,3)	6 (2,0)	12 (4,0)	25 (2,7)
jegliche SUEs	106 (34,9)	77 (25,3)	97 (31,9)	97 (32,0)	271 (29,7)
mit der Studienmedikation assoziierte SUEs im Studienauge	2 (0,7)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
mit der Studienmedikation assoziierte nicht-okulare SUEs	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,1)
jegliche zum Studienabbruch führende UEs	14 (4,6)	5 (1,6)	9 (3,0)	13 (4,3)	27 (3,0)
jegliche zum Behandlungsabbruch führende UEs	13 (4,3)	6 (2,0)	11 (3,6)	13 (4,3)	30 (3,3)
UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (<i>treatment-emergent adverse event</i>)					

VIEW 2	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye			Gesamt (N=913) n (%)
	0,5Q4 (N=291) n (%)	2Q4 (N=309) n (%)	0,5Q4 (N=297) n (%)	2Q8 (N=307) n (%)	
Anzahl (%) Patienten mit:					
jeglichem TEAE	270 (92,8)	291 (94,2)	277 (93,3)	296 (96,4)	864 (94,6)
jeglichem okularen TEAE	243 (83,5)	251 (81,2)	242 (81,5)	248 (80,8)	741 (81,2)
Studienauge	222 (76,3)	228 (73,8)	212 (71,4)	229 (74,6)	669 (73,3)
Nicht-Studienauge	158 (54,3)	154 (49,8)	152 (51,2)	161 (52,4)	467 (51,2)
jeglichem mit der Studienmedikation assoziierten TEAE	32 (11,0)	33 (10,7)	43 (14,5)	42 (13,7)	118 (12,9)
jeglichem mit der Studienmedikation assoziierten okularen TEAE	26 (8,9)	25 (8,1)	38 (12,8)	33 (10,7)	96 (10,5)
Studienauge	25 (8,6)	23 (7,4)	37 (12,5)	33 (10,7)	93 (10,2)
jeglichem injektionsbedingten okularen TEAE	107 (36,8)	113 (36,6)	104 (35,0)	106 (34,5)	323 (35,4)
Studienauge	105 (36,1)	112 (36,2)	103 (34,7)	103 (33,6)	318 (34,8)
Maximaler Schweregrad jeglicher okulärer TEAEs					
Leicht	114 (39,2)	114 (36,9)	125 (42,1)	96 (31,3)	335 (36,7)
Mittel	109 (37,5)	114 (36,9)	90 (30,3)	126 (41,0)	330 (36,1)
Schwerwiegend	20 (6,9)	22 (7,1)	27 (9,1)	26 (8,5)	75 (8,2)
jeglichem nicht-okularen TEAE	223 (76,6)	257 (83,2)	233 (78,5)	257 (83,7)	747 (81,8)
Mit der Studienmedikation assoziierte Ereignisse	8 (2,7)	11 (3,6)	11 (3,7)	12 (3,9)	34 (3,7)
Maximaler Schweregrad jeglicher nicht-okularer TEAEs					
Leicht	94 (32,3)	115 (37,2)	97 (32,7)	111 (36,2)	323 (35,4)
Mittel	100 (34,4)	104 (33,7)	94 (31,6)	100 (32,6)	298 (32,6)
Schwerwiegend	29 (10,0)	37 (12,0)	42 (14,1)	46 (15,0)	125 (13,7)
jegliche UE-assozierten Todesfälle	4 (1,4)	5 (1,6)	10 (3,4)	6 (2,0)	21 (2,3)
jegliche SUEs	64 (22,0)	81 (26,2)	71 (23,9)	80 (26,1)	232 (25,4)
Studienmedikation assoziierte SUEs	1 (0,3)	6 (1,9)	1 (0,3)	6 (2,0)	13 (1,4)
jeglichen zum Studienabbruch führenden UEs	7 (2,4)	19 (6,1)	29 (9,8)	18 (5,9)	66 (7,2)
jeglichen zum Behandlungsabbruch führenden UEs	8 (2,7)	20 (6,5)	28 (9,4)	17 (5,5)	65 (7,1)

UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (*treatment-emergent adverse event*)

Modul 4 - Seite 212 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-70)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

MedDRA Preferred Term	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye		Gesamt (N=911) n (%)
	0,5Q4 (N=304) n (%)	2Q4 (N=304) n (%)	0,5Q4 (N=304) n (%)	2Q8 (N=303) n (%)	
Jegliches behandlungsbedingte okulare UE (Studienauge)	264 (86,8%)	247 (81,3%)	255 (83,9%)	254 (83,8%)	756 (83,0%)
Blutungen der Konjunktiva	147 (48,4%)	117 (38,5%)	128 (42,1%)	140 (46,2%)	385 (42,3%)
Netzhautblutung	33 (10,9%)	30 (9,9%)	38 (12,5%)	43 (14,2%)	111 (12,2%)
Glaskörperschlieren	47 (15,5%)	49 (16,1%)	30 (9,9%)	29 (9,6%)	108 (11,9%)
Augenschmerzen	34 (11,2%)	39 (12,8%)	35 (11,5%)	31 (10,2%)	105 (11,5%)
Verringerte Sehkraft	33 (10,9%)	37 (12,2%)	35 (11,5%)	32 (10,6%)	104 (11,4%)
Glaskörperabhebung	33 (10,9%)	35 (11,5%)	32 (10,5%)	28 (9,2%)	95 (10,4%)
Makuladegeneration	18 (5,9%)	22 (7,2%)	22 (7,2%)	16 (5,3%)	60 (6,6%)
Erhöhter Augeninnendruck	32 (10,5%)	16 (5,3%)	18 (5,9%)	21 (6,9%)	55 (6,0%)
Katarakt	13 (4,3%)	23 (7,6%)	18 (5,9%)	12 (4,0%)	53 (5,8%)
Retinaödem	13 (4,3%)	10 (3,3%)	17 (5,6%)	25 (8,3%)	52 (5,7%)
Pigmentepithelopathie der Netzhaut	14 (4,6%)	18 (5,9%)	17 (5,6%)	14 (4,6%)	49 (5,4%)
Verschwommene Sicht	12 (3,9%)	18 (5,9%)	17 (5,6%)	13 (4,3%)	48 (5,3%)
Makulopathie	22 (7,2%)	10 (3,3%)	24 (7,9%)	11 (3,6%)	45 (4,9%)
Blepharitis	15 (4,9%)	17 (5,6%)	12 (3,9%)	15 (5,0%)	44 (4,8%)
Reizung des Auges	19 (6,3%)	13 (4,3%)	15 (4,9%)	16 (5,3%)	44 (4,8%)
Erhöhter Tränenfluss	11 (3,6%)	11 (3,6%)	15 (4,9%)	16 (5,3%)	42 (4,6%)
Trockenes Auge	12 (3,9%)	16 (5,3%)	10 (3,3%)	14 (4,6%)	40 (4,4%)
Fremdkörpergefühl im Auge	9 (3,0%)	10 (3,3%)	10 (6,3%)	19 (6,3%)	39 (4,3%)
Juckreiz am Auge	11 (3,6%)	16 (5,3%)	10 (3,3%)	6 (2,0%)	32 (3,5%)

Anmerkung: Die Sortierung der Preferred Terms erfolgte in absteigender Reihenfolge nach Häufigkeit in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe.

Modul 4 - Seite 212 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-71)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

MedDRA Preferred Term	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye		Gesamt (N=913) n (%)
	0,5Q4 (N=291)	2Q4 (N=309)	0,5Q4 (N=297)	2Q8 (N=307)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Jegliches okulare behandlungsbedingte UE (Studienauge)	222 (76,3%)	228 (73,8%)	212 (71,4%)	229 (74,6%)	669 (73,3%)
Blutung der Retina	52 (17,9%)	55 (17,8%)	44 (14,8%)	56 (18,2%)	155 (17,0%)
Verringerte Sehkraft	34 (11,7%)	39 (12,6%)	41 (13,8%)	47 (15,3%)	127 (13,9%)
Makuladegeneration	31 (10,7%)	32 (10,4%)	30 (10,1%)	41 (13,4%)	103 (11,3%)
Blutung der Konjunktiva	31 (10,7%)	28 (9,1%)	43 (14,5%)	31 (10,1%)	102 (11,2%)
Katarakt	24 (8,2%)	30 (9,7%)	33 (11,1%)	28 (9,1%)	91 (10,0%)
Augenschmerzen	28 (9,6%)	35 (11,3%)	25 (8,4%)	23 (7,5%)	83 (9,1%)
Erhöhter Augeninnendruck	32 (11,0%)	32 (10,4%)	19 (6,4%)	26 (8,5%)	77 (8,4%)
Glaskörperschlieren	15 (5,2%)	26 (8,4%)	14 (4,7%)	19 (6,2%)	59 (6,5%)
Ablösung des retinalen Pigmentepithels	20 (6,9%)	22 (7,1%)	19 (6,4%)	16 (5,2%)	57 (6,2%)
Degeneration der Retina	18 (6,2%)	22 (7,1%)	13 (4,4%)	10 (3,3%)	45 (4,9%)
Trockenes Auge	13 (4,5%)	12 (3,9%)	15 (5,1%)	16 (5,2%)	43 (4,7%)
Okulare Hyperämie	19 (6,5%)	16 (5,2%)	15 (5,1%)	9 (2,9%)	40 (4,4%)
Retinaödem	10 (3,4%)	11 (3,6%)	10(3,4%)	17 (5,5%)	38 (4,2%)
Konjunktivitis	15 (5,2%)	8 (2,6%)	7 (2,4%)	17 (5,5%)	32 (3,5%)
Hyperämie der Konjunktiva	16 (5,5%)	7 (2,3%)	9 (3,0%)	4 (1,3%)	20 (2,2%)

Anmerkung: Die Sortierung der Preferred Terms erfolgte in absteigender Reihenfolge nach Häufigkeit in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe.

Modul 4 - Seite 214 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-72)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

MedDRA Preferred Term	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye		Gesamt (N=911) n(%)
	0,5Q4 (N=304) n(%)	2Q4 (N=304) n(%)	0,5Q4 (N=601) n(%)	2Q8 (N=303) n(%)	
Jegliches injektionsbedingte okulare UE (Studienauge)	189 (62,2%)	161 (53,0%)	167 (54,9%)	177 (58,4%)	505 (55,4%)
Blutung der Konjunktiva	143 (47,0%)	112 (36,8%)	124 (40,8%)	136 (44,9%)	372 (40,8%)
Augenschmerzen	28 (9,2%)	32 (10,5%)	25 (8,2%)	20 (6,6%)	77 (8,5%)
Glaskörperschlieren	23 (7,6%)	23 (7,6%)	15 (4,9%)	12 (4,0%)	50 (5,5%)
Reizung des Auges	12 (3,9%)	9 (3,0%)	14 (4,6%)	9 (3,0%)	32 (3,5%)
Fremdkörpergefühl im Auge	9 (3,0%)	8 (2,6%)	9 (3,0%)	15 (5,0%)	32 (3,5%)
Erhöhter Augeninnendruck	17 (5,6%)	8 (2,6%)	11 (3,6%)	13 (4,3%)	32 (3,5%)
Schmerzen an der Injektionsstelle	15 (4,9%)	9 (3,0%)	9 (3,0%)	12 (4,0%)	30 (3,3%)
Erhöhter Tränenfluss	2 (0,7%)	4 (1,3%)	9 (3,0%)	9 (3,0%)	22 (2,4%)
Blutung an der Injektionsstelle	5 (1,6%)	8 (2,6%)	3 (1,0%)	7 (2,3%)	18 (2,0%)
Okulare Hyperämie	8 (2,6%)	8 (2,6%)	7 (2,3%)	3 (1,0%)	18 (2,0%)
Unangenehmes Gefühl am Auge	7 (2,3%)	5 (1,6%)	9 (3,0%)	3 (1,0%)	17 (1,9%)
Verschwommene Sicht	5 (1,6%)	5 (1,6%)	7 (2,3%)	5 (1,7%)	17 (1,9%)
Erosio corneae	5 (1,6%)	3 (1,0%)	5 (1,6%)	4 (1,3%)	12 (1,3%)
Lidödem	3 (1,0%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)	6 (2,0%)	11 (1,2%)
Glaskörperabhebung	3 (1,0%)	3 (1,0%)	5 (1,6%)	2 (0,7%)	10 (1,1%)
Reizung an der Injektionsstelle	2 (0,7%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)	4 (1,3%)	9 (1,0%)
Hornhautödem	2 (0,7%)	4 (1,3%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	7 (0,8%)
Beeinträchtigung der Sehschärfe	0 (0,0%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	3 (1,0%)	7 (0,8%)
Augenausfluss	1 (0,3%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	6 (0,7%)
Juckreiz am Auge	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	3 (1,0%)	5 (0,5%)
Photophobie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)	5 (0,5%)
Punktkeratitis	3 (1,0%)	1 (0,3%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	5 (0,5%)
Netzhautblutung	0 (0,0%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	5 (0,5%)
Verringerte Sehkraft	0 (0,0%)	3 (1,0%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)	5 (0,5%)

Ergänzung fehlender Angaben zu den am 17.12.2012 eingereichten Dossierunterlagen

Vitreale Zellen	3 (1,0%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	5 (0,5%)
Hyperämie der Konjunktiva	5 (1,6%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	4 (0,4%)
Endophthalmitis	5 (1,6%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	4 (0,4%)
Schwellung des Auges	0 (0,0%)	1 (0,3%)	3 (1,0%)	0 (0,0%)	4 (0,4%)
Lidschmerzen	1 (0,3%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)	4 (0,4%)
Mit der Injektionsprozedur assoziierte Schmerzen	0 (0,0%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	4 (0,4%)
Vorderkammerzellen	2 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	3 (0,3%)
Vorderkammerflares	2 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	3 (0,3%)
Trockenes Auge	2 (0,7%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	3 (0,3%)
Verkrustung des Augenrandes	0 (0,0%)	3 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (0,3%)
Hornhautepitheldefekt	3 (1,0%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Unangenehmes Gefühl an der Injektionsstelle	3 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,2%)
Vorübergehende Erblindung	2 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Konjunktivitis	2 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Riss in der Netzhaut	2 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Anmerkung: Die Sortierung der Preferred Terms erfolgte in absteigender Reihenfolge nach Häufigkeit in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe.

Modul 4 - Seite 214 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-73)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

MedDRA Preferred Term	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye		Gesamt (N=913) n(%)
	0,5Q4 (N=291) n(%)	2Q4 (N=309) n(%)	0,5Q4 (N=297) n(%)	2Q8 (N=307) n(%)	
Jegliches injektionsbedingtes okulares UE (Studienauge)	105 (36,1%)	112 (36,2%)	103 (34,7%)	103 (33,6%)	318 (34,8%)
Blutung der Konjunktiva	27 (9,3%)	27 (8,7%)	41 (13,8%)	29 (9,4%)	97 (10,6%)
Augenschmerzen	25 (8,6%)	31 (10,0%)	20 (6,7%)	22 (7,2%)	73 (8,0%)
Erhöhter Augeninnendruck	18 (6,2%)	17 (5,5%)	11 (3,7%)	18 (5,9%)	46 (5,0%)
Schmerzen an der Injektionsstelle	8 (2,7%)	11 (3,6%)	12 (4,0%)	10 (3,3%)	33 (3,6%)
Okulare Hyperämie	18 (6,2%)	14 (4,5%)	13 (4,4%)	5 (1,6%)	32 (3,5%)
Fremdkörpergefühl im Auge	10 (3,4%)	10 (3,2%)	6 (2,0%)	5 (1,6%)	21 (2,3%)
Erhöhter Tränenfluss	2 (0,7%)	7 (2,3%)	6 (2,0%)	5 (1,6%)	18 (2,0%)
Glaskörperabhebung	1 (0,3%)	6 (1,9%)	5 (1,7%)	5 (1,6%)	16 (1,8%)
Blutung an der Injektionsstelle	6 (2,1%)	5 (1,6%)	4 (1,3%)	6 (2,0%)	15 (1,3%)
Hyperämie der Konjunktiva	8 (2,7%)	4 (1,3%)	8 (2,7%)	2 (0,7%)	14 (1,5%)
Glaskörperschlieren	10 (3,4%)	5 (1,6%)	3 (1,0%)	6 (2,0%)	14 (1,5%)
Erosio corneae	9 (3,1%)	2 (0,6%)	5 (1,7%)	5 (1,6%)	12 (1,3%)
Verschwommene Sicht	4 (1,4%)	3 (1,0%)	6 (2,0%)	1 (0,3%)	10 (1,1%)
Katarakt	2 (0,7%)	3 (1,0%)	3 (1,0%)	3 (1,0%)	9 (1,0%)
Hornhautepitheldefekt	2 (0,7%)	4 (1,3%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)	9 (1,0%)
Unangenehmes Gefühl am Auge	2 (0,7%)	2 (0,6%)	4 (1,3%)	3 (1,0%)	9 (1,0%)
Lidödem	4 (1,4%)	2 (0,6%)	4 (1,3%)	3 (1,0%)	9 (1,0%)
Punktkeratitis	8 (2,7%)	2 (0,6%)	3 (1,0%)	3 (1,0%)	8 (0,9%)
Korneaödem	0 (0,0%)	4 (1,3%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	7 (0,8%)
Trockenes Auge	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (1,3%)	2 (0,7%)	6 (0,7%)
Anomale Empfindung am Auge	1 (0,3%)	2 (0,6%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	5 (0,5%)
Konjunktivale Irritation	2 (0,7%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)	5 (0,5%)
Intraokulare Injektion	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	5 (0,5%)
Okulare Hypertonie	2 (0,7%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	5 (0,5%)
Riss in der Retina	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)	5 (0,5%)
Konjunktivales Ödem	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	4 (0,4%)
Konjunktivitis	5 (1,7%)	2 (0,6%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	4 (0,4%)
Augenausfluss	2 (0,7%)	3 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	4 (0,4%)
Juckreiz am Auge	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 80,0%)	3 81,0%)	4 (0,4%)
Unangenehmes Gefühl am Auge	0 (0,0%)	1 (0,3%)	3 (1,0%)	0 (0,0%)	4 (0,4%)
Netzhautblutung	0 (0,0%)	2 (0,6%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)	4 (0,4%)

Ergänzung fehlender Angaben zu den am 17.12.2012 eingereichten Dossierunterlagen

Glaskörpertrübung	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	4 (0,4%)
Vorderkammerzellen	2 (0,7%)	3 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (0,3%)
Mit der Injektionsprozedur assoziierte Schmerzen	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	3 (0,3%)
Vorderkammerflares	2 (0,7%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 80,3%)	2 (0,2%)
Nukleärer Katarakt	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Schwellung des Auges	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	2 (0,2%)
Rötung an der Injektionsstelle	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Photophobie	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Juckreiz	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Glaskörperblutung	2 (0,7%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Trockenheit an der Injektionsstelle	2 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)

Anmerkung: Die Sortierung der Preferred Terms erfolgte nach den Häufigkeiten in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe.

Modul 4 - Seite 215 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-74)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

MedDRA Preferred Term	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye		Gesamt (N=911) n (%)
	0,5Q4 (N=304)	2Q4 (N=304)	0,5Q4 (N=304)	2Q8 (N=303)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Jegliches behandlungs- bedingtes okulares SUE (Studienauge)	15 (4,9%)	9 (3,0%)	8 (2,6%)	6 (2,0%)	23 (2,5%)
Endophthalmitis	5 (1,6%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	4 (0,4%)
Blutung der Retina	2 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	3 (1,0%)	4 (0,4%)
Verringerte Sehkraft	4 (1,3%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	4 (0,4%)
Katarakt	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Netzhautablösung	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Engwinkelglaukom	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Konjunktivitis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Keratitis	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Makulaloch	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Netzhaut-Degeneration	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Retinaödem	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Riss im retinalen Pigmentepithel	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Riss in der Retina	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Vorübergehende Erblindung	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Blutung der Choroidea	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Verabreichung der falschen Dosis	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Erhöhter Augeninnendruck	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Pseudoendophthalmitis	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Glaskörperblutung	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Anmerkung: Die Sortierung der Preferred Terms erfolgte nach den Häufigkeiten in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe.

Modul 4 - Seite 215 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-75)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

MedDRA Preferred Term	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye		Gesamt (N=913) n (%)	
	0,5Q4 (N=291) n (%)	2Q4 (N=309) n (%)	0,5Q4 (N=297) n (%)		2Q8 (N=307) n (%)
Jegliches behandlungs- bedingtes okulares SUE (Studienauge)	11 (3,8%)	13 (4,2%)	11 (3,7%)	18 (5,9%)	42 (4,6%)
Verringerte Sehkraft	1 (0,3%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	6 (2,0%)	10 (1,1%)
Katarakt	1 (0,3%)	3 (1,0%)	2 (0,7%)	4 (1,3%)	9 (1,0%)
Retinale Blutung	2 (0,7%)	3 (1,0%)	4 (1,3%)	2 (0,7%)	9 (1,0%)
Erhöhter Augeninnendruck	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	3 (0,3%)
Riss im retinalen Pigmentepithel	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	3 (0,3%)
Nukleärer Katarakt	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Makuladegeneration	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	2 (0,2%)
Altersabhängige Makuladegeneration	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Blindheit	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Subkapsulärer Katarakt	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Aderhautabhebung	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Choroidale Neovaskularisation	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Endophthalmitis	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Herpes zoster ophthalmicus	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Iridozyklitis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Makulazyste	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Makulaloch	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Makulanarbe	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Netzhautablösung	2 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Pigmentepithelopathie der Retina	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Glaskörperabhebung	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Glaskörperblutung	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Kortikaler Katarakt	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hyphaema	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Posteriore Kapselopazifikation	2 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Netzhaut-Degeneration	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Anmerkung: Die Sortierung der Preferred Terms erfolgte nach den Häufigkeiten in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe.

4.3 Modul 4/ 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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 – entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus – Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Prüfvermerk

Zu den folgenden Endpunkten aus der Tabelle „Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ fehlt die tabellarische Darstellung der Ergebnisse:

Tabelle 4-76: VIEW 1 - Injektionsbedingte okulare SUEs (TESAEs) im von Studienbeginn bis Woche 96 (SAF, SOC/PT)

Tabelle 4-77: VIEW 2 – Injektionsbedingte okulare SUEs (TESAEs) im Studienauge von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, SOC)

Die entsprechend der Dossievorlage geforderten Ergebnisdarstellungen sind im Dossier darzustellen

Ergänzung**Modul 4 - Seite 217 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-76)**

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

Systemorganklasse (SOC) MedDRA Preferred Term	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye			Gesamt (N=911) n (%)
	0,5Q4 (N=304) n (%)	2Q4 (N=304) n (%)	0,5Q4 (N=304) n (%)	2Q8 (N=303) n (%)	
Jegliches injektions- bedingtes okulares SUE	7 (2,3%)	4 (1,3%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	5 (0,5%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (1,6%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	4 (0,4%)
Endophthalmitis	5 (1,6%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	4 (0,4%)
Augenerkrankungen	2 (0,7%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Keratitis	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Vorübergehende Erblindung	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Netzhautablösung	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Verabreichung der falschen Dosis	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Untersuchungen	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Erhöhter Augeninnendruck	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Anmerkung: Die Sortierung der Systemorganklassen sowie der Preferred Terms innerhalb jeder SOC erfolgte nach den Häufigkeiten in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe.

Modul 4 - Seite 217 (Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-77)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

Systemorganklasse (SOC) MedDRA Preferred Term	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye		Gesamt (N=913) n (%)
	0,5Q4 (N=291) n (%)	2Q4 (N=309) n (%)	0,5Q4 (N=297) n (%)	2Q8 (N=307) n (%)	
Jegliches injektions- bedingtes okulares SUE	4 (1,4%)	4 (1,3%)	1 (0,3%)	3 (1,0%)	8 (0,9%)
Augenerkrankungen	4 (1,4%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	6 (0,7%)
Netzhautablösung	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Netzhautblutung	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Erblindung	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Hyphaema	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Katarakt	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	3 (0,3%)
Kortikaler Katarakt	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Makulaloch	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Endophthalmitis	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Untersuchungen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	2 (0,2%)
Erhöhter Augeninnendruck	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	2 (0,2%)

Anmerkung: Die Sortierung der Systemorganklassen sowie der Preferred Terms innerhalb jeder SOC erfolgte nach den Häufigkeiten in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe.

4.4 Modul 4/ 4.3.1.3.1.9 Meta-Analyse - Integrierte Analyse der Studien VIEW 1 und 2

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.

Prüfvermerk

Keine Darstellung im Dossier.

Zusätzlich zur Auswertung der Daten aus den beiden einzelnen Zulassungsstudien VIEW 1 und 2 wurde eine integrierte Analyse (Meta-Analyse) anhand des gepoolten Datensets aus den beiden Studien durchgeführt.

Die integrierten Wirksamkeitsanalysen für den primären und die sekundären Endpunkte wurden anhand der FAS-Population von Studienbeginn bis Woche 52 (primäre Studienphase) und Woche 96 (explorative Studienphase) durchgeführt (39).

Die Darstellung dieser Ergebnisse mittels Forest-Plots erfolgen in den Tabellen 27-32 im Tabellenband zu den unveröffentlichten Daten (37).

