


EudraCT - Clinical Trials Register

Clinical trial results 2009-017324-11, version 1

Approval by Coordinating Investigator (Leiter der Klinischen Prüfung).

Confirmation of correctness of content (EudraCT results).


_____ 28.09.2021

Prof. Dr. Hans Michael Hoerauf / Date

Klinik für Augenheilkunde
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Strasse 40
37075 Göttingen
Germany

Studientitel:
**Wirksamkeit von Ranibizumab bei Patienten mit
CHORIOIDALER NEOVASKULARISATION (CNV), als
Folge einer altersbedingten Makuladegeneration (AMD),
bei einer Gabe alle zwei Monate gegenüber der
Behandlung bei Bedarf**

Prüfsubstanz: Ranibizumab - Lucentis® 10 mg / ml

Eudra-CT Nummer: 2009-017324-11

Kurzbezeichnung: RABIMO

Abschlussbericht (Zusammenfassung)

Datum: 10.11.2013

Sponsor der klinischen Prüfung:

Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Strasse 40
37075 Göttingen

Name des Fertigarzneimittels: Lucentis®

Name des Wirkstoffs: Ranibizumab

Leiter der Prüfgruppe (monozentrisch):

Prof. Hans Hoerauf

Autor des Abschlussberichtes:

Prof. Hans Hoerauf

**Studienbeginn – Studienabschluss
28.04.2010 – 06.08.2013**

Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor / Vertreter

Dr. Rakes Ahmed 11/11/2013 Göttingen
Name, Titel Ort, Datum

**Leiter der Prüfgruppe
(monozentrisch)**

Prof. Dr. N. Feltgen 10.11.2013
Name, Titel Ort, Datum
Prof. Dr. N. Feltgen
Lid. Oberarzt

Biometriker

P. Bötzel, Dipl.-Stat. Göttingen, 11.11.2013
Name, Titel Ort, Datum

**ggf. weitere Autoren
des Abschlussberichts**

Prof. Dr. Feltgen 10.11.2013
Name, Titel Ort, Datum

Titel der Studie	<p>Wirksamkeit von Ranibizumab bei Patienten mit CHORIOIDALER NEOVASKULARISATION (CNV), als Folge einer altersbedingten Makuladegeneration (AMD), bei einer Gabe alle zwei Monate gegenüber der Behandlung bei Bedarf</p> <p>Aktuelle Protokollversion: 1.3</p> <p>Die Protokollversion 1.3 wurde aufgrund des Mängelschreibens des PEI als Amendment 1 am 08.04.2010 von der EK Göttingen positiv votiert.</p>
Art des Vorhabens	Klinische Prüfung der Phase IV nach dem AMG
Sponsor / Vertreter	<p>Universitätsmedizin Göttingen Robert-Koch-Strasse 40 37075 Göttingen</p> <p>vertreten durch:</p> <p>IFS GmbH-Universitätsmedizin Göttingen Adresse Von-Bar-Str. 2/4, 37075 Göttingen Tel. 0551-39171347 Fax 0551-39171344 Email: ifs@med.uni-goettingen.de</p>
Leiter der Prüfgruppe (monozentrisch)	<p>Prof. Hans Hoerauf Universitätsmedizin Göttingen Augenklinik Robert-Koch-Str. 40 37075 Göttingen Tel: 0551-39-6776 Fax: 0551-39-6787 E-mail: hanshoerauf@yahoo.com</p>
Studienzentrum	<p>Universitätsmedizin Göttingen Augenklinik Robert-Koch-Str. 40 37075 Göttingen</p>
Veröffentlichung der Studie	In Vorbereitung
Studienzeitraum	<p>Der erste Patient wurde am 28.04.2010 (First-Patient-in) eingeschlossen, der letzte Patient beendete die Studie am 06.03.2013 (Last-Patient-out). Die Studie wurde am 06.08.2013 protokollgemäß abgemeldet.</p> <p>Studienbeginn – Studienabschluss</p> <p>28.04.2010 – 06.08.2013</p>

Studienziele	<p><u>Primäres Ziel der Prüfung</u> Auswirkung der Injektionshäufigkeit auf die Visusentwicklung</p> <p><u>Sekundäre Ziele der Prüfung</u> Evaluation der anatomischen Veränderungen der Netzhaut, der Nebenwirkungen und der Anzahl zusätzlicher Injektionen</p>
Primärer Zielparameter	<p>Bestkorrigierte Sehschärfe nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Die Auswahl des primären Zielparameters erklärt sich an der Bedeutung der Sehschärfeverbesserung für die Wirksamkeit der Therapie. Entsprechend wurde in den Zulassungsstudien ebenfalls der Sehschärfengewinn als primärer Zielparameter definiert.</p>
Sekundäre Zielparameter	<ol style="list-style-type: none"> (1) Fluoreszenzangiographie: Fläche der Choroidalen Neovaskularisation (CNV) (2) Fundusphotographie: Rate der Patienten mit Blutungen im Auge (3) Optische Kohärenztomografie: Netzhautdicke (4) Anzahl benötigter Injektionen (5) Rate der Patienten mit Visusgewinn und Visusverlust von mindestens 15 zu Monat 12, im Vergleich zu Baseline (6) Stellenwert der Therapie in Bezug auf die zu erwartende Restlebenszeit (Quality of life) <p>Bei den sekundären Zielparametern 1-5 handelt es sich um objektive Indikatoren des Therapieeffekts. Bei Zielparameter 6 wird der Einfluss der Erkrankung und Behandlung auf die Lebensqualität erfasst.</p>
Studiendesign	<p>Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, monozentrische und offene Phase IV-Studie mit einem Parallelgruppendesign.</p> <p>Ziel der klinischen Prüfung ist die Überprüfung des Einflusses von intravitreal injiziertem Ranibizumab in unterschiedlichen Intervallen auf die Sehschärfe von Patienten mit neovaskulärer CNV im Rahmen einer AMD. Dabei erhalten alle Patienten zunächst 3 Injektionen in monatlichem Abstand und im weiteren Verlauf entweder 2-monatlich als fixes Schema oder lediglich bei Befundverschlechterung („on-demand“).</p> <p>Geplant war die Rekrutierung von insgesamt 40 Patienten (jeweils 20 pro Behandlungsgruppe). Dieses Ziel wurde erreicht. Die rekrutierten Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 auf die beiden Schemata randomisiert. Es wurde keine Stratifizierung vorgenommen.</p> <p>In der Screening-Visite (Visite 0) wurden beide Augen untersucht, gefolgt von der Baseline-Visite (Visite 1) mit Randomisierung und erster Gabe der Studienmedikation. Diese Gabe wurde in den Visiten 2 und 3 in beiden Gruppen wiederholt. Danach erfolgte ab Visite 5 (1 Monat nach Visite 3) bis Visite 13 im fixen 2-monatlichen Schema alle zwei Monate eine weitere Gabe, so dass für diese Gruppe während der Studie mindestens acht Injektionen vorgesehen waren. Bei</p>

