

Ergebnisbericht

Studientitel:	Evaluierung eines „Treat-and-Extend“ Schemas bei Patienten mit retinalem Venenverschluss mit und ohne Laserphotokoagulation von ischämischen Netzhautarealen
Kurztitel:	PEARL Studie
Sponsor's Protocol Code	EXT-201302-Pearl
EudraCT Nr.:	2014-002790-11
Sponsor:	Ludwig-Maximilians Universität München, vertreten durch die Medizinische Fakultät vertreten durch den Ärztlichen Direktor Prof. Dr. med. Karl-Walther Jauch Klinikum der Ludwig-Maximilians Universität München Marchioninistraße 15 81377 München E-Mail: aed@med.uni-muenchen.de
Prüfpräparat:	Wirkstoff: Ranibizumab Handelsname: Lucentis® Hersteller: Novartis GmbH
Untersuchte Indikation:	Makulaödem bei retinalem Venenverschluss (RVO)
Kurzbeschreibung (Design, Vergleich, Dauer, Dosis und Population):	prospektiv, randomisiert, kontrolliert, offen, multizentrisch, zweiarmig
Phase der Studie:	IV
Studienstart (FPI):	08.09.2015
Studienabschluss (LPO):	09.03.2020
Berichtsdatum:	28.02.2021
Version des Berichts:	1.0

Prof. Dr. med. Armin Wolf

(Leiter der Klinischen Prüfung, LKP)

Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Mathildenstr. 8
80336 München

Prof. Dr. med. Armin Wolf

(Vertreter des Sponsors)

Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Mathildenstr. 8
80336 München

Inhalt

1. UNTERSCHRIFTEN ERGEBNISBERICHT	3
2. SYNOPSE.....	4
3. CONSORT FLOW DIAGRAM	17
4. ANHANG	18
4.1 DESKRIPTIVE TABELLEN	18
4.1.1 <i>Allgemeine Information (Demographische Parameter, Auswertepopulationen) und Baseline Charakteristika</i>	18
4.1.1.1 <i>Population PPS</i>	18
TABELLE 4.1.1.1.1 DESKRIPTIVE STATISTIKEN FÜR DAS ALTER	18
TABELLE 4.1.1.1.2 DESKRIPTIVE STATISTIKEN FÜR DAS ALTER PRO ZENTRUM	18
TABELLE 4.1.1.1.3 HÄUFIGKEITSTABELLE FÜR DAS GESCHLECHT	18
TABELLE 4.1.1.1.4 HÄUFIGKEITSTABELLE FÜR DAS GESCHLECHT PRO ZENTRUM	19
4.1.1.2 <i>Population ITT</i>	19
TABELLE 4.1.1.2.1 DESKRIPTIVE STATISTIKEN FÜR DAS ALTER	19
TABELLE 4.1.1.2.2 DESKRIPTIVE STATISTIKEN FÜR DAS ALTER PRO ZENTRUM	19
TABELLE 4.1.1.2.3 HÄUFIGKEITSTABELLE FÜR DAS GESCHLECHT PRO ZENTRUM	20
TABELLE 4.1.1.2.4 HÄUFIGKEITSTABELLE FÜR DAS GESCHLECHT PRO ZENTRUM	20
4.1.1.3 <i>Population SAF</i>	20
TABELLE 4.1.1.3.1 DESKRIPTIVE STATISTIKEN FÜR DAS ALTER	20
TABELLE 4.1.1.3.2 DESKRIPTIVE STATISTIKEN FÜR DAS ALTER PRO ZENTRUM	21
TABELLE 4.1.1.3.3 HÄUFIGKEITSTABELLE FÜR DAS GESCHLECHT PRO ZENTRUM	21
TABELLE 4.1.1.3.4 HÄUFIGKEITSTABELLE FÜR DAS GESCHLECHT PRO ZENTRUM	21
4.1.1.4 <i>Auswertepopulationen</i>	22
TABELLE 4.1.1.4 ANZAHL PATIENTEN IN DEN AUSWERTEPOPULATIONEN PRO BEHANDLUNGSGRUPPE	22
4.1.2 <i>Safety Parameter</i>	23
4.1.2.1 <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	23
TABELLE 4.1.2.1.1 HÄUFIGKEIT DER UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSE PRO SOC	23
TABELLE 4.1.2.1.2 HÄUFIGKEIT DER UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSE PRO SOC UND PT	25
TABELLE 4.1.2.1.3 HÄUFIGKEIT DER UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSE PRO SOC MIT ZUSAMMENHANG MIT DER STUDIENMEDIKATION	35
TABELLE 4.1.2.1.4 HÄUFIGKEIT DER UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSE PRO SOC UND SCHWEREGRAD	38
4.1.2.2 <i>Protein S und Protein C Werte</i>	40
TABELLE 4.1.2.2.1 DESKRIPTIVE STATISTIKEN FÜR PROTEIN S UND PROTEIN C	40
TABELLE 4.1.2.2.2 DESKRIPTIVE STATISTIKEN FÜR PROTEIN S UND PROTEIN C PRO ZENTRUM	41

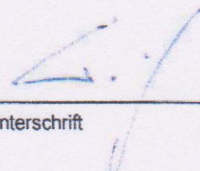
1. Unterschriften Ergebnisbericht

Durch ihre Unterschrift bestätigen die Autoren, dass sie dem Inhalt dieses Ergebnisberichts zustimmen. Die klinische Prüfung, über die berichtet wird, wurde gemäß der Deklaration von Helsinki, der ICH-GCP Guideline und den anzuwendenden nationalen Gesetzen und Richtlinien durchgeführt. Dies gilt ebenso für die Archivierung der Essential Documents dieser Studie.

Sponsor/Vertreter des Sponsors:

Prof. Dr. med. Armin Wolf
(Vertreter des Sponsors)

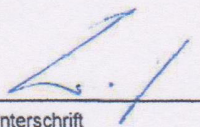
08. Feb 2021
Datum


Unterschrift

Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) / Koordinierender Prüfer

Prof. Dr. med. Armin Wolf
(LKP / Koordinierender Prüfer)

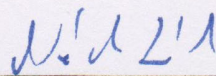
08. Feb 2021
Datum


Unterschrift

Verantwortlicher Biometriker:

Dr. rer. nat. Robert Németh
(Biometriker)

08. Mar 2021
Datum


Unterschrift

2. Synopse

Sponsor:	Ludwig-Maximilians Universität München, vertreten durch die Medizinische Fakultät vertreten durch den Ärztlichen Direktor Prof. Dr. med. Karl-Walther Jauch Klinikum der Ludwig-Maximilians Universität München Marchioninistraße 15 81377 München E-Mail: aed@med.uni-muenchen.de
Investigational Medicinal Product (IMP)	Wirkstoff: Ranibizumab Handelsname: Lucentis® Hersteller: Novartis GmbH
Studientitel:	Evaluierung eines „treat-and-extend“ Schemas bei Patienten mit retinalem Venenverschluss mit und ohne Laserphotokoagulation von ischämischen Netzhautarealen
Historie der Studie:	<p>Prüfplan Version 4.0 (13.11.2017): substantial Amendment 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung des Rekrutierungszeitraums auf 42 Monate und damit eine Verlängerung der Gesamtstudiendauer auf 54 Monate <p>Prüfplan Version 3.0 (13.07.2015): substantial Amendment 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Synopse Zeitplan (S.12) und Studienablaufplan (S.13): Der Zeitplan wurde aktualisiert und durch Einfügen der Varianz der Visitenabstände von +/- 2 Tagen konkretisiert. Außerdem wurde die Blutuntersuchung an der Abschlussvisite ergänzt. Die Darstellung der Fluoreszenzangiographie-Untersuchungen wurde modifiziert, um klarzustellen, dass sie unabhängig von der Laserbehandlung bei jedem Patienten an Visite 3 und 4 stattfinden soll. • 6.5 Zeitplan (S.32): Der Zeitplan wurde aktualisiert. • 10.1.4 Weitwinkel Fluoreszeinangiographie (S.40): Der Text wurde zum besseren inhaltlichen Verständnis modifiziert (siehe Studienablaufplan). • 10.1.5 Laserbehandlung (Panretinale Photokoagulation) (S. 41): Der Text wurde zum besseren inhaltlichen Verständnis modifiziert (siehe Studienablaufplan). • 10.1.7 Laboruntersuchung / Blutentnahme (S.42/43): Die Aufteilung der Blutentnahme auf Screening und Abschlussvisite wurde eingefügt.