Die entsprechend der Dossievorlage geforderten Ergebnisdarstellungen sind im Dossier darzustellen

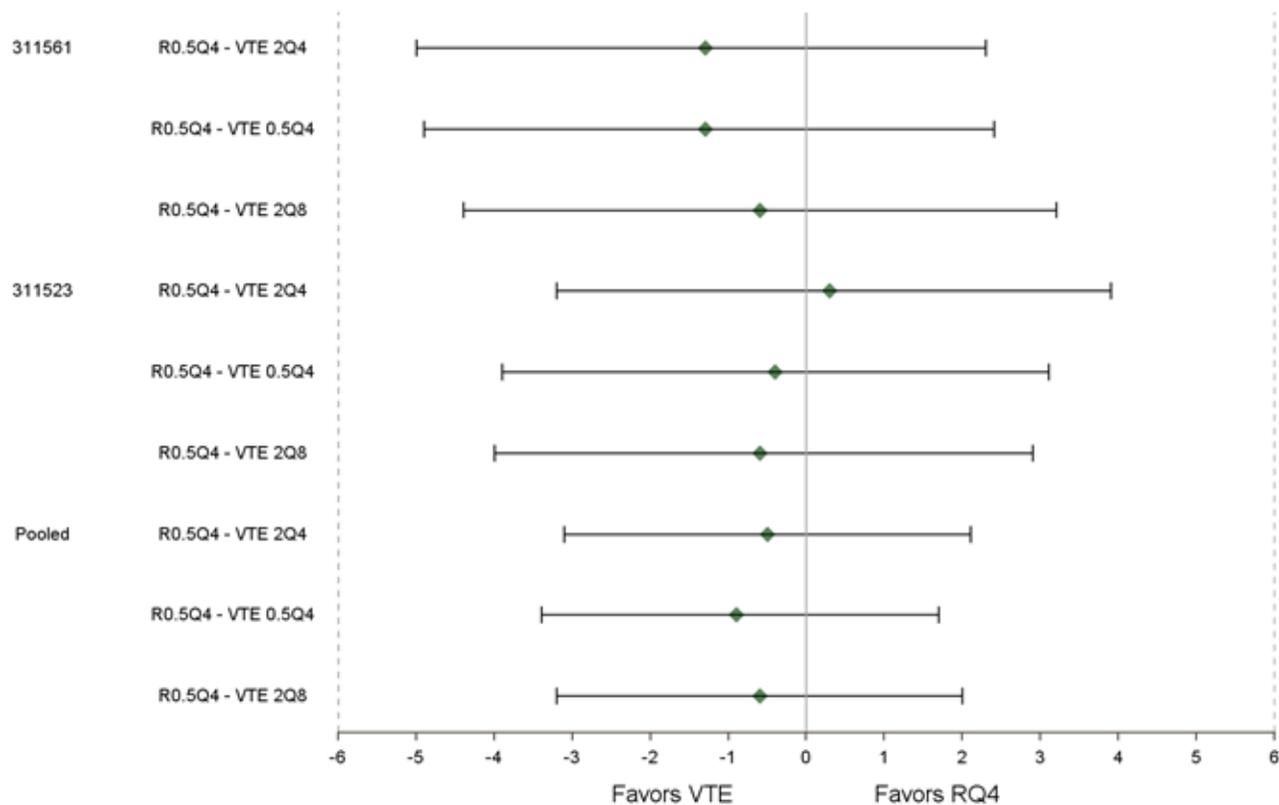
Ergänzung**Modul 4 - Seite 224 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9)**

Im dritten Absatz unterhalb der Verfahrensbeschreibung wird die Angabe „in den Tabellen 27-32 im Tabellenband zu den unveröffentlichten Daten (37)“ durch die Angabe „in den Tabellen 4-85a bis 4-85f, die tabellarische Darstellung der primären und sekundären Endpunkte in den Tabellen 4-84 bis 4-88 und die tabellarische Darstellung der explorativen Endpunkte in den Tabellen 4-89 bis 4-109.“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 224 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9)

Nach dem dritten Absatz unterhalb der Verfahrensbeschreibung wird folgende Angabe eingefügt:

Tabelle 4-85a: Analyse (Forest-Plots) des Anteils an Patienten mit Visuserhalt in Woche 52 nach Studie und für die integrierte Analyse (gepoolte Daten; LOCF, FAS)

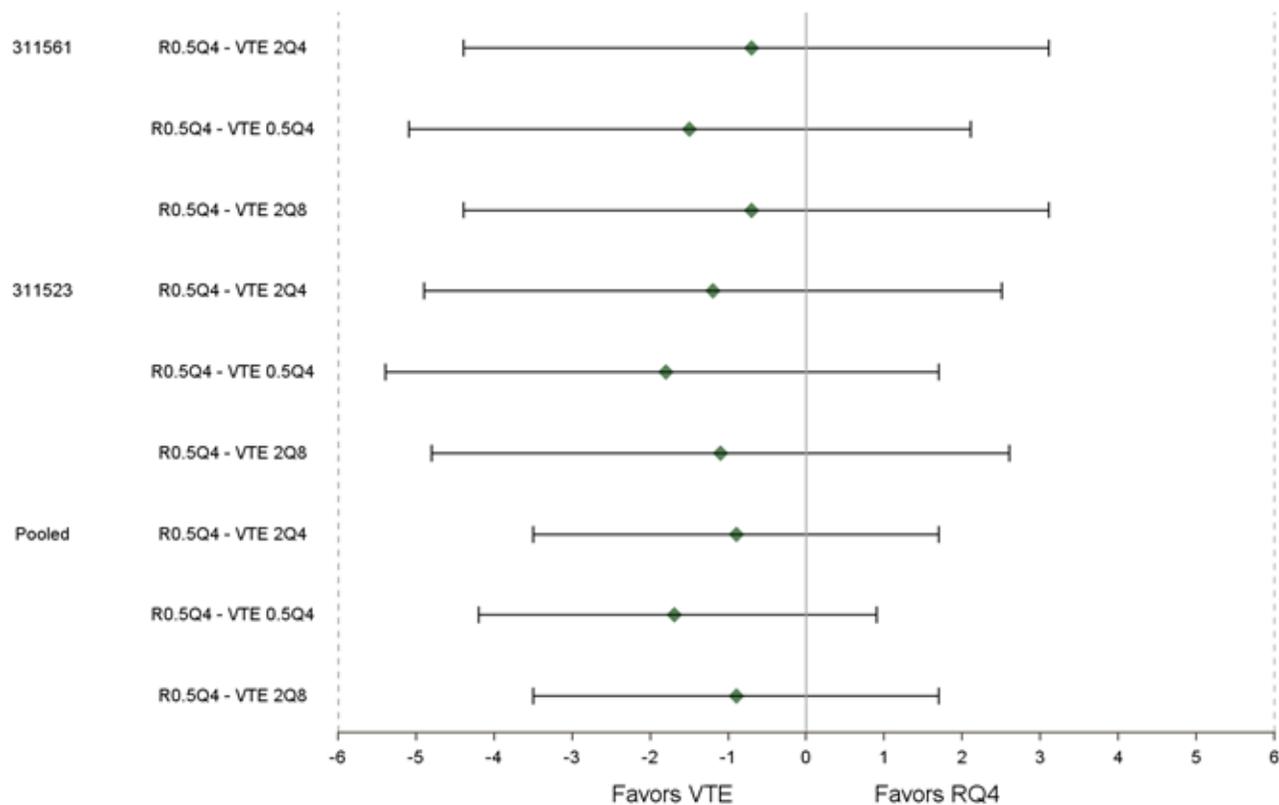


[1] VTE 2Q4, VTE 0.5Q4, VTE 2Q8 - VEGF Trap-Eye (VTE) administered at 2 mg every 4 weeks, 0.5 mg every 4 weeks, and 2 mg every 8 week, respectively. R 0.5Q4 - Ranibizumab (R) administered at 0.5 mg every 4 weeks.
 LOCF: Last observation carried forward (baseline values are not carried forward)
 /by-sasp/patdb/projects/865321/giad_pool20101108/stat/prod_query25/pgms/#run_pool1_3b_forest/i-adqsva-etdrs_cmh.sas etfgo
 15JAN2013 19.05

Modul 4 - Seite 224 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9)

Nach Tabelle 4-85a (ergänzt) wird folgende Angabe eingefügt:

Tabelle 4-85b: Analyse (Forest-Plots) des Anteils an Patienten mit Visuserhalt in Woche 52 nach Studie und für die integrierte Analyse (gepoolte Daten; PPS)

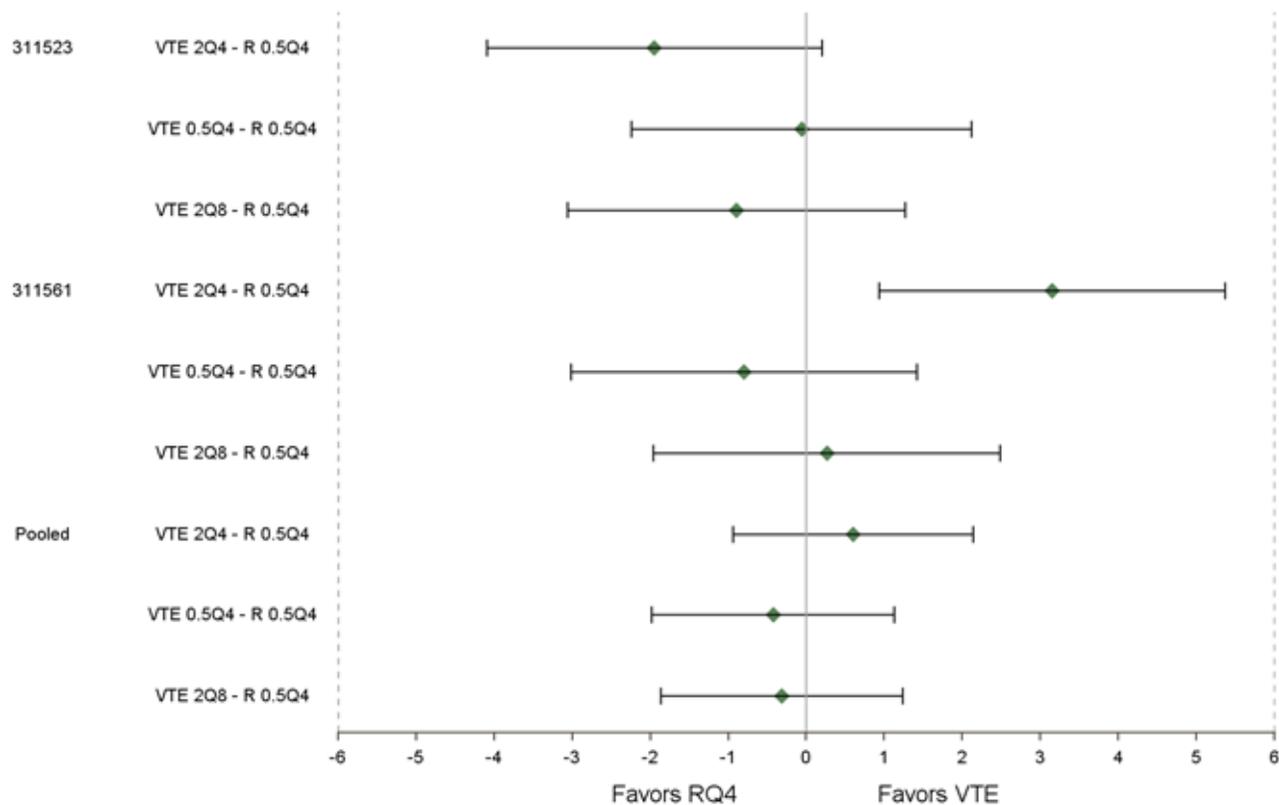


[1] VTE 2Q4, VTE 0.5Q4, VTE 2Q8 - VEGF Trap-Eye (VTE) administered at 2 mg every 4 weeks, 0.5 mg every 4 weeks, and 2 mg every 8 week, respectively. R 0.5Q4 - Ranibizumab (R) administered at 0.5 mg every 4 weeks.
 LOCF: Last observation carried forward (baseline values are not carried forward)
 /by-sasp/patdb/projects/865321/giad_pool20101108/stat/prod_query25/pgms/#run_pool1_3b_forest/i-adqsva-etdrs_cmh.sas etfgo
 15JAN2013 19.05

Modul 4 - Seite 224 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9)

Nach Tabelle 4-85b (ergänzt) wird folgende Angabe eingefügt:

Tabelle 4-85c: Statistische Analyse (ANCOVA) der Unterschiede der LS-Mittelwerte innerhalb des 95% KI für die Veränderung des ETDRS-Buchstabenwertes in Woche 52 im Vergleich zu Baseline nach Studie und für die integrierte Analyse (gepoolte Daten; LOCF, FAS)

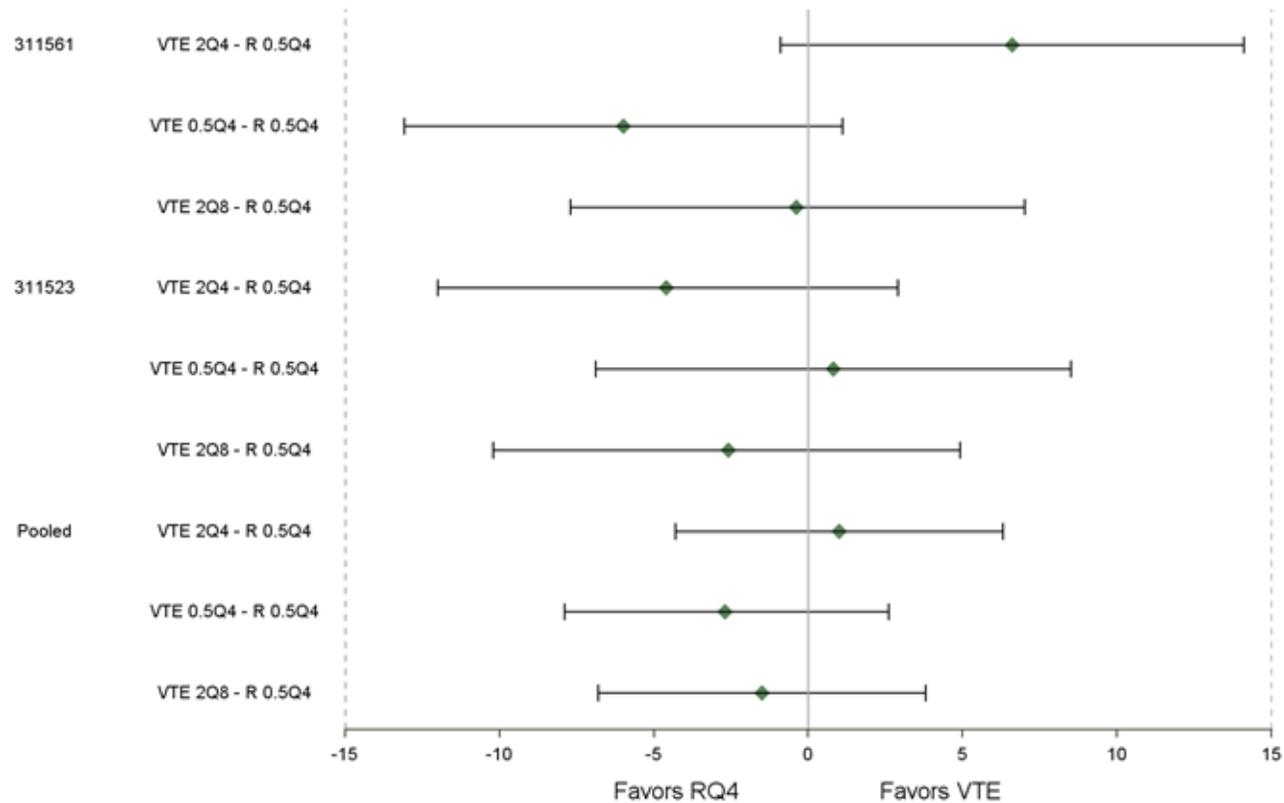


[1] VTE 2Q4, VTE 0.5Q4, VTE 2Q8 - VEGF Trap-Eye (VTE) administered at 2 mg every 4 weeks, 0.5 mg every 4 weeks, and 2 mg every 8 week, respectively. R 0.5Q4 - Ranibizumab (R) administered at 0.5 mg every 4 weeks.
 LOCF: Last observation carried forward (baseline values are not carried forward)
 /by-sasp/patdb/projects/865321/giad_pool20101108/stat/prod_query25/pgms/#run_pool1_3b_forest/t-ancova.sas etfgo 15JAN2013 19:06

Modul 4 - Seite 224 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9)

Nach Tabelle 4-85c (ergänzt) wird folgende Angabe eingefügt:

Tabelle 4-85d: Analyse (Forest-Plots) des Anteils an Patienten mit Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel in Woche 52 nach Studie und für die integrierte Analyse (gepoolte Daten; LOCF, FAS)

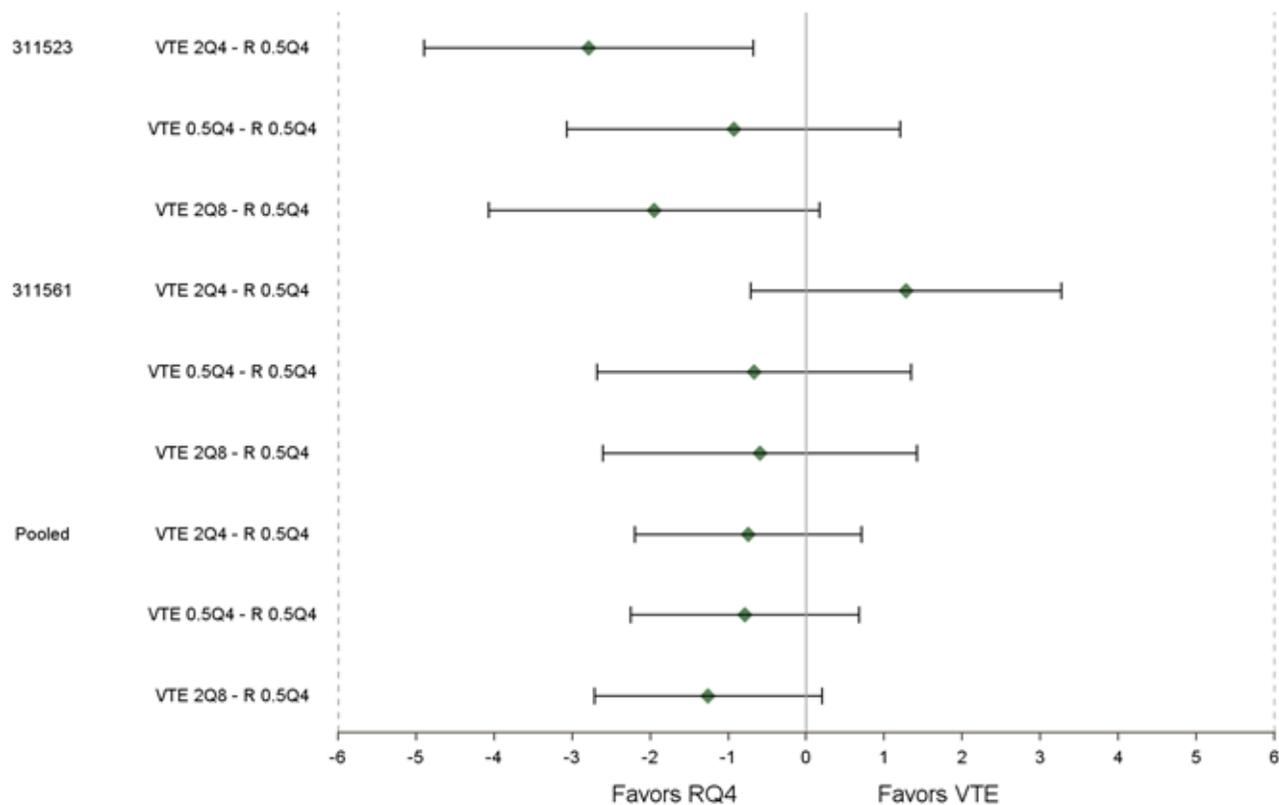


[1] VTE 2Q4, VTE 0.5Q4, VTE 2Q8 - VEGF Trap-Eye (VTE) administered at 2 mg every 4 weeks, 0.5 mg every 4 weeks, and 2 mg every 8 week, respectively. R 0.5Q4 - Ranibizumab (R) administered at 0.5 mg every 4 weeks.
 LOCF: Last observation carried forward (baseline values are not carried forward)
 /by-sasp/patdb/projects/865321/giad_pool20101108/stat/prod_query25/pgms/#run_pool1_3b_forest/t-adqsva-etdrs-cmh_gain.sas etfgo
 15JAN2013 19.08

Modul 4 - Seite 224 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9)

Nach Tabelle 4-85d (ergänzt) wird folgende Angabe eingefügt:

Tabelle 4-85e: Statistische Analyse (ANCOVA) der Unterschiede der LS-Mittelwerte innerhalb des 95% KI für die Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen in Woche 52 im Vergleich zu Baseline nach Studie und für die integrierte Analyse (gepoolte Daten; LOCF, FAS)

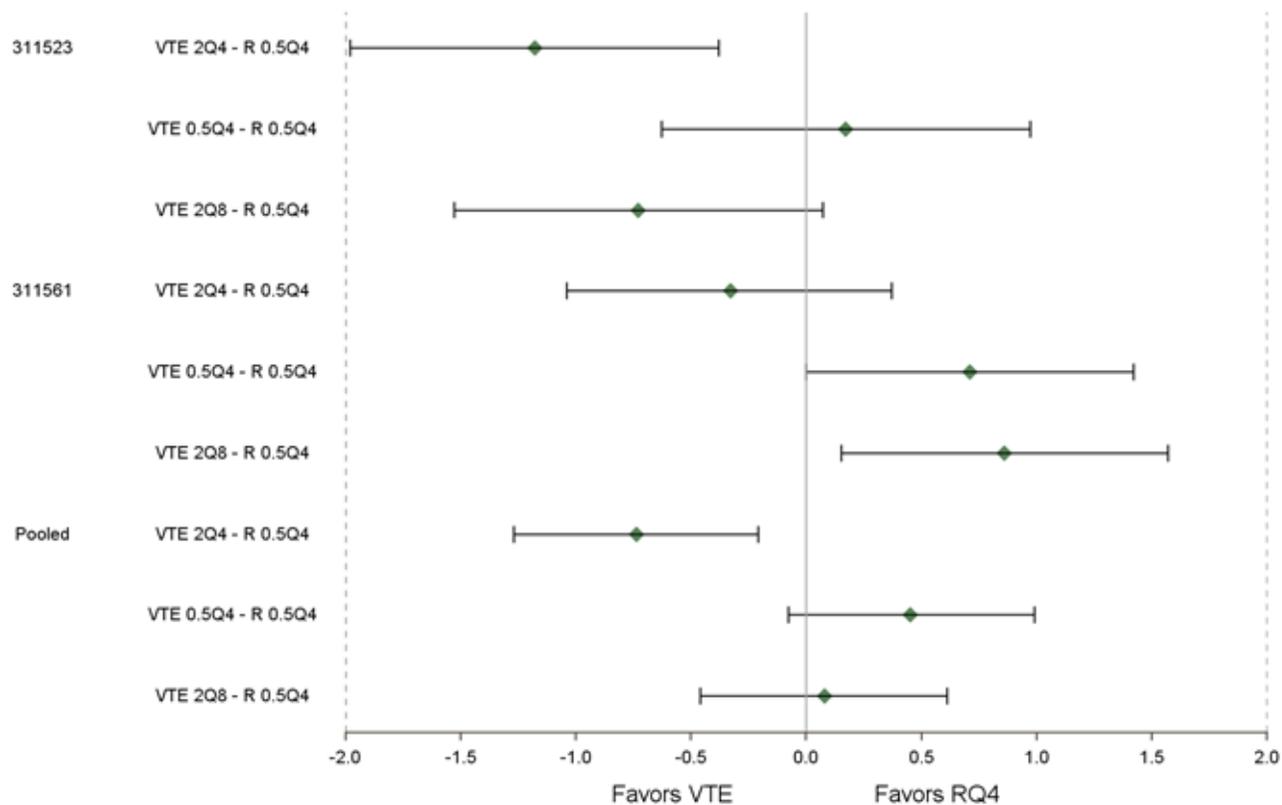


[1] VTE 2Q4, VTE 0.5Q4, VTE 2Q8 - VEGF Trap-Eye (VTE) administered at 2 mg every 4 weeks, 0.5 mg every 4 weeks, and 2 mg every 8 week, respectively. R 0.5Q4 - Ranibizumab (R) administered at 0.5 mg every 4 weeks.
 LOCF: Last observation carried forward (baseline values are not carried forward)
 /by-sasp/patdb/projects/865321/giad_pool20101108/stat/prod_query25/pgms/#run_pool1_3b_forest/t-ancova.sas etfgo 15JAN2013 19:08

Modul 4 - Seite 224 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9)

Nach Tabelle 4-85e (ergänzt) wird folgende Angabe eingefügt:

Tabelle 4-85f: Statistische Analyse (ANCOVA) der Unterschiede der LS-Mittelwerte innerhalb des 95% KI für die Veränderung der CNV-Fläche (mm²) in Woche 52 im Vergleich zu Baseline nach Studie und für die integrierte Analyse (gepoolte Daten; LOCF, FAS)



[1] VTE 2Q4, VTE 0.5Q4, VTE 2Q8 - VEGF Trap-Eye (VTE) administered at 2 mg every 4 weeks, 0.5 mg every 4 weeks, and 2 mg every 8 week, respectively. R 0.5Q4 - Ranibizumab (R) administered at 0.5 mg every 4 weeks.
 LOCF: Last observation carried forward (baseline values are not carried forward)
 /by-sasp/patdb/projects/865321/giad_pool20101108/stat/prod_query25/pgms/#run_pool1_3b_forest/t-ancova.sas etfgo 15JAN2013 19:09

4.5 Modul 4/ 4.3.1.3.1.9 Meta-Analyse - Integrierte Analyse der Studien VIEW 1 und 2

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.

Prüfvermerk

Die Darstellung der folgenden Ergebnisse aus der Meta-Analysen ist nicht im Dossier enthalten, sondern im Tabellenband zu den unveröffentlichten Daten.

Tabelle 4-91: Integrierte Analyse – Änderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen bis Woche 96 (LOCF; FAS)

Tabelle 4-92: Integrierte Analyse – Veränderung der CNV-Fläche von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 96 (LOCF; FAS) -> siehe Tabelle 14 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Tabelle 4-98: Integrierte Analyse - Gesamtprofil der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (UEs) aus der gesamten Studienperiode von Beginn (Baseline) bis Woche 96 / 100 aus den Studien VIEW 1 und 2 (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) -> siehe Tabelle 16 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Tabelle 4-99: Integrierten Analyse - Behandlungsbedingte okulare UEs (TEAEs) im Studienauge bei mindestens 5% der Patienten in allen Behandlungsgruppen im Verlauf der gesamten Studienphase von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT) -> siehe Tabelle 17 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Tabelle 4-100: Integrierte Analyse - Injektionsbedingte okulare behandlungsbedingte UEs (TEAEs) im Studienauge bei $\geq 1,0\%$ der Patienten in allen Behandlungsgruppen im Verlauf der gesamten Studienphase von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT) -> siehe Tabelle 18 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Tabelle 4-101: Integrierte Analyse - Behandlungsbedingte okulare SUEs im Studienauge im Verlauf der gesamten Studienphase von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, PT) -> siehe Tabelle 19 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Tabelle 4-102: Integrierte Analyse - injektionsbedingte okulare SUEs (TESAEs) im Studienauge im Verlauf der gesamten Studienphase von Studienbeginn bis Woche 96/100 (SAF, SOC) -> siehe Tabelle 20 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Tabelle 4-106: Integrierte Analyse – Anteil an Patienten mit einem Visusgewinn oder Visusverlust in Woche 96 / 100 aus den Studien VIEW 1 und 2 (RCT; LOCF, FAS). -> siehe Tabelle 21 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Die entsprechend der Dossievorlage geforderten Ergebnisdarstellungen sind im Dossier darzustellen

Ergänzung**Modul 4 - Seite 235 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2, Tabelle 4-91)**

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye	
	0,5Q4 (N=595)	2Q4 (N=613)	0,5Q4 (N=597)	2Q8 (N=607)
Ausgangswert				
n	594	609	592	599
Mittelwert (SD)	72,4 (18,1)	70,3 (18,1)	72,6 (18,0)	70,5 (18,0)
Median	76,7	73,6	76,4	72,6
Min; Max	[12; 99]	[8; 99]	[7; 100]	[19; 98]
Woche 96/100				
n	590	609	587	600
Mittelwert (SD)	77,7 (17,3)	75,3 (18,8)	76,8 (17,6)	75,7 (18,7)
Median	82,9	80,4	81,2	80,5
Min; Max	[19; 100]	[3; 100]	[13; 100]	[4; 100]
Woche 96/100 (Änderung vs. Ausgangswert)				
n	590	605	583	593
Mittelwert (SD)	5,2 (14,9)	5,0 (15,4)	4,2 (14,1)	5,3 (16,3)
Median	3,3	4,3	3,3	3,6
Min; Max	[-46; 57]	[-64; 61]	[-54; 52]	[-57; 77]
Unterschied der LS-Mittelwerte ^[1]		-0,99	-0,99	-0,61
95% KI für den Unterschied		(-2,56; 0,58)	(-2,57; 0,60)	(-2,19; 0,97)

Anmerkung: Paarweise Vergleiche dienen lediglich deskriptiven Zwecken.