	<p>Bedarf konnten weitere Injektionen außerhalb des 2-monatlichen Schemas verabreicht werden. In der ‚on-demand‘ Behandlungsgruppe wurde ab Visite 5 ausschließlich nur nach Bedarf injiziert. In Visite 4, ungefähr äquidistant zwischen Visite 3 und 5, wurden alle studienspezifischen Untersuchungen (exkl. Blutbild) durchgeführt. Da die Medikamentenwirkung zu diesem Zeitpunkt als maximal anzusehen ist, diente Visite 4 als Baseline für die Entscheidung zur Wiederbehandlung (Reinjektionskriterien siehe unter Prüfmedikation/Behandlungsstrategie).</p> <p>Ein Data and Safety Monitoring Board (DSMB) war nicht implementiert. Zwischenauswertungen waren keine geplant und wurden auch nicht durchgeführt.</p> <p>In den Zulassungsstudien zum Einsatz von Ranibizumab zur Behandlung der chorioidalen Neovaskularisation bei der altersabhängigen Makuladegeneration wurde eine monatliche Injektion mit einer Scheinbehandlung verglichen. Die Behandlung mit Ranibizumab war hochsignifikant wirksam, im Mittel konnte die Sehschärfe um +7,2 Buchstaben (versus -10,4 Buchstaben in der Scheinbehandlungsgruppe) verbessert werden [1, 2]. Im klinischen Alltag ist die fixe monatliche Behandlung aber weder umsetzbar, noch generell erforderlich. Es wurden seither verschiedene Injektionsstrategien untersucht, um die Injektionshäufigkeit zu reduzieren. Dabei wurde vor allem die Behandlung nach Bedarf getestet [3–7]. In diesen Studien konnten die Patienten nach einer dreimonatigen Aufsättigungsphase (3 Injektionen in monatlichen Abständen; upload) mit weiteren Injektionen nach Bedarf (on-demand) behandelt werden. Mit diesem Schema konnte nach 12 Monaten ein Visusgewinn zwischen 3,6 und 6,8 Buchstaben erreicht werden [3–6]. Der Versuch, eine fixe dreimonatige Injektion zu etablieren, muss als gescheitert angesehen werden. In der PIER Studie lag die mittlere Sehschärfe nach einem Jahr lediglich im Bereich des Ausgangsniveaus (-0,2 Buchstaben) [8]. Trotzdem wäre ein fixes Injektionsschema prinzipiell wünschenswert, da die monatlichen Kontrollen mit eventueller Injektion sowohl für die Patienten als auch für die behandelnden Ärzte eine große organisatorische Herausforderung darstellen, die im klinischen Alltag dazu führt, dass die Patienten unterbehandelt werden [9–11]. Deshalb wurde das Studiendesign so gewählt, dass nach einer initialen Aufsättigungsphase eine fixe 2-monatliche Injektion mit Bedarfstherapie verglichen wurde. Dieses Design wurde weltweit noch nie untersucht.</p>
Prüfmedikation/ Behandlungsstrategie	<p>Design: Phase IV, monozentrisch, randomisiert, offen, zweiarmig, parallel 1. Arm: Fixe Injektion alle 2 Monate</p>

	<p>2. Arm: Injektion bei Bedarf (Sehver schlechterung)</p> <p>In beiden Armen wurde jeweils nach initialer dreimonatiger Injektion in monatlichem Abstand (bei Bedarf; on-demand) injiziert.</p> <p>Herstellung und Bereitstellung der Medikation:</p> <p>Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuernberg</p> <p>Arzneiform: Injektionslösung</p> <p>Inhalts- und Hilfsstoffe:</p> <p>10 mg/ml Ranibizumab</p> <p>α,α-Trehalose-Dihydrat Histidinhydrochlorid-Monohydrat Histidin Polysorbat 20 Wasser für Injektionszwecke</p>
Behandlung/Intervention	<p>Die Konzentration von Lucentis® beträgt 10 mg/ml Ranibizumab zur intravitrealen Injektion. Pro Injektion werden 0,5 mg (0,5 ml) injiziert.</p> <p>In beiden Armen wurden zunächst 3 Injektionen in monatlichen Abständen verabreicht, danach:</p> <p>Arm 1: zwei-monatlich und bei Bedarf: Visusverlust > 5 Buchstaben ETDRS im Vergleich zu Visit 4 oder Zunahme im OCT > 100 μm im Vergleich zu Visit 4</p> <p>Arm 2: bei Bedarf: Visusverlust > 5 Buchstaben ETDRS im Vergleich zu Visit 4 oder Zunahme im OCT > 100 μm im Vergleich zu Visit 4</p> <p>Dauer der Therapie: 12 Monate</p>
Vergleichsbedingung/-medikation	Vergleich zweier Behandlungsschemata mit Ranibizumab.
Gesamtzahl Patienten	Es wurden 40 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert. 7 Patienten beendeten die Studie nicht wie geplant (Drop-outs).
Studienpopulation	Die Definition der Analysekollektive erfolgte im Statistischen Analyseplan. In das Intention-to-Treat-Kollektiv (ITT) wurden alle randomisierten Patienten mit gültigen Ein- und Ausschlusskriterien aufgenommen (N=39). Das PP-Kollektiv

	<p>umfasst alle protokollgerecht behandelten Patienten (N=25).</p> <p>Eingeschlossene Patienten, die nicht alle Einschlusskriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 218_0027 (fixed-dose): Sehschärfe mit 20/25 nicht zwischen 20/320 und 20/40 Da der Patient vollständig beobachtet wurde, wird für eine Sensitivitätsanalyse bzgl. der primären Analyse dieser Patient mit im ITT-Kollektiv berücksichtigt. <p>Patienten mit Protokollabweichungen (Ausschluss aus PP):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 218_0001 (on-demand): nicht wahrgenommene Visite 11 (stationärer Aufenthalt: Rezidiv M. Hodgkin) - 218_0022 (on-demand): nicht wahrgenommene Visite 8 (Sturz mit Anbruch eines Brustwirbels) - 218_0005 (on-demand): kein Kriterium erfüllt, trotzdem Gabe der Studienmedikation (Visite 6) - 218_0007 (Visite 9, 11, 13) und 218_0010 (V13), (beide Fixed-dose): Kriterium erfüllt, aber keine Gabe der Studienmedikation - 218_0021, 218_0036 (beide fixed-dose): Zeit zwischen zwei Studienmedikationsgaben betrug weniger als 26 Tage. <p>Hinweis: Die Studienmedikation wurde bei den beiden on-demand-Patienten 218_0015 (in Visite 13, Abschluss) und 218_0034 (V7, Abschluss) verabreicht, obwohl die Verschlechterung der Sehschärfe jeweils nur 5 Buchstaben betrug (mind. 6 waren gefordert). Da der Grad des Verstoßes als gering eingestuft werden kann, verblieben diese im PP-Kollektiv; dieses Vorgehen besitzt zudem einen konservativen Charakter, da eine positive Beeinflussung durch die zusätzliche Medikation erwartet wird.</p> <p>Patienten die vorzeitig ausgeschieden sind (Ausschluss aus PP):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 218_0003 (on-demand): Rücknahme der Einwilligung (Empfindet Untersuchungen als belastend) - On-demand: 218_0006 (ab Visite 12, gesundheitliche Gründe) und 218_0024 (V4, Besuch einer Reha), fixed-dose: 218_0029 (V9, Krankenhausaufenthalt aufgrund eines progredienten Bauchaortenaneurysma): Nichtwahrnehmung zweier aufeinanderfolgender Visiten - On-demand: 218_0013, 218_0026, fixed-dose: 218_0023: Tod des Patienten <p>Subgruppenanalysen waren nicht geplant und wurden auch nicht durchgeführt.</p>
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit choroidaler Neovaskularisation im Rahmen einer altersabhängigen Makuladegeneration • Alter ≥ 50, männlich und weiblich • Membrangröße ≤ 12 Papillendurchmesser (PD)