	<ul style="list-style-type: none"> 18.9 Patientenversicherung (S.69/70): Die aktuellen Versicherungsnummern wurden ergänzt. <p>Prüfplan Version 2.0 (29.04.2015): Einreichung zu inhaltlichen Mängeln</p> <p>Prüfplan Version 1.0 (19.12.2014): Ersteinreichung</p>
Leiter der Klinischen Prüfung (LKP):	Prof. Dr. med. Armin Wolf
Prüfstelle (1):	<p>Prof. Dr. med. Armin Wolf Augenlinik der Ludwig-Maximilians Universität München Mathildenstr. 8 80336 München E-Mail: armin.wolf@med.uni-muenchen.de</p>
Prüfstelle (2):	<p>Prof. Dr. med. F. G. Holz Universitäts-Augenlinik Bonn Universitätsklinikum Bonn Ernst-Abbe-Strasse 2 53127 Bonn E-Mail: frank.holz@ukb.uni-bonn.de</p>
Prüfstelle (3):	<p>Prof. Dr. med Nicole Eter Augenlinik des Universitätsklinikums Münster Albert-Schweizer-Campus 1, Gebäude D 15 48149 Münster E-Mail: eter@uni-muenster.de</p>
Kurzbeschreibung (Design, Vergleichsgruppe, Dauer, Dosis und Population)	<p>Die Studie wurde als prospektive, randomisierte, offene, zweiarmige, kontrollierte multizentrische Studie zur pharmakologischen Behandlung des retinalen Venenverschlusses mit und ohne LASER-Behandlung durchgeführt. Die Studie ist als "open label" Studie zu bezeichnen, da sowohl Arzt als auch Patient nicht verblindet waren, da dies bei o.g. Studiendesign mit LASER-Behandlung nicht sinnvoll umzusetzen war. Eine Zwischenauswertung wurde nicht durchgeführt.</p> <p>In beiden Behandlungsarmen erfolgte die Behandlung mit einer intravitrealen Therapie von Ranibizumab im treat-and-extend Schema. In der Vergleichstherapie wurde die IMP-Applikation kombiniert mit einer einmaligen kontrollierten LASER-Behandlung der peripheren ischämischen Areale.</p> <p>Treat-and-extend Schema: Angelehnt an die Posologie wurden die ersten drei Injektionen im Abstand von 4 Wochen durchgeführt. Anschließend wurde die nächste Behandlung entsprechend dem „treat and extend“-Schema um jeweils eine Woche verzögert bis bei der Wiederbehandlung ein retinales</p>

	<p>Ödem (definiert als Verdickung im OCT im macular Cube Untersuchungsmodus von 250µm mit intra- oder subretinaler Flüssigkeit) festgestellt wurde. In diesem Fall wurde davon ausgegangen, dass das individuell maximale therapiefreie Intervall überschritten worden ist. Das Intervall für die Fortsetzung der Behandlungen wurde dementsprechend wieder um eine Woche gekürzt (maximales therapiefreies Intervall).</p> <p>Behandlungsarm A: Intravitreale Injektionstherapie mit Ranibizumab im treat and extend Schema</p> <p>Behandlungsarm B: Intravitreale Injektionstherapie mit Ranibizumab im treat and extend Schema kombiniert mit einer einmaligen kontrollierten LASER-Behandlung der peripheren ischämischen Areale.</p> <p>In dieser klinischen Prüfung wurde keine Gewichtung der Geschlechterverteilung vorgenommen, da aufgrund von präklinischen oder klinischen Daten keine Hinweise dafür vorliegen, dass Unterschiede in Bezug auf die Wirksamkeit oder Sicherheit der Behandlung mit der Prüfmedikation bestehen.</p>
Phase der Studie:	IV
Datum Studienstart:	First Patient In (FPI): 08.09.2015
Datum Studienende (regulär oder vorzeitig):	<p>Last Patient Last Visit (LPPV): 22.03.2019</p> <p>Last Patient Out (LPO): 09.03.2020</p> <p>Die Rekrutierung wurde vor Erreichen der angestrebten Patientenzahl entsprechend der Angaben im Prüfplan zum 30.06.19 beendet, da die Studienlaufzeit bereits einmal verlängert wurde und die langsame Rekrutierungsphase einen erfolgreichen Einschluss der geplanten Patientenzahl unmöglich erscheinen ließ. Die Behandlung der zu diesem Zeitpunkt noch aktiv in der Studie verbliebenen Patienten wurde gemäß Prüfplan beendet.</p>
Studienziele:	<p><u>Primäres Studienziel:</u></p> <p>Unterschiede in der Länge des behandlungsfreien Intervalls bei Patienten mit RVO unter Therapie mit Ranibizumab mit oder ohne begleitender LASER-Behandlung</p> <p><u>Sekundäre Studienziele:</u></p> <p>Stabilität des behandlungsfreien Intervalls (hierüber soll eine Bewertung des Treat-and-Extend Schemas möglich sein), Nebenwirkungen der Therapie</p>
Methodik:	<p>Alle Patienten wurden vor dem Einschluss in die Studie gescreent. Die Screening-Visite erfolgte maximal 28 Tage vor der ersten Studien-Visite mit Behandlung. Zur eindeutigen Diagnosestellung</p>

	<p>sowie zur Erhebung des Ausgangsstatus erfolgten im Rahmen des Screenings folgende Untersuchungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visuserhebung (nach standardisiertem ETDRS-Protokoll) • Umfangreiche augenärztliche Untersuchung mit biomikroskopischer Untersuchung des vorderen Augenabschnittes, einer Fundusuntersuchung in Mydriasis sowie einer applanatorischen Messung des Augeninnendruckes nach Goldmann • OCT-Untersuchung: Untersuchung mit OCT Spectralis zur Darstellung und Dokumentation des zentralen Netzhautödems. • Fluoreszein-Angiographie des Studienauges zur Darstellung und Dokumentation ischämischer Netzhautareale sowie des zentralen Netzhautödems mittels Weitwinkel-Angiographie, die eine Beurteilung der Netzhaut über bis zu 200° zulässt. <p>Nach Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte zunächst in Anlehnung an die Posologie eine monatliche intravitreale Injektion von Ranibizumab in das Studienauge, beginnend zur Visite 1 (Tag 0 der Studie) bis inklusive Visite 3. Die weiteren Folgetermine wurden nach dem „treat-and-extend“ Schema festgelegt.</p> <p>Vor der Injektion wurden bei jeder Visite folgende Untersuchungen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visusbestimmung (nach standardisiertem ETDRS-Protokoll) • Dokumentation von AEs, SAEs, sowie die Einnahme oder Änderung von Medikamenten • Umfangreiche augenärztliche Untersuchung mit biomikroskopischer Untersuchung des vorderen Augenabschnittes, einer Fundusuntersuchung in Mydriasis sowie einer applanatorischen Messung des Augeninnendruckes nach Goldmann • Als obligate Untersuchung wurde jeden Monat vor der Injektion eine SD-OCT Untersuchung beider Augen durchgeführt. Zusätzlich wurde an Visite 3 oder 4 eine Fluoreszein-Angiographie durchgeführt. • Die Panretinale Photokoagulation (PRP-Laserung) sollte bei Visite 3 und/oder 4 durchgeführt werden. • An Visite 1 erfolgte vor der Injektion die Erhebung der Visus-bezogenen Lebensqualitätsdaten mittels des Vision-Function-Questionnaires 25-Item (VFQ-25)
--	--