1 ANCOVA, Haupteffektmodell. Unterschied ist VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab; das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.

Modul 4 - Seite 235 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2, Tabelle 4-92)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye		
	0,5Q4 (N=595)	2Q4 (N=613)	0,5Q4 (N=597)	2Q8 (N=607)
Ausgangswert				
n	589	610	596	605
Mittelwert (SD)	7,0 (5,3)	7.426 (5.485)	7.089 (4.905)	7.165 (5.359)
Median	5,8	6,1	6,2	5,9
Min: Max	[0,09; 28,97]	[0.12; 29.60]	[0.00; 26.57]	[0.00; 32.63]
Woche 96/100				
n	576	599	581	580
Mittelwert (SD)	2,7 (4,8)	2,4 (4,4)	3,4 (5,52)	2,9 (5,2)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min: Max	[0,0; 31,9]	[0,0; 31,6]	[0,0; 35,9]	[0,0; 44,2]
Woche 96/100 (Änderung vs. Ausgangswert)				
n	572	596	580	579
Mittelwert (SD)	-4,3 (6,3)	-5,1 (6,2)	-3,7 (6,1)	-4,3 (6,4)
Median	-3,3	-3,8	-3,0	-3,5
Min: Max	[-29,0; 2,24]	[-29,6; 13,0]	[-24,9; 25,8]	[-32,6; 37,9]
Unterschied der LS-Mittelwerte ^[1]		-0,45	0,63	0,11
95% KI für den Unterschied		(-1,01; 0,10)	(-0,07; 1,19)	(-0,44; 0,67)

Anmerkung: Paarweise Vergleiche dienen lediglich deskriptiven Zwecken.

1 ANCOVA, Haupteffektmodell. Unterschied ist VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab; das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.

Modul 4 - Seite 243 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.5, Tabelle 4-98)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

Anzahl (%) Patienten mit:	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye		
	0,5Q4	2Q4	0,5Q4	2Q8	Kombiniert
	(N=595) n (%)	(N=613) n (%)	(N=601) n (%)	(N=610) n (%)	(N=1.824) n (%)
jeglichem TEAE	567 (95,3)	587 (95,8)	566 (94,2)	591 (96,9)	1.744 (95,6)
jeglichem mit der Studienmedikation assoziierten UE	52 (8,7)	51 (8,3)	51 (8,5)	55 (9,0)	157 (8,6)
jeglichem injektionsbedingten UE	297 (49,9)	276 (45,0)	276 (45,9)	287 (47,0)	839 (46,0)
jeglichem UE von Bedeutung	353 (59,3)	354 (57,7)	333 (55,4)	354 (58,0)	1041 (57,1)
jeglichem zum Behandlungsabbruch führenden UE	21 (3,5)	26 (4,2)	39 (6,5)	30 (4,9)	95 (5,2)
Maximaler Schweregrad jeglicher UEs					
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (<0,1)
Leicht	152 (25,5)	163 (26,6)	168 (28,0)	163 (26,7)	494 (27,1)
Mittel	286 (48,1)	313 (51,1)	266 (44,3)	299 (49,0)	878 (48,1)
Schwerwiegend	129 (21,7)	111 (18,1)	131 (21,8)	129 (21,1)	371 (20,3)
Maximaler Schweregrad jedes mit der Studienmedikation assoziierten UEs					
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leicht	33 (5,5)	30 (4,9)	38 (6,3)	32 (5,2)	100 (5,5)
Mittel	17 (2,9)	18 (2,9)	10 (1,7)	16 (2,6)	44 (2,4)
Schwerwiegend	2 (0,3)	3 (0,5)	3 (0,5)	7 (1,1)	13 (0,7)
jeglicher Todesfall	15 (2,5)	12 (2,0)	16 (2,7)	18 (3,0)	46 (2,5)
jegliches SUE	170 (28,6)	158 (25,8)	168 (28,0)	177 (29,0)	503 (27,6)
jegliches mit der Studienmedikation assoziiertes SUE	3 (0,5)	7 (1,1)	1 (0,2)	7 (1,1)	15 (0,8)
jeglichem injektionsbedingten SUE	12 (2,0)	8 (1,3)	3 (0,5)	3 (0,5)	14 (0,8)
jeglichem UE von Bedeutung	40 (6,7)	34 (5,5)	34 (5,7)	42 (6,9)	110 (6,0)
jeglichem zum Behandlungsabbruch führenden UE	18 (3,0)	19 (3,1)	30 (5,0)	26 (4,3)	75 (4,1)

Modul 4 - Seite 244 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.6, Tabelle 4-99)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

MedDRA Preferred Term	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye			Gesamt (N=1.824) n (%)
	0,5Q4 (N=595) n (%)	2Q4 (N=613) n (%)	0,5Q4 (N=601) n (%)	2Q8 (N=610) n (%)	
Jegliches okulare behandlungsbedingte UE (Studienauge)	486 (81,7%)	475 (77,5%)	467 (77,7%)	483 (79,2%)	1.425 (78,1%)
Blutungen der Konjunktiva	178 (29,9%)	145 (23,7%)	171 (28,5%)	171 (28,0%)	487 (26,7%)
Netzhautblutung	85 (14,3%)	85 (13,9%)	82 (13,6%)	99 (16,2%)	266 (16,6%)
Verringerte Sehkraft	67 (11,3%)	76 (12,4%)	76 (12,6%)	79 (13,0%)	231 (12,7%)
Augenschmerzen	62 (10,4%)	74 (12,1%)	60 (10,0%)	54 (8,9%)	188 (10,3%)
Makuladegeneration	49 (8,2%)	54 (8,8%)	52 (8,7%)	57 (9,3%)	163 (8,9%)
Glaskörperabhebung	48 (8,1%)	61 (10,0%)	46 (7,7%)	47 (7,7%)	154 (8,4%)
Katarakt	37 (6,2%)	53 (8,6%)	51 (8,5%)	40 (6,6%)	144 (7,9%)
Glaskörperschlieren	58 (9,7%)	59 (9,6%)	40 (6,7%)	39 (6,4%)	138 (7,6%)
Erhöhter Augeninnendruck	64 (10,8%)	48 (7,8%)	37 (6,2%)	47 (7,7%)	132 (7,2%)
Netzhautödem	23 (3,9%)	21 (3,4%)	27 (4,5%)	42 (6,9%)	90 (4,9%)
Netzhaut-Degeneration	27 (4,5%)	32 (5,2%)	26 (4,3%)	23 (3,8%)	81 (4,4%)
Makulopathie	32 (5,4%)	23 (3,8%)	37 (6,2%)	19 (3,1%)	79 (4,3%)
Okulare Hyperämie	31 (5,2%)	24 (3,9%)	23 (3,8%)	13 (2,3%)	61 (3,3%)

Anmerkung: Die Sortierung der Preferred Terms erfolgte in absteigender Reihenfolge nach Häufigkeit in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe.

Modul 4 - Seite 245 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.6, Tabelle 4-100)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

MedDRA Preferred Term	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye		Gesamt (N=1.824) n (%)
	RQ4 (N=595) n (%)	2Q4 (N=613) n (%)	0,5Q4 (N=601) n (%)	2Q8 (N=610) n (%)	
Jegliches injektionsbedingtes okulares UE (Studienauge)	294 (49,4%)	273 (44,5%)	270 (44,9%)	280 (45,9%)	823 (45,1%)
Blutung der Konjunktiva	170 (28,6%)	139 (22,7%)	165 (27,5%)	165 (27,0%)	469 (25,7%)
Augenschmerzen	53 (8,9%)	63 (10,3%)	45 (7,5%)	42 (6,9%)	150 (8,2%)
Erhöhter Augeninnendruck	35 (5,9%)	25 (4,1%)	22 (3,7%)	31 (5,1%)	78 (4,3%)
Glaskörperschlieren	33 (5,5%)	28 (4,6%)	18 (3,0%)	18 (3,0%)	64 (3,5%)
Schmerzen an der Injektionsstelle	23 (3,9%)	20 (3,3%)	21 (3,5%)	22 (3,6%)	63 (3,5%)
Fremdkörpergefühl im Auge	19 (3,2%)	18 (2,9%)	15 (2,5%)	20 (3,3%)	53 (2,9%)
Okulare Hyperämie	26 (4,4%)	22 (3,6%)	20 (3,3%)	8 (1,3%)	50 (2,7%)
Reizung des Auges	14 (2,4%)	11 (1,8%)	18 (3,0%)	12 (2,0%)	41 (2,2%)
Erhöhter Tränenfluss	4 (0,7%)	11 (1,8%)	15 (2,5%)	14 (2,3%)	40 (2,2%)
Blutung an der Injektionsstelle	11 (1,8%)	13 (2,1%)	7 (1,2%)	13 (2,1%)	33 (1,8%)
Verschwommene Sicht	9 (1,5%)	8 (1,3%)	13 (2,2%)	6 (1,0%)	27 (1,5%)
Glaskörperabhebung	4 (0,7%)	9 (1,5%)	10 (1,7%)	7 (1,1%)	26 (1,4%)
Unangenehmes Gefühl am Auge	7 (1,2%)	6 (1,0%)	12 (2,0%)	3 (0,5%)	21 (1,2%)
Lidödem	7 (1,2%)	4 (0,7%)	7 (1,2%)	9 (1,5%)	20 (1,1%)
Hyperämie der Konjunktiva	13 (2,2%)	6 (1,0%)	9 (1,5%)	3 (0,5%)	18 (1,0%)
Hornhautödem	2 (0,3%)	8 (1,3%)	3 (0,5%)	3 (0,5%)	14 (0,8%)
Punktkeratitis	11 (1,8%)	3 (0,5%)	6 (1,0%)	4 (0,7%)	13 (0,7%)
Erosio corneae	9 (1,5%)	2 (0,3%)	5 (0,8%)	5 (0,8%)	12 (0,7%)
Juckreiz am Auge	2 (0,3%)	2 (0,3%)	1 (0,2%)	6 (1,0%)	9 (0,5%)
Konjunktivitis	7 (1,2%)	2 (0,3%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	4 (0,2%)

Anmerkung: Die Sortierung der Preferred Terms erfolgte nach den Häufigkeiten in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe.

Modul 4 - Seite 245 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.6, Tabelle 4-101)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

MedDRA Preferred Term	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye		Gesamt (N=1.824) n(%)
	RQ4 (N=595) n(%)	2Q4 (N=613) n(%)	0,5Q4 (N=601) n(%)	2Q8 (N=610) n(%)	
Jegliches behandlungs- bedingtes okulares SUE (Studienauge)	26 (4,4%)	22 (3,6%)	19 (3,2%)	24 (3,9%)	65 (3,6%)
Verringerte Sehkraft	5 (0,8%)	4 (0,7%)	3 (0,5%)	7 (1,1%)	14 (0,8%)
Netzhautblutung	4 (0,7%)	3 (0,5%)	5 (0,8%)	5 (0,8%)	13 (0,7%)
Katarakt	1 (0,2%)	4 (0,7%)	3 (0,5%)	4 (0,7%)	11 (0,6%)
Endophthalmitis	5 (0,8%)	4 (0,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	5 (0,3%)
Riss im retinalen Pigmentepithel	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	3 (0,5%)	4 (0,2%)
Erhöhter Augeninnendruck	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	2 (0,3%)	3 (0,2%)
Netzhautablösung	3 (0,5%)	1 (0,2%)	2 (0,3%)	0 (0,0%)	3 (0,2%)
Nukleärer Katarakt	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,1%)
Makuladegeneration	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,3%)	2 (0,1%)
Makulaloch	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,1%)
Altersabhängige Makuladegeneration	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (<0,1%)
Engwinkelglaukom	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (<0,1%)
Blindheit	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (<0,1%)
Subkapsulärer Katarakt	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (<0,1%)
Aderhautabhebung	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (<0,1%)
Choroidale Neovaskularisation	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (<0,1%)
Konjunktivitis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (<0,1%)
Herpes zoster ophthalmicus	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (<0,1%)
Iridozyklitis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (<0,1%)
Keratitis	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (<0,1%)
Makulazyste	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (<0,1%)
Makulanarbe	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (<0,1%)
Netzhaut-Degeneration	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (<0,1%)
Retinaödem	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (<0,1%)
Retinale Pigmentepithelopathie	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (<0,1%)
Riss in der Retina	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (<0,1%)
Glaskörperabhebung	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (<0,1%)

Ergänzung fehlender Angaben zu den am 17.12.2012 eingereichten Dossierunterlagen

Glaskörperblutung	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (<0,1%)
Vorübergehende Blindheit	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Kortikaler Katarakt	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Aderhautblutung	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hyphaema	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Verabreichung der falschen Dosis	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Posteriore Kapselopazifikation	2 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Pseudoendophthalmitis	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Anmerkung: Die Sortierung der Preferred Terms erfolgte nach den Häufigkeiten in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe.

Modul 4 - Seite 246 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.6, Tabelle 4-102)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

System-Organ- klasse (SOC) MedDRA Preferred Term	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye		
	RQ4	2Q4	0,5Q4	2Q8	Gesamt
	(N=595) n (%)	(N=613) n (%)	(N=601) n (%)	(N=610) n (%)	(N=1.824) n (%)
Jegliches injektions- bedingte okulare SUE	11 (1,8%)	8 (1,3%)	2 (0,3%)	3 (0,5%)	13 (0,7%)
Augenerkrankungen	6 (1,0%)	4 (0,7%)	1 (0,2%)	2 (0,3%)	7 (0,4%)
Katarakt	1 (0,2%)	2 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	3 (0,2%)
Erblindung	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (<0,1%)
Keratitis	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (<0,1%)
Makulaloch	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (<0,1%)
Netzhautblutung	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (<0,1%)
Vorübergehende Erblindung	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Kortikaler Katarakt	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hyphaema	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Netzhautablösung	2 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (0,8%)	4 (0,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	5 (0,3%)
Endophthalmitis	5 (0,8%)	4 (0,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	5 (0,3%)
Untersuchungen	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,3%)	2 (0,1%)
Erhöhter Augennendruck	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,3%)	2 (0,1%)
Verletzungen, Vergiftungen oder prozedurale Komplikationen	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Verabreichung der falschen Dosis	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Anmerkung: Die Sortierung der Systemorganklassen sowie der Preferred Terms innerhalb jeder SOC erfolgte nach den Häufigkeiten in der gepoolten VEGF Trap-Eye-Gruppe.

Modul 4 - Seite 250 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.9, Tabelle 4-106)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye	
	0,5Q4 (N=595) n (%)	2Q4 (N=613) n (%)	0,5Q4 (N=597) n (%)	2Q8 (N=607) n (%)
Patienten mit einem Visusgewinn				
von ≥ 0 Buchstaben	452 (76,0)	474 (77,3)	447 (74,9)	455 (75,0)
von ≥ 5 Buchstaben	379 (63,7)	390 (63,6)	364 (61,0)	383 (63,1)
von ≥ 10 Buchstaben	303 (50,9)	301 (49,1)	256 (42,9)	297 (48,9)
von ≥ 15 Buchstaben	188 (31,6)	191 (31,2)	168 (28,1)	203 (33,4)
von ≥ 30 Buchstaben	38 (6,4)	33 (5,4)	31 (5,2)	44 (7,3)
Patienten mit einem Visusverlust				
von ≥ 5 Buchstaben	100 (16,8)	101 (16,5)	109 (18,3)	103 (17,0)
von ≥ 10 Buchstaben	70 (11,8)	70 (11,4)	77 (12,9)	69 (11,4)
von ≥ 15 Buchstaben	50 (8,4)	48 (7,8)	51 (8,5)	46 (7,6)
von ≥ 30 Buchstaben	17 (2,9)	14 (2,3)	15 (2,5)	20 (3,3)

4.6 Modul 4/ 4.3.1.3.1.9 Meta-Analyse - Integrierte Analyse der Studien VIEW 1 und 2

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.

Prüfvermerk

Die Darstellung der folgenden Ergebnisse aus der Meta-Analysen ist nicht im Dossier enthalten, sondern im Tabellenband zu den unveröffentlichten Daten.

Tabelle 4-107: Integrierte Analyse – Änderung der zentralen Retinadicke von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 96/100 aus den Studien VIEW 1 und 2 (RCT; LOCF, FAS) -> siehe Tabelle 22 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Tabelle 4-108: Integrierte Analyse – Anteil an Patienten mit trockenem retinalem Flüssigkeitsstatus im OCT in Woche 52 und Woche 96/100 – beobachtete Werte (FAS) -> siehe Tabelle 23 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Tabelle 4-109: Integrierte Analyse – Anteil an Patienten mit erster (Wiederbehandlungs-) Injektion in Woche 52 oder Woche 56 (LOCF; Patienten mit Studieneintritt in die explorative Studienphase) -> siehe Tabelle 24 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Die entsprechend der Dossievorlage geforderten Ergebnisdarstellungen sind im Dossier darzustellen.

Ergänzung**Modul 4 - Seite 250 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.9, Tabelle 4-107)**

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

Zeitpunkt	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye	
	0,5Q4 (N=595)	2Q4 (N=613)	0,5Q4 (N=597)	2Q8 (N=607)
Ausgangswert				
n	576	594	575	588
Mittelwert (SD)	320,6 (109,6)	324,5 (112,6)	320,0 (111,6)	333,5 (118,2)
Median	297,0	301,0	301,0	315,0
Min: Max	[139; 810]	[103; 805]	[107; 793]	[107; 868]
Woche 96/100				
n	593	612	594	606
Mittelwert (SD)	203,5 (69,0)	197,2 (65,9)	206,9 (68,8)	201,2 (67,8)
Median	193,0	189,5	195,5	189,5
Min: Max	[80; 677]	[78; 551]	[63; 708]	[80; 698]
Woche 96/100 (Änderung zum Ausgangswert)				
n	574	593	572	587
Mittelwert (SD)	-117,8 (120,7)	-127,5 (119,1)	-112,7 (116,2)	-133,4 (117,6)
Median	-96,0	-108,0	-101,0	-117,0
Min: Max	[-543; 353]	[-647; 258]	[-658; 345]	[-754; 187]
Unterschied der LS-Mittelwerte ^[1]		-6,60	4,65	-4,51
95% KI für den Unterschied		(-14,19; 0,99)	(-3,01; 12,30)	(-12,12; 3,10)

Anmerkung: Paarweise Vergleiche dienen lediglich deskriptiven Zwecken.

1 Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab. Das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.

Modul 4 - Seite 251 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.9, Tabelle 4-108)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

	Ranibizumab	VEGF Trap-Eye		
	0,5Q4 (N=595)	2Q4 (N=613)	0,5Q4 (N=597)	2Q8 (N=607)
Retinaler Flüssigkeitsstatus, Woche 52 [n]:	537	558	527	539
trocken (n [%])	333 (62,01)	404 (72,40)	318 (60,34)	365 (67,72)
nicht trocken (n [%])	181 (33,71)	130 (23,30)	188 (35,67)	156 (28,94)
unbestimmt (n [%])	23 (4,28)	24 (4,30)	21 (3,98)	18 (3,34)
Unterschied der Anteile mit retinalem Flüssigkeitsstatus "trocken" (%) ^[1]		10,4	-1,7	5,7
95% KI für den Unterschied		(4,9; 15,9)	(-7,5; 4,2)	(0,0; 11,4)
P-Wert (<i>Breslow-Day-Test</i>) ^[2]		<0,01	0,08	0,04
Retinaler Flüssigkeitsstatus, Woche 96/100 [n]:	508	522	493	505
trocken (n [%])	231 (45,47)	284 (54,41)	220 (44,62)	253 (50,10)
nicht trocken (n [%])	239 (47,05)	197 (37,74)	243 (49,29)	217 (42,97)
unbestimmt (n [%])	38 (7,48)	41 (7,85)	30 (6,09)	35 (6,93)
Unterschied der Anteile mit retinalem Flüssigkeitsstatus "trocken" (%) ^[1]		9,0	-0,8	4,5
95% KI für den Unterschied		(3,0; 15,1)	(-6,9; 5,4)	(-1,6; 10,7)
P-Wert (<i>Breslow-Day-Test</i>) ^[2]		0,03	0,15	0,07

Anmerkung: "Trocken" ist definiert als nicht vorhandenes oder intraretinales zystisches Ödem und/oder subretinale Flüssigkeit.

- 1 Unterschied bedeutet VEGF Trap-Eye minus Ranibizumab.
Das Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Normalannäherung kalkuliert.
- 2 Homogenitätstests der Odds Ratios über die Studien.

Modul 4 - Seite 251 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.9, Tabelle 4-109)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

	Ranibizumab		VEGF Trap-Eye		
	0,5Q4 (N=557)	2Q4 (N=571)	0,5Q4 (N=549)	2Q8 (N=558)	2mg Pool (N=1129)
Studienabbruch vor der ersten Wiederbehandlung	10 (1,8)	7 (1,2)	9 (1,6)	7 (1,3)	14 (1,2)
Erste Wiederbehandlung in Woche 52 oder 56:					
in Woche 52 (n [%])	132 (23,7)	89 (15,6)	131 (23,9)	104 (18,6)	193 (17,1)
in Woche 56 (n [%])	93 (16,7)	65 (11,4)	83 (15,1)	78 (14,0)	143 (12,7)
Gesamt (n [%]) ^a	225 (40,4)	154 (27,0)	214 (39,0)	182 (32,6)	336 (29,8)

^a Gesamtwerte wurden manuell kalkuliert

4.7 Modul 4/ 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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.

Prüfvermerk

Die Darstellung der folgenden Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen ist nicht im Dossier enthalten, sondern im Tabellenband zu den unveröffentlichten Daten.

Tabelle 4-110: Relevante Subgruppen für die Wirksamkeitsanalysen (FAS) zu VIEW 1, VIEW 2 und der integrierten Analyse der gepoolten Daten aus den Pivotalstudien -> siehe Tabelle 25 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Die Darstellung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen mittels Forest-Plots erfolgen in den Tabellen 33-37 im Tabellenband zu den unveröffentlichten Daten (37).

Tabelle 4-112: Integrierte Analyse der gepoolten Daten aus den Zulassungsstudien – Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen -> siehe Tabelle 26 im Tabellenband zu unveröffentlichten Daten (37).

Die entsprechend der Dossievorlage geforderten Ergebnisdarstellungen sind im Dossier darzustellen.

Ergänzung

Modul 4 - Seite 253 (Abschnitt 4.3.1.3.2)

Im letzten Absatz wird Angabe „Die Darstellung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen mittels Forest-Plots erfolgen in den Tabellen 33-37 im Tabellenband zu den unveröffentlichten Daten (37).“ durch die Angabe „Die Darstellung der Analyseergebnisse erfolgt für die Subgruppen, für die ein Vergleich möglich war (siehe Abschnitt 4.2.5.5), mittels Forest-Plots in den Tabellen 4-110a bis 4-110e und tabellarisch in der Tabelle 4-112.“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 254 (Abschnitt 4.3.1.3.2)

Am Ende des zweiten Absatzes unter der Zwischenüberschrift „Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen“ wird die Angabe „am Ende dieses Abschnitts“ gelöscht.