	<ul style="list-style-type: none"> • Sehschärfe zwischen 20/320 und 20/40 (ETDRS-Tafeln) • Schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Person nach erfolgter Aufklärung
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem eingesetzten Medikament oder deren Inhaltsstoffe oder gegenüber Medikamenten mit ähnlicher chemischer Struktur • Teilnahme der Patientin/des Patienten an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Einschluss • Sucht- oder sonstige Erkrankungen, die es der oder dem Betreffenden nicht erlauben, Wesen und Tragweite sowie mögliche Folgen der klinischen Prüfung abzuschätzen • Schwangere oder stillende Frauen • Frauen mit einer Amenorrhöedauer < 12 Monate • Anzeichen darauf, dass die Patientin/Patient die erforderlichen Visiten voraussichtlich nicht wahrnehmen wird (z. B. mangelnde Kooperationsbereitschaft) • Pigmentepithelabhebung ohne Membrannachweis $\geq 50\%$, retinale angiomatöse Proliferation (RAP), presumed ocular histoplasmosis syndrome (POHS), chorioretinale Anastomose (CRA), myope CNV, CNV nach Trauma, Uveitis, Chorioretinopathia centralis serosa (CCS) oder anderen Gründen außer einer AMD • Pigmentepithelriss • Subretinale Blutung $\geq 50\%$ der Membran oder ≥ 1 PD • Subretinale Fibrose oder Aderhaut-Choriokapillarisatrophie • Vorbehandlung mit Verteporfin (photodynamische Therapie; PDT), Bestrahlung, transpupillärer Thermotherapie im Studienauge aufgrund der Makuladegeneration. • Behandlung mit Verteporfin am anderen Auge innerhalb 7 Tage vor Tag 1 • Frühere Teilnahme an Studien mit anti-angiogenen Substanzen: Pegaptanib, Ranibizumab, Bevacizumab, Anecortave Acetat, Proteinkinase C Inhibitoren • Vorausgegangene Injektion mit anti-angiogenen Substanzen am Studienauge • Vorausgegangene fokale subfoveale Laserkoagulation am Studienauge • Juxta- oder extrafoveale Laserkoagulation am Studienauge bis 1 Monat vor Tag 1. • Vorausgegangene Vitrektomie • Vorausgegangene Operationen aufgrund der AMD • Glaukompatienten, die mit prostaglandinhaltigen Augentropfen behandelt werden • Andere okuläre Erkrankungen, die nach Einschätzung des Untersuchers eine Operation innerhalb der Studienzeit erforderlich machen oder wahrscheinlich zu einem Sehverlust von 2 Zeilen innerhalb der Studienzeit führen (z.B. Katarakt). • Akute intraokulare Entzündung im Studienauge • Glaskörperblutung im Studienauge

	<ul style="list-style-type: none"> • Makulaforamen im Studienauge • Diabetische Retinopathie • Vorausgegangene Netzhautablösung im Studienauge • Uveitis • Akute Konjunktivitis, Keratitis, Sleritis oder Endophthalmitis • Aphakie oder Pseudophakie mit defekter Hinterkapsel (Ausnahme Z.n. YAG-Kapsulotomie) • Myopie über -8 Dioptrien • Vorausgegangene intraokulare Operationen innerhalb der letzten 2 Monate vor Tag 1 im Studienauge • Dekompensiertes Glaukom mit einem Druck ≥ 30 mmHg trotz medikamentöser Therapie im Studienauge • Vorausgegangene filtrierende Glaukomoperation im Studienauge • Vorausgegangene Hornhauttransplantation am Studienauge • Vorausgegangener Schlaganfall oder Herzinfarkt • Laufende Therapie aufgrund einer systemischen Infektion • Bekannte Allergie gegen Fluoreszein • Keine ausreichende Qualität der Fundusdokumentation aufgrund des schlechten Einblicks • Kontraindikationen in der Fachinformation
<u>Darstellung</u> Demographie und Baseline-Charakteristika	<p>Das ITT-Kollektiv ist bzgl. der Patientenverteilung auf beide Behandlungsgruppen balanciert (fixed-dose: 19, on-demand: 20). Knapp 2/3 der Patienten sind weiblich (N=25), mit ähnlichen Werten in den einzelnen Behandlungen (fixed-dose: 13 (68.4%), on-demand: 12 (60%)). Die Patienten in der ‚fixed-dose‘ Gruppe sind im Mittel mit 77.1 Jahren etwas jünger (on-demand: 80.6 Jahre), mit 164.74cm (on-demand: 167.70cm) etwas kleiner und mit 74.24kg etwas schwerer (on-demand: 71.10kg). Insgesamt weisen die Gruppen nur leichte Unterschiede auf, so dass beide Gruppen als homogen angesehen werden können.</p> <p>Alle Patienten sind kaukasischer Herkunft. Das Studienauge ist 18x das rechte und 21x das linke Auge.</p> <p>Bis auf einen Patienten in der ‚fixed-dose‘ Gruppe (218_0021) gaben alle Patienten Vor- bzw. Begleiterkrankungen an. Darunter befinden sich am häufigsten ophthalmologische Erkrankungen (on-demand: 13 Patienten, fixed-dose: 11). Unter Allergien leiden 5 Patienten (on-demand: 1, fixed-dose: 4) und unter dermatologische Erkrankungen 4 Patienten (on-demand: 3, fixed-dose: 1). Mit Abstand am meisten genannt wurde die Hypertonie 27x (on-demand: 13, fixed-dose: 14), gefolgt von trockener AMD 8x (on-demand: 3, fixed-dose: 5) und feuchter AMD 5x (on-demand: 2, fixed-dose: 3).</p> <p>In der ‚fixed-dose‘ Gruppe wurde in der Vergangenheit bei 14 von 19 Patienten eine Augenoperation durchgeführt (73.7%) und in der ‚on-demand‘ Gruppe bei 11 von 20 Patienten (55%). Als häufigster Grund wurde eine Katarakt angegeben; 5</p>