	<p>Nach der letzten Visite innerhalb eines Jahres erfolgte die Abschlussvisite im individuellen maximalen therapiefreien Intervall eines jeden Patienten.</p> <p>Die Abschlussvisite sollte folgende Untersuchungen beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visusbestimmung (nach standardisiertem ETDRS-Protokoll) • Dokumentation von AEs, SAEs, sowie die Einnahme oder Änderung von Medikamenten • Umfangreiche augenärztliche Untersuchung mit biomikroskopischer Untersuchung des vorderen Augenabschnittes, einer Fundusuntersuchung in Mydriasis sowie einer applanatorischen Messung des Augennendruckes nach Goldmann • Erhebung der Visus-bezogenen Lebensqualitätsdaten mittels des Vision-Function-Questionnaires 25-Item (VFQ-25) • Fluoreszenzangiographie (FA) • Optische Kohärenztomographie (SD-OCT)
Anzahl Patienten:	<p>Geplant: 60</p> <p>Eingeschlossen: 42</p> <p>Analysiert: 42 (ITT), 29 (PP), 41 (SAF)</p>
Randomisierung	<p>Um Störgrößen zufällig auf die beiden Behandlungsarme zu verteilen, wurde eine nach Zentren stratifizierte 1:1-Randomisierung durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte als zentrale Fax-Randomisierung nach einer von der Studienzentrale Studienzentrum Bonn (IMBIE) zur Verfügung gestellten vordefinierten Randomisierungsliste vor der ersten Behandlung.</p>
Indikation der Studie:	<p>Makulaödem bei retinalem Venenverschluss (RVO)</p>
Ein- und Ausschlusskriterien:	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Retinaler Venenverschluss mit OCT-gesichertem Makulödem mit einer dokumentierten Dauer von 3 Monaten oder weniger • Alter ≥ 18 Jahre • Dokumentierte maximale Sehschärfe von 0,5 ETDRS • Schriftlich dokumentierte Einwilligungserklärung und Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. • Patienten, die in der Lage sind, die Studienanweisungen zu befolgen und die wahrscheinlich alle erforderlichen Studienvisiten einhalten werden. (Compliance)

	<ul style="list-style-type: none"> • Gebärfähige Patientinnen müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Pearl Index < 1). • Ischämisches Areal von mehr als 5 Papillendurchmesser (PD) in der Angiographie • Negativer Schwangerschaftstest (β-HCG Test im Blut) bei gebärfähigen Patientinnen • Altersentsprechende Blutsenkungsgeschwindigkeit in der ersten Stunde <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient ist nicht in der Lage, den Umfang, die Bedeutung und die Konsequenzen dieser klinischen Prüfung zu verstehen • Bekannte Allergie gegen das Prüfpräparat oder gegen Präparate mit ähnlicher chemischer Struktur • Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung oder Teilnahme an einer klinischen Prüfung mit Einnahme eines Prüfpräparats bis zu 30 Tage vor Teilnahme an dieser klinischen Prüfung • Bekannter oder andauernder Missbrauch von Medikamenten, Drogen oder Alkohol • Vorliegende oder geplante Schwangerschaft oder Stillzeit • Verfehlen der laborchemischen Einschlusskriterien • Manifeste diabetische Retinopathie • Vorausgegangene Anti-VEGF (Lucentis®, Avastin®, Eylea®) oder LASER-Therapie wegen RVO • Vorausgegangene intravitreale Steroidtherapie • Zustand nach Entfernung des Glaskörpers • Zustand nach intraokularer Chirurgie 3 Monate vor Studieneinschluss • Bestehende okuläre oder periokuläre Infektion bzw. Verdacht darauf • Hinweise auf Vorliegen eines entzündlichen Gefäßverschlusses mit erhöhten Entzündungsparametern („Giant cell arteriitis“) • Retinale Hämorrhagien, die eine LASER-Behandlung der angiographie-gesicherten ischämischen Areale innerhalb der nächsten 12 Wochen nicht möglich erscheinen lassen. • Unkontrollierter Hypertonus über 200/120 mmHg
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Zerebrales vaskuläres Ereignis oder Myokard Infarkt 12 Monate vor Screening • Relevante systemische Erkrankungen, die mit erhöhten VEGF Serum-Spiegeln einhergehen können • Aktives Malignom (Z.n. erfolgreicher Behandlung eines Malignoms ist KEIN Ausschlusskriterium)
Dosis und Verabreichungsweg, Dauer der Behandlung	Dosis: 0,5 mg / Injektion Applikationsform: intravitreal 12 Monate
Chargenbezeichnung IMP	Behandlungsarm A: S2024B, SD443, SCJ98, SJE93 Behandlungsarm B: S2024B, SD443, SCJ98, SJE93, SMA49 Dem Patient 01-29 wurde einmalig Handelsware mit 0,5 mg Ranibizumab appliziert (Charge SNX20), daher war die Patientensicherheit nicht gefährdet.
Medizinprodukt und Anwendung	Genaue Bezeichnung des Medizinproduktes: Visulas 532s Laser Hersteller: Carl Zeiss Meditec AG Anwendung des Medizinproduktes: Periphere Netzhaut Photokoagulation Zweckbestimmung: <ul style="list-style-type: none"> • Netzhaut-Photokoagulation • Trabekuloplastik zur Behandlung von Glaukom • Iridotomie zur Behandlung von Glaukom Die LASER-Behandlung war für Visite 3 vorgesehen, konnte jedoch je nach vorhandener Bedingungen (z.B. retinale Hämorrhagien, Anzahl zu lasernder Areale) alternativ oder zusätzlich an Visite 4 stattfinden.
Evaluationskriterien:	<u>Primärer Endpunkt:</u> Länge des im Rahmen der treat-and-extend Strategie ermittelten behandlungsfreien Intervalls mit Ranibizumab bei Patienten mit RVO mit oder ohne begleitender LASER-Behandlung gemessen als Länge des letzten vollständigen Intervalls an dessen Ende kein Rezidiv festgestellt wurde <u>Sekundäre Endpunkte:</u> 1. Anzahl der Injektionen über einen Zeitraum von 12 Monaten

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Individuelle Veränderung der Netzhautdicke zwischen Baseline und Abschlussvisite 3. Individuelle Veränderung des Visus zwischen Baseline und Abschlussvisite 4. Anteil der Patienten mit Visusanstieg >3 Zeilen in den Behandlungsarmen zwischen Baseline und Abschlussvisite 5. Anteil der Patienten mit zentraler Netzhautdicke > 220µm in der Spectralis OCT Untersuchung an der Abschlussvisite 6. Veränderung der kumulativen Größe der ischämischen Areale zwischen Baseline und Abschlussvisite 7. Intraindividuelle Varianz der zentralen Netzhautdicke im spezifischen determinierten behandlungsfreien Intervall 8. Anzahl Rezidive im behandlungsfreien Intervall 9. Korrelation des behandlungsfreien Intervalls mit der Größe der ischämischen Areale vor erstmaliger Behandlung <p><u>Sicherheitsparameter:</u></p> <p>Anzahl und Art der Nebenwirkungen unter Anti-VEGF Therapie mit Ranibizumab</p>
<p>Statistische Methoden:</p>	<p>Alle in der Studie erhobenen Daten werden im Einzelnen pro Patient gelistet. Die Daten werden in Tabellen zusammengefasst und in der Regel pro Behandlungsgruppe und Visite dargestellt. Deskriptive Statistiken für stetige Variablen beinhalten Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. Häufigkeitstabellen zeigen neben der Anzahl der Beobachtungen die absolute und relative Häufigkeit der jeweiligen Ausprägungen. Die Entscheidung über die Zuordnung der Patienten zu den verschiedenen Auswertepopulationen wird während des Data review meetings getroffen unter Berücksichtigung möglicher Protokollverletzungen, Vorhandenseins von Beobachtungen und anderer Merkmale. Diese klinische Studie wird nach dem "intention-to-treat" (ITT)-Prinzip ausgewertet. D.h., dass Studienpatienten in dem Studienarm ausgewertet werden, zu dem sie randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie die Studientherapie verweigert oder abgebrochen haben oder Protokollverstöße bestehen. Die "per-protokoll" (PP) Population ist eine Untergruppe der ITT-Population und wird definiert als eine Gruppe von Studienpatienten, die keine schwerwiegenden Protokollverstöße aufweisen, ein Minimum der Studientherapie erhalten haben und sich den zur Beurteilung der Endpunkte notwendigen Studienuntersuchungen unterzogen haben. Die PP-Analyse wird als Sensitivitäts-Analyse durchgeführt. Die Safety Population (SAF) beinhaltet alle Patienten die mindestens eine Injektion bekommen haben. Patienten in dieser</p>