Modul 4 - Seite 253 (Abschnitt 4.3.1.3.2, Tabelle 4-110)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

Subgruppe für die Wirksamkeit	VIEW 1 (n=1.210)	VIEW 2 (n=1.202)	Integrierte Analyse (n=2.412)	Integrierte Analyse von VIEW 1 und VIEW 2 nach Behandlungsgruppe			
				RQ4 (n=595)	2Q4 (n=304)	0,5Q4 (n=304)	2Q8 (n=301)
Geschlecht; n (%)							
Männlich	499 (41,2)	535 (44,5)	1.034 (42,9)	254 (42,7)	243 (39,6)	283 (47,4)	254 (41,8)
Weiblich	711 (58,8)	667 (55,5)	1.378 (57,1)	341 (57,3)	370 (60,4)	341 (52,6)	353 (58,2)
Alter (Jahre); n (%)							
<65 Jahre	86 (7,1)	186 (15,5)	272 (11,3)	71 (11,9)	65 (10,6)	63 (10,6)	73 (12,0)
≥65 Jahre bis <75 Jahre	255 (21,1)	385 (32,0)	640 (26,5)	163 (27,4)	176 (28,7)	148 (24,8)	153 (25,2)
≥75 Jahre	869 (71,8)	631 (52,5)	1.500 (62,2)	361 (60,7)	372 (60,7)	386 (64,7)	381 (62,8)
Abstammung; n (%)							
Europäisch	1.169 (96,6)	875 (72,8)	2.044 (84,7)	509 (85,5)	521 (85,0)	510 (85,4)	504 (83,0)
Farbig	3 (0,2)	4 (0,3)	7 (0,3)	2 (0,3)	1 (0,2)	1 (0,2)	3 (0,5)
Asiatisch	12 (1,0)	257 (21,4)	269 (11,2)	60 (10,1)	70 (11,4)	66 (11,1)	73 (12,0)
Keine Angaben	18 (1,5)	-	84 (3,5)	21 (3,5)	21 (3,4)	18 (3,0)	24 (4,0)
Ethnizität; n (%)							
Nicht-lateinamerikanisch	1.169 (96,6)	990 (82,4)	2.159 (89,5)	536 (90,1)	552 (90,0)	531 (88,9)	540 (89,0)
Lateinamerikanisch	41 (3,4)	212 (17,6)	253 (10,5)	59 (9,9)	61 (10,0)	66 (11,1)	67 (11,0)
Anfangswerte der Nierenfunktion; n (%)							
CLCR >80ml/min (normal)	213 (17,6)	693 (57,7)	906 (37,6)	228 (38,3)	226 (36,9)	223 (37,4)	229 (37,7)
>50-80ml/min (leicht)	565 (46,7)	282 (23,5)	847 (35,1)	206 (34,6)	222 (36,2)	206 (34,5)	213 (35,1)
>30-50ml/min (moderat)	328 (27,1)	169 (14,1)	497 (20,6)	117 (19,7)	132 (21,5)	117 (19,6)	131 (21,6)
≤30ml/min oder dialysepflichtig (schwerwiegend)	59 (4,9)	32 (2,7)	91 (3,8)	25 (4,2)	12 (2,0)	34 (5,7)	20 (3,3)

(umseitig fortgesetzt)

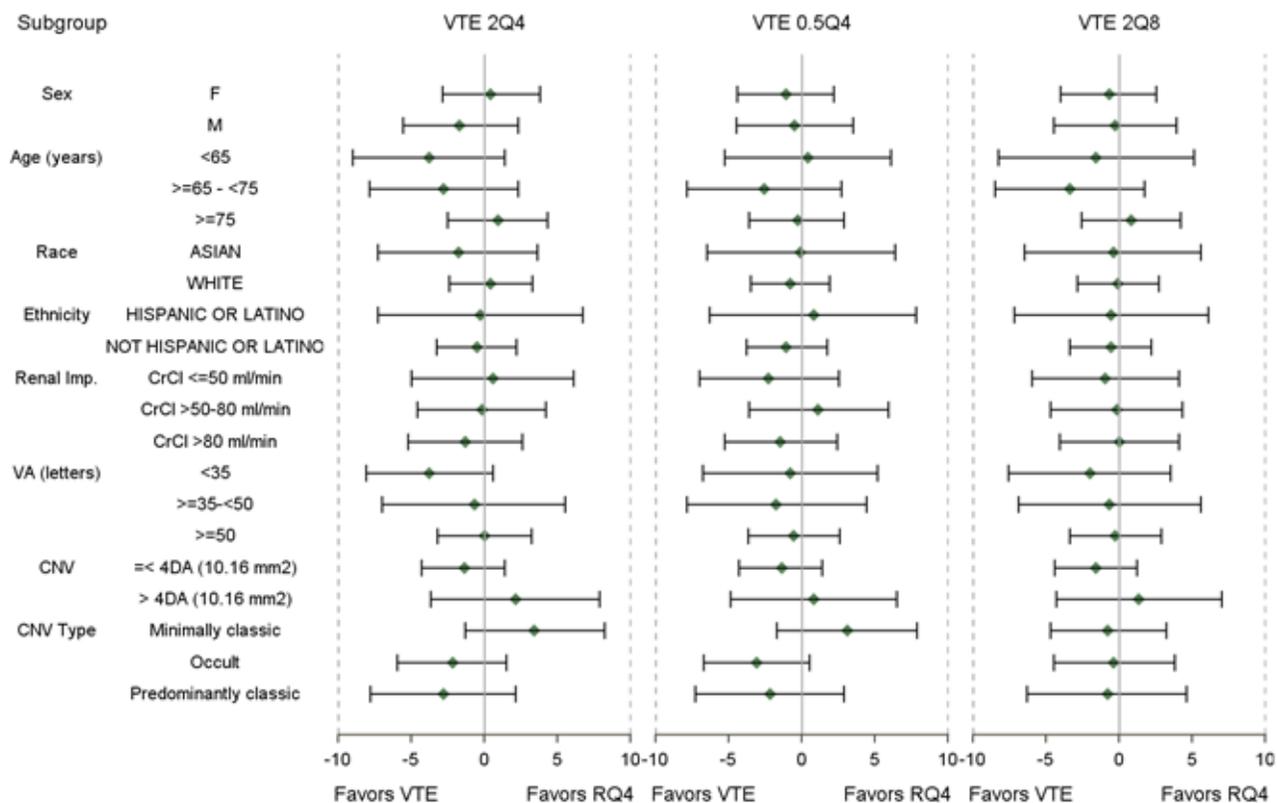
Ergänzung fehlender Angaben zu den am 17.12.2012 eingereichten Dossierunterlagen

Krankengeschichte einer Leberbeeinträchtigung; n (%)							
Ja	36 (3,0)	36 (3,0)	72 (3,0)	17 (2,9)	15 (2,4)	20 (3,4)	20 (3,3)
Nein	1.174 (97,0)	1.166 (97,0)	2.340 (97,0)	578 (97,1)	598 (97,6)	577 (96,6)	587 (96,7)
Anfangswert der Sehkraft; n (%)							
Besser als 20/100 (≥50 Buchstaben)	888 (73,4)	777 (64,6)	1.665 (69,0)	423 (71,1)	424 (69,2)	412 (69,0)	406 (66,9)
20/100 bis 20/200 (≥35 bis <50 Buchstaben)	211 (17,4)	259 (21,5)	470 (19,5)	97 (16,3)	128 (20,9)	113 (18,9)	132 (21,7)
Schlechter als 20/200 (<35 Buchstaben)	111 (9,2)	166 (13,8)	277 (11,5)	75 (12,6)	61 (10,0)	72 (12,1)	69 (11,4)
Anfangswert der CNV-Fläche; n (%)							
>4 DA (10,16mm ²)	243 (20,1)	366 (30,4)	609 (25,2)	146 (24,5)	158 (25,8)	144 (24,1)	161 (26,5)
≤4 DA (10,16mm ²)	957 (79,1)	834 (69,4)	1.791 (74,3)	443 (74,5)	452 (73,7)	452 (75,7)	444 (73,1)
Läsionstyp zu Beginn der Studie; n (%)							
Überwiegend klassisch	321 (26,5)	310 (25,8)	631 (26,2)	152 (25,5)	159 (25,9)	161 (27,0)	159 (26,2)
Minimal klassisch	413 (34,1)	425 (35,4)	838 (34,7)	205 (34,5)	217 (35,4)	200 (33,5)	216 (35,6)
Okkult	464 (38,3)	462 (38,4)	926 (38,4)	231 (38,8)	233 (38,0)	234 (39,2)	228 (37,6)
CLCR=Kreatinin-Clearance; DA=Papillenfläche (engl. <i>disc area</i>); kursive Werte heben Gruppen mit zu wenig Patienten (d. h. <10%) für einen aussagekräftigen Vergleich hervor.							

Modul 4 - Seite 253 (Abschnitt 4.3.1.3.2)

Nach Tabelle 4-110 wird folgende Angabe eingefügt:

Tabelle 4-110a: Subgruppenanalysen (Forest-Plots) des Anteils an Patienten mit Visuserhalt in Woche 52 (LOCF, FAS)

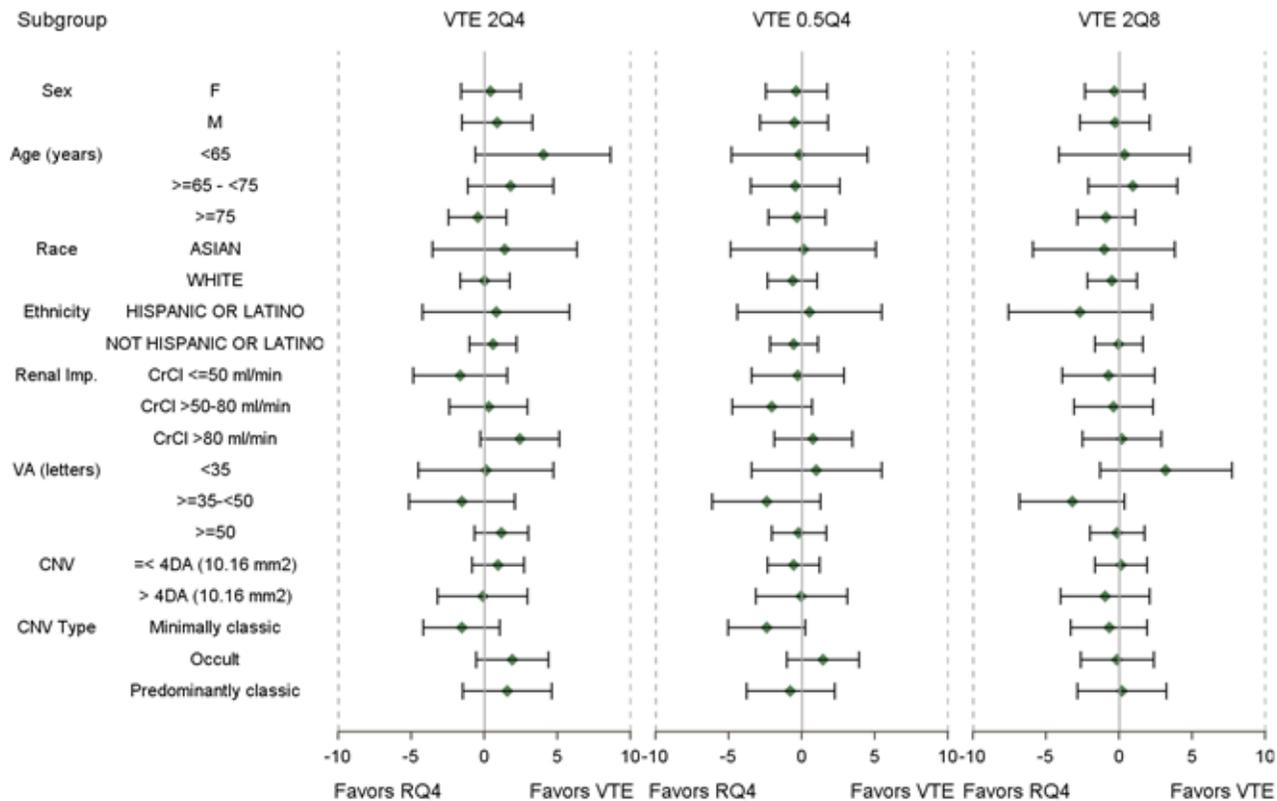


[1] VTE 2Q4, VTE 0.5Q4, VTE 2Q8 - VEGF Trap-Eye (VTE) administered at 2 mg every 4 weeks, 0.5 mg every 4 weeks, and 2 mg every 8 week, respectively. R 0.5Q4 - Ranibizumab (R) administered at 0.5 mg every 4 weeks.
 LOCF: Last observation carried forward (baseline values are not carried forward)
 /by-sasp/patdb/projects/865321/giad_pool20101108/stat/prod_query25/pgms/#run_pool1_3b_forest/t-adqsva-etdrs_cmh_maint.sas etfgo
 15JAN2013 19:06

Modul 4 - Seite 253 (Abschnitt 4.3.1.3.2)

Nach Tabelle 4-110a (ergänzt) wird folgende Angabe eingefügt:

Tabelle 4-110b: Subgruppenanalysen (ANCOVA) der Unterschiede der LS-Mittelwerte innerhalb des 95% KI für die Veränderung des ETDRS-Buchstabenwertes in Woche 52 im Vergleich zu Baseline (LOCF, FAS)

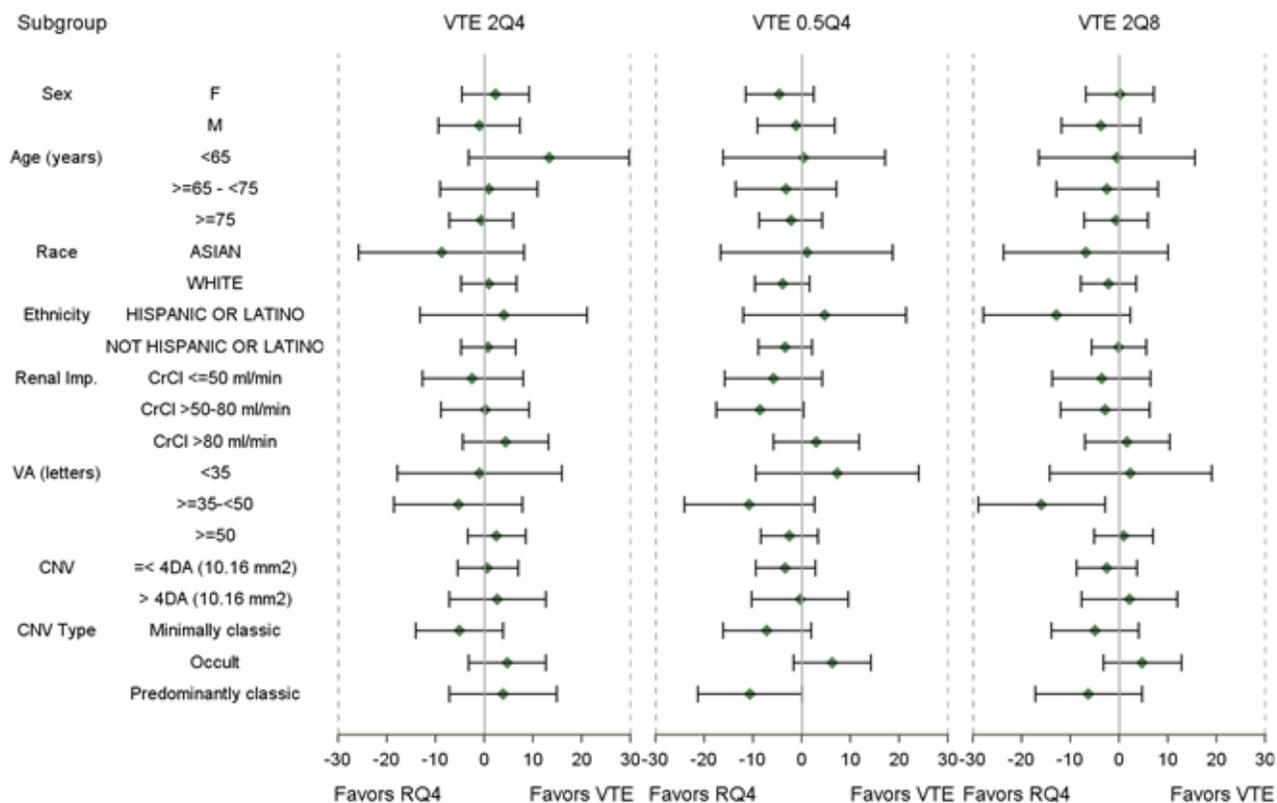


[1] VTE 2Q4, VTE 0.5Q4, VTE 2Q8 - VEGF Trap-Eye (VTE) administered at 2 mg every 4 weeks, 0.5 mg every 4 weeks, and 2 mg every 8 week, respectively. R 0.5Q4 - Ranibizumab (R) administered at 0.5 mg every 4 weeks.
 LOCF: Last observation carried forward (baseline values are not carried forward)
 /by-sasp/patdb/projects/865321/giad_pool20101108/stat/prod_query25/pgms/#run_pool1_3b_forest/t-ancova-sub.sas etfgo 15JAN2013 19:07

Modul 4 - Seite 253 (Abschnitt 4.3.1.3.2)

Nach Tabelle 4-110b (ergänzt) wird folgende Angabe eingefügt:

Tabelle 4-110c: Subgruppenanalysen (Forest-Plots) des Anteils an Patienten mit Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel in Woche 52 (LOCF, FAS)

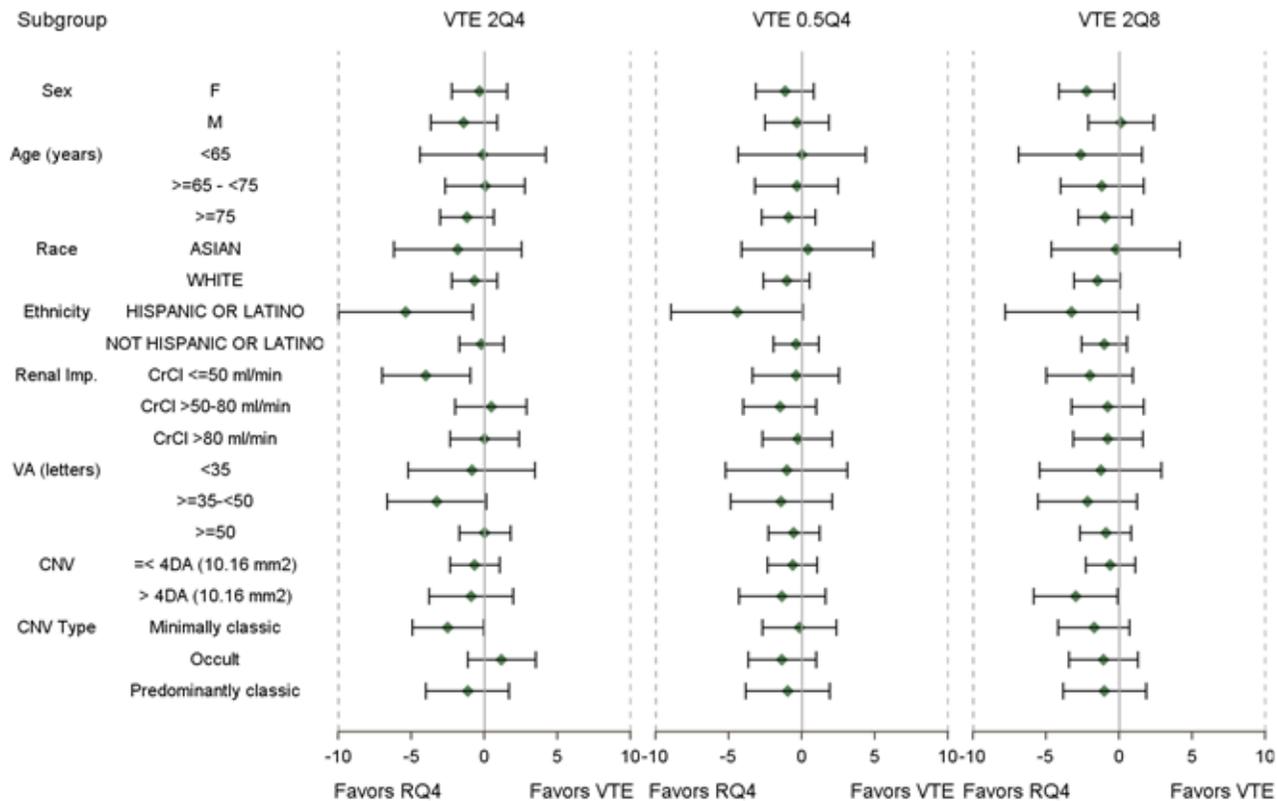


[1] VTE 2Q4, VTE 0.5Q4, VTE 2Q8 - VEGF Trap-Eye (VTE) administered at 2 mg every 4 weeks, 0.5 mg every 4 weeks, and 2 mg every 8 week, respectively. R 0.5Q4 - Ranibizumab (R) administered at 0.5 mg every 4 weeks.
 LOCF: Last observation carried forward (baseline values are not carried forward)
 /by-sasp/patdb/projects/865321/giad_pool20101108/stat/prod_query25/pgms/#run_pool1_3b_forest/t-adqsva-etdrs-cmh_gain.sas etfgo
 15JAN2013 19.08

Modul 4 - Seite 253 (Abschnitt 4.3.1.3.2)

Nach Tabelle 4-110c (ergänzt) wird folgende Angabe eingefügt:

Tabelle 4-110d: Subgruppenanalysen (ANCOVA) der Unterschiede der LS-Mittelwerte innerhalb des 95% KI für die Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen in Woche 52 im Vergleich zu Baseline (LOCF, FAS)

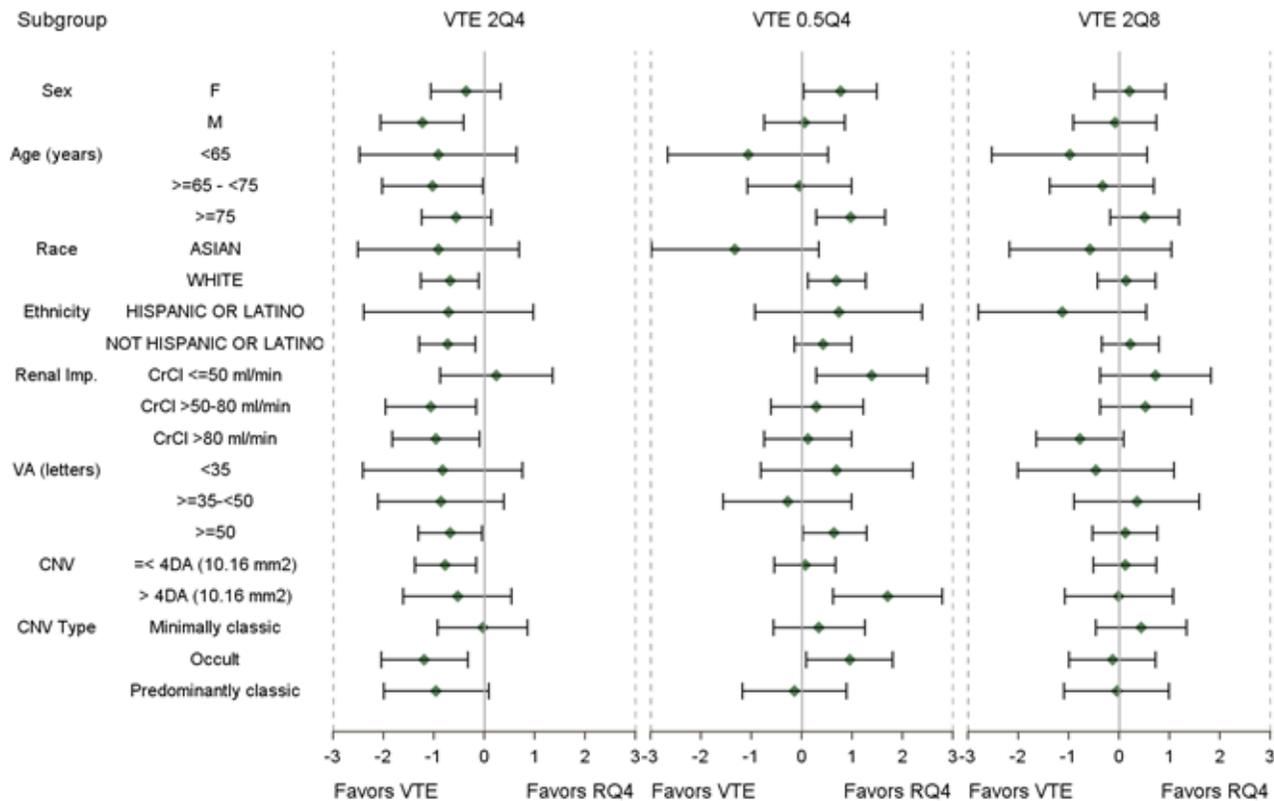


[1] VTE 2Q4, VTE 0.5Q4, VTE 2Q8 - VEGF Trap-Eye (VTE) administered at 2 mg every 4 weeks, 0.5 mg every 4 weeks, and 2 mg every 8 week, respectively. R 0.5Q4 - Ranibizumab (R) administered at 0.5 mg every 4 weeks.
 LOCF: Last observation carried forward (baseline values are not carried forward)
 /by-sasp/patdb/projects/865321/giad_pool20101108/stat/prod_query25/pgms/#run_pool1_3b_forest/t-ancova-sub.sas etfgo 15JAN2013 19:09

Modul 4 - Seite 253 (Abschnitt 4.3.1.3.2)

Nach Tabelle 4-110d (ergänzt) wird folgende Angabe eingefügt:

Tabelle 4-110e: Subgruppenanalysen (ANCOVA) der Unterschiede der LS-Mittelwerte innerhalb des 95% KI für die Veränderung der CNV-Fläche (mm²) in Woche 52 (LOCF, FAS)



[1] VTE 2Q4, VTE 0.5Q4, VTE 2Q8 - VEGF Trap-Eye (VTE) administered at 2 mg every 4 weeks, 0.5 mg every 4 weeks, and 2 mg every 8 week, respectively. R 0.5Q4 - Ranibizumab (R) administered at 0.5 mg every 4 weeks.
 LOCF: Last observation carried forward (baseline values are not carried forward)
 /by-sasp/patdb/projects/865321/giad_pool20101108/stat/prod_query25/pgms/#run_pool1_3b_forest/t-ancova-sub.sas etfgo 15JAN2013 19:10

Modul 4 - Seite 258 (Abschnitt 4.3.1.3.2, Tabelle 4-112)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

	RQ4		2Q4		0,5Q4		2Q8	
	n	Wert	n	Wert	n	Wert	n	Wert
Sehkraft-bezogene Endpunkte								
% Patienten mit Erhalt der Sehkraft in Woche 52								
Geschlecht								
Männlich	238	93,7	232	95,5	267	94,3	239	94,1
Weiblich	323	94,7	349	94,1	301	95,9	337	95,5
Alter								
<65 Jahre	69	97,2	65	100,0	61	96,8	72	98,6
≥65 bis 75 Jahre	151	92,6	168	95,5	141	95,3	147	96,1
≥75 Jahre	341	94,5	348	93,5	366	94,8	357	93,7
Abstammung								
Asiatisch	58	96,7	69	98,6	64	97,0	71	97,3
Europäisch	481	94,5	490	94,0	486	95,3	477	94,6
Ethnizität								
Nicht-lateinamerikanisch	504	94,0	522	94,6	505	95,1	511	94,6
Lateinamerikanisch	57	96,6	59	96,7	63	95,5	65	97,0
Anfangswert der Nierenfunktion								
CLCR >80ml/min (normal)	216	94,7	217	96,0	214	96,0	217	94,8
>50-80ml/min (leicht)	194	94,2	209	94,1	191	92,7	201	94,4
≤50ml/min oder dialysepflichtig (moderat oder schwerwiegend)	134	94,4	135	93,8	146	96,7	144	95,4
Anfangswert der Sehkraft								
<35 Buchstaben	72	96,0	61	100,0	70	97,2	68	98,6
≥35 bis <50 Buchstaben	91	93,8	121	94,5	108	95,6	125	94,7
≥50 Buchstaben	398	94,1	399	94,1	390	94,7	383	94,3
Läsionsgröße zu Beginn der Studie								
≤4 DA	418	94,4	433	95,8	433	95,8	426	95,9
>4 DA	137	93,8	145	91,8	134	93,1	149	92,5

	RQ4		2Q4		0,5Q4		2Q8	
	n	Wert	n	Wert	n	Wert	n	Wert
Läsionstyp zu Studienbeginn								
Minimal klassisch	195	95,1	199	91,7	184	92,0	207	95,8
Okkult	218	94,4	225	96,6	228	97,4	216	94,7
Überwiegend klassisch	142	93,4	153	96,2	154	95,7	150	94,3
Mittelwert ± SD Veränderung auf der ETDRS-Tafel in Woche 52 (Buchstaben)								
Geschlecht								
Männlich	254	9,0 ± 16,3	243	9,6 ± 12,7	283	8,7 ± 14,8	254	8,3 ± 14,5
Weiblich	341	8,5 ± 12,8	370	9,1 ± 13,7	314	7,9 ± 12,9	353	8,4 ± 14,9
Alter								
<65 Jahre	71	12,3 ± 12,6	65	14,2 ± 8,6	63	12,1 ± 13,8	73	11,5 ± 11,8
≥65 bis 75 Jahre	163	8,4 ± 14,9	176	10,2 ± 13,7	148	8,3 ± 14,0	153	9,6 ± 13,8
≥75 Jahre	361	8,2 ± 14,5	372	8,0 ± 13,5	386	7,7 ± 13,7	381	7,3 ± 15,4
Abstammung								
Asiatisch	60	11,0 ± 12,8	70	9,6 ± 11,0	66	12,2 ± 12,8	73	9,4 ± 13,2
Europäisch	509	8,7 ± 14,7	521	9,1 ± 13,6	510	7,9 ± 13,4	504	8,3 ± 14,6
Ethnizität								
Nicht-lateinamerikanisch	536	8,6 ± 14,5	552	9,3 ± 13,4	531	8,0 ± 13,8	540	8,5 ± 15,1
Lateinamerikanisch	59	10,5 ± 13,7	61	8,8 ± 11,9	66	10,4 ± 13,5	67	7,5 ± 11,3
Anfangswert der Nierenfunktion								
CLCR >80ml/min (normal)	228	9,1 ± 12,8	226	9,7 ± 12,3	223	10,2 ± 13,9	229	8,9 ± 15,0
>50-80ml/min (leicht)	206	9,3 ± 16,1	222	10,4 ± 13,6	206	7,0 ± 14,4	213	8,8 ± 14,8
≤50ml/min oder dialysepflichtig (moderat oder schwerwiegend)	142	7,3 ± 13,5	144	6,6 ± 13,5	151	6,8 ± 13,0	151	6,8 ± 14,3
Anfangswert der Sehkraft								
<35 Buchstaben	75	13,5 ± 18,4	61	13,0 ± 16,6	72	14,6 ± 15,7	69	16,4 ± 17,3
≥35 bis <50 Buchstaben	97	13,3 ± 16,9	128	11,8 ± 15,2	113	11,0 ± 15,2	132	9,8 ± 14,2
≥50 Buchstaben	423	6,8 ± 12,5	424	8,0 ± 11,9	412	6,4 ± 12,6	406	6,6 ± 13,9
Läsionsgröße zu Beginn der Studie								
≤4 DA	443	9,4 ± 14,3	452	10,3 ± 13,1	452	8,7 ± 13,4	444	9,3 ± 14,0
>4 DA	146	6,7 ± 14,9	158	6,2 ± 13,4	144	7,0 ± 14,9	161	6,0 ± 16,1