	Patienten aus dieser Gruppe wurden aufgrund einer Katarakt bereits an beiden Augen operiert.
Darstellung Wirksamkeit	<p>Die Compliance kann als hoch eingestuft werden. Nur ein Patient empfand die Untersuchungen als zu belastend und brach die Studie ab. Alle weiteren Dropouts und vereinzelt fehlende Visiten sind Resultate krankheitsbedingter Vorfälle (Reha, Krankenhausaufenthalt, Tod). Studienspezifische Untersuchungen wurden, bis auf den CRF zu TTO, vollständig durchgeführt.</p> <p><u>Primäre Analyse:</u></p> <p>Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte, mit dem einseitigen t-Test auf einem Niveau von $\alpha=5\%$, primär am ITT-Kollektiv und als Sensitivitätsanalyse mit dem PP-Kollektiv. Die Wirksamkeitsprüfung erfolgte durch den Vergleich der Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe als Differenz zur Baseline. Untersucht wurde, ob die Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe in der ‚fixed-dose‘ Gruppe um mindestens 12 Buchstaben schlechter ist als in der ‚on-demand‘ Gruppe. Sowohl mit dem ITT- (p-Wert: < 0.0001) als auch dem PP-Kollektiv (0.0002) kann diese Hypothese, auf einem Niveau von 5%, deutlich signifikant abgelehnt werden, so dass die Nicht-Unterlegenheit des fixen Behandlungsschemas, bei einer Zwölf-Buchstabengrenze, gezeigt werden konnte. Der geschätzte Behandlungsunterschied (‚on-demand‘ minus ‚fixed-dose‘) beträgt, in beiden Analysekollektiven, ungefähr 4 ETDRS-Punkte zu Gunsten der ‚fixed-dose‘ Gruppe (ITT-Kollektiv: -4.0079 [-INF, 1.5347]; PP: -3.7692 [-INF, 2.6801]). In einer Sensitivitätsanalyse, in welcher der Patient 218_0027 mit im ITT-Kollektiv aufgenommen wird, schwächt sich dieser positive Effekt leicht auf -3.5000 [-INF, 1.9625] ab. Das bessere Ansprechen auf die Behandlung in der ‚fixed-dose‘ Gruppe deutet sich allerdings schon zu Beginn der Studie (Visite 2 bis 4), während des gleichen Behandlungsschemas in beiden Gruppen, an. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse, in der die Differenz vom Studienende zu Visite 4 betrachtet wird, kann aber ebenfalls gezeigt werden, dass das ‚fixed-dose‘ Schema nicht mehr als 12 Punkte schlechter ist (p-Werte: ITT < 0.0001, PP 0.0006). Grob geschätzt steigt der ETDRS-Score von der Baseline- zur Abschlussvisite im Mittel um ca. 10 Punkte an (gepoolt); von Visite 4 zur Abschlussvisite um ca. 2 Punkte. Der Anstieg ist im PP-Kollektiv stets, um ca. 2 Punkte, höher im Vergleich zum ITT-Kollektiv (in beiden Behandlungsgruppen).</p> <p>Zur Baseline sind am Nicht-Studienauge die ETDRS-Scores im Mittel in der ‚fixed-dose‘ Gruppe höher und verbleiben es auch während der Studie.</p> <p><u>Sekundäre Analysen:</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Fläche der CNV (Fluoreszenzangiographie):</u> ITT-Kollektiv: Die Fläche der CNV ist zum Screening in der fixed-dose-Gruppe mit 2.43 im Mittel niedriger als in der ‚on-demand‘ Gruppe (3.41). Die Mediane sind sich mit 2.3 (fixed-dose) bzw. 2.42 (on-demand) ähnlicher. Zu Visite 4 hin fallen die Mittelwerte deutlich auf 0.43 (on-demand) bzw. 0.46 (fixed-dose) ab und im Median auf 0. Bis zum Abschluss der Studie steigen die Mittelwerte im Mittel wieder leicht auf 0.85 (on-demand) bzw. 0.62 (fixed-dose) an, während die Mediane bei 0 verbleiben. So zeigen sich in beiden Behandlungsgruppen vergleichbare Verläufe, so dass auch der p-Wert von 0.8371 der nichtparametrischen ANOVA keine Wechselwirkung vermuten lässt. Auch im PP-Kollektiv zeigen sich ähnliche Ergebnisse (p-Wert der WW: 0.4421). Am Nicht-Studienauge gibt es vereinzelte Messungen größer 0, das obere Quartil ist aber stets 0. - <u>Rate der Patienten mit Blutungen im Auge (Fundusphotographie):</u> Zum Screening haben knapp 2/3 der ITT-Patienten (on-demand: 65%, fixed-dose: 63.2%) Blutungen im Studienauge. Bis zur Visite 4, fällt diese Rate in der ‚fixed-dose‘ Gruppe auf ca. ein Drittel, in der ‚on-demand‘ Gruppe auf ca. die Hälfte des Ausgangswertes (on-demand: 30%, fixed-dose: 21.1%). Am Studienende wurden nur noch bei einem ‚on-demand‘ Patienten und zwei ‚fixed-dose‘ Patienten Blutungen dokumentiert. Im ITT-Kollektiv steigt die Rate von Visite 4 bis Studienende zwar leicht an, was aber durch die konservative Ersetzung begründet ist. Selbst in diesem Worst-Case-Szenario zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Am Nicht-Studienauge gibt es vereinzelte Blutungen, maximal drei pro Behandlungsgruppe. - <u>Netzhautdicke (OCT):</u> Zum Screening liegt die Netzhautdicke in der ‚fixed-dose‘ Gruppe im Bereich von 370-380µm (sowohl MW und Median als auch ITT- und PP-Kollektiv) und ist damit stets kleiner als in der ‚on-demand‘ Gruppe (ITT - Median: ca. 428µm, PP: ca. 475µm). Zu Visite 2 hin sinkt diese in beiden Behandlungsgruppen auf ca. 250µm deutlich ab. Im weiteren Verlauf sind die Werte in der ‚fixed-Dose‘ Gruppe meistens etwas höher. Ein eindeutiger Trend lässt sich nicht feststellen. An den Verlaufskurven der relativen Effekte lässt sich aber folgendes sehr gut erkennen: Vom Screening bis Visite 5 verlaufen die Kurven recht gleichmäßig. Danach zeigt sich, im Gegensatz zum flacheren Verlauf in der ‚on-demand‘ Gruppe, in der ‚fixed-dose‘ Gruppe ein Auf und Ab, welches wahrscheinlich im Injektionsschema (Injektion alle zwei Monate) seine Ursache hat (siehe Graphik 3 und 4 im Anhang). Dadurch zeigen die p-Werte der nichtparametrischen ANOVA eine Tendenz zur
--	---