	<p>Population werden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Diese Population wird für die Analyse der Sicherheitsparameter herangezogen.</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Die Längen der behandlungsfreien Intervalle werden beschreibend ausgewertet. Die Differenz des mittleren behandlungsfreien Intervalls zwischen den Zielgruppen wird unter Angabe eines zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls geschätzt. Diese Schätzung erfolgt mittels eines varianzanalytischen Modells mit Zentrum und Behandlung als fixe Effekte. Zusätzlich wird die mittlere Differenz auch mit einem t-Test zwischen den Behandlungsgruppen verglichen (d.h. der mögliche Einfluss der Zentren wird außer Acht gelassen), um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen. Wenn die Verteilungsannahmen für die ANOVA klar verletzt sind, wird zusätzlich der van Elteren Test (stratifizierter mann-Whitney-Wilcoxon Test) angewendet. Zusätzlich wird die Auftretenshäufigkeit (absolute und relative Häufigkeiten) der maximal behandlungsfreien Intervall Längenwerte (die können zwischen 4 und 9 Wochen variieren) in den Therapiegruppen berechnet.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Die sekundären Zielgrößen werden lediglich beschreibend ausgewertet, soweit inferenzstatistische Testverfahren dabei zum Einsatz kommen sind sie als deskriptive Verfahren zu interpretieren.</p> <p><u>Sicherheitsparameter:</u></p> <p>Die Sicherheitsparameter werden innerhalb der safety Population ausgewertet. Parameter der Anamnese und der Begleittherapie werden in Patientenlisten dargestellt. Laborparameter werden bis auf die Protein S und C Konzentration ebenfalls gelistet. Für die letzteren werden deskriptiven Statistiken pro Behandlung generiert. Die absolute und die relative Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen und die absolute und relative Anzahl von Patienten mit unerwünschten Ereignissen werden für beide Studienarme ermittelt.</p> <p><u>Weitere Parameter:</u></p> <p>Die Begleitmedikationen/Begleittherapien werden entsprechend der Indikation codiert und pro Patient gelistet. Die im CRF dokumentierten Vorerkrankungen werden mit Medra codiert und in Listen dargestellt. Die Laserbehandlung ist eine einmalige Behandlung und wird durch den Prüfarzt durchgeführt und die Beschreibung erfolgt durch eine Ja/Nein Antwort bzgl. der Anwendung. Compliance bezüglich der Injektion, die ebenfalls durch den Prüfarzt verabreicht wird, wird durch die Anzahl der Injektionen charakterisiert. Die Ergebnisse werden in</p>
--	--

	Patientenliste dargestellt. Visus-bezogenen Lebensqualitätsdaten mittels des Vision-Function-Questionnaires 25-Item (VFQ-25) werden bei Visite 1 und bei der Abschlussuntersuchung erhoben. Deskriptive Statistiken werden pro Behandlungsgruppe und Visite berechnet. Patientenlisten zeigen die individuellen Werte.
Berichtsdatum:	28.02.2021
Berichtsversion:	1.0

Zusammenfassung - Schlussfolgerungen:

Patientenpopulation

Die Patienten waren im Schnitt 65 ± 11 und 64 ± 16 Jahre alt in den Gruppen A und B (ITT Population). Der Anteil der weiblichen Patienten betrug 27% und 55 % in den Gruppen A und B (ITT Population).

Ergebnisse zum primären Endpunkt:

Die Länge des im Rahmen der treat-and-extend Strategie ermittelten behandlungsfreien Intervalls mit Ranibizumab bei Patienten mit RVO ohne Laser-Behandlung (Gruppe A) oder mit begleitender LASER-Behandlung (Gruppe B) gemessen als Länge des letzten vollständigen Intervalls an dessen Ende kein Rezidiv festgestellt wurde sind für die PPS Population in der folgenden Tabelle zu sehen (in Wochen):

Behandlung	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
Gruppe A	17	6.2	2.3	4	5.0	11
Gruppe B	11	5.8	2.0	4	5.0	9

Das vorgesehene Behandlungsschema wurde nicht immer befolgt, daher wurde während des Data Review Prozesses vereinbart, das letzte beobachtete Intervall für die Bestimmung des primären Endpunktes zu benutzen. Die vorgesehene Auswertung mittels ANOVA ergab eine Differenz für (Gruppe A - Gruppe B) von 0.41 Wochen (95% CI: (-1.44; 2.26), $p=0.6538$ (PPS Population, Analysis 4.3.1.1). Das Ergebnis wurde auch durch die nichtparametrische Analyse bestätigt ($p=0.6829$, siehe Analyse 4.3.1.1.3).

Ergebnisse zu sekundären Endpunkten:

1. Anzahl der Injektionen über einen Zeitraum von 12 Monaten

Behandlung	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
Gruppe A	17	11	1.8	8	12	13
Gruppe B	12	11	1.9	8	12	13

(PPS Population, Tabelle 4.1.3.1.1.1)

2. Individuelle Veränderung der Netzhautdicke zwischen Baseline und Abschlussvisite

Behandlung	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
Gruppe A	17	-43.6	223.4	-602	-10.0	442
Gruppe B	11	-38.7	241.6	-581	-8.0	454

(LOCF, PPS Population, Tabelle 4.1.3.2.1.2)

3. Individuelle Veränderung des Visus zwischen Baseline und Abschlussvisite

Behandlung	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
Gruppe A	17	27.1	17.8	-2	28.0	55
Gruppe B	12	30.2	21.6	9	24.5	79

(LOCF, PPS Population, betroffenes Auge, Tabelle 4.1.3.3.1.2)

4. Anteil der Patienten mit Visusanstieg >3 Zeilen in den Behandlungsarmen zwischen Baseline und Abschlussvisite

	Visusanstieg > 3 Zeilen	
Behandlung	Ja	Nein
Gruppe A	13 (76.5 %)	4 (23.5 %)
Gruppe B	9 (75.0 %)	3 (25.0 %)

(PPS Population, betroffenes Auge, Tabelle 4.1.3.4.1.1)

5. Anteil der Patienten mit zentraler Netzhautdicke > 220µm in der Spectralis OCT Untersuchung an der Abschlussvisite

	Netzhautdicke>220 mcm	
Behandlung	Ja	Nein
Gruppe A	17 (89.5 %)	2 (10.5 %)
Gruppe B	12 (92.3 %)	1 (7.7 %)

(PPS Population, Tabelle 4.1.3.5.1.1)

6. Veränderung der kumulativen Größe der ischämischen Areale zwischen Baseline und Abschlussvisite (in Papillendurchmessern PD)

Behandlung	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
Gruppe A	15	-12.40	15.39	-45.0	-10.0	15.0
Gruppe B	11	-8.43	16.77	-50.0	-5.0	15.5

(PPS Population, Tabelle 4.1.3.6.1.1)

7. Intraindividuelle Varianz der zentralen Netzhautdicke im spezifischen determinierten behandlungsfreien Intervall (charakterisiert durch die Standardabweichung)

Behandlung	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
Gruppe A	9	9.51	11.61	0.6	6.5	37.0
Gruppe B	6	14.65	29.02	1.3	3.3	73.8

(PPS Population, Tabelle 4.1.3.7.1.1)

8. Anzahl Rezidive im behandlungsfreien Intervall

Behandlung	Anzahl Rezidive			
	0	1	2	7
Gruppe A	10 (58.8 %)	5 (29.4 %)	2 (11.8 %)	
Gruppe B	7 (63.6 %)	3 (27.3 %)		1 (9.1 %)

(PPS Population, Tabelle 4.1.3.8.1.1)

9. Korrelation des behandlungsfreien Intervalls mit der Größe der ischämischen Areale vor erstmaliger Behandlung

Der Korrelationskoeffizient zwischen den beiden Parametern beträgt 0.21 (Pearson) und 0.08 (Spearman) in Gruppe A und 0.02 (pearson) und -0.04 (Spearman) in Gruppe B (alle nicht signifikant auf dem 5% Niveau).