	RQ4		2Q4		0,5Q4		2Q8	
	n	Wert	n	Wert	n	Wert	n	Wert
Läsionstyp zu Studienbeginn								
Minimal klassisch	205	9,6 ± 14,3	217	7,7 ± 13,6	200	7,5 ± 15,7	216	9,4 ± 14,6
Okkult	231	7,3 ± 13,5	233	8,6 ± 10,8	234	8,2 ± 11,1	228	6,7 ± 14,4
Überwiegend klassisch	152	10,0 ± 15,7	159	12,4 ± 15,5	161	9,2 ± 14,7	159	9,8 ± 15,0
% Patienten mit einem Zugewinn von 15 oder mehr Buchstaben in Woche 52								
Geschlecht								
Männlich	86	33,9	80	32,9	94	33,2	77	30,3
Weiblich	107	31,4	125	33,8	84	26,8	111	31,4
Alter								
<65 Jahre	30	42,3	36	55,4	26	41,3	29	39,7
≥65 bis 75 Jahre	55	33,7	61	34,7	45	30,4	48	31,4
≥75 Jahre	108	29,9	108	29,0	107	27,7	111	29,1
Abstammung								
Asiatisch	25	41,7	24	34,3	28	42,4	25	34,2
Europäisch	164	32,2	172	33,0	144	28,2	151	30,0
Ethnizität								
Nicht-lateinamerikanisch	175	32,6	184	33,3	155	29,2	176	32,6
Lateinamerikanisch	18	30,5	21	34,4	23	34,8	12	17,9
Anfangswert der Nierenfunktion								
CLCR >80ml/min (normal)	75	32,9	84	37,2	79	35,4	79	34,5
>50-80ml/min (leicht)	72	35,0	77	34,7	56	27,2	68	31,9
≤50ml/min oder dialysepflichtig (moderat oder schwerwiegend)	40	28,2	37	25,7	34	22,5	37	24,5
Anfangswert der Sehkraft								
<35 Buchstaben	32	42,7	24	39,3	35	48,6	30	43,5
≥35 bis <50 Buchstaben	50	51,5	59	46,1	46	40,7	48	36,4
≥50 Buchstaben	111	26,2	122	28,8	97	23,5	110	27,1
Läsionsgröße zu Beginn der Studie								
≤4 DA	155	35,0	161	35,6	143	31,6	144	32,4
>4 DA	36	24,7	43	27,2	35	24,3	43	26,7

	RQ4		2Q4		0,5Q4		2Q8	
	n	Wert	n	Wert	n	Wert	n	Wert
Läsionstyp zu Studienbeginn								
Minimal klassisch	73	35,6	66	30,4	57	28,5	66	30,6
Okkult	53	22,9	64	27,5	68	29,1	63	27,6
Überwiegend klassisch	65	42,8	74	46,5	52	32,3	58	36,5
Morphologische Endpunkte								
Mittelwert \pm SD Veränderung der CNV-Fläche in Woche 52 (mm²)								
Geschlecht								
Männlich	243	-3,2 \pm 5,3	236	-5,1 \pm 5,7	272	-3,3 \pm 5,1	240	-3,6 \pm 6,0
Weiblich	323	-5,0 \pm 6,0	354	-5,4 \pm 5,9	302	-4,4 \pm 6,2	335	-4,7 \pm 5,9
Alter								
<65 Jahre	63	-3,0 \pm 6,2	65	-4,6 \pm 6,4	60	-4,5 \pm 5,7	69	-4,6 \pm 5,5
\geq 65 bis 75 Jahre	160	-3,7 \pm 5,8	172	-4,9 \pm 5,7	146	-3,3 \pm 4,9	145	-3,8 \pm 5,3
\geq 75 Jahre	337	-4,6 \pm 5,7	353	-5,6 \pm 5,8	368	-4,0 \pm 6,0	361	-4,4 \pm 6,3
Abstammung								
Asiatisch	57	-4,2 \pm 5,3	69	-5,8 \pm 6,5	61	-5,4 \pm 5,0	68	-5,6 \pm 6,2
Europäisch	485	-4,3 \pm 5,9	499	-5,2 \pm 5,6	493	-3,7 \pm 5,8	479	-4,1 \pm 5,9
Ethnizität								
Nicht-lateinamerikanisch	509	-4,1 \pm 5,8	531	-5,2 \pm 5,8	511	-3,7 \pm 5,6	514	-4,0 \pm 6,0
Lateinamerikanisch	57	-4,7 \pm 5,3	59	-6,6 \pm 6,4	63	-5,0 \pm 6,4	61	-6,3 \pm 5,5
Anfangswert der Nierenfunktion								
CLCR >80ml/min (normal)	219	-3,5 \pm 5,3	221	-5,1 \pm 5,6	216	-3,5 \pm 5,7	219	-4,7 \pm 5,9
>50-80ml/min (leicht)	197	-4,1 \pm 5,9	216	-5,4 \pm 5,8	201	-4,1 \pm 5,7	204	-3,5 \pm 6,4
\leq 50ml/min oder dialysepflichtig (moderat oder schwerwiegend)	132	-5,5 \pm 6,0	136	-5,3 \pm 6,5	141	-4,0 \pm 6,0	139	-4,8 \pm 5,6
Anfangswert der Sehkraft								
<35 Buchstaben	71	-5,6 \pm 5,9	59	-7,0 \pm 7,1	71	-5,8 \pm 5,5	64	-6,7 \pm 5,5
\geq 35 bis <50 Buchstaben	90	-4,7 \pm 5,8	123	-6,3 \pm 6,5	109	-5,3 \pm 6,1	124	-5,3 \pm 7,0
\geq 50 Buchstaben	405	-3,8 \pm 5,7	408	-4,7 \pm 5,3	394	-3,1 \pm 5,5	387	-3,6 \pm 5,6
Läsionstyp zu Studienbeginn								
Minimal klassisch	198	-5,7 \pm 5,7	211	-5,9 \pm 5,8	191	-5,3 \pm 5,7	205	-5,3 \pm 6,4
Okkult	220	-4,7 \pm 6,2	225	-6,3 \pm 6,4	224	-3,6 \pm 6,2	216	-4,9 \pm 6,4
Überwiegend klassisch	147	-1,4 \pm 3,8	153	-3,0 \pm 4,3	158	-2,4 \pm 4,6	152	-2,0 \pm 4,1

	RQ4		2Q4		0,5Q4		2Q8	
	n	Wert	n	Wert	n	Wert	n	Wert
Mittelwert ± SD Änderung der zentralen Netzhautdicke (µm) vom Anfangswert bis Woche 52								
Geschlecht								
Männlich	251	-131 ± 131	242	-134 ± 129	281	-129 ± 150	252	-147 ± 141
Weiblich	341	-135 ± 123	368	-143 ± 119	311	-124 ± 114	351	-135 ± 124
Alter								
<65 Jahre	70	-136 ± 130	65	-131 ± 120	62	-137 ± 150	72	-125 ± 123
≥65 bis 75 Jahre	162	-117 ± 128	176	-143 ± 117	147	-111 ± 123	152	-123 ± 113
≥75 Jahre	360	-141 ± 124	369	-139 ± 126	383	130 ± 132	379	149 ± 138
Abstammung								
Asiatisch	60	-151 ± 164	70	-163 ± 128	64	-145 ± 118	72	-140 ± 140
Europäisch	506	-130 ± 122	518	-133 ± 121	508	-125 ± 135	501	-140 ± 131
Ethnizität								
Nicht-lateinamerikanisch	534	-132 ± 127	550	-138 ± 120	526	-128 ± 135	538	-139 ± 132
Lateinamerikanisch	58	-153 ± 114	60	-153 ± 152	66	-114 ± 105	65	-149 ± 128
Anfangswert der Nierenfunktion								
CLCR >80ml/min (normal)	226	-127 ± 124	225	-150 ± 125	220	-127 ± 142	227	-135 ± 114
>50-80ml/min (leicht)	206	-137 ± 133	221	-140 ± 116	205	-133 ± 139	211	-150 ± 152
≤50ml/min oder dialysepflichtig (moderat oder schwerwiegend)	141	-143 ± 112	143	-121 ± 129	150	-118 ± 108	151	132 ± 123
Anfangswert der Sehkraft								
<35 Buchstaben	75	-211 ± 148	61	-183 ± 141	70	-198 ± 149	68	-201 ± 160
≥35 bis <50 Buchstaben	96	-137 ± 131	128	-167 ± 134	113	-153 ± 144	131	-183 ± 120
≥50 Buchstaben	421	-119 ± 116	421	-124 ± 114	409	-106 ± 120	404	-116 ± 122
Läsionsgröße zu Beginn der Studie								
≤4 DA	441	-136 ± 122	450	-139 ± 120	449	-127 ± 133	441	-137 ± 134
>4 DA	146	-128 ± 140	157	-138 ± 134	142	-124 ± 130	160	-146 ± 122
Läsionstyp zu Beginn der Studie								
Minimal klassisch	205	-137 ± 123	216	-144 ± 116	199	-134 ± 129	214	-141 ± 137
Okkult	229	-107 ± 115	231	-114 ± 119	231	-94 ± 113	226	-119 ± 119
Überwiegend klassisch	152	-171 ± 137	159	-168 ± 132	160	-161 ± 146	159	-166 ± 135

	RQ4		2Q4		0,5Q4		2Q8	
	n	Wert	n	Wert	n	Wert	n	Wert
Lebensqualität (QoL)-bezogene Endpunkte								
Mittelwert ± SD Veränderung des NEI VFQ-25 Gesamtscores in Woche 52 (Punkte)								
Geschlecht								
Männlich	249	4,2 ± 12,7	237	4,2 ± 13,5	277	4,5 ± 12,2	245	5,4 ± 14,2
Weiblich	338	6,6 ± 15,5	365	6,5 ± 14,7	302	5,1 ± 13,4	346	4,7 ± 15,0
Alter								
<65 Jahre	71	6,4 ± 13,9	64	7,0 ± 13,6	60	7,1 ± 12,4	69	4,7 ± 14,8
≥65 bis 75 Jahre	159	6,2 ± 14,0	174	7,5 ± 15,3	146	5,1 ± 11,5	150	5,5 ± 14,4
≥75 Jahre	357	4,6 ± 14,2	364	4,0 ± 13,4	373	3,8 ± 13,0	372	4,3 ± 14,3
Abstammung								
Asiatisch	60	5,4 ± 15,9	70	5,5 ± 16,7	62	7,3 ± 14,4	70	5,7 ± 13,7
Europäisch	501	5,2 ± 13,8	511	5,1 ± 13,2	499	4,0 ± 12,2	492	4,3 ± 14,5
Ethnizität								
Nicht-lateinamerikanisch	529	4,9 ± 14,0	542	5,5 ± 13,9	513	4,7 ± 12,6	527	4,5 ± 14,4
Lateinamerikanisch	58	11,3 ± 16,6	60	6,2 ± 17,8	66	5,8 ± 14,1	64	9,0 ± 16,8
Anfangswert der Nierenfunktion								
CLCR >80ml/min (normal)	223	4,8 ± 13,6	222	5,8 ± 14,3	219	4,5 ± 11,5	224	5,4 ± 14,7
>50-80ml/min (leicht)	206	6,3 ± 14,0	219	6,9 ± 13,2	198	4,7 ± 13,8	207	5,4 ± 13,9
≤50ml/min oder dialysepflichtig (moderat oder schwerwiegend)	140	5,2 ± 15,8	140	2,4 ± 14,6	145	5,2 ± 13,4	146	4,2 ± 16,2
Anfangswert der Sehkraft								
<35 Buchstaben	75	6,9 ± 19,4	60	5,1 ± 15,1	70	3,6 ± 12,0	68	4,9 ± 15,9
≥35 bis <50 Buchstaben	95	5,1 ± 14,5	126	2,9 ± 15,8	110	4,0 ± 14,1	128	3,9 ± 14,5
≥50 Buchstaben	417	5,4 ± 13,3	416	6,5 ± 13,6	399	5,2 ± 12,6	395	5,4 ± 14,6
Läsionsgröße zu Beginn der Studie								
≤4 DA	436	5,6 ± 14,3	442	5,4 ± 13,0	438	4,8 ± 12,9	430	5,3 ± 14,9
>4 DA	146	5,6 ± 14,8	157	6,1 ± 17,5	140	4,9 ± 12,7	159	4,3 ± 4,1
Läsionstyp zu Beginn der Studie								
Minimal klassisch	204	5,2 ± 14,1	212	3,6 ± 15,0	190	5,0 ± 12,8	208	4,2 ± 13,6
Okkult	227	6,0 ± 14,1	230	7,4 ± 13,2	229	4,7 ± 11,8	224	5,3 ± 14,9
Überwiegend klassisch	150	5,7 ± 15,0	156	5,9 ± 14,6	158	4,8 ± 14,2	155	5,8 ± 16,0

4.8 Modul 4/4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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.

Prüfvermerk

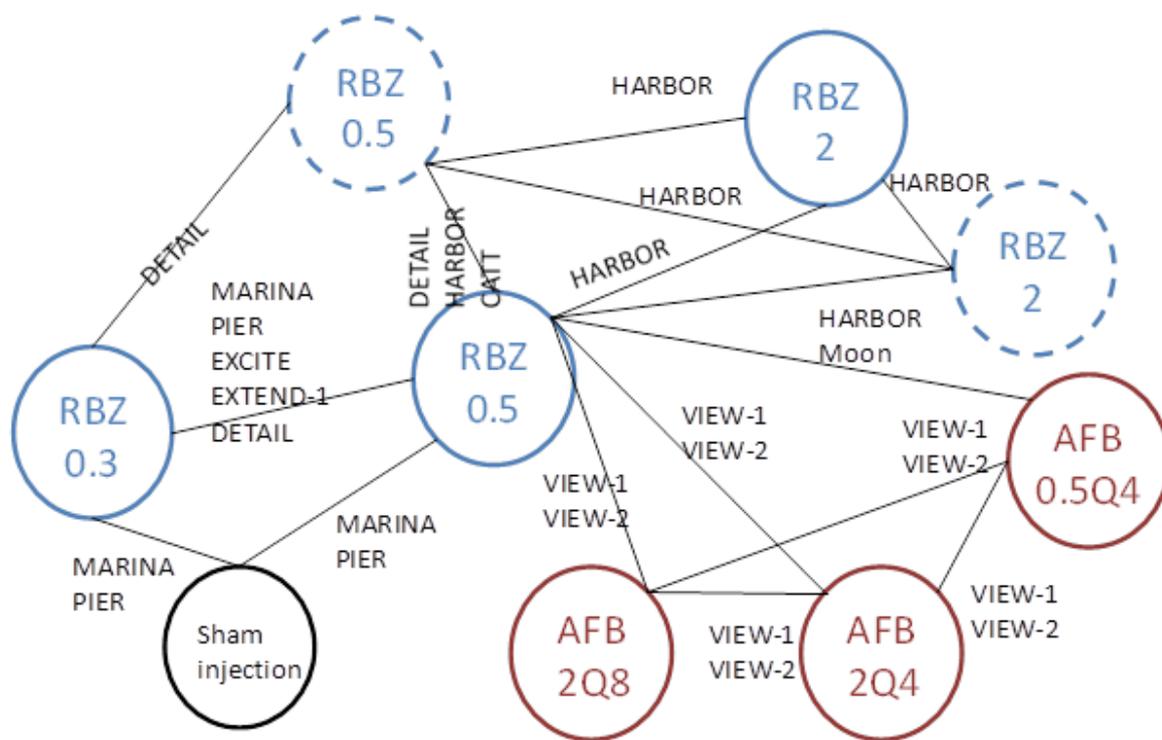
Für die folgende Aussage findet sich im Dossier kein Nachweis, z.B. durch eine bibliographische Literaturrecherche: „Ein indirekter Vergleich zum Nachweis des Zusatznutzens wurde Seitens des pharmazeutischen Unternehmers angestrebt. Allerdings konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden, da es keine Studien der ZVT mit einem Anwendungsschema gemäß Fachinformation gibt.“

Ergänzung

Modul 4 - Seite 278 (Abschnitt 4.3.2.1)

Der erste Absatz wird wie folgt gefasst:

„Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde bereits im Beratungsgespräch darauf hingewiesen, dass keine Studie zur Durchführung eines adäquaten, d.h. auf RCT basierenden indirekten Vergleichs vorhanden ist. BAYER hatte ergänzend Vorschläge zur Verwendung von RCTs gemacht, bei denen z.B. ein fix monatliches oder ein anderes als das zugelassene bedarfsorientierte Anwendungsschema untersucht wurde, um Aflibercept darauf basierend entweder direkt (vs. fix monatlich) oder indirekt (vs. bedarfsorientiert) mit Ranibizumab zu vergleichen. Dem wurde nicht zugestimmt: „Der G-BA ist in seinen Entscheidungen aber an die Regelungen der Zulassung gebunden, weshalb bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie die zugelassene Dosierung der Vergleichstherapie zu berücksichtigen ist. Sollte keine Studie der Evidenzstufe I identifizierbar sein, in der das in der Zulassung angegebene Dosierungsschema zur Anwendung kam, so ist auf die best verfügbare Evidenz zurückzugreifen.“ (10) Weiter wurde erläutert: „Der G-BA ist nur berechtigt und verpflichtet, die Studien zu berücksichtigen, die Relevanz für den zulassungsgemäßen Einsatz der zu vergleichenden Wirkstoffe haben.“ Aufgrund der offensichtlichen Problematik wurde BAYER folgende Alternative vorgeschlagen: „Gegebenenfalls muss bezüglich des Dosierungsschemas und der Anzahl der Injektionen auf Näherungen zurückgegriffen werden und Daten für einen Vergleich herangezogen werden, die dieser Näherung am ehesten entsprechen. Studien, die zum Beispiel ein Dosierungsschema nach Bedarf für Ranibizumab untersuchten, sind veröffentlicht.“ Allerdings wurde dazu einschränkend hinzugefügt: „Ob die zugrundeliegende Fragestellungen, Näherungen und die entsprechenden Vergleiche zum Nachweis eines Zusatznutzens dienen, ist Teil der Nutzenbewertung und kann vorab Seitens der Geschäftsstelle nicht beantwortet werden.“



BVZ = bevacizumab; RBZ = ranibizumab; AFB = aflibercept. Numbers indicate drug dose in mg. Dashed line = p.r.n, solid line = fixed dosing regimen.

Abbildung 4-26b: Netzwerkübersicht möglicher einzuschließender Studien für indirekten Vergleich von Aflibercept in fixer Anwendung mit Ranibizumab in PRN-Anwendung über 12 Monate

Da allerdings die Vorgabe des G-BA dahingehend eindeutig ist, dass nur ein Vergleich auf Basis der best verfügbaren Evidenz von Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema den Anforderungen entspricht und der G-BA dies für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT mit Ranibizumab in einem anderen Anwendungsschema nicht bestätigen konnte, hat BAYER die bibliographischen Recherchen und Studienregistersuchen für Ranibizumab (ausschließlich im zugelassenen Anwendungsschema) in zwei Schritten durchgeführt. Die bibliographische Recherche nach randomisierten Studien ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt, die bibliographische Recherche nach nicht randomisierten Studien gemeinsam für vergleichende und nicht vergleichende Studien in Abschnitt 4.3.2.3.1. Die Studienregistersuche nach randomisierten Studien ist in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt, die Studienregistersuche nach nicht randomisierten Studien gemeinsam für vergleichende und nicht vergleichende Studien in Abschnitt 4.3.2.3.1.“

Der bisherige zweite Absatz bleibt daran anschließend unverändert stehen.

4.9 Modul 4/4.3.2.2.1 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. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Prüfvermerk

Keine Angaben zu nicht randomisierten Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Vorbemerkung

Die Verfahrensbeschreibung zu Abschnitt 4.3.2.2.1 ist im konkreten Fall insofern schwierig umzusetzen, als der Abschnitt „nur dann auszufüllen [ist], wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen“, aber auch an keiner anderen Stelle des Dossiers das Nichtfinden von „nicht randomisierten vergleichenden Studien“ dokumentiert werden kann. BAYER hat aus diesem Grund eine kombinierte Recherche nach vergleichenden und nicht vergleichenden RCTs durchgeführt und alle Ergebnisse gemeinsam in Abschnitt 4.3.2.3.1 dargestellt. Die Prüfvermerke 9 bis 11 gemeinsam aufgreifend wurde die Darstellungssystematik der Abschnitte zur „Informationsbeschaffung“ von Bayer komplett überarbeitet.

Ergänzung

Modul 4 - Seite 24 (Abschnitt 4.1)

Im zweiten Absatz unter der Zwischenüberschrift „Studientypen (E7)“ werden jeweils die Angaben „nicht randomisierte vergleichende Studien“ durch die Angabe „nicht randomisierte Studien“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 26 (Abschnitt 4.1, Tabelle 4-1)

In der Kategorie „Studientyp“ wird in den „Prädefinierten Kriterien“ die Angabe „Ranibizumab: RCT und nicht randomisierte vergleichende Studien“ durch die Angabe „Ranibizumab: RCT und nicht randomisierte Studien (inkl. Fallserien und nicht vergleichende Studien)“ ersetzt und in den „Prädefinierten Ausschlusskriterien“ die Angabe „Studien ohne Vergleichstherapie“ gelöscht.

Modul 4 - Seite 55 (Abschnitt 4.2.1)

Im Absatz unter der Zwischenüberschrift „Ausschluss des Vorliegens von Ranibizumab-Studien im zugelassenen Anwendungsschema“ wird die Angabe „Literatursuchen“ durch die Angabe „Suchen“ ersetzt. In den beiden nummerierten Aufzählungen werden jeweils die Angaben „Bibliographische Literaturrecherche“ durch die Angabe „Recherche“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 59 (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-5)

In der Kategorie „Studientyp“ wird in den „Prädefinierten Kriterien“ die Angabe „Ranibizumab: RCT und nicht randomisierte vergleichende Studien“ durch die Angabe „Ranibizumab: RCT und nicht randomisierte Studien (inkl. Fallserien und nicht vergleichende Studien)“ ersetzt und in den „Prädefinierten Ausschlusskriterien“ die Angabe „Studien ohne Vergleichstherapie“ gelöscht.

Modul 4 - Seite 60 (Abschnitt 4.2.3)

Im Absatz unter der Verfahrensbeschreibung wird die Angabe „Literatursuchen“ durch die Angabe „Suchen“ ersetzt. In den beiden nummerierten Aufzählungen werden jeweils die Angaben „Bibliographische Literaturrecherche“ durch die Angabe „Recherche“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 62 (Abschnitt 4.2.3.2)

Im letzten Satz des zweiten Absatzes wird die Angabe „Studienregistern“ durch die Angabe „Datenbanken“ ersetzt. Im letzten Absatz werden jeweils die Angaben „nicht randomisierte vergleichende Studien“ durch die Angabe „nicht randomisierte Studien“ ersetzt und die Angabe „(Vergleich mit Aflibercept)“ gelöscht.

Modul 4 - Seite 64 (Abschnitt 4.2.3.4)

Am Ende des zweiten Absatzes wird die Angabe „Die Ausschlussgründe wurden pro Studie in einer Tabelle (Tabelle 4-142 bis Tabelle 4-144) angeführt.“ durch die Angabe „Die Ausschlussgründe wurden pro Studie tabellarisch (Tabelle 4-142 bis Tabelle 4-144 [bibliographische Recherche] bzw. ((82, 83) [Studienregister]) angeführt.“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 67 (Abschnitt 4.2.5.1)

Im ersten Absatz unter der Verfahrensbeschreibung wird die Angabe „vergleichende, “ gelöscht.

Modul 4 - Seite 89 (Abschnitt 4.3.1.1.2)

Im ersten Absatz werden im ersten Satz die Angabe „zweite“ und im zweiten Satz die Angabe „, vergleichenden“ gelöscht und im zweiten Absatz die Angabe „Abschnitt 4.3.2.2.1“ durch die Angabe „Abschnitt 4.3.2.3.1“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 90 (Abschnitt 4.3.1.1.2)

Im ersten Absatz werden im dritten Satz die Angabe „, vergleichenden“ gelöscht und die Angabe „Abschnitt 4.3.2.2.1“ durch die Angabe „Abschnitt 4.3.2.3.1“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 282 und 283 (Abschnitt 4.3.2.2.1)

Der Abschnitt wird wie folgt gefasst:

„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. Benennen Sie

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

Aufgrund des Nichtvorliegens von randomisierten vergleichenden Studien, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Verwendung von nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Nachweis des Zusatznutzens angestrebt. Allerdings konnte für die zweckmäßige Vergleichstherapie auch keine nicht randomisierte vergleichende Studie mit einem Anwendungsschema gemäß Fachinformation gefunden werden.

Da BAYER beantragt, niedrigere Evidenz als die auf Basis von vergleichenden Studien heranzuziehen, sieht BAYER aus Gründen einer vollständigen Darstellung und Begründung für diese Vorgehensweise die Notwendigkeit auch zu belegen, dass es keine vergleichende Studie von Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema gibt. Dies erfolgt zusammen mit der Darstellung der Informationsbeschaffung zu „Weitere Untersuchungen“ in Abschnitt 4.3.2.3.1.“

4.10 Modul 4/4.3.2.2.1 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. Benennen Sie

- Studien aus der Suche in Studienregistern

Prüfvermerk

Darstellung der Suche in Studienregistern ist nicht vorhanden

Ergänzung

Modul 4 - Seite 90 bis 91 (Abschnitt 4.3.1.1.3)

Der Abschnitt wird wie folgt gefasst:

„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 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Suche in Studienregistern nach Studien zu Aflibercept

Die Recherche in den Studienregistern nach Studien zu Aflibercept ergab 160 Treffer. Nach Bereinigung von Duplikaten verblieben 81 Treffer zur Beurteilung auf Relevanz durch zwei Reviewer. Von diesen wurden zwei Studien als relevant beurteilt. Eine Auflistung der 79 ausgeschlossenen Treffer mit Ausschlussgrund ist in Modul 5 hinterlegt. Die Ausschlussgründe entsprechen den Ausschlussgründen der bibliographischen Recherche (82).