	<p>Wechselwirkung (ITT: 0.0746, PP: 0.1101).</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Anzahl der Injektionen (Gabe der Studienmedikation):</u> Statistisch gibt es signifikant weniger Injektionen in der ‚on-demand‘ Gruppe. Da in der ‚fixed-dose‘ Gruppe, bis auf zusätzliche Injektionen bei Bedarf, ein festes Injektionsschema vorgegeben war, liegt die durchschnittliche Injektionsanzahl bei ca. 8. In der on-demand-Gruppe sind es mit dem Mittel von 5.2 ungefähr drei Injektionen weniger, bzgl. des Medians sogar vier (fixed-dose: 8, on-demand: 4). Die Berücksichtigung vergessener oder fehlender Injektionen (insbesondere bei Drop-Outs in der ‚fixed-dose‘ Gruppe), sowie die Hochrechnung bei Drop-Outs in der ‚on-demand‘ Gruppe, verändern das Ergebnis nur marginal. Die p-Werte des WMW-Tests mit Approximation durch die t-Verteilung sind stets <0.01. - <u>Erwartete Restlebenszeit:</u> Sowohl in den Häufigkeiten, als auch den Verlaufsgraphiken der Mediane + IQR sind nur leichte Verschlechterungen in der erwarteten Restlebenszeit im Verlauf der Studie zu erkennen. Dieses gilt für beide Behandlungsarme und wird durch die p-Werte zur Wechselwirkung der nichtparametrischen ANOVA belegt (ITT – ohne ersetzte Werte: 0.9307, ITT – konservative Ersetzung: 0.4057, PP: 0.9110). - <u>Visusgewinn bzw. Visusverlust:</u> Untersucht wurde auch die Rate der Patienten mit einem Unterschied von mindestens 15 in der bestkorrigierten Sehschärfe zwischen Baseline und Abschlussvisite. Im ITT-Kollektiv gibt es nur einen Patienten (on-demand) mit einer Verschlechterung um mindestens 15, im PP-Kollektiv keinen. Für zwei Drop-Out-Patienten (ITT-Kollektiv) aus der ‚fixed-dose‘ Gruppe wurde eine Verschlechterung, aufgrund der konservativen Ersetzung, angenommen. Die Rate der Patienten mit einer Verbesserung um mind. 15 ist ebenfalls nur leicht unterschiedlich in den beiden Behandlungsgruppen (ITT: fixed-dose 31.58% vs. on-demand 40%, PP: 30.77% vs. 25%). Somit zeigen die p-Werte von Fishers exaktem Test keine signifikanten Unterschiede an (Visusgewinn: ITT – 0.7411, PP – 1.000; Visusverlust: ITT – 0.6050, PP – 1.000). <p><u>ITT- vs. PP-Kollektiv:</u> In allen Analysen zeigen sich keine deutlichen Unterschiede, so dass vermutlich keine relevanten Verzerrungen aufgrund von fehlenden Werten oder deren Imputation vorliegen.</p>
<p><u>Darstellung</u></p>	<p>Im Folgenden wird das Safety-Kollektiv, d.h. die Patienten mit erhaltener Studienmedikation, beschrieben (N=40).</p>

<p>Sicherheit</p>	<p><u>Raten und Häufigkeiten von AEs und SAEs:</u> Betrachtet man die Raten der Patienten mit AE bzw. SAE, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (p-Werte des Chi-Quadrat-Tests: AE - 0.4902, SAE - 0.7352). Auf der einen Seite ist die AE-Rate in der fixed-dose-Gruppe höher (75% vs. 65% in on-demand), auf der anderen Seite ist die SAE-Rate höher in der ,on-demand' Gruppe (35% vs. 30% in fixed-dose). Insgesamt gab es 65 AEs (fixed-dose: 35, on-demand: 30) davon 21 SAEs (fixed-dose: 7, on-demand: 14).</p> <p><u>Kausaler Zusammenhang mit Studienmedikation:</u> Kausale Zusammenhänge mit der Studienmedikation wurden nicht festgestellt.</p> <p><u>Zusammenhang mit okularer Injektion:</u> Einen Zusammenhang bzgl. der okularen Injektion gab es für die beiden ,fixed-dose' Patienten 218_0016 (Augenschmerzen) und 218_0020 (Hornhaut-Erosio, Beeinträchtigung der Sehfähigkeit am Studienauge und Hyposphagma temporal oben am Nicht-Studienauge).</p> <p><u>AEs bzgl. des Auges, N>1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 5x Blepharitis an beiden Augen (on-demand: 218_0009, 218_0018; fixed-dose: 218_0007, 218_0008, 218_0016), - 3x Glaskörpertrübung an beiden Augen (fixed-dose: 218_0004, 218_0039, 218_0040) - 3x RPE-Defekt(e) (on-demand: 218_0034 (Studienauge); fixed-dose: 218_0027(S), 218_0039 (Nicht-Studienauge)) - 3x feuchte AMD am Nicht-Studienauge (on-demand 2x 218_0001; fixed-dose: 218_0033) - 3x Hyposphagma (on-demand: 218_0005(Studienauge), 218_00018(Nicht-Studienauge); fixed-dose: 218_0020(Nicht-Studienauge)). <p><u>Weitere AEs bzgl. des Auges, N=1:</u> Hinzukommen in der on-demand-Gruppe jeweils einmal infektiöse Keratitis, Tyndall (218_0012) und Makulablutung (218_0015) jeweils am Nicht-Studienauge; und in der ,fixed-dose' Gruppe: Cornea guttata (218_0004, beide Augen), Aderhaut-Gefäß (218_0023, Studienauge) und feine pathologische Reflexe (218_0040, Nicht-Studienauge).</p> <p><u>Augeninnendruck:</u> Für jeweils einen Patienten in beiden Behandlungsgruppen zeigte sich zwischenzeitlich ein erhöhter Augeninnendruck im Studienauge, welcher sich dann wieder normalisierte. In der ,on-demand' Gruppe gab es außerdem, jeweils einmal zu Beginn und zum Ende der Studie, erhöhte Werte.</p> <p><u>Systemische AEs (N=3):</u> An AEs wurde beobachtet: Arterielle Hypertonie (N=2) und tachykarde absolute Arrhythmie (N=1)</p> <p><u>Okulare SAEs (N=4):</u></p>
--------------------------	--

Es gab keine SAEs, die das Studienauge betrafen. Bzgl. des Nicht-Studienauges gab es hingegen vier in der ‚on-demand‘ Gruppe (2x feuchte AMD bei einem Patienten im Abstand von ca. 5 Wochen, 1x Verschlechterung der infektiösen Keratitis, 1x Makulablutung).