Ergebnisse zur Sicherheitsanalyse:

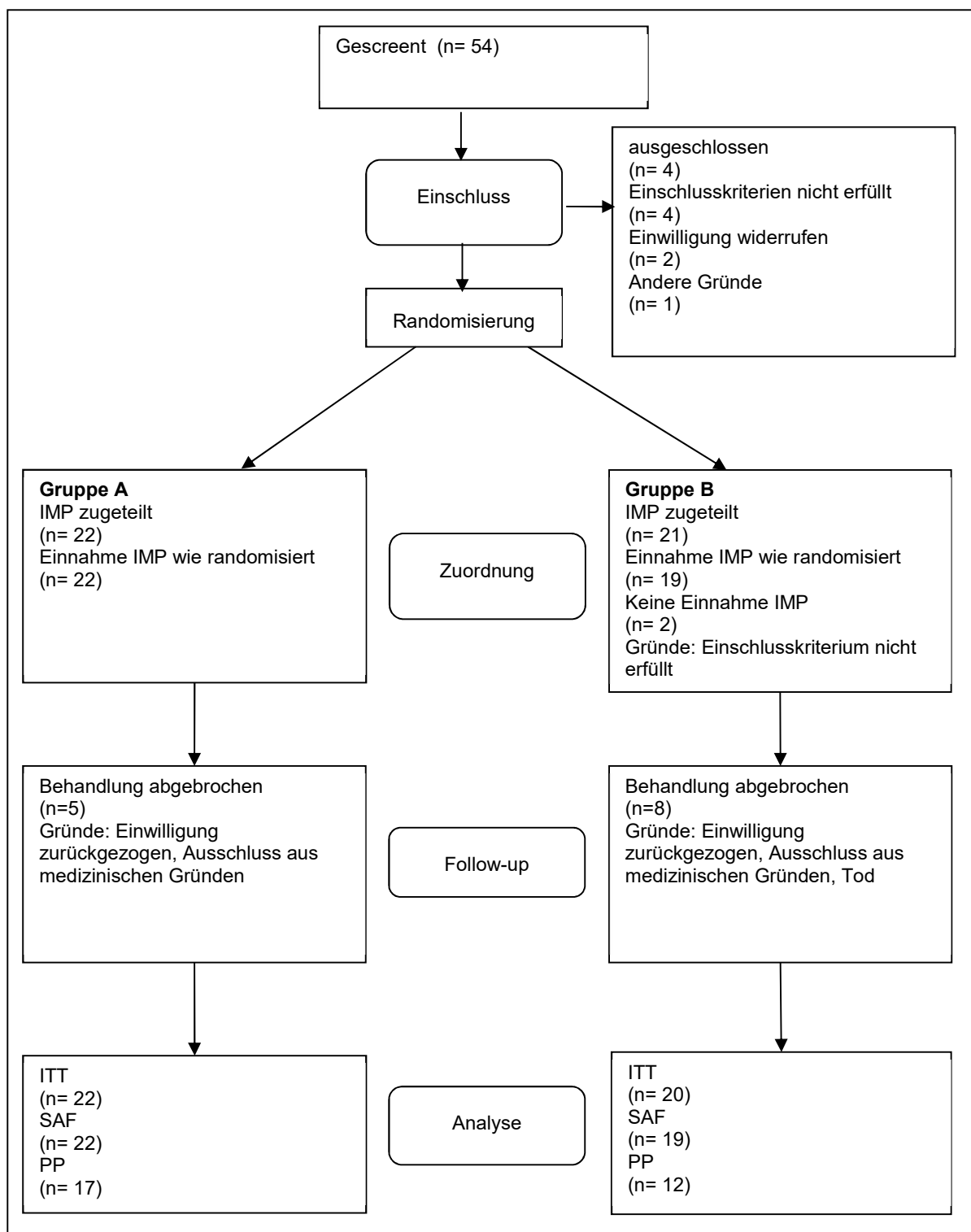
In Gruppe A 20 (91%) Patienten berichteten insgesamt 76 unerwünschte Ereignisse und in Gruppe B 12 (63%) Patienten berichteten insgesamt 74 unerwünschte Ereignisse. Die System Organ Class „Augenerkrankungen“ machte dabei mit 30,3% in Gruppe A und 32,4% in Gruppe B den größten Anteil aus.

Es gab insgesamt 12 SAEs, 10 in Gruppe A (in 5 Patienten) und 2 in Gruppe B (in 2 Patienten).

Schlussfolgerungen:

Die Studie konnte keinen Unterschied betreffend des Behandlungsfreien Intervalls in den unterschiedlichen Behandlungsgruppen zeigen. Die Anzahl der geplanten Patienten konnte trotz mehrfacher Verlängerung nicht erreicht werden, was letztlich weiterhin keine klaren Schlussfolgerungen bezüglich einer zusätzlichen Netzhautlaserbehandlung bei Patienten mit retinalem Venenverschluss zulässt.

3. CONSORT Flow Diagram



4. Anhang

4.1 Deskriptive Tabellen

4.1.1 Allgemeine Information (Demographische Parameter, Auswertepopulationen) und Baseline Charakteristika

4.1.1.1 Population PPS

Tabelle 4.1.1.1.1 Deskriptive Statistiken für das Alter

Population: PPS

Behandlung	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
Gruppe A	17	63	9.6	53	63	93
Gruppe B	12	65	17	40	71	88

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

Tabelle 4.1.1.1.2 Deskriptive Statistiken für das Alter pro Zentrum

Population: PPS

Behandlung	Zentrum	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
Gruppe A	01	9	60	5.1	54	58	67
	02	6	63	7.5	53	66	72
	03	2	77	23	61	77	93
Gruppe B	01	5	59	19	40	50	83
	02	5	65	18	46	66	88
	03	2	78	2.1	76	78	79

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

Tabelle 4.1.1.1.3 Häufigkeitstabelle für das Geschlecht

Population: PPS

Behandlung	Geschlecht	
	Weiblich	Männlich
Gruppe A	6 (35.3 %)	11 (64.7 %)
Gruppe B	7 (58.3 %)	5 (41.7 %)

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

Tabelle 4.1.1.1.4 Häufigkeitstabelle für das Geschlecht pro Zentrum

Population: PPS

Behandlung	Zentrum	Geschlecht	
		Weiblich	Männlich
Gruppe A	01	2 (22.2 %)	7 (77.8 %)
	02	3 (50.0 %)	3 (50.0 %)
	03	1 (50.0 %)	1 (50.0 %)
Gruppe B	01	3 (60.0 %)	2 (40.0 %)
	02	3 (60.0 %)	2 (40.0 %)
	03	1 (50.0 %)	1 (50.0 %)

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

4.1.1.2 Population ITT

Tabelle 4.1.1.2.1 Deskriptive Statistiken für das Alter

Population: ITT

Behandlung	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
.	1	68	.	68	68	68
Gruppe A	22	65	11	48	63	93
Gruppe B	20	64	16	35	70	88

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

Tabelle 4.1.1.2.2 Deskriptive Statistiken für das Alter pro Zentrum

Population: ITT

Behandlung	Zentrum	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
.	01	1	68	.	68	68	68
Gruppe A	01	12	63	8.6	54	63	82
	02	6	63	7.5	53	66	72
	03	4	71	20	48	72	93
Gruppe B	01	10	59	18	35	57	83
	02	6	67	16	46	71	88
	03	4	73	6.0	65	75	79

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

Tabelle 4.1.1.2.3 Häufigkeitstabelle für das Geschlecht pro Zentrum

Population: ITT

Behandlung	Geschlecht	
	Weiblich	Männlich
.	1 (100 %)	
Gruppe A	6 (27.3 %)	16 (72.7 %)
Gruppe B	11 (55.0 %)	9 (45.0 %)