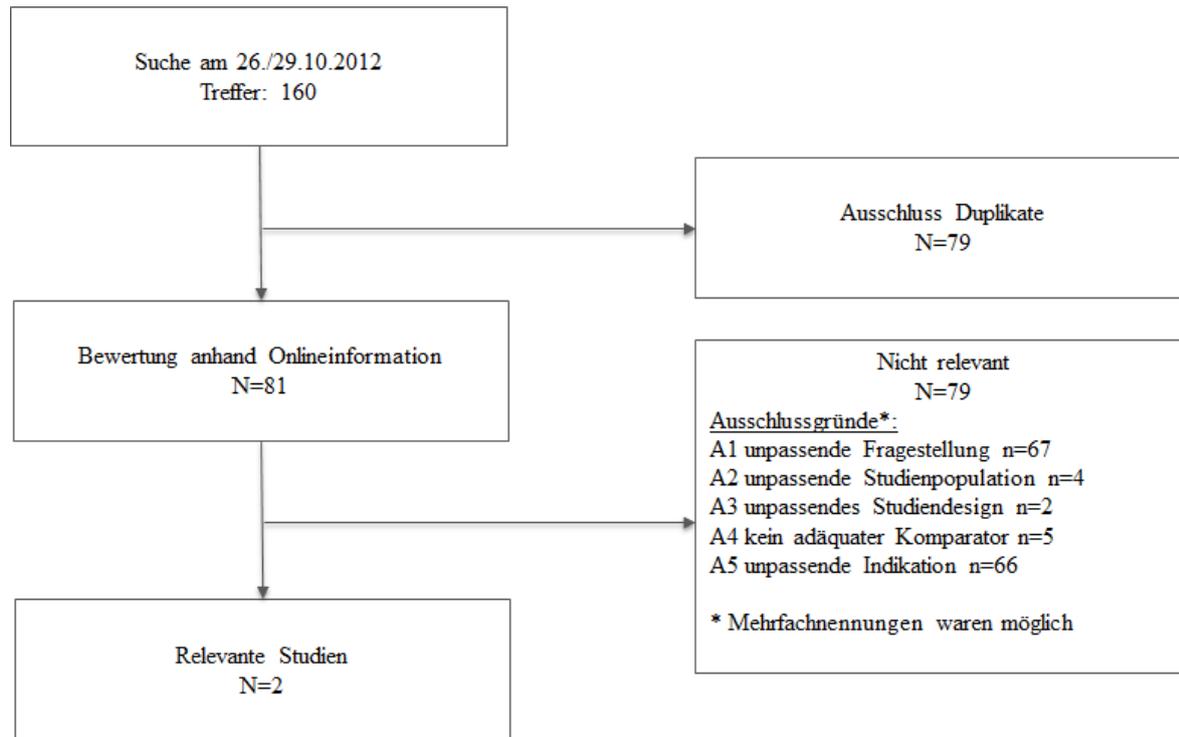


Abbildung 4-9a: Flussdiagramm der durchgeführten Recherche in Studienregistern nach Studien zu Afibercept

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
Vascular Endothelial Growth Factor VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD) VIEW1 (NCT00509795)	ICTRP Search Portal (33) ClinicalTrials.gov (34)	ja	nein
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD) VIEW 2 (NCT00637377)	ClinicalTrials.gov (35)	ja	nein

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

Die Suche in den Studienregistern ist mittels Screenshots dokumentiert (23, 24).

Suche in Studienregistern nach Studien zu Ranibizumab

Die kombinierte Recherche nach RCTs und non-RCTs in den Studienregistern nach Studien zu Ranibizumab ergab 681 Treffer. Nach Bereinigung von Duplikaten verblieben 383 Treffer zur Beurteilung auf Relevanz durch zwei Reviewer. Von diesen wurde keine Studie als relevant beurteilt. Eine Auflistung der 383 ausgeschlossenen Treffer mit Ausschlussgrund ist in Modul 5 hinterlegt. Die Ausschlussgründe entsprechen den Ausschlussgründen der bibliographischen Recherche. Abgebrochene oder laufende Studien wurden zusätzlich mit A9 kodiert (83).

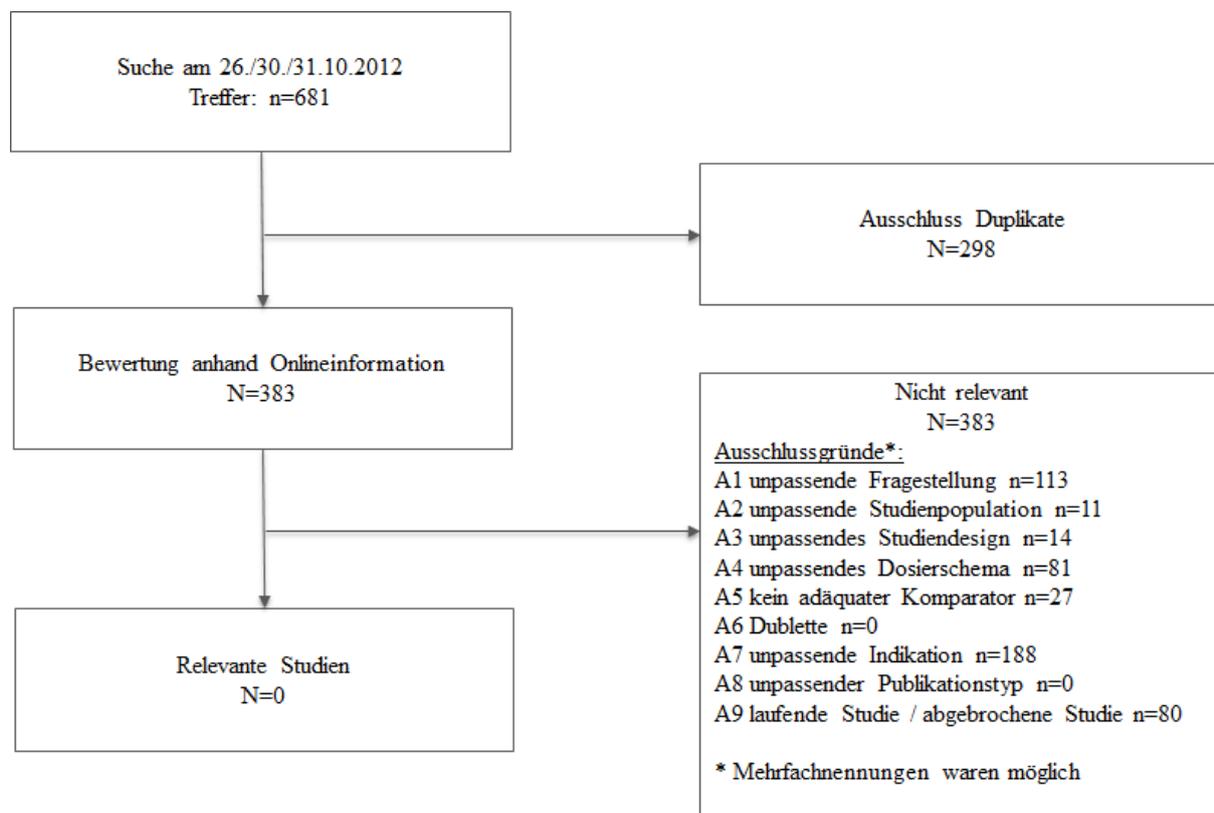


Abbildung 4-9b: Flussdiagramm der durchgeführten Recherche in Studienregistern nach Studien zu Ranibizumab

Die Suche in den Studienregistern ist mittels Screenshots dokumentiert (25, 26).

4.11 Modul 4/ 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Abschnitt: 4.3.2.3

Prüfvermerk

Darstellung nicht in der vorgegebenen Struktur der Dossiervorlage

Ergänzung

Modul 4 - Seite 249 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9.8)

Im letzten Absatz wird die Angabe „(s. Abschnitt 4.3.2.3 mittlere Endophthalmitisrate von 0,044)“ durch die Angabe „(s. Abschnitt 4.3.2.3.3.6 mittlere Endophthalmitisrate von 0,049%)“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 286 (Abschnitt 4.3.2.3.1)

Der Abschnitt 4.3.2.3.1 wird wie folgt gefasst:

„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. Benennen Sie

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

1. Nutzen von Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema

Wie bereits dargestellt, hat BAYER auf die best verfügbare Evidenz von Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema zurückzugreifen. Da BAYER zu diesem Zweck beantragen muss, niedrigere Evidenz als die auf Basis von vergleichenden Studien (d. h. Evidenzstufe Ia bis III) heranzuziehen, muss BAYER aus Gründen einer vollständigen Darstellung und Begründung für diese Vorgehensweise belegen, dass es keine vergleichende Studie von Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema gibt. Dies wäre in Abschnitt 4.3.2.2.1 möglich gewesen, darf aus formalen Gründen dort aber nicht erfolgen, da der Abschnitt nur dann auszufüllen ist, wenn eine nicht randomisierte vergleichende Studie zur Nutzenbewertung herangezogen werden soll. BAYER stellt deshalb im Folgenden gemeinsam für „nicht randomisierte vergleichende Studien“ und „weitere Untersuchungen“ das Ergebnis der Informationsbeschaffung dar.

Die Fragestellung für die Informationsbeschaffung lautet, ob es eine Studie gibt, welche die in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien für die Suche nach Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema erfüllt. Eine Suche nach Studien von Aflibercept im zugelassenen Anwendungsschema erübrigt sich an dieser Stelle, da es – wie in Abschnitt 4.3.1.1 beschrieben – hierzu Evidenz der Stufe Ia als best verfügbare Evidenz gibt.

Da bekannt war, dass die Studienlage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsschema entsprechend der deutschen Fachinformation limitiert ist (s. (10)), wurde zusätzlich zu den vorgeschlagenen und geforderten Wegen der Informationsbeschaffung von BAYER eine Anfrage an die EMA gestellt, die vorhandene Evidenz, auf der das zugelassene Ranibizumab-Anwendungsschema beruht, zu erhalten. BAYER hat hierzu den unveröffentlichten CHMP Variation Assessment Report der EMA entsprechend den Bestimmungen der europäischen Transparenzrichtlinie erhalten. Auf Basis von 6 abgeschlossenen Ranibizumab-Studien wurden darin Analysen zur Entwicklung einer alternativen Posologie durchgeführt (11).

Aufgrund des Nichterfüllens der Kriterien für systematische Übersichtsarbeiten und der Integration zweier nicht vergleichender Studien (s. Tabelle 4-122a) ist dieser Bericht, wie in Abschnitt 4.3.2.3.2 beschrieben, als „Bericht von Expertenkomitees“ der Evidenzstufe V zuzuordnen. Da es sich bei diesem Expertenkomitee allerdings um Vertreter der europäischen Zulassungsbehörden handelt, ist dieser Bericht innerhalb der Evidenzstufe V formal als höchste Evidenz zu betrachten. Dafür spricht auch, dass dieser Bericht auf behördlichem Niveau mehrere Anwendungsschemata von Ranibizumab miteinander vergleicht, u. a. auch die zugelassene mit der in den VIEW-Studien untersuchten fix-monatlichen Anwendung.

Hieraus ergibt sich für die Informationsbeschaffung, dass nur eine Studie der Evidenzklasse Ia bis IV eine höhere Evidenz als das EMA Assessment hätte, um als best verfügbare Evidenz den Anforderungen des G-BA zu entsprechen. Aus diesem Grund wurde in der Informationsbeschaffung für diese Fragestellung nicht mehr nach anderen Untersuchungen mit der Evidenzstufe V, d. h. „Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologischen Überlegungen, deskriptiven Darstellungen, Einzelfallberichten, nicht mit Studien belegte Meinung anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichten von anderen Expertenkomitees“ (s. § 5 Abs. 6 der VerFO) gesucht.

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

In Tabelle 4-6 wurden bereits für das Anwendungsgebiet alle RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aufgeführt und in Kombination mit Tabelle 4-9 festgestellt, dass es für das zu bewertende Arzneimittel zwei RCTs im Anwendungsgebiet gibt, die damit Grundlage der Bewertung des (absoluten) Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels sind.

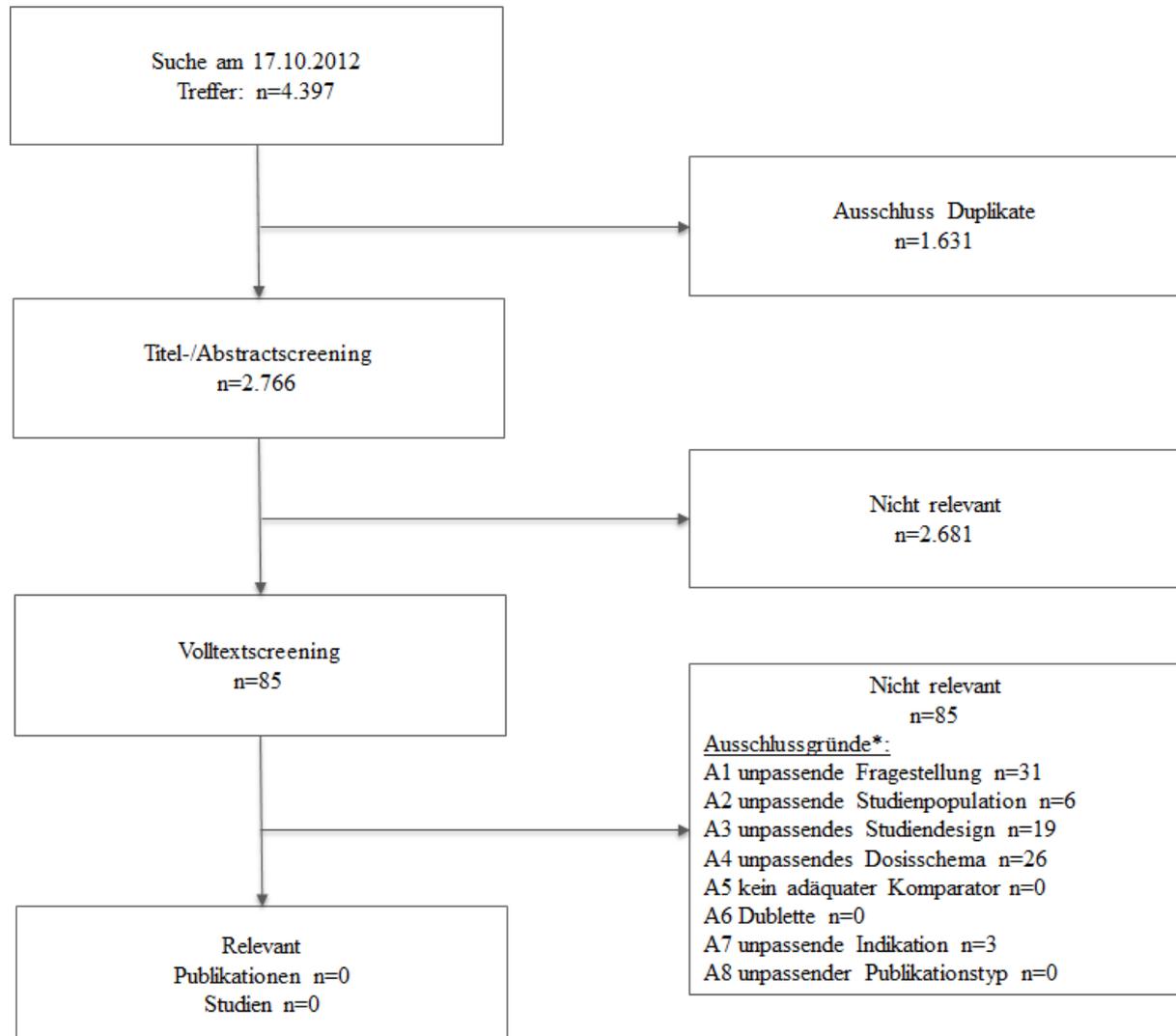
Da § 9 Abs. 4 der Verfahrensordnung explizit darauf abzielt, dass der pharmazeutische Unternehmer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel darzustellen hat, geht BAYER davon aus, dass in diesem Abschnitt, in dem die Informationsbeschaffung zur best verfügbaren Evidenz der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsschema beschrieben wird, eine ergänzende Darstellung von Studien mit Aflibercept nicht erforderlich ist.

Ergänzend bestätigt BAYER hiermit, dass sich im Pool der Studien, für die BAYER Sponsor oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, mit Stand vom 11.12.2012 keine befindet, die die zweckmäßige Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsschema untersucht hat.

Bibliographische Literaturrecherche

In der bibliographischen Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden ebenfalls nicht randomisierte Studien (einschließlich Fallserien und anderen nicht vergleichenden Studien) identifiziert, die nun aufgeführt werden sollen.

In der nachfolgenden Abbildung 4-27 ist das Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche dargestellt.



* Bei verschiedenen Publikationen ist ein Ausschluss aufgrund von mehreren Gründen möglich, hier wurde der chronologisch erste relevante Grund aufgelistet.

Abbildung 4-27: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ranibizumab)

Von den identifizierten 4.397 Studien (Cochrane Library: 211; EMBASE: 2.416 und MEDLINE: 1.770) (20-22) verblieben nach Durchsicht auf doppelt vorliegende Treffer (Duplikate) in der Endnote Datei 2.766 Literaturstellen, von denen 2.681 als nicht relevant eingestuft werden konnten. Die randomisierten, kontrollierten Studien wurden in diesem Fall als nicht relevant eingestuft, da sie bereits in Abschnitt 4.3.1.1.2 bewertet wurden. Von den verbliebenen und im Volltext bewerteten nicht randomisierten Studien konnte entsprechend der definierten Ein- und Ausschlusskriterien keine Studie für einen indirekten Vergleich eingeschlossen werden.

Suche in Studienregistern

Wie bereits beschrieben, hat auch hierzu keine Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu erfolgen. Falls es eine Studie gäbe, die entsprechend der beschriebenen Fragestellung die zweckmäßige Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsschema untersucht und gleichzeitig das zu bewertende Arzneimittel einschließt, wäre eine solche Studie auch alleine über die Suche nach einer Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsschema zu finden.

In Abschnitt 4.3.1.1.3 ist neben der geforderten Darstellung der Suche in Studienregistern für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergänzend auch die kombinierte Suche in Studienregistern nach RCTs und non-RCTs für die zweckmäßige Vergleichstherapie dokumentiert, aus der sich ergibt, dass auch aus der Suche in Studienregistern für diese Fragestellung keine Studie mit einer Evidenzstufe IV oder höher herangezogen werden kann.

Damit stellt der EMA CHMP Variation Assessment Report für Ranibizumab die best verfügbare Evidenz zum Nutzen von Ranibizumab in der zugelassenen Anwendung dar und wird deshalb in der Nutzenbewertung von Aflibercept von BAYER als Bewertungsgrundlage vorgelegt. In der folgenden Darstellung wird deshalb anstelle der Fragestellung „Nutzen von Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema“ der Gliederungstitel „EMA CHMP Variation Assessment Report für Ranibizumab“ verwendet.

2. Zusammenhang zwischen intravitrealen Injektionen und Endophthalmitiden

Wie bereits beschrieben, sehen EMA und Fachgesellschaften die Reduktion der Anzahl der intravitrealen Injektionen (bei möglichst gleichbleibender Wirksamkeit) mit dem Fokus der Reduktion von injektionsbedingten Risiken als wichtiges Ziel der Therapie. Allerdings wurde bisher keine Studie durchgeführt, die als primären oder sekundären Endpunkt gemessen hat, ob bzw. dass zwischen Anzahl der Injektionen und Endophthalmitis-Risiko der angenommene lineare Zusammenhang besteht. Es liegen vergleichende Studien vor, in denen Anti-VEGF-Medikamente mit einer Scheininjektion verglichen wurden und bei denen Endophthalmitiden erwartungsgemäß ausschließlich in der Gruppe auftraten, in denen intravitreale Injektionen gegeben wurden (VISION, MARINA und PIER Studie, s. Kapitel 3.1.2 und 3.2.4.1).

Zur Ermittlung eines Unterschieds bezüglich der Endophthalmitisraten zwischen der Anwendung von Aflibercept nach EMA-Label (d. h. mit 7 Injektionen im ersten Behandlungsjahr) und Ranibizumab nach EMA-Label (d. h. 8,4 Injektionen im ersten Behandlungsjahr) sowie unter der Annahme einer binomialverteilten Endophthalmitis-Rate von 0,049% pro Injektion, einem zweiseitigen α von 0,05 und einer Teststärke von 90%, beträgt die benötigte Stichprobengröße 168.773 Patienten (Chi-Quadrat-Test) bzw. 171.373 Patienten (exakter Test nach Fisher) pro Gruppe. Alternativ lässt sich die Stichprobengröße anhand einer Überlebensanalyse mit dem „Eintreten einer Endophthalmitis“ als Ereignis ermitteln, welches zu einer notwendigen Ereigniszahl von 935 Endophthalmitiden führt bzw. zu einer Stichprobengröße von 126.751 Patienten pro Gruppe (84). Eine Studie dieser Größenordnung, die das Ziel hat, einen für alle Beteiligten offensichtlichen Zusammenhang zu bestätigen, ist bisher noch nicht durchgeführt worden (siehe unten). Die in der systematischen Recherche nach einer kontrollierten Studie mit Ranibizumab gefundenen Studien, die für die Nutzenbewertung im zugelassenen Anwendungsschema ausgeschlossen wurden (siehe Abschnitte 4.3.1.1.2 und 4.3.2.2.1) hatten sowohl zu geringe Anzahl an Patienten als auch zu geringe Anzahl an verabreichten intravitrealen Injektionen, um einen linearen Zusammenhang zwischen Anzahl der Injektionen und Endophthalmitis-Risiko zu belegen. Daraus ergibt sich schon aus methodischen Gründen, dass der Zusammenhang in Studien bisher nicht adäquat untersucht worden sein kann.

BAYER hält es – trotz der eindeutigen diesbezüglichen Hinweise in den EMA Assessments zu Ranibizumab und Aflibercept – dennoch für wichtig, das vorhandene Wissen bestmöglich zusammenzufassen und darzustellen.

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Mit Stand vom 11.12.2012 erfüllen (nur) die beiden VIEW-Studien (siehe Abschnitt 4.3.1; (78)) die definierten Einschlusskriterien.

Bibliographische Literaturrecherche

In der bibliographischen Literaturrecherche wurde nach Endophthalmitis-Raten unter Therapie mit intravitrealen Anti-VEGF-Medikamenten gesucht. In Anhang 4-A (Tabelle 4-141a bis Tabelle 4-141c) ist die Suchstrategie dargestellt.

Die Studien wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den für die Recherche definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Ausschlussgründe wurden pro Studie tabellarisch in Anhang 4-C (Tabelle 4-144a) angeführt.

In der nachfolgenden Abbildung 4-28a ist das Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche dargestellt.

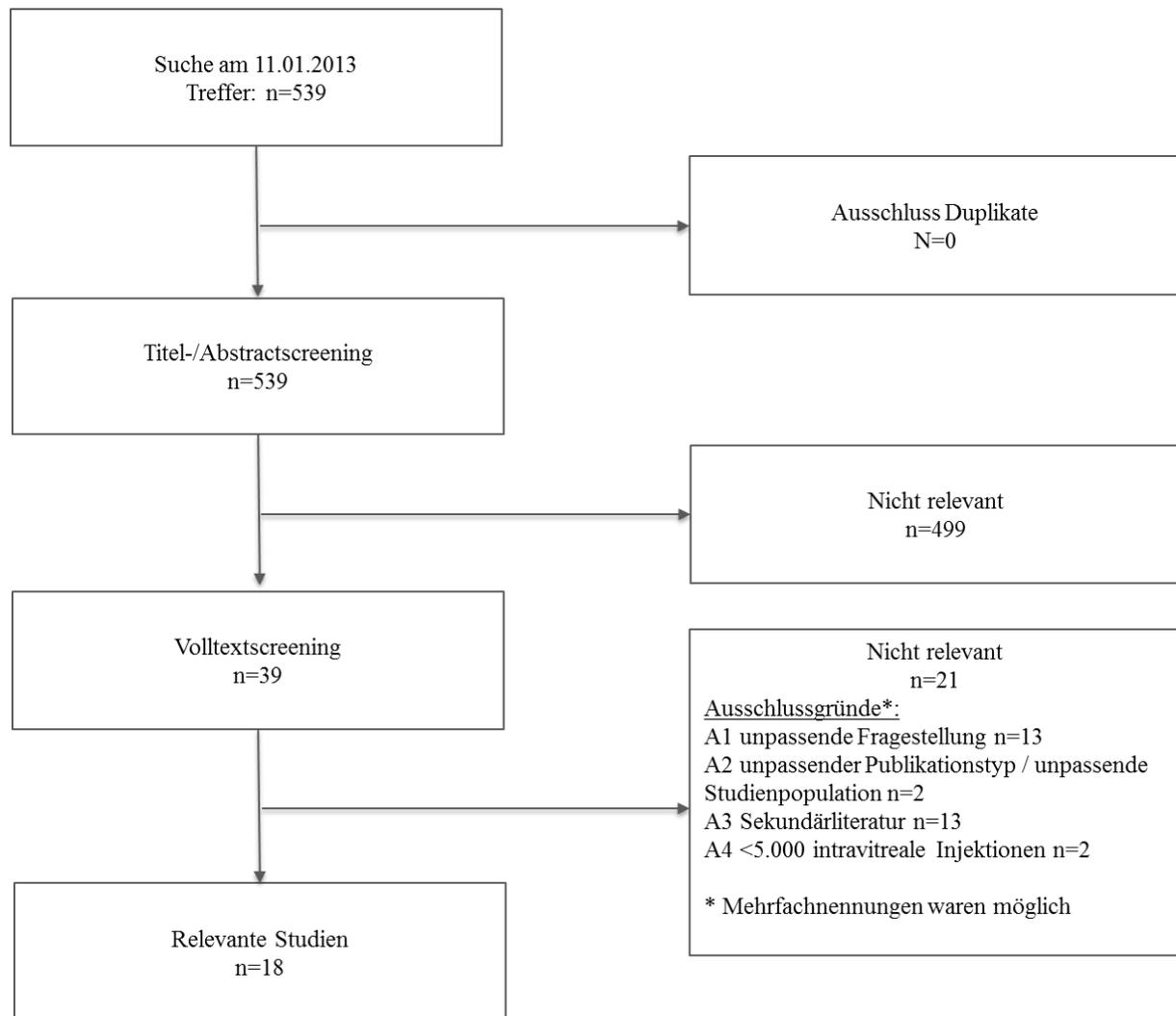


Abbildung 4-28a: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit berichteten Endophthalmitisraten

Von den identifizierten 539 Studien (Cochrane Library: 4; EMBASE: 38 und MEDLINE: 497) verblieben nach Durchsicht auf doppelt vorliegende Treffer (Duplikate) in der Endnote Datei 539 Literaturstellen, von denen 499 als nicht relevant eingestuft werden konnten.

Die Studien, die über eine Endophthalmitis-Häufigkeit unter Behandlung mit intravitrealen Anti-VEGF-Medikamenten (Pegaptanib, Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept) berichteten, wurden als relevant bewertet. Die Studien, die über eine Endophthalmitis-Häufigkeit unter allen anderen intravitrealen Medikamenten (z.B. Steroide) berichteten oder Studien, die über Endophthalmitis-Häufigkeit nach intraokularen Eingriffen (z.B. nach Katarakt, Vitrektomie) berichteten, wurden ausgeschlossen. Allerdings wurden Studien als relevant angesehen, die über Endophthalmitis-Häufigkeit unter Anti-VEGF-Medikamenten und Steroiden zusammen berichteten. Eine der bibliographischen Recherche vorausgegangene orientierende Recherche ergab eine mittlere Endophthalmitis-Rate von etwa 0,05% pro Injektion. Wegen der zu erwarteten Häufigkeit wurden daher bei der bibliographischen Recherche nur Studien, die über mehr als 5.000 Injektionen berichteten, als relevant eingestuft.