Systemische SAEs (N=8)

Folgende systemischen SAEs wurden beobachtet: Verdacht auf Trans-ischämische Attacke (TIA; N=1), paroxysmales Vorhofflimmern (N=1), Hypertensive Krise (N=1), Synkope im Rahmen eines Infekts (N=1), periphere arterielle Verschlusskrankheit Grad III (N=1) und Tod (N=3)

Todesfälle (N=3):

Während der Studie verstarben drei Patienten. In der fixed-dose-Gruppe ein Patient an zentraler Regulationsstörung in Folge eines schweren Apoplex mit Aphasie (218_0023, Vorerkrankungen u.a.: Hypertonie, TIA). In der on-demand-Gruppe jeweils ein Patient an einem plötzlichen Herztod (218_0013) und einer Sepsis mit HerzKreislaufstillstand (218_0026, bereits zu Studienbeginn mit diversen Begleiterkrankungen - auch des Herzens).

Unterbrechung der Studienmedikation:

Aufgrund eines Rezidivs der M. Hodgkin (stationärer Aufenthalt in Visite 11, in Remission zu Studienbeginn), wurde die Gabe der Studienmedikation bei einem ‚on-demand‘ Patienten zwischenzeitlich unterbrochen.

Die beschriebenen okularen AEs sind aus anderen Studien bekannt [1, 2, 6, 7]. Sowohl die Glaskörpertrübung, als auch das Hyposphagma sind als mechanische Folgen der Injektion zu werten, ein Zusammenhang mit der Prüfsubstanz erscheint unwahrscheinlich. In den Zulassungsstudien ANCHOR (n=140) und MARINA (n=239), sowie in den Vergleichsstudien von Bevacizumab und Ranibizumab (CATT (n= 601) und IVAN (n= 314)) fanden sich folgende systemischen (S)AEs (in %):

(S)AE	ANCHOR	MARINA	CATT	IVAN	RABIMO
Art. Hypertonie	6,4	16,9	0	-	5
Herzinfarkt	2,1	1,3	0,8	0,6	0
Apoplex	0,7	2,5	0,5	1	2,5
Tod	1,4	1,3	1,3	1,9	7,5

Bei den AEs/ SAEs handelt es sich um Diagnosen, die in anderen Studien ebenfalls beschrieben wurden und deren Zusammenhang zur Studienmedikation noch nicht abschließend beurteilt werden kann [12, 13]. Bislang unvermutete/ unbeschriebene AEs wurden nicht beobachtet. Gegen einen Zusammenhang mit der Studienmedikation spricht der zeitliche Verlauf der Ereignisse. Der Abstand zwischen letzter Injektion

	<p>und Ereignis war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arterielle Hypertonie: 20 Tage (218_0002) - Hypertensive Krise: 21 Tage (218_0029) - Vorhofflimmern: 23 Tage (218_0011) - V.a. TIA: 30 Tage (218_0016) - Apoplex: 56 Tage (218_0023) - Synkope: 38 Tage (218_0026) - Tod: 60 Tage (218_0023) 83 Tage (218_0013) 105 Tage (218_0026) <p>Bei 2 Ereignissen bestand nur ein geringer zeitlicher Abstand zur letzten intravitrealen Injektion, ein kausaler Zusammenhang scheint aber nicht zu bestehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Periphere arterielle Verschlusskrankheit: 1 Tag (218_0024) - Absolute Arrhythmie: 5 Tage (218_0022) <p>Bei Patient 218_0024 handelte es sich um eine Verschlechterung einer vorbestehenden Erkrankung, bei Patient 218_0022 war das Ereignis nicht schwerwiegend. Die 3 Todesfälle sind verglichen mit den o.g. Studien erwähnenswert. Allerdings sprechen bekannte Vorerkrankungen und der zeitliche Abstand zur letzten intravitrealen Injektion gegen einen kausalen Zusammenhang. Zudem kann die Gruppengröße der RABIMO Studie zu einer Verzerrung bei den SAEs führen. Insgesamt ergeben sich keine sichernde Hinweise für einen Zusammenhang zwischen AE/ SAE und der Studienmedikation.</p>
Statistische Methoden:	<p>Da es nur einen primären Endpunkt gibt, ist eine Adjustierung nicht nötig. Subgruppenanalysen erfolgten nicht.</p> <p>Es handelt sich um ein Parallelgruppendesign, das zwei unabhängige Behandlungsschemen miteinander vergleicht. Die Nullhypothese wurde definiert als eine Unterlegenheit von mindestens 12 Punkten im ETDRS-Score des fixen Behandlungsschemas gegenüber dem Bedarfsschema. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha=5\%$ (konfirmatorisch) gewählt.</p> <p>Die statistischen Analysen erfolgten primär am ITT-Kollektiv und als Sensitivitätsanalyse wurden die protokollgerecht behandelten Patienten mit vollständigen Werten (PP-Kollektiv) ausgewertet.</p> <p>Bzgl. des primären Endpunktes führten die folgenden Ereignisse zum Ausschluss vom PP-Kollektiv:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Ausgelassene Ranbizumab-Injektion zu Baseline, Visite 2 oder Visite 3. b) Fehlende Durchführung des Scores zur bestkorrigierten Sehschärfe zu Baseline oder Abschlussvisite (impliziert Studienabbruch).

	<p>c) On-demand: Fehlende Durchführung der OCT oder des Scores zur bestkorrigierten Sehschärfe ab (inkl.) Visite 4.</p> <p>d) On-demand: Die (Nicht-)Durchführung der Injektion steht im Widerspruch mit der Erfüllung der Injektionskriterien (ab Visite 5).</p> <p>e) Fixed-dose: Der Abstand zwischen zwei Lucentis®-Injektionen beträgt weniger als 26 Tage. (Laut Prüfplan darf aus Sicherheitsgründen der Abstand zwischen zwei Ranibizumab-Injektionen vier Wochen (28 Tage) nicht unterschreiten. Für das PP-Kollektiv wird eine Toleranz von zwei Tagen gewährt. Es wurden nur die ‚fixed-dose‘ Patienten ausgeschlossen, um eine positive Verzerrung im primären Endpunkt in dieser Gruppe zu verhindern.)</p> <p>f) Fixed-dose: Ausgelassene Injektionen aus dem fixen Injektionsplan oder die (Nicht-)Durchführung der Injektion zu Visite 4, 5, 7, 9, 11 oder 13 steht im Widerspruch mit der Erfüllung der Injektionskriterien.</p> <p>g) Fixed-dose: Fehlende Durchführung der OCT oder des Scores zur bestkorrigierten Sehschärfe zu Visite 4, 5, 7, 9, 11 oder 13.</p> <p>Hinweis: Damit eine Injektion durchgeführt werden durfte (bis auf die fest geplanten Injektionen in der fixed-dose-Gruppe), musste eines der folgenden Kriterien erfüllt worden sein (ab Visite 5):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Zunahme der Netzhautdicke um mind. 100 µm im Vergleich zu Visite 4 oder – Verschlechterung der bestkorrigierten Sehschärfe um mindestens 6 Buchstaben im Vergleich zu Visite 4. <p>Für die sekundären Analysen gilt, dass Patienten des PP-Kollektivs mit fehlenden Werten im entsprechenden sekundären Endpunkt (am Studienauge), nur noch im ITT-Kollektiv ausgewertet wurden. Dies trat nur sehr vereinzelt in der OCT (Netzhautdicke, ein Patient) sowie der Erhebung der Restlebenszeit (drei Patienten) auf. Fehlende Werte wurden wie folgt ersetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – <u>Blutungen im Auge (Fundusphotographie)</u>: Konservativ, d.h. in fixed-dose mit <i>Blutung vorhanden</i> und in on-demand mit <i>Blutung nicht vorhanden</i>. – <u>Fläche der CNV (Fluoreszenzangiographie)</u>: Last observation carried forward (LOCF). – <u>Netzhautdicke (OCT)</u>: LOCF. – <u>Visusgewinn bzw. Visusverlust</u>: Konservativ, d.h. in fixed-dose Visusgewinn mit <i>nein</i> und Visusverlust mit <i>ja</i> und in on-demand Visusgewinn mit <i>ja</i> und Visusverlust mit <i>nein</i>. – <u>Erwartete Restlebenszeit</u>: Konservativ, d.h. in fixed-dose mit 0 und in on-demand mit LOCF. – <u>Anzahl der Injektionen</u>: Bei mehreren vergessenen Injektionen in der fixed-dose wurde nur eine einzige
--	--