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

Tabelle 4.1.1.2.4 Häufigkeitstabelle für das Geschlecht pro Zentrum

Population: ITT

Behandlung		Geschlecht	
		Weiblich	Männlich
.	01	1 (100 %)	
Gruppe A	01	2 (16.7 %)	10 (83.3 %)
	02	3 (50.0 %)	3 (50.0 %)
	03	1 (25.0 %)	3 (75.0 %)
Gruppe B	01	5 (50.0 %)	5 (50.0 %)
	02	4 (66.7 %)	2 (33.3 %)
	03	2 (50.0 %)	2 (50.0 %)

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

4.1.1.3 Population SAF

Tabelle 4.1.1.3.1 Deskriptive Statistiken für das Alter

Population: SAF

Behandlung	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
Gruppe A	22	65	11	48	63	93
Gruppe B	19	66	15	40	73	88

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

Tabelle 4.1.1.3.2 Deskriptive Statistiken für das Alter pro Zentrum

Population: SAF

Behandlung	Zentrum	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
Gruppe A	01	12	63	8.6	54	63	82
	02	6	63	7.5	53	66	72
	03	4	71	20	48	72	93
Gruppe B	01	9	62	17	40	63	83
	02	6	67	16	46	71	88
	03	4	73	6.0	65	75	79

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

Tabelle 4.1.1.3.3 Häufigkeitstabelle für das Geschlecht pro Zentrum

Population: SAF

Behandlung	Geschlecht	
	Weiblich	Männlich
Gruppe A	6 (27.3 %)	16 (72.7 %)
Gruppe B	11 (57.9 %)	8 (42.1 %)

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

Tabelle 4.1.1.3.4 Häufigkeitstabelle für das Geschlecht pro Zentrum

Population: SAF

Behandlung	Zentrum	Geschlecht	
		Weiblich	Männlich
Gruppe A	01	2 (16.7 %)	10 (83.3 %)
	02	3 (50.0 %)	3 (50.0 %)
	03	1 (25.0 %)	3 (75.0 %)
Gruppe B	01	5 (55.6 %)	4 (44.4 %)
	02	4 (66.7 %)	2 (33.3 %)
	03	2 (50.0 %)	2 (50.0 %)

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

4.1.1.4 Auswertepopulationen

Tabelle 4.1.1.4 Anzahl Patienten in den Auswertepopulationen pro Behandlungsgruppe

Population		Behandlung	N (%)
ITT	Yes	Gruppe A	22 (52.4 %)
	Yes	Gruppe B	20 (47.6 %)
SAF	Yes	Gruppe A	22 (52.4 %)
	No	Gruppe B	1 (2.4 %)
	Yes	Gruppe B	19 (45.2 %)
PPS	No	Gruppe A	5 (11.9 %)
	Yes	Gruppe A	17 (40.5 %)
	No	Gruppe B	8 (19.0 %)
	Yes	Gruppe B	12 (28.6 %)

Anzahl Patienten ohne Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe: 3
 Gruppe A: Lucentis Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

4.1.2 Safety Parameter

4.1.2.1 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4.1.2.1.1 Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse pro SOC

Population: SAF

Behandlung	SOC	Patient N (%)	Ereignis E (%)
Gruppe A	Overall	20 (48.8 %)	76 (100 %)
	Augenerkrankungen	11 (26.8 %)	23 (30.3 %)
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (19.5 %)	10 (13.2 %)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (12.2 %)	6 (7.9 %)
	Erkrankungen des Nervensystems	4 (9.8 %)	6 (7.9 %)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (7.3 %)	4 (5.3 %)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (7.3 %)	5 (6.6 %)
	Gefäßerkrankungen	3 (7.3 %)	3 (3.9 %)
	Untersuchungen	3 (7.3 %)	4 (5.3 %)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (7.3 %)	4 (5.3 %)
	Chirurgische und medizinische Eingriffe	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (4.9 %)	3 (3.9 %)
	Endokrine Erkrankungen	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	Erkrankungen des Immunsystems	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)

Gruppe A: Lucentis Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)
N: Anzahl Patienten E: Anzahl Ereignisse

Tabelle 4.1.2.1.1 Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse pro SOC
Population: SAF

Behandlung	SOC	Patient N (%)	Ereignis E (%)
Gruppe B	Overall	12 (29.3 %)	74 (100 %)
	Augenerkrankungen	10 (24.4 %)	24 (32.4 %)
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (17.1 %)	11 (14.9 %)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (12.2 %)	6 (8.1 %)
	Erkrankungen des Nervensystems	4 (9.8 %)	6 (8.1 %)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (7.3 %)	5 (6.8 %)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (4.9 %)	2 (2.7 %)
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (4.9 %)	6 (8.1 %)
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (4.9 %)	3 (4.1 %)
	Erkrankungen des Immunsystems	2 (4.9 %)	2 (2.7 %)
	Chirurgische und medizinische Eingriffe	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Gefäßerkrankungen	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Psychiatrische Erkrankungen	1 (2.4 %)	2 (2.7 %)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (2.4 %)	2 (2.7 %)
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)

Gruppe A: Lucentis Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)
N: Anzahl Patienten E: Anzahl Ereignisse

Tabelle 4.1.2.1.2 Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse pro SOC und PT

Population: SAF

Behandlung	SOC	Patient N (%)	Ereignis E (%)	PT	Patient N (%)	Ereignis E (%)
Gruppe A	Overall	20 (48.8 %)	76 (100 %)	Nasopharyngitis	5 (12.2 %)	5 (6.6 %)
				Bindehauthyperaemie	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
				Dyspnoe	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
				Gastrointestinalinfektion	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
				Hypertonie	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
				Keratitis punctata	2 (4.9 %)	6 (7.9 %)
				Osteoarthritis	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
				Schmerzen an der Injektionsstelle	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
				Schwindelgefuehl	2 (4.9 %)	3 (3.9 %)
				Sehschaerfe vermindert	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
				Augeninnendruck erhoeht	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Ausschlag	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Bandscheibenprotrusion	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Bindehautblutung	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Bursitis	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Diabetes mellitus Typ 2	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Dickdarmperforation	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Divertikelperforation	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Epiretinale Gliose	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Erythem an der Injektionsstelle	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Erythema migrans	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Fremdkoerpergefuehl	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Fremdkoerpergefuehl im Auge	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Gastrointestinalblutung	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Gehirnerschuetterung	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Glaskoerperblutung	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)

Behandlung	SOC	Patient N (%)	Ereignis E (%)	PT	Patient N (%)	Ereignis E (%)
				Glukose im Blut anomal	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Granulom der Bindehaut	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Hordeolum	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Hyperkoagulation	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Hypothyreose	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Intraokulaerer Druck erhöht	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Kardiovaskuläre Untersuchung	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Katarakt	1 (2.4 %)	2 (2.6 %)
				Komplikation im Zusammenhang mit einer intraokularen Injektion	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Kopfschmerzen	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Lipoprotein erhöht	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Makuladegeneration	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Makulaoedem	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Meniskusverletzung	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Mouches volantes	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Neovaskularisation der Iris	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Paraesthesie	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Pneumonie durch Chlamydien	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Pruritus	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Pulmonale Hypertonie	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Radikulopathie	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Schmerzen im Oropharynx	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Sehnenscheidenerkrankung	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Sigmoidektomie	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Spinalstenose	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)

Behandlung	SOC	Patient N (%)	Ereignis E (%)	PT	Patient N (%)	Ereignis E (%)
				Sturz	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Traenensekretion verstaerkt	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Ueberempfindlichkeit	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Zahnextraktion	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	Augenerkrankungen	11 (26.8 %)	23 (30.3 %)	Bindehauthyperaemie	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
				Keratitis punctata	2 (4.9 %)	6 (7.9 %)
				Sehschaerfe vermindert	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
				Augeninnendruck erhoeht	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Bindehautblutung	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Epiretinale Gliose	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Fremdkoerpergefuehl im Auge	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Glaskoerperblutung	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Granulom der Bindehaut	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Katarakt	1 (2.4 %)	2 (2.6 %)
				Makuladegeneration	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Makulaoedem	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Mouches volantes	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Neovaskularisation der Iris	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Traenensekretion verstaerkt	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	Infektionen und parasitaere Erkrankungen	8 (19.5 %)	10 (13.2 %)	Nasopharyngitis	5 (12.2 %)	5 (6.6 %)
				Gastrointestinalinfektion	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
				Erythema migrans	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Hordeolum	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Pneumonie durch Chlamydien	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)