Die der bibliographischen Recherche vorausgegangene orientierende Suche in PubMed ergab drei weitere Publikationen mit Endophthalmitis-Raten, die den oben beschriebenen Kriterien entsprachen, allerdings in der bibliographischen Suche nicht gefunden wurden (61, 62, 65). Da es sich um große Studien handelt, wurden diese ebenfalls als relevant eingestuft und eingeschlossen. Die orientierende Suche wurde auf Reviews fokussiert. Es wurde darüber hinaus auf Primärliteratur zurückgegriffen, die in Review-Arbeiten identifiziert wurde sowie auf Kongressbeiträge (Poster), die aus den relevanten Publikationen (Review und Primärliteratur) identifiziert wurden.

Suche in Studienregistern

Es wurde keine Suche in Studienregistern durchgeführt. Die Abweichung von der beschriebenen Vorgabe (s. Verfahrensbeschreibung zu Abschnitt 4.2.3.3) begründet BAYER damit, dass nicht anzunehmen ist, dass durch eine solche ergänzende Suche weitere ausreichend große Studien zu identifizieren sind, die auf diesem ohnehin geringen Evidenzlevel zu einem anderen Ergebnis führen werden.“

Modul 4 - Seite 287 (Abschnitt 4.3.2.3.2)

Der Abschnitt wird wie folgt gefasst:

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

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.

1. EMA CHMP Variation Assessment Report für Ranibizumab

Studiendesign und Studienpopulationen:

Der Bericht modelliert bzw. simuliert die zu erwartenden Ergebnisse einer Behandlung mit Ranibizumab im zugelassenen Anwendungsschema auf Basis von 6 abgeschlossenen Ranibizumab Studien (siehe Tabelle 4-122a).

Tabelle 4-122a: Übersicht zu abgeschlossenen AMD-Studien und den in den Auswertungen berücksichtigten Behandlungsgruppen

Studie	Population	Dosierungsregime Ranibizumab	Zu analysierende Behandlungsgruppen / Anzahl an Patienten
FVF2587g - ANCHOR (s. Referenz 56 u. 57 in Modul 3)	ITT	Monatlich	1. Ranibizumab 0,5mg (N=140) 2. Ranibizumab 0,3mg (N=140)
FVF2598g - MARINA (s. Referenz 32 in Modul 3)	ITT	Monatlich	1. Ranibizumab 0,5mg (N=240) 2. Ranibizumab 0,3mg (N=238)
RFB002A2302 - EXCITE (s. Referenz 68 in Modul 3)	ITT	Je 1 Dosis in den ersten 3 Monaten, dann vierteljährlich	1. Ranibizumab 0,3mg monatlich (N=115) 2. Ranibizumab 0,5mg vierteljährlich (N=118) 3. Ranibizumab 0,3mg vierteljährlich (N=120)
RFB002A2303 – SUSTAIN (s. Referenz 65 in Modul 3)	ITT	Je 1 Dosis in den ersten 3 Monaten, dann PRN in den Monaten 3 - 11	1. Ranibizumab 0,3 / 0,5mg (N=510; nur behandlungsnaive Patienten, d. h. Nicht-ANCHOR-Patienten)

BPD952A2309 – MONT BLANC (s. Referenz 72 in Modul 3)	FAS	Je 1 Dosis in den ersten 3 Monaten, dann PRN in den Monaten 3 - 11	1. Ranibizumab 0,5mg (N=132) (nur Monotherapie-Behandlungsarm)
BPD952A2308 - DENALI (s. Referenz 71 in Modul 3)	FAS	Monatlich	1. Ranibizumab 0,5mg (N=110) (nur Monotherapie-Behandlungsarm)

Verzerrungspotenzial auf Studienebene:

Das CHMP führt hierzu in seinem Bericht aus, dass das beschriebene Modell auf Annahmen beruht und die Variabilität unterschätzt. Hierauf basierend gibt es für BAYER keine Begründung, die Ergebnisse nicht als potenziell hoch verzerrt zu betrachten. Dementsprechend wird an dieser Stelle auch keine Begründung einer von der oben beschriebenen generellen Annahme abweichenden Einschätzung vorgelegt und/oder ein Bewertungsbogen erstellt.

Es sei allerdings bereits an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass obwohl die Untersuchung aus methodischen Gründen als hoch verzerrt zu betrachten ist, die Auswertungen hinsichtlich der Ergebnissicherheit des Vergleichs zwischen durchgehend monatlichen Injektionen und Aussetzen und Wiederbeginn der Injektionen entsprechend des zugelassenen Anwendungsschemas eindeutig und hoch ist.

2. Zusammenhang zwischen intravitrealen Injektionen und EndophthalmitidenStudiendesign und Studienpopulationen:

Alle in Tabelle 4-129 genannten Studien berichteten eine Endophthalmitis-Rate pro intravitreale Injektion bei einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie. Es handelt sich hierbei um retrospektive Beobachtungen oder um Studien, die nicht als primäres Ziel hatten, die Endophthalmitis-Raten zu untersuchen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene:

Bei den Daten zu Endophthalmitis-Raten aller in Tabelle 4-129 genannten Studien handelt es sich um retrospektive Beobachtungen oder um Studien, die nicht als primäres Ziel hatten, die Endophthalmitis-Raten zu untersuchen. Hierauf basierend gibt es für BAYER keine Begründung, die Ergebnisse nicht als potenziell hoch verzerrt zu betrachten. Dementsprechend wird an dieser Stelle auch keine Begründung einer von der oben beschriebenen generellen Annahme abweichenden Einschätzung vorgelegt und/oder ein Bewertungsbogen erstellt.“

Modul 4 - Seite 287 (Abschnitt 4.3.2.3.3)

Die Angaben ab dem Titel

„4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen“

bis zur Verfahrensbeschreibung

„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.“

werden gelöscht.

Modul 4 - Seite 288 (Abschnitt 4.3.2.3.3)

Im siebten Absatz unter der Zwischenüberschrift „1. EMA CHMP Variation Assessment Report für Ranibizumab“ wird die Angabe „(53)“ durch die Angabe „(11)“. Hierin wird auch beschrieben, dass im ursprünglichen Anwendungsschema im ersten Jahr durchschnittlich 6,4 Injektionen erwartet wurden. Diese Konkretisierung hatte die ursprüngliche wissenschaftliche Diskussion der EMA (53) noch nicht enthalten.“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 288 (Abschnitt 4.3.2.3.3)

Der Zwischentitel „Beginn der Injektionen“ wird durch die folgende Angabe ersetzt:

„4.3.2.3.3.1 Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Visusstabilität – 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 4-123: Operationalisierung von Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Visusstabilität

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
EMA Report	Anzahl (%) der Patienten, die Visusstabilität (definiert als Visusschwankung von nicht mehr als 3 Buchstaben während 3 aufeinanderfolgender Besuche) nach einer bestimmten Zahl von Monaten erreichen

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Das CHMP führt hierzu in seinem Bericht aus, dass das beschriebene Modell auf Annahmen beruht und die Variabilität unterschätzt. Hierauf basierend gibt es für BAYER keine Begründung, die Ergebnisse nicht als potenziell hoch verzerrt zu betrachten. Dementsprechend wird an dieser Stelle auch keine Begründung einer von der oben beschriebenen generellen Annahme abweichenden Einschätzung vorgelegt und/oder ein Bewertungsbogen erstellt.

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.

Zur Reduktion von Abweichungen und zur Reduktion eigener Interpretationen erfolgt die Darstellung im gleichen Standard wie der zugrunde liegende Original-Bericht des CHMP.“

Modul 4 - Seite 289 (Abschnitt 4.3.2.3.3)

Nach Tabelle 4-124 wird die folgende Angabe eingefügt:

„Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der drei Auswertungen zum Injektionsbeginn, dass der maximale Behandlungseffekt bei den meisten Patienten mit drei monatlichen Loadinginjektionen nicht erreicht wurde und deshalb die Fortsetzung monatlicher Ranibizumab-Injektionen bis zum Erreichen des Stabilitätskriteriums, d. h. einem stabilen Visus während drei aufeinanderfolgender monatlicher Kontrollen, sinnvoll ist.

4.3.2.3.3.2 Zusatznutzen bei Fortsetzen monatlicher Injektionen – 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 4-124a: Operationalisierung von Zusatznutzen bei Fortsetzen monatlicher Injektionen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
EMA Report	Mittlere Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) durch die nächste monatliche Injektion nachdem ein Patient erstmals Visusstabilität erreicht hat

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Das CHMP führt hierzu in seinem Bericht aus, dass das beschriebene Modell auf Annahmen beruht und die Variabilität unterschätzt. Hierauf basierend gibt es für BAYER keine Begründung, die Ergebnisse nicht als potenziell hoch verzerrt zu betrachten. Dementsprechend wird an dieser Stelle auch keine Begründung einer von der oben beschriebenen generellen Annahme abweichenden Einschätzung vorgelegt und/oder ein Bewertungsbogen erstellt.

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.

Zur Reduktion von Abweichungen und zur Reduktion eigener Interpretationen erfolgt die Darstellung im gleichen Standard wie der zugrunde liegende Original-Bericht des CHMP.“

Modul 4 - Seite 289 (Abschnitt 4.3.2.3.3)

Nach Tabelle 4-125 wird die folgende Angabe eingefügt:

„Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der drei Auswertungen zum Injektionsbeginn, dass der maximale Behandlungseffekt bei den meisten Patienten mit drei monatlichen Loadinginjektionen nicht erreicht wurde und deshalb die Fortsetzung monatlicher Ranibizumab-Injektionen bis zum Erreichen des Stabilitätskriteriums, d. h. einem stabilen Visus während drei aufeinanderfolgender monatlicher Kontrollen, sinnvoll ist.

4.3.2.3.3.3 Behandlungsunterschied zwischen Erreichen der Visusstabilität und 3. Monat – 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 4-125a: Operationalisierung von Behandlungsunterschied zwischen Erreichen der Visusstabilität und 3. Monat

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
EMA Report	Visus (absoluter Wert und Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe [BCVA]) von Monat 3 an bis zur erstmaligen Visusstabilität

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Das CHMP führt hierzu in seinem Bericht aus, dass das beschriebene Modell auf Annahmen beruht und die Variabilität unterschätzt. Hierauf basierend gibt es für BAYER keine Begründung, die Ergebnisse nicht als potenziell hoch verzerrt zu betrachten. Dementsprechend wird an dieser Stelle auch keine Begründung einer von der oben beschriebenen generellen Annahme abweichenden Einschätzung vorgelegt und/oder ein Bewertungsbogen erstellt.

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.

Zur Reduktion von Abweichungen und zur Reduktion eigener Interpretationen erfolgt die Darstellung im gleichen Standard wie der zugrunde liegende Original-Bericht des CHMP.“

Modul 4 - Seite 290 (Abschnitt 4.3.2.3.3)

Im Absatz unter Tabelle 4-126 wird die Angabe „Zusammenfassend zeigten diese Ergebnisse,“ durch die Angabe „Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der drei Auswertungen zum Injektionsbeginn,“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 290 (Abschnitt 4.3.2.3.3)

Der Zwischentitel „Aussetzen der Injektionen“ wird durch die folgende Angabe ersetzt:

„4.3.2.3.4 Potenzial eines Aussetzens der Injektionen nach Erreichen der Visusstabilität – 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 4-126a: Operationalisierung von Potenzial eines Aussetzens der Injektionen nach Erreichen der Visusstabilität

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
EMA Report	Anzahl (%) der Patienten, die nach Erreichen der Visusstabilität ohne weitere Injektionen visusstabil bleiben

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Das CHMP führt hierzu in seinem Bericht aus, dass das beschriebene Modell auf Annahmen beruht und die Variabilität unterschätzt. Hierauf basierend gibt es für BAYER keine Begründung, die Ergebnisse nicht als potenziell hoch verzerrt zu betrachten. Dementsprechend wird an dieser Stelle auch keine Begründung einer von der oben beschriebenen generellen Annahme abweichenden Einschätzung vorgelegt und/oder ein Bewertungsbogen erstellt.

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.

Zur Reduktion von Abweichungen und zur Reduktion eigener Interpretationen erfolgt die Darstellung im gleichen Standard wie der zugrunde liegende Original-Bericht des CHMP.“

Modul 4 - Seite 291 (Abschnitt 4.3.2.3.3)

Der Zwischentitel „Wiederbeginn der Injektionen“ wird durch die folgende Angabe ersetzt:

„4.3.2.3.3.5 Nutzen des Wiederbeginns der Injektionen – 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 4-127a: Operationalisierung von Nutzen des Wiederbeginns der Injektionen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
EMA Report	Mittlere Visusveränderung durch die erste Reinjektion bei Patienten, deren Visus instabil geworden ist

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Das CHMP führt hierzu in seinem Bericht aus, dass das beschriebene Modell auf Annahmen beruht und die Variabilität unterschätzt. Hierauf basierend gibt es für BAYER keine Begründung, die Ergebnisse nicht als potenziell hoch verzerrt zu betrachten. Dementsprechend wird an dieser Stelle auch keine Begründung einer von der oben beschriebenen generellen Annahme abweichenden Einschätzung vorgelegt und/oder ein Bewertungsbogen erstellt.

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.

Zur Reduktion von Abweichungen und zur Reduktion eigener Interpretationen erfolgt die Darstellung im gleichen Standard wie der zugrunde liegende Original-Bericht des CHMP.“

Modul 4 - Seite 292 bis 294 (Abschnitt 4.3.2.3.3)

Die zu den Zwischentiteln „Simulationsergebnisse“, „Risiko-Nutzen-Verhältnis“ und „Ausblick“ gehörenden Angaben werden an dieser Stelle gelöscht und in Abschnitt 4.3.2.4 verschoben (siehe separate Beschreibung der dort vorgenommenen Ergänzung).

Modul 4 - Seite 294 (Abschnitt 4.3.2.3.3)

Der Zwischentitel „2. Zusammenhang zwischen intravitrealen Injektionen und Endophthalmitiden“ wird durch die folgende Angabe ersetzt:

„4.3.2.3.3.6 Zusammenhang zwischen intravitrealen Injektionen und Endophthalmitiden (Endophthalmitis-Rate / intravitreale Injektion) – 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 4-128a: Operationalisierung von Zusammenhang zwischen intravitrealen Injektionen und Endophthalmitiden (Endophthalmitis-Rate / intravitreale Injektion)

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Alle in Tabelle 4-129 genannten Studien	Endophthalmitis-Rate pro intravitreale Injektion von Anti-VEGF-Medikamenten

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Alle in Tabelle 4-129 genannten Studien berichten eine Endophthalmitis-Rate pro intravitreale Injektion bei einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie. Es handelt sich hierbei um retrospektive Beobachtungen oder um Studien, die nicht als primäres Ziel hatten, die Endophthalmitis-Raten zu untersuchen. Hierauf basierend gibt es für BAYER keine Begründung, die Ergebnisse nicht als potenziell hoch verzerrt zu betrachten. Dementsprechend wird an dieser Stelle auch keine Begründung bezüglich einer von der oben beschriebenen generellen Annahme abweichenden Einschätzung vorgelegt und/oder ein Bewertungsbogen erstellt.

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.

Da die folgende Darstellung nicht den Anspruch erhebt, als Evidenzstufe Ia bis IV betrachtet zu werden, sondern ausschließlich einer Ergänzung bzw. Erläuterung der von der EMA getroffenen Feststellung hinsichtlich Injektionskomplikationen dienen soll, wird im Folgenden ein deskriptiver Berichtsstil gewählt. Sollte das Fehlen der Studienregisterrecherche oder die Art der Darstellung als formal unvollständig gelten, ist BAYER bewusst, dass die folgenden Ausführungen als inhaltlich nicht relevant betrachtet werden können, ohne dass jedoch das Dossier insgesamt als unvollständig gelten darf.“

Modul 4 - Seite 299 (Abschnitt 4.3.2.3.3, Tabelle 4-129)

Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

Quelle	Substanz	Fallzahl [# Injektionen]	Endophthalmitis N/ Rate/Injektion (%)
ANCHOR-Studie (6)	Ranibizumab	5.921	3 (0,05%)
MARINA-Studie (7)	Ranibizumab	10.443	5 (0,05%)
Lyall et al., 2012 (61)	Anti-VEGF	~186.972	47 (0,025%)
ANCHOR-, MARINA-, PIER- und SAILOR- Studien (62)	Ranibizumab	28.500	14* (0,05%)
VISION 1 und 2 (65)	Pegaptanib-Natrium	7.545	11* (0,16%, Jahr 1) 4* (0,07%, Jahr 2)
		3.227	2* (0,06%, Jahr 3)
Klein et al., 2009 (66)	Alle	30.736	15 (0,049%)
	Bevacizumab	8.039	5 (0,062%)
	Ranibizumab	22.579	10 (0,044%)
	Pegaptanib-Natrium	128	0
Fintak et al., 2008 (67)	Alle	26.905	6 (0,02%)
	Bevacizumab	12.585	6* (0,02%)
	Ranibizumab	14.320	7* (0,02%)
Chen et al., 2011 (68)	Alle	33.580	13 (0,04%)
	Triamcinolon acetonid konservierungsmittelfreies Triamcinolon	3.515	2 (0,06%)
		60	0 (0,00%)
	Pegaptanib-Natrium	984	0 (0,00%)
	Bevacizumab	6.675	3 (0,05%)
	Ranibizumab	22.336	8 (0,04%)
Dexamethason-Implant	10	0 (0,00%)	
Daten von 2005 bis 2008 (69)	Ranibizumab	16.703	37 (0,09%)
	Bevacizumab	18.491	
	Pegaptanib	5.709	
Meta-Analyse 2005 bis 2009 (70)	Ranibizumab, Bevacizumab, Pegaptanib	105.536	52 (0,049%)

Shah et al., 2011 (72)	Bevacizumab, Ranibzumab	27.736	23 (0,083%)
	Bevacizumab	10.958	12
	Ranibizumab	16.778	11
Abell et al., 2012 (85)	Ranibizumab, Bevacizumab	12.249	4 (0,03%)
Cheung et al., 2012 (86)	Ranibizumab, Bevacizumab, Triamcinolone acetonide, Pegaptanib	15.895	9 (0,057%)
Pilli et al., 2008 (87)	Ranibizumab, Bevacizumab, Pegaptanib	10.254	3 (0,029%)
Mason et al., 2008 (88)	Bevacizumab	5.233	1 (0,019%)
Inoue et al., 2011 (89)	Ranibizumab, Bevacizumab, Pegaptanib	5.236	5 (0,095%)
Cavalcante et al., 2010 (90)	Ranibizumab, Bevacizumab, Pegaptanib, Triamcinolone acetonide	10.142	1 (0,009%)
RISE und RIDE-Studie, Nguyen et al., 2012 (91)	Ranibizumab	10.584	4 (0,038 %*)
Jonas et al., 2008 (92)	Bevacizumab, Triamcinolone acetonide	5.403	2 (0,04 %)
Fung et al., 2006 (93)	Bevacizumab	7.113	1 (0,01 %)
Heier et al., 2012 (73, 80, 81)	Aflibercept, Ranibizumab	39.028**	10 (0,026 %)**

* Angaben zur Zahl der mit einer Endophthalmitis assoziierten Injektionen fehlte, Berechnung erfolgte über die Gesamtzahl und die Angabe in Prozent

** Hier wurde seitens Bayer die Anzahl der Injektionen und der Endophthalmitis-Fälle für die gesamte Dauer (96/100 Wochen) und für beide VIEW Studien zusammen ergänzt, da bis dato nur die Publikation der 1-Jahr VIEW Daten vorliegt.

Modul 4 - Seite 300 (Abschnitt 4.3.2.3.3.1)

Im Absatz unter Tabelle 4-129 wird die Angabe „0,044%“ durch die Angabe „0,049%“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 300 (Abschnitt 4.3.2.3.3.2)

In der Überschrift „Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen“ wird die nummerierende Angabe „4.3.2.3.3.2“ durch die Angabe „4.3.2.3.3.7“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 305 (Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-130)

In der Tabelle wird die Angabe „0,044%“ zu „Mittlere Endophthalmitisrate pro Injektion“ durch die Angabe „0,049%“ ersetzt, wird die Angabe „1.816“ zu „Mittlere Zahl der Endophthalmitis-Fälle pro Jahr“ für „Ranibizumab (RQ4)“ durch die Angabe „2.023“ ersetzt und wird die Angabe „1.108“ zu „Mittlere Zahl der Endophthalmitis-Fälle pro Jahr“ für „VEGF Trap-Eye (2Q8)“ durch die Angabe „1.233“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 306 (Abschnitt 4.4.2, Tabelle 4-131)

In der Tabelle wird die Angabe „0,044%“ zu „Mittlere Endophthalmitisrate pro Injektion“ durch die Angabe „0,049%“ ersetzt, wird die Angabe „1.241“ zu „Mittlere Zahl der Endophthalmitis-Fälle pro Jahr“ für „Ranibizumab TTT-Label“ durch die Angabe „1.381“ ersetzt und wird die Angabe „1.034“ zu „Mittlere Zahl der Endophthalmitis-Fälle pro Jahr“ für „Aflibercept EMA-Label“ durch die Angabe „1.151“ ersetzt.

4.12 Modul 4/ 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Abschnitt: 4.3.2.4

Prüfvermerk*Darstellung nicht in der vorgegebenen Struktur der Dossievorlage***Ergänzung****Modul 4 - Seite 300 und 301 (Abschnitt 4.3.2.4)**

Der Abschnitt wird wie folgt gefasst:

*„Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.***1. EMA CHMP Variation Assessment Report für Ranibizumab**

Zur Reduktion von Abweichungen und zur Reduktion eigener Interpretationen erfolgt die Darstellung im gleichen Standard wie der zugrunde liegende Original-Bericht des CHMP.

Simulationsergebnisse

Unter der Annahme, dass

- sich der Visusverlust bei einem unbehandelten Patienten mit feuchter AMD Patientenspezifisch mit einer konstanten Rate entwickelt,
- für die Verteilung der Patienten-spezifischen Raten die Verläufe aus den Sham-Gruppen von MARINA und PIER angesetzt werden können,
- der Einfluss der vitrealen Konzentration von Ranibizumab auf die Krankheitsentwicklung bei jedem Patienten identisch ist und
- die vitreale Konzentration von Ranibizumab bei allen Patienten mit gleichem Dosierschema identisch ist

wurde mit der neuen Posologie eine Verbesserung der 1-Jahres-Visus-Ergebnisse vorausberechnet (im Vergleich zur bisherigen Posologie):

- Bei einer Behandlung mit einer Loadingphase von drei monatlichen Injektionen und daran anschließenden Reinjektionen im Falle eines Visusverlustes von >5 Buchstaben, wird das Erreichen des maximalen Visus nach 3 Monaten und danach ein Visusverlust von 0,25 Buchstaben pro Monat vorausberechnet.
- Bei einer Behandlung mit dem neuen Dosierschema werden ein weiteres Ansteigen des Visus bis zum fünften Monat (im Vergleich zur bisherigen Posologie: +6,3 vs. 6,0 Buchstaben gegenüber dem Ausgangsvisus) und ein verlangsamter Visusverlust (um ungefähr 0,03 Buchstaben pro Monat) vorausberechnet.
- Im Weiteren werden unter dem neuen Behandlungsschema bei einem durchschnittlichen feuchten AMD Patienten 8,4 Injektionen im ersten Jahr vorausberechnet, im Vergleich zu 6,4 Injektionen im bisherigen Dosierschema.

Obwohl das CHMP feststellte, dass die Modellannahmen die Variabilität unterschätzten, bestätigte es, dass mit zwei zusätzlichen Injektionen im ersten Jahr die Möglichkeit für eine zusätzliche Verbesserung der Visusverläufe bei Patienten mit feuchten AMD besteht.

Seitens BAYER sei ergänzend darauf hingewiesen, dass das CHMP bezüglich der Endpunkte „Potenzial eines Aussetzens der Injektionen nach Erreichen der Visusstabilität“ und „Nutzen des Wiederbeginns der Injektionen“ feststellt, dass mit dieser Posologie die Visusergebnisse kontinuierlich monatlicher Injektionen nicht erreicht werden.

Risiko-Nutzen-Verhältnis

Das CHMP schloss unter dem neuen Behandlungsschema eine Zunahme der Injektionen (im ersten Jahr zwei zusätzliche Injektionen im Vergleich zur ursprünglichen Posologie) und infolgedessen auch eine Zunahme der Risiken nicht aus. Insgesamt, auch aufgrund der erheblichen Erfahrung mit monatlichen Injektionen, wurde jedoch der zusätzliche Nutzen höher bewertet als das erhöhte Risiko durch die höhere Anzahl an Injektionen.

Wie bereits in der ersten Bewertung des Risiko-Nutzen-Profiles von Ranibizumab bestätigte das CHMP auch in dieser Bewertung, dass ein weniger häufiges Injektionsschema (trotz einer reduzierten Wirksamkeit) zu einer gesteigerten Sicherheit und Patientenfreundlichkeit führt:

„Darüber hinaus wurde eine bessere Sicherheit erzielt, wenngleich eine verminderte Wirkung bei geringerer Dosierungshäufigkeit (PIER) beobachtet wurde. In Kombination mit einem höheren Patientenkomfort bestärkt dies das Konzept eines individualisierten Dosierungsregimes.“ (53)

Unter Berücksichtigung des besseren Sicherheitsoutcomes sowie des höheren Patientenkomforts bei weniger häufigen Dosierungen wurde das Konzept des individualisierten Behandlungsregimes akzeptiert.“ (11)

Ausblick

Davon, dass mit der neuen Posologie von Ranibizumab ein optimaleres Behandlungseffekt erreichbar ist, ist sein Zulassungsinhaber in der zusammenfassenden Bewertung nicht vollständig überzeugt:

„Die vorgeschlagene neue, auf der Stabilität der Sehschärfe basierende Posologie bei feuchter AMD ermöglicht eher als das derzeitige Regime den maximalen Behandlungseffekt für jeden Patienten zu erzielen und diesen nachfolgend aufrecht zu erhalten.“

Aus Sicht des CHMP ergaben die Auswertungen einen Anhaltspunkt dafür, dass Visus-basierte Wiederbehandlungskriterien nicht optimal sein könnten. Die Firma NOVARTIS hat deshalb der Durchführung einer Studie zugestimmt, die den Nutzen eines OCT-basierten Reinjektionsansatzes untersuchen wird. Ergebnisse hierzu werden in einigen Jahren erwartet.