	<p>hinzugezählt. In der on-demand nur dann, wenn diese in der Abschlussvisite vergessen wurde. Fehlten Injektionen die durch das Injektionsschema festvorgeschrieben sind (z.B. Drop-out), wurden diese entsprechend mit „durchgeführt“ ersetzt. Bei Drop-Out-Patienten in der ‚on-demand‘ Gruppe wurden die ab Visite 5 bis zum Drop-Out durchgeführten Injektionen bestimmt und auf zehn Visiten (Visite 5 bis Visite 14) hochgerechnet. Eine Auswertung der Injektionsanzahl erfolgte für das ITT-Kollektiv sowohl mit als auch ohne ersetzte Injektionen.</p> <p>Da es nur einen primären Endpunkt gibt, ist eine Niveau-Adjustierung nicht nötig. Subgruppenanalysen erfolgten nicht.</p>
--	--

ZUSAMMENFASSUNG:

First-Patient-In: 28.04.2010, Last-Patient-Out: 06.03.2013.

40 Patienten im Screening, 40 Patienten randomisiert, 1 Screening-Failure (nachträglich aus Analysen ausgeschlossen, bis auf eine Sensitivitätsanalyse für die primäre Analyse und den Safety-Analysen). Daraus ergeben sich 39 ITT-Patienten. Mit weiteren 7 Drop-Out-Patienten (kein Zusammenhang mit der Behandlung) und 7 Patienten die aufgrund von Protokollverletzungen nicht in das PP-Kollektiv aufgenommen werden (fehlender OCT- oder ETDRS-Score, Fehlanwendung der Injektionskriterien, Injektionsabstand < 26 Tage), verbleiben 25 Patienten im PP-Kollektiv.

ERGEBNISSE WIRKSAMKEIT:

Ziel der Studie war es, zwei unterschiedliche Lucentis-Dosierungsschemata in der Behandlung der AMD zu vergleichen. Es sollte gezeigt werden, dass eine Lucentis-Therapie in fixen, 2-monatlichen Dosierungen (Testgruppe) der Referenztherapie mit bedarfsweiser Lucentis-Gabe (on-demand Gruppe), um weniger als 12 Punkte in der bestkorrigierten Sehschärfe unterlegen ist. Primärer Endpunkt war die Differenz zwischen Abschlussvisite und Baseline-Wert der bestkorrigierten Sehschärfe. Für die Auswertung wurde der t-Test verwendet (siehe Tabelle 1 und 2). Sowohl mit dem ITT- (p-Wert: < 0.0001) als auch dem PP-Kollektiv (0.0002) kann diese Hypothese, auf einem einseitigen Niveau von 5%, deutlich signifikant abgelehnt werden. Gleiches gilt für die Sensitivitätsanalyse, in welcher Patient 218_0027 zusätzlich im ITT-Kollektiv berücksichtigt wird (<0.0001, Tabelle 3). Der geschätzte Behandlungsunterschied beträgt, für beide Analysekollektive, ungefähr 4 ETDRS-Punkte zu Gunsten der fixed-dose-Gruppe (PP-Kollektiv: -3.7692 [-INF, 2.6801]). Allerdings deutet sich das bessere Ansprechen auf die Behandlung in der fixed-dose-Gruppe schon zu Beginn der Studie an (Visite 2 bis 4, siehe Graphik 1), obwohl in dieser Phase beide Gruppen gleich behandelt wurden. Andererseits wird gezeigt, dass ein höherer Mittelwert in der ‚fixed-dose‘ Gruppe zu Visite 4, über die Studie hinweg durchgängig gehalten werden kann. Grob geschätzt steigt der ETDRS-Score von der Baseline- zur Abschlussvisite um ca. 10 Punkte an (gepoolt). Zur Visualisierung der Signifikanz, zeigt Graphik 2 die einseitigen unteren 95%-Konfidenzintervalle. Dort ist zu erkennen, dass auch für den Vergleich gegen Visite 4 die Nullhypothese deutlich verworfen werden kann.

Fazit: Das fixe 2-monatliche Behandlungsschema ist der bedarfsweisen Gabe, bei einer gewählten zwölf-Buchstaben- /Punktegrenze, nicht unterlegen.