Behandlung	SOC	Patient N (%)	Ereignis E (%)	PT	Patient N (%)	Ereignis E (%)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (12.2 %)	6 (7.9 %)	Osteoarthritis	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
				Bandscheibenprotrusion	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Bursitis	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Sehnenscheidenerkrankung	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Spinalstenose	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	Erkrankungen des Nervensystems	4 (9.8 %)	6 (7.9 %)	Schwindelgefuehl	2 (4.9 %)	3 (3.9 %)
				Kopfschmerzen	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Paraesthesie	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Radikulopathie	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (7.3 %)	4 (5.3 %)	Schmerzen an der Injektionsstelle	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
				Erythem an der Injektionsstelle	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Fremdkoerpergefuehl	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (7.3 %)	5 (6.6 %)	Dyspnoe	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
				Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Pulmonale Hypertonie	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Schmerzen im Oropharynx	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	Gefaesserkrankungen	3 (7.3 %)	3 (3.9 %)	Hypertonie	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
				Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	Untersuchungen	3 (7.3 %)	4 (5.3 %)	Glukose im Blut anomal	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)

Behandlung	SOC	Patient N (%)	Ereignis E (%)	PT	Patient N (%)	Ereignis E (%)
				Intraokulaerer Druck erhoeht	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Kardiovaskulaere Untersuchung	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Lipoprotein erhoeht	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (7.3 %)	4 (5.3 %)	Gehirnerschuetterung	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Komplikation im Zusammenhang mit einer intraokularen Injektion	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Meniskusverletzung	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Sturz	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	Chirurgische und medizinische Eingriffe	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)	Sigmoidektomie	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Zahnextraktion	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)	Ausschlag	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Pruritus	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (4.9 %)	3 (3.9 %)	Dickdarmperforation	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Divertikelperforation	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
				Gastrointestinalblutung	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	Endokrine Erkrankungen	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)	Hypothyreose	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)	Hyperkoagulation	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)

Behandlung	SOC	Patient N (%)	Ereignis E (%)	PT	Patient N (%)	Ereignis E (%)
	Erkrankungen des Immunsystems	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)	Ueberempfindlichkeit	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)	Diabetes mellitus Typ 2	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

Tabelle 4.1.2.1.2 Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse pro SOC und PT
Population: SAF

Behandlung	SOC	Patient N (%)	Ereignis E (%)	PT	Patient N (%)	Ereignis E (%)
Gruppe B	Overall	12 (29.3 %)	74 (100 %)	Nasopharyngitis	6 (14.6 %)	6 (8.1 %)
				Keratitis punctata	3 (7.3 %)	6 (8.1 %)
				Augeninnendruck erhöht	2 (4.9 %)	4 (5.4 %)
				Augenschmerzen	2 (4.9 %)	2 (2.7 %)
				Bindehautblutung	2 (4.9 %)	2 (2.7 %)
				Bindehauthyperämie	2 (4.9 %)	2 (2.7 %)
				Hordeolum	2 (4.9 %)	3 (4.1 %)
				Husten	2 (4.9 %)	2 (2.7 %)
				Nichtinfektiöse Zystitis	2 (4.9 %)	6 (8.1 %)
				Schwindelgefühl	2 (4.9 %)	2 (2.7 %)
				Allergische Reaktion an der Applikationsstelle	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Arthralgie	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Asphyxie	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Augenlidptosis	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Blepharitis	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Depression	1 (2.4 %)	2 (2.7 %)
				Diarrhoe	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Erbrechen	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Glaskörpertrübungen	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Handekzem	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Hautstruktur anomal	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Herpes simplex am Auge	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Hirnstamminfarkt	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Hornhauterosion	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Hypertonie	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Hypoaesthesie	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Jahreszeitbedingte Allergie	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)

Behandlung	SOC	Patient N (%)	Ereignis E (%)	PT	Patient N (%)	Ereignis E (%)
				Karpaltunnelsyndrom	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Lidrandabsonderung	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Nasenentzündung	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Ohrschmerzen	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Parese des III. Hirnnervs	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Periphere Schwellung	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Rhinorrhoe	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Schmerzen im Oropharynx	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Schmerzen verursacht durch Medizinprodukt	1 (2.4 %)	2 (2.7 %)
				Sehen verschwommen	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Sehverschlechterung	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Sturz	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Uebelkeit	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Ueberempfindlichkeit	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Vitamin D-Mangel	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Waarmegefuehl	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Zahnpflege	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Zyste am Augenlid	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Zystitis	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Augenerkrankungen	10 (24.4 %)	24 (32.4 %)	Keratitis punctata	3 (7.3 %)	6 (8.1 %)
				Augeninnendruck erhoeht	2 (4.9 %)	4 (5.4 %)
				Augenschmerzen	2 (4.9 %)	2 (2.7 %)
				Bindehautblutung	2 (4.9 %)	2 (2.7 %)
				Bindehauthyperraemie	2 (4.9 %)	2 (2.7 %)
				Augenlidptosis	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Blepharitis	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Glaskoerpertruebungen	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Hornhauterosion	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Lidrandabsonderung	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Sehen verschwommen	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)

Behandlung	SOC	Patient N (%)	Ereignis E (%)	PT	Patient N (%)	Ereignis E (%)
				Sehverschlechterung	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Zyste am Augenlid	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (17.1 %)	11 (14.9 %)	Nasopharyngitis	6 (14.6 %)	6 (8.1 %)
				Hordeolum	2 (4.9 %)	3 (4.1 %)
				Herpes simplex am Auge	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Zystitis	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (12.2 %)	6 (8.1 %)	Husten	2 (4.9 %)	2 (2.7 %)
				Asphyxie	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Nasenentzündung	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Rhinorrhoe	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Schmerzen im Oropharynx	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Erkrankungen des Nervensystems	4 (9.8 %)	6 (8.1 %)	Schwindelgefühl	2 (4.9 %)	2 (2.7 %)
				Hirnstamminfarkt	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Hypoaesthesie	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Karpaltunnelsyndrom	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Parese des III. Hirnnervs	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (7.3 %)	5 (6.8 %)	Allergische Reaktion an der Applikationsstelle	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Periphere Schwellung	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Schmerzen verursacht durch Medizinprodukt	1 (2.4 %)	2 (2.7 %)
				Wärmegefühl	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (4.9 %)	2 (2.7 %)	Handekzem	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)

Behandlung	SOC	Patient N (%)	Ereignis E (%)	PT	Patient N (%)	Ereignis E (%)
				Hautstruktur anomal	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (4.9 %)	6 (8.1 %)	Nichtinfektiöse Zystitis	2 (4.9 %)	6 (8.1 %)
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (4.9 %)	3 (4.1 %)	Diarrhoe	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Erbrechen	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Uebelkeit	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Erkrankungen des Immunsystems	2 (4.9 %)	2 (2.7 %)	Jahreszeitbedingte Allergie	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Ueberempfindlichkeit	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Chirurgische und medizinische Eingriffe	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)	Zahnpflege	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)	Ohrschmerzen	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Gefaessserkrankungen	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)	Hypertonie	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Psychiatrische Erkrankungen	1 (2.4 %)	2 (2.7 %)	Depression	1 (2.4 %)	2 (2.7 %)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (2.4 %)	2 (2.7 %)	Arthralgie	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
				Eingeschraenkte Gelenkbeweglichkeit	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)	Vitamin D-Mangel	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)	Sturz	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)

Behandlung	SOC	Patient N (%)	Ereignis E (%)	PT	Patient N (%)	Ereignis E (%)