2. Zusammenhang zwischen intravitrealen Injektionen und Endophthalmitiden

Entsprechend der vorhandenen Evidenz ist von einer linearen Abhängigkeit der Endophthalmitiden von der Anzahl intravitrealer Injektionen auszugehen. Die mittlere Endophthalmitis-Rate pro intravitreale Injektion beträgt 0,049%.“

Modul 4 - Seite 302 (Abschnitt 4.4.1)

Am Ende des Abschnitts wird der folgende Absatz eingefügt:

„Grundsätzlich ist unter einer Verzerrung zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Obwohl die Untersuchung aus methodischen Gründen insgesamt als hoch verzerrt zu betrachten ist, sind mindestens die Auswertungen zu „Potenzial eines Aussetzens der Injektionen nach Erreichen der Visusstabilität“ und „Nutzen des Wiederbeginns der Injektionen“ hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit bezüglich des Vergleichs zwischen durchgehend monatlichen Injektionen und Aussetzen und Wiederbeginn der Injektionen entsprechend des zugelassenen Anwendungsschemas als eindeutig und hoch zu betrachten. Dies begründet sich dadurch, dass der EMA und NOVARTIS zu unterstellen ist, dass sie in einer solchen Auswertung eine bestmögliche Darstellung der erwarteten Wirksamkeit der neu entwickelten Posologie vornehmen werden und deshalb nicht zu erwarten ist, dass die Aussagen in die Richtung einer geringeren Wirksamkeitsdifferenz beider Anwendungsschemata verzerrt sind.“

Modul 4 - Seite 346 (Anhang 4-A)

Am Ende des Abschnitts werden die folgenden drei Tabellen eingefügt:

Tabelle 4-141a: Bibliografische Literaturrecherche Endophthalmitis in Pubmed

Datenbankname	Pubmed	
Suchoberfläche	http://www.pubmed.gov	
Datum der Suche	11.01.2013	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	endophthalmiti*	6.823
#3	"Endophthalmitis"[Mesh]	4.868
#4	(intravitreal* OR intra vitreal*)	8.889
#7	"Intravitreal Injections"[Mesh]	1.198
#8	(#1) OR 3	6.071.425

#9	(#1) OR #3	6.838
#10	(#4) OR #7	8.889
#11	(pegaptanib* or macugen or macuverse)	477
#12	pegaptanib* OR macugen OR maciver e	481
#13	pegaptanib* OR macugen OR macuverse	477
#14	(pegaptanib* OR macugen OR macuverse)	477
#15	(bevacizumab* OR ranibizumab* OR avastin OR lucentis)	8.290
#16	(aflibercept* OR eylea)	159
#17	(vascular endothelial growth factor* OR vegf* OR antivegf*)	50.909
#20	(#8 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)	6.104.431
#21	(#10 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)	61.372
#22	(#9) AND #21	1.237
#39	(#9) AND #21 Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Evaluation Studies; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Clinical Trial, Phase IV; Twin Study; Government Publications; Review; Systematic Reviews; Meta-Analysis	317
#40	retrospectiv*	535.650
#42	"Retrospective Studies"[Mesh]	432.059
#43	(#40) OR #42	535.650
#44	(#22) AND #43	245
#45	(#39) OR #44	497

Tabelle 4-141b: Bibliografische Literaturrecherche Endophthalmitis in COCHRANE

Datenbankname	COCHRANE	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	11.01.2013	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	endophthalmitis in title / abstract / keywords	4

Tabelle 4-141c: Bibliographische Literaturrecherche Endophthalmitis in EMBASE

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	11.01.2013	
Zeitsegment	1947 ff.	
Suchfilter	vorherige Medline-Recherche zwecks Dublettenkontrolle	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#29	ENDOPHTHALMITI?	9.348
#30	CT D ENDOPHTHALMITIS	8.176
#31	29 OR 30	9.348
#32	INTRAVITREAL? OR INTRA VITREAL?	13.552
#33	PEGAPTANIB? OR MACUGEN OR MACUVERSE	1.582
#34	BEVACIZUMAB? OR RANIBIZUMAB? OR AVASTIN OR LUCENTIS	22.616
#35	AFLIBERCEPT? OR EYLEA	839
#36	VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR? OR VEGF? OR ANTIVEGF?	48.766
#37	CT D INTRAVITREAL INJECTION?	1.226
#38	CT=PEGAPTANIB? OR CT=PEGAPTAMIB?	1.543
#39	CT=RANIBIZUMAB?	2.697
#40	CT=BEVACIZUMAB?	21.065
#41	CT=AFLIBERCEPT?	909
#42	32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41	76.383
#43	31 AND 41	51
#44	Check duplicates: unique in s=43; state=update	51
#45	CT D CLINICAL TRIAL?	1.149.938
#46	CT D MAJOR CLINICAL STUDY	2.033.445
#47	CT D COMPARATIVE STUDY	982.419
#48	CT D EVALUATION	168.539
#49	CT D MULTICENTER STUDY	88.957
#50	CT D RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	307.028

#51	CT D SYSTEMATIC REVIEW	50.879
#52	CT D META ANALYSIS	57.477
#53	CT D RETROSPECTIVE STUDY	266.504
#54	RETROSPECTIVE/(TI;AB)	257.050
#55	45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54	4.087.486
#56	44 AND 55	38

Modul 4 - Seite 353 (Anhang 4-C, Tabelle 4-143)

Für Studie „26.“ wird die Angabe „Ausschlussgrund“ wie folgt gefasst: „A2, A4, A7“.

Modul 4 - Seite 357 (Anhang 4-C, Tabelle 4-144)

Für Studie „23.“ wird die Angabe „Ausschlussgrund“ wie folgt gefasst: „A2, A4“.

Modul 4 - Seite 361 (Anhang 4-C, Tabelle 4-144)

Für Studie „79.“ wird die Angabe „Ausschlussgrund“ wie folgt gefasst: „A4, A5, A8“.

Modul 4 - Seite 362 (Anhang 4-C)

Am Ende des Abschnitts wird die folgende Tabelle eingefügt:

Tabelle 4-144a: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der bibliographischen Recherche mit Ausschlussgrund bei der Endophthalmitis-Suchstrategie

Nummer	Titel	Ausschlussgrund
1.	Dombi T, Kwok KK, Sultan MB. A retrospective, pooled data analysis of the safety of pegaptanib sodium in the treatment of age-related macular degeneration in subjects with or without diabetes mellitus. BMC Ophthalmol. 2012 Aug 8;12:37. doi: 10.1186/1471-2415-12-37.	A1
2.	Irigoyen C, Ziahosseini K, Morphis G, Stappler T, Heimann H. Endophthalmitis following intravitreal injections. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012 Apr;250(4):499-505. doi: 10.1007/s00417-011-1851-1. Epub 2011 Nov 3.	A1
3.	Chen E, Lin MY, Cox J, Brown DM. Endophthalmitis after intravitreal injection: the importance of viridans streptococci. Retina. 2011 Sep;31(8):1525-33. doi: 10.1097/IAE.0b013e318221594a.	A1

4.	Moshfeghi AA. Endophthalmitis following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections for neovascular age-related macular degeneration. Semin Ophthalmol. 2011 May;26(3):139-48. doi: 10.3109/08820538.2011.570847.	A3
5.	Kelly SP, Barua A. A review of safety incidents in England and Wales for vascular endothelial growth factor inhibitor medications. Eye (Lond). 2011 Jun;25(6):710-6. doi: 10.1038/eye.2011.89. Epub 2011 Apr 29.	A1, A3
6.	Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011 Apr;118(4):609-14. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.12.033.	A1
7.	Chong DY, Anand R, Williams PD, Qureshi JA, Callanan DG. Characterization of sterile intraocular inflammatory responses after intravitreal bevacizumab injection. Retina. 2010 Oct;30(9):1432-40. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181dc04da.	A1
8.	Sampat KM, Garg SJ. Complications of intravitreal injections. Curr Opin Ophthalmol. 2010 May;21(3):178-83. doi: 10.1097/ICU.0b013e328338679a.	A1, A2, A3
9.	Schmidt-Erfurth U. Clinical safety of ranibizumab in age-related macular degeneration. Expert Opin Drug Saf. 2010 Jan;9(1):149-65. doi: 10.1517/14740330903418422.	A2, A3
10.	Schwartz SG, Flynn HW, Scott IU. Endophthalmitis after intravitreal injections. Expert Opin Pharmacother. 2009 Sep;10(13):2119-26. doi: 10.1517/14656560903081752.	A3
11.	Diago T, McCannel CA, Bakri SJ, Pulido JS, Edwards AO, Pach JM. Infectious endophthalmitis after intravitreal injection of antiangiogenic agents. Retina. 2009 May;29(5):601-5. doi: 10.1097/IAE.0b013e31819d2591.	A4

12.	Vedula SS, Krzystolik MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD005139. doi: 10.1002/14651858.CD005139.pub2.	A1, A3
13.	Kourlas H, Abrams P. Ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review. Clin Ther. 2007 Sep;29(9):1850-61.	A1, A3
14.	Singh RP, Kaiser PK. Role of ranibizumab in management of macular degeneration. Indian J Ophthalmol. 2007 Nov-Dec;55(6):421-5.	A1
15.	Ho J, Loewenstein JI. Endophthalmitis associated with intravitreal injections. Int Ophthalmol Clin. 2007 Spring;47(2):199-208.	A3, A4
16.	Lad EM, Moshfeghi DM. Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. Compr Ophthalmol Update. 2006 Nov-Dec;7(6):277-84; discussion 285-6.	A1
17.	VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Katz B. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. Ophthalmology. 2006 Jun;113(6):992-1001.e6. Epub 2006 Apr 27.	A3
18.	Kourlas H, Schiller DS. Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review. Clin Ther. 2006 Jan;28(1):36-44.	A3
19.	Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2004 Dec 30;351(27):2805-16.	A3
20.	Ho AC; Scott IU; Kim SJ; Brown GC; Brown MM; Ip MS; Recchia FM Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for diabetic macular edema: A report by the American academy of ophthalmology Ophthalmology; VOL: 119 (10); p. 2179-2188 /October 2012/	A1, A3

21.	<p>Vedula SS, Krzystolik M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2008, Issue 2. Art. No.: CD005139. DOI: 10.1002/14651858.CD005139.pub2.</p>	A1, A3
-----	--	--------

Ausschlussgründe bei der Endophthalmitis-Suchstrategie

A1	Unpassende Fragestellung
A2	Unpassender Publikationstyp / Unpassende Studienpopulation
A3	Sekundärliteratur; die Primärliteratur wurde dargestellt
A4	<5000 intravitreale Injektionen

4.13 Modul 4/ Weitere Änderungen/ Ergänzungen

Sollten Sie weitere Änderungen/Ergänzungen vornehmen, teilen Sie diese mit genauer Angabe derselben mit.

Vorbemerkung

Im Folgenden werden zusammenfassend Ergänzungen dargestellt, die sich aus den in den Abschnitten 4.1 bis 4.12 dargestellten Änderungen oder aus der abschließenden internen Qualitätssicherung von Modul 4 ergeben.

Ergänzung

Modul 4 - Seite 2 bis 4 (Inhaltsverzeichnis)

Im Abschnitt „4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen“ werden die Einträge wie folgt geändert:

- 4.3.2.3.3.1 Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Visusstabilität – weitere Untersuchungen
- 4.3.2.3.3.2 Zusatznutzen bei Fortsetzen monatlicher Injektionen – weitere Untersuchungen
- 4.3.2.3.3.3 Behandlungsunterschied zwischen Erreichen der Visusstabilität und 3. Monat – weitere Untersuchungen
- 4.3.2.3.3.4 Potenzial eines Aussetzens der Injektionen nach Erreichen der Visusstabilität – weitere Untersuchungen
- 4.3.2.3.3.5 Nutzen des Wiederbeginns der Injektionen – weitere Untersuchungen
- 4.3.2.3.3.6 Zusammenhang zwischen intravitrealen Injektionen und Endophthalmitiden (Endophthalmitis-Rate / intravitreale Injektion) – weitere Untersuchungen
- 4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Modul 4 - Seite 5 bis 13 (Tabellenverzeichnis)

Im Tabellenverzeichnis werden die Beschriftungen wie folgt geändert:

- | | |
|---------------|--|
| Tabelle 4-79 | Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anzahl an Injektionen pro Patient in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel |
| Tabelle 4-123 | Operationalisierung von Anzahl der Injektionen bis zum Erreichen der Visusstabilität |

Im Tabellenverzeichnis werden folgende Einträge ergänzt:

- | | |
|---------------|--|
| Tabelle 4-85a | Analyse (Forest-Plots) des Anteils an Patienten mit Visuserhalt in Woche 52 nach Studie und für die integrierte Analyse (gepoolte Daten; LOCF, FAS) |
| Tabelle 4-85b | Analyse (Forest-Plots) des Anteils an Patienten mit Visuserhalt in Woche 52 nach Studie und für die integrierte Analyse (gepoolte Daten; PPS) |
| Tabelle 4-85c | Statistische Analyse (ANCOVA) der Unterschiede der LS-Mittelwerte innerhalb des 95% KI für die Veränderung des ETDRS-Buchstabenwertes in Woche 52 im Vergleich zu Baseline nach Studie und für die integrierte Analyse (gepoolte Daten; LOCF, FAS) |

Tabelle 4-85d	Analyse (Forest-Plots) des Anteils an Patienten mit Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel in Woche 52 nach Studie und für die integrierte Analyse (gepoolte Daten; LOCF, FAS)
Tabelle 4-85e	Statistische Analyse (ANCOVA) der Unterschiede der LS-Mittelwerte innerhalb des 95% KI für die Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen in Woche 52 im Vergleich zu Baseline nach Studie und für die integrierte Analyse (gepoolte Daten; LOCF, FAS)
Tabelle 4-85f	Statistische Analyse (ANCOVA) der Unterschiede der LS-Mittelwerte innerhalb des 95% KI für die Veränderung der CNV-Fläche (mm ²) in Woche 52 im Vergleich zu Baseline nach Studie und für die integrierte Analyse (gepoolte Daten; LOCF, FAS)
Tabelle 4-110a	Subgruppenanalysen (Forest-Plots) des Anteils an Patienten mit Visuserhalt in Woche 52 (LOCF, FAS)
Tabelle 4-110b	Subgruppenanalysen (ANCOVA) der Unterschiede der LS-Mittelwerte innerhalb des 95% KI für die Veränderung des ETDRS-Buchstabenwertes in Woche 52 im Vergleich zu Baseline (LOCF, FAS)
Tabelle 4-110c	Subgruppenanalysen (Forest-Plots) des Anteils an Patienten mit Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gemäß ETDRS-Tafel in Woche 52 (LOCF, FAS)
Tabelle 4-110d	Subgruppenanalysen (ANCOVA) der Unterschiede der LS-Mittelwerte innerhalb des 95% KI für die Veränderung der Gesamtsumme auf dem NEI VFQ-25-Fragebogen in Woche 52 im Vergleich zu Baseline (LOCF, FAS)
Tabelle 4-110e	Subgruppenanalysen (ANCOVA) der Unterschiede der LS-Mittelwerte innerhalb des 95% KI für die Veränderung der CNV-Fläche (mm ²) in Woche 52 (LOCF, FAS)
Tabelle 4-122a	Übersicht zu abgeschlossenen AMD-Studien und den in den Auswertungen berücksichtigten Behandlungsgruppen
Tabelle 4-124a	Operationalisierung von Zusatznutzen bei Fortsetzen monatlicher Injektionen
Tabelle 4-125a	Operationalisierung von Behandlungsunterschied zwischen Erreichen der Visusstabilität und 3. Monat
Tabelle 4-126a	Operationalisierung von Potenzial eines Aussetzens der Injektionen nach Erreichen der Visusstabilität
Tabelle 4-127a	Operationalisierung von Nutzen des Wiederbeginns der Injektionen
Tabelle 4-128a	Operationalisierung von Zusammenhang zwischen intravitrealen Injektionen und Endophthalmitiden (Endophthalmitis-Rate / intravitreale Injektion)
Tabelle 4-141a	Bibliografische Literaturrecherche Endophthalmitis in Pubmed
Tabelle 4-141b	Bibliografische Literaturrecherche Endophthalmitis in COCHRANE
Tabelle 4-141c	Bibliographische Literaturrecherche Endophthalmitis in EMBASE
Tabelle 4-144	Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der bibliographischen Recherche mit Ausschlussgrund bei der Endophthalmitis-Suchstrategie

Modul 4 - Seite 14 bis 16 (Abbildungsverzeichnis)

Im Abbildungsverzeichnis werden folgende Einträge ergänzt:

- | | |
|-----------------|---|
| Abbildung 4-9a | Flussdiagramm der durchgeführten Recherche in Studienregistern nach Studien zu Aflibercept |
| Abbildung 4-9b | Flussdiagramm der durchgeführten Recherche in Studienregistern nach Studien zu Ranibizumab |
| Abbildung 4-26a | Netzwerkübersicht möglicher einzuschliessender Studien mit direktem Vergleich nach Arzneimittel, Vergleichstherapie und Dosis |
| Abbildung 4-26b | Netzwerkübersicht möglicher einzuschließender Studien für indirekten Vergleich von Aflibercept in fixer Anwendung mit Ranibizumab in PRN-Anwendung über 12 Monate |
| Abbildung 4-28a | Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit berichteten Endophthalmitisraten |

Modul 4 - Seite 20 (Glossar)

In der Erklärung des Fachausdrucks „proaktiv“ wird die Angabe „Intravitreale Injektionen erfolgen erst nach dem funktionell und/oder morphologisch sichtbaren Neuauftreten der Krankheitsaktivität“ durch die Angabe „Intravitreale Injektionen erfolgen basierend auf der erwarteten Wirkdauer des Medikaments und unabhängig von der derzeitigen Aktivität der Erkrankung“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 46 (Abschnitt 4.1)

In Rechenschritt 28 wird die Angabe „... insgesamt mindestens von etwa 9% besseres Nutzen-Schaden-Profil als Ranibizumab-stabilitätsorientiert hat.“ durch die Angabe „insgesamt ein um mindestens 20% besseres Nutzen-Schaden-Profil als Ranibizumab-stabilitätsorientiert besitzt.“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 47 (Abschnitt 4.1)

In Rechenschritt 29 wird die Angabe „in Höhe von weniger als 9 Prozent“ durch die Angabe „in Höhe von etwa 9 Prozent“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 218 (Abschnitt 4.3.1.3.1.8.5, Tabelle 4-79)

In der Tabellenbeschriftung wird die Angabe „Endpunkt zur Wiederbehandlung“ durch die Angabe „Anzahl an Injektionen pro Patient“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 312 (Abschnitt 4.4.2)

In Rechenschritt 28 wird die Angabe „... insgesamt mindestens von etwa 9% besseres Nutzen-Schaden-Profil als Ranibizumab-stabilitätsorientiert hat.“ durch die Angabe „insgesamt ein um mindestens 20% besseres Nutzen-Schaden-Profil als Ranibizumab-stabilitätsorientiert besitzt.“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 313 (Abschnitt 4.4.2)

In Rechenschritt 29 wird die Angabe „in Höhe von weniger als 9 Prozent“ durch die Angabe „in Höhe von etwa 9 Prozent“ ersetzt.

Modul 4 - Seite 322 (Abschnitt 4.6)

Der Abschnitt wird wie folgt gefasst:

„Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.“

Studienbezeichnung	Quelle
VIEW 1 / VIEW 2	Heier, J. S., D. M. Brown, et al. (2012). "Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration." <i>Ophthalmology</i> 119: 2537-2548 (73).
CHMP Report	European Medicines Agency [EMA] (2011). "CHMP variation assessment report" (11).
Diverse	Siehe Tabelle 4-129.

Modul 4 - Seite 322 bis 327 (Abschnitt 4.7)

Im Referenzverzeichnis werden folgende Einträge ergänzt:

82. Bayer Vital GmbH. Ergebnis der Studienregisterrecherche zu Aflibercept. 2012.
83. Bayer Vital GmbH. Ergebnis der Studienregisterrecherche zu Ranibizumab. 2012.
84. Bayer Vital GmbH. Statistische Modelle zur Bestimmung der Stichprobengrößen für die Unterschiede der Endophthalmitis-Raten bei Gabe von Aflibercept und Ranibizumab nach EMA-Label. 2012.
85. Abell RG, Kerr NM, Allen P, Vote BJ. Intravitreal injections: is there benefit for a theatre setting? *Br J Ophthalmol.* 2012;96(12):1474-8.
86. Cheung CS, Wong AW, Lui A, Kertes PJ, Devenyi RG, Lam WC. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology.* 2012;119(8):1609-14.
87. Pilli S, Kotsolis A, Spaide RF, Slakter J, Freund KB, Sorenson J, et al. Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(5):879-82.
88. Mason JO, White MF, Feist RM, Thomley ML, Albert MA, Persaud TO, et al. Incidence of acute onset endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Retina.* 2008;28(4):564-7.

89. Inoue M, Kobayakawa S, Sotozono C, Komori H, Tanaka K, Suda Y, et al. Evaluation of the incidence of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor. *Ophthalmologica*. 2011;226(3):145-50.
90. Cavalcante LL, Cavalcante ML, Murray TG, Vigoda MM, Pina Y, Decatur CL, et al. Intravitreal injection analysis at the Bascom Palmer Eye Institute: evaluation of clinical indications for the treatment and incidence rates of endophthalmitis. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:519-24.
91. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.
92. Jonas JB, Spandau UH, Schlichtenbrede F. Short-term complications of intravitreal injections of triamcinolone and bevacizumab. *Eye (Lond)*. 2008;22(4):590-1.
93. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(11):1344-9.

Im Referenzverzeichnis wird folgender Eintrag gelöscht (da alle Inhalte den Anforderungen entsprechend überarbeitet und in Modul 4 ergänzt wurden):

37. Bayer Vital GmbH. Appendix Modul 4, Unveröffentlichte Daten zu Modul 4 - zusätzlicher Tabellenband2012 2012-12-11.

5 Modul 5

5.1 Modul 5/ Dateien für Modul 4/ Programmcode

Zusätzlich ist ein PDF-Dokument zu hinterlegen, in dem formlos dokumentiert wird, welcher indirekte Vergleich in den Dateien jeweils abgebildet ist (bzw. ggf. die Angabe, dass keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden).

Prüfvermerk

Das Verzeichnis ist leer (es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt)

Ergänzung

Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Programmcode

Für das Verzeichnis „Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Programmcode“ wird die Datei „M4A_Dokumentation-indirekte-Vergleiche.pdf“ beigefügt.

5.2 Modul 5/ Dateien für Modul 4/ AnwendungsgebietA/ Studienberichte

Für alle abgeschlossenen Studien, die in Modul 4 als Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel im jeweiligen Anwendungsgebiet aufgeführt sind, sind die vollständigen Studienberichte nach ICH E3 einschließlich der zugehörigen Appendizes beizulegen. Appendizes, die individuelle Patienteninformationen enthalten (patient data listings), müssen nicht beigelegt werden

Prüfvermerk

Unter der Voraussetzung, dass die jeweiligen abgeschlossenen Studien Patienten im Anwendungsgebiet umfassen, noch erforderliche Studienberichte (inkl. der entsprechenden Appendizes).

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

- Studie Nr. 13336 VGFT-OD-0706 (DA VINCI)

- Studie Nr. 14232 (COPERNICUS)

- Studie Nr. 14394 (OD-0508)

- Studie Nr. 14395 (OD-502)

- Studie Nr. 14396 (OD-603)

- Studie Nr. 14805 (RGN OD-0512)

- Studie VGFT-OD-0305

- Studie PDY6656

Werden für die genannten Studien keine Studienberichte zur Verfügung gestellt, so ist eine Begründung in Bezug auf die Anforderungen für das Dossier erforderlich.

Ergänzung

Modul 4 - Seite 82 bis 87 (Abschnitt 4.3.1.1.1)

Der Abschnitt wird wie folgt gefasst:

„Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt

5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

In der nachfolgenden Tabelle 4-6 sind alle RCTs (Zulassungsstudien) in der Indikation neovaskuläre AMD aufgelistet, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden.

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

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer (geplant)	Therapiearme
Studie Nr. 14393 (OD-0605) (VIEW 1)	ja	abgeschlossen	Primäre Phase: 52 Wochen Explorative Phase: 96 Wochen	VEGF Trap-Eye 0,5Q4 vs. 2Q4 vs. 2Q8 vs. 0,5mg Ranibizumab
Studie Nr. 91689 ID 311523 (VIEW 2)	ja	abgeschlossen	Primäre Phase: 52 Wochen Explorative Phase: 96 Wochen	VEGF Trap-Eye 0,5Q4 vs. 2Q4 vs. 2Q8 vs. 0,5mg Ranibizumab

Darüber hinaus gibt es im Anwendungsgebiet keine randomisierte, kontrollierte, abgeschlossene Studie mit Aflibercept, für die BAYER Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

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

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-6 beruht auf den Angaben zum Studienstatus vom 11.12.2012.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Nicht zutreffend

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.“

5.3 Modul 5/ Dateien für Modul 4/ AnwendungsgebietA/ Studienberichte

Für alle abgeschlossenen Studien, die in Modul 4 als Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel im jeweiligen Anwendungsgebiet aufgeführt sind, sind die vollständigen Studienberichte nach ICH E3 einschließlich der zugehörigen Appendices beizulegen. Appendices, die individuelle Patienteninformationen enthalten (patient data listings), müssen nicht beigelegt werden

Prüfvermerk

Für die Studie View1 fehlen die folgenden laut Inhaltsverzeichnis vorhandenen Appendices:

- Appendix 4: Sample Analysis report

Ergänzung

Modul 5_Anlagen

Für das Verzeichnis „Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Studienberichte\Studie-VIEW 1“ wird die Datei „M4A_VIEW 1_Appendix 4.pdf“ beigelegt.

5.4 Modul 5/ Weitere Änderungen/ Ergänzungen

Sollten Sie weitere Änderungen/Ergänzungen vornehmen, teilen Sie diese mit genauer Angabe derselben mit.

Vorbemerkung

Im Folgenden werden zusammenfassend Ergänzungen dargestellt, die sich aus den in den vorherigen Abschnitten dargestellten Änderungen oder aus der abschließenden internen Qualitätssicherung des Dokumentes ergeben.

Ergänzung

Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Volltexte

Für das Verzeichnis „Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Volltexte“ wird folgende aktualisierte Datei beigefügt:

- M4A_Referenzliste.ris

Für das Verzeichnis „Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Volltexte“ werden folgende Dateien neu beigefügt:

- M4A_082_Bayer Vital GmbH_2012.pdf
- M4A_083_Bayer Vital GmbH_2012.pdf
- M4A_084_Bayer Vital GmbH_2012.pdf
- M4A_085_Abell_2012.pdf
- M4A_086_Cheung_2012.pdf
- M4A_087_Pilli_2008.pdf
- M4A_088_Mason_2008.pdf
- M4A_089_Inoue_2011.pdf
- M4A_090_Cavalcante_2010.pdf
- M4A_091_Nguyen_2012.pdf
- M4A_092_Jonas_2008.pdf
- M4A_093_Fung_2006.pdf
- M4A_Informationsbeschaffung_Abschnitt-4-3-2-3-1.ris

Im Verzeichnis „Modul5_Anlagen\Dateien-fuer-Modul4\Anwendungsgebiet_A\Volltexte“ wird folgende Datei gelöscht (da alle Inhalte den Anforderungen entsprechend überarbeitet und in Modul 4 ergänzt wurden):

- M4A_037_Bayer Vital GmbH_2012.pdf

Modul5_Anlagen\Kennzeichnung_B-und-G

Für das Verzeichnis „Modul5_Anlagen\Kennzeichnung_B-und-G“ wird eine aktualisierte Datei „M5_Kennzeichnung_B-und-G.pdf“ beigefügt.