Graphik 1: Verlauf des Medians der bestkorrigierten Sehschärfe, ITT-Kollektiv

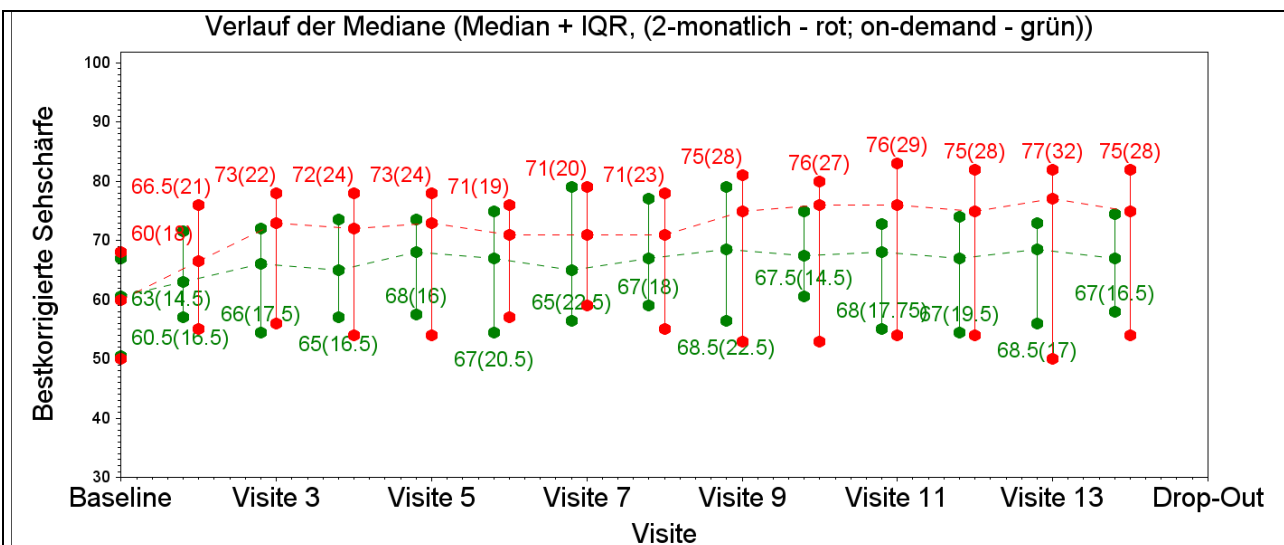


Tabelle 1: T-Test - ITT-Kollektiv (Ersetzte Werte) – Baseline

Differenz: V14 - BL	Deskriptive Statistik								Behandlungs- unterschied (on-demand - fixed- dose)			t-Test		
Behandlung	N	MW	STD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Est. Diff.	95% LCL	95% UCL	Test- statistik	DF	p-Wert (einseitig)
on demand- Injektionsschema	20	7.15	10.9	-16	-0.5	6.5	15.5	25	-4.0079	-INF	1.5347	-4.87	37	<.0001
2-monatliches Injektionsschema	19	11.16	9.53	-5	4	9	19	32

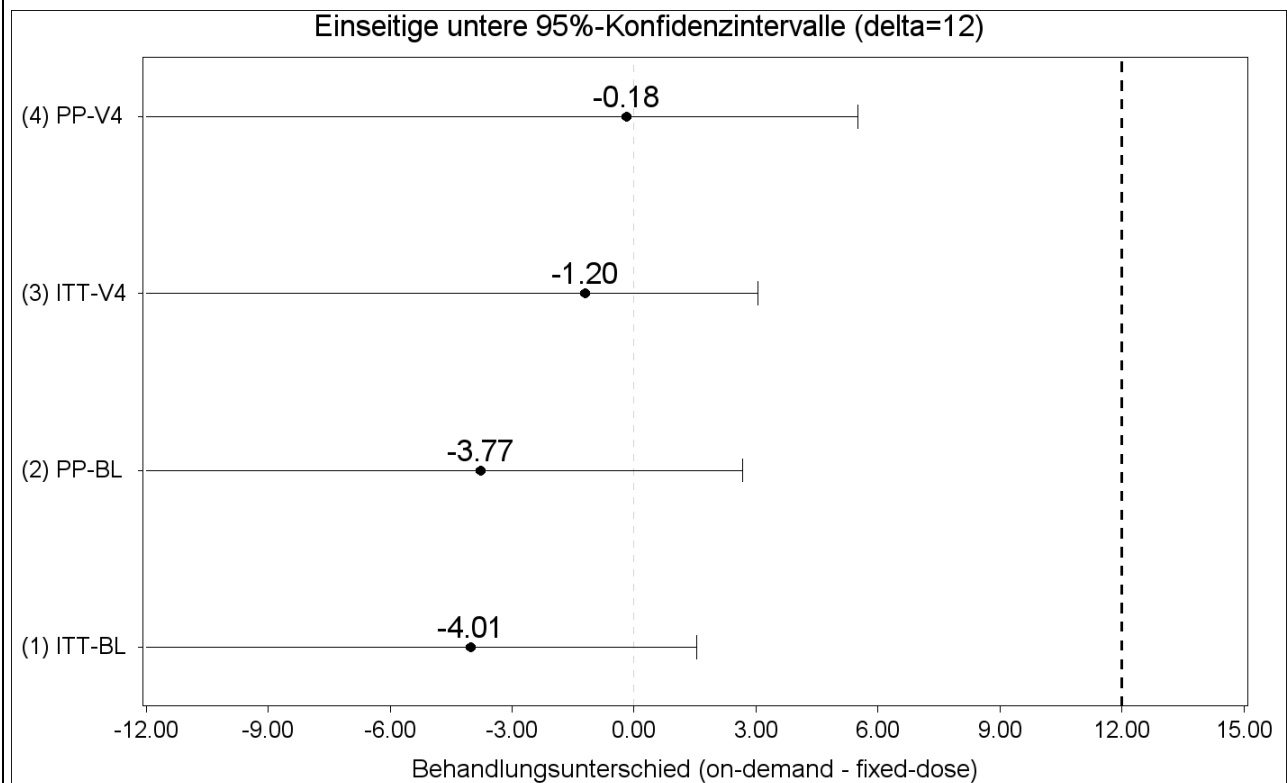
Tabelle 2: T-Test - PP-Kollektiv – Baseline

Differenz: V14 - BL	Deskriptive Statistik								Behandlungs- unterschied (on-demand - fixed- dose)			t-Test		
	Behandlung	N	MW	STD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Est. Diff.	95% LCL	95% UCL	Test- statistik	DF
on demand- Injektionsschema	12	9	9.24	-9	4.5	9	15.5	23	-3.7692	-INF	2.6801	-4.19	23	0.0002
2-monatliches Injektionsschema	13	12.77	9.54	4	6	9	20	32

Tabelle 3: T-Test - ITT-Kollektiv – Baseline – Sensitivitätsanalyse (+ 218 0027)

Differenz: V14 - BL	Deskriptive Statistik								Behandlungs- unterschied (on-demand - fixed- dose)			t-Test		
Behandlung	N	MW	STD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Est. Diff.	95% LCL	95% UCL	Test- statistik	DF	p-Wert (einseitig)
on demand- Injektionsschema	20	7.15	10.9	-16	-0.5	6.5	15.5	25	-3.5000	-INF	1.9625	-4.78	38	<.0001
2-monatliches Injektionsschema	20	10.65	9.55	-5	4	8.5	18	32

Graphik 2: T-Test – Konfidenzintervalle



Hinweis: Die Hypothese dieses einseitigen t-Tests kann zum Niveau von $\alpha=5\%$, abgelehnt werden, wenn die obere Grenze des unteren 95%-Konfidenzintervalls kleiner als 12 ist.

ERGEBNISSE SICHERHEIT:

Betrachtet man die Raten der Patienten mit AEs bzw. SAEs, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (p-Werte des Chi-Quadrat-Tests: AE - 0.4902, SAE - 0.7352). Auf der einen