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

Tabelle 4.1.2.1.3 Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse pro SOC mit Zusammenhang mit der Studienmedikation

Population: SAF

Behandlung	Zusammenhang	SOC	Patient N (%)	Ereignis E (%)
Gruppe A	wahrscheinlich	Overall	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
		Augenerkrankungen	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
	möglicherweise	Overall	1 (2.4 %)	2 (2.6 %)
		Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
		Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
	unwahrscheinlich	Overall	20 (48.8 %)	72 (94.7 %)
		Augenerkrankungen	10 (24.4 %)	21 (27.6 %)
		Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (19.5 %)	10 (13.2 %)
		Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (12.2 %)	6 (7.9 %)
		Erkrankungen des Nervensystems	4 (9.8 %)	6 (7.9 %)
		Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (7.3 %)	4 (5.3 %)
		Gefäßerkrankungen	3 (7.3 %)	3 (3.9 %)
		Untersuchungen	3 (7.3 %)	4 (5.3 %)
		Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (7.3 %)	4 (5.3 %)
		Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (4.9 %)	3 (3.9 %)
		Chirurgische und medizinische Eingriffe	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)
		Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (4.9 %)	2 (2.6 %)

Behandlung	Zusammenhang	SOC	Patient N (%)	Ereignis E (%)
		Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (4.9 %)	3 (3.9 %)
		Endokrine Erkrankungen	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
		Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
		Erkrankungen des Immunsystems	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)
		Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (2.4 %)	1 (1.3 %)

Gruppe A: Lucentis Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)
N: Anzahl Patienten E: Anzahl Ereignisse

Tabelle 4.1.2.1.3 Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse pro SOC mit Zusammenhang mit der Studienmedikation
Population: SAF

Behandlung	Zusammenhang	SOC	Patient N (%)	Ereignis E (%)
Gruppe B	möglicherweise	Overall	1 (2.4 %)	3 (4.1 %)
		Augenerkrankungen	1 (2.4 %)	3 (4.1 %)
	unwahrscheinlich	Overall	12 (29.3 %)	71 (95.9 %)
		Augenerkrankungen	10 (24.4 %)	21 (28.4 %)
		Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (17.1 %)	11 (14.9 %)
		Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (12.2 %)	6 (8.1 %)
		Erkrankungen des Nervensystems	4 (9.8 %)	6 (8.1 %)
		Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (7.3 %)	5 (6.8 %)
		Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (4.9 %)	2 (2.7 %)
		Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (4.9 %)	6 (8.1 %)
		Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (4.9 %)	3 (4.1 %)
		Erkrankungen des Immunsystems	2 (4.9 %)	2 (2.7 %)
		Chirurgische und medizinische Eingriffe	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)

Behandlung	Zusammenhang	SOC	Patient N (%)	Ereignis E (%)
		Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
		Gefäusserkrankungen	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
		Psychiatrische Erkrankungen	1 (2.4 %)	2 (2.7 %)
		Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (2.4 %)	2 (2.7 %)
		Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)
		Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (2.4 %)	1 (1.4 %)

Gruppe A: Lucentis Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)
N: Anzahl Patienten E: Anzahl Ereignisse

Tabelle 4.1.2.1.4 Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse pro SOC und Schweregrad

Population: SAF

Behandlung	SOC	Ereignis E (%)	Schweregrad*		
			leicht	mäßig	schwer
Gruppe A	Overall	76 (100 %)	55 (73.3 %)	19 (25.3 %)	1 (1.3 %)
	Augenerkrankungen	23 (30.3 %)	20 (87.0 %)	3 (13.0 %)	
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (13.2 %)	8 (80.0 %)	2 (20.0 %)	
	Erkrankungen des Nervensystems	6 (7.9 %)	4 (66.7 %)	2 (33.3 %)	
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6 (7.9 %)	3 (50.0 %)	3 (50.0 %)	
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (6.6 %)	1 (25.0 %)	3 (75.0 %)	
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (5.3 %)	4 (100 %)		
	Untersuchungen	4 (5.3 %)	4 (100 %)		
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (5.3 %)	4 (100 %)		
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (3.9 %)		2 (66.7 %)	1 (33.3 %)
	Gefäßerkrankungen	3 (3.9 %)	2 (66.7 %)	1 (33.3 %)	
	Chirurgische und medizinische Eingriffe	2 (2.6 %)	1 (50.0 %)	1 (50.0 %)	
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (2.6 %)	2 (100 %)		
	Endokrine Erkrankungen	1 (1.3 %)	1 (100 %)		
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1.3 %)	1 (100 %)		
	Erkrankungen des Immunsystems	1 (1.3 %)		1 (100 %)	
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1.3 %)		1 (100 %)	

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

*Prozente beziehen sich auf die Anzahl der Ereignisse pro SOC (1 fehlende Angabe)

Tabelle 4.1.2.1.4 Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse pro SOC und Schweregrad

Population: SAF

Behandlung	SOC	Ereignis E (%)	Schweregrad*		
			leicht	mäßig	schwer
Gruppe B	Overall	74 (100 %)	66 (89.2 %)	4 (5.4 %)	4 (5.4 %)
	Augenerkrankungen	24 (32.4 %)	23 (95.8 %)		1 (4.2 %)
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (14.9 %)	10 (90.9 %)	1 (9.1 %)	
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (8.1 %)	5 (83.3 %)		1 (16.7 %)
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (8.1 %)	5 (83.3 %)	1 (16.7 %)	
	Erkrankungen des Nervensystems	6 (8.1 %)	3 (50.0 %)	1 (16.7 %)	2 (33.3 %)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (6.8 %)	5 (100 %)		
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (4.1 %)	2 (66.7 %)	1 (33.3 %)	
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (2.7 %)	2 (100 %)		
	Erkrankungen des Immunsystems	2 (2.7 %)	2 (100 %)		
	Psychiatrische Erkrankungen	2 (2.7 %)	2 (100 %)		
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (2.7 %)	2 (100 %)		
	Chirurgische und medizinische Eingriffe	1 (1.4 %)	1 (100 %)		
	Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (1.4 %)	1 (100 %)		
	Gefäßerkrankungen	1 (1.4 %)	1 (100 %)		
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1.4 %)	1 (100 %)		
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1.4 %)	1 (100 %)		

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

*Prozente beziehen sich auf die Anzahl der Ereignisse pro SOC (1 fehlende Angabe)

4.1.2.2 Protein S und Protein C Werte

Tabelle 4.1.2.2.1 Deskriptive Statistiken für Protein S und Protein C

Population: SAF

Parameter	Behandlung	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
Protein C	Gruppe A	14	111.7	22.3	75.0	109.5	149.0
	Gruppe B	10	112.7	25.1	78.0	106.0	150.0
Protein S	Gruppe A	13	100.5	34.8	0.1	105.0	137.0
	Gruppe B	10	103.7	18.4	65.0	110.0	120.0

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)

Tabelle 4.1.2.2.2 Deskriptive Statistiken für Protein S und Protein C pro Zentrum

Population: SAF

Parameter	Zentrum	Behandlung	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
Protein C	01	Gruppe A	8	109.6	19.8	89.0	108.5	140.0
		Gruppe B	4	104.5	31.8	78.0	95.0	150.0
	02	Gruppe A	5	113.8	30.0	75.0	112.0	149.0
		Gruppe B	3	122.3	9.9	111.0	127.0	129.0
	03	Gruppe A	1	118.1	.	118.1	118.1	118.1
		Gruppe B	3	113.9	30.7	93.1	99.4	149.1
Protein S	01	Gruppe A	7	89.0	43.6	0.1	94.0	130.0
		Gruppe B	4	107.0	18.4	80.0	114.0	120.0
	02	Gruppe A	5	116.2	15.9	99.0	112.0	137.0
		Gruppe B	3	112.7	9.5	102.0	116.0	120.0
	03	Gruppe A	1	102.0	.	102.0	102.0	102.0
		Gruppe B	3	90.5	22.8	65.0	97.4	109.0

Gruppe A: Lucentis

Gruppe B: Lucentis plus Laserbehandlung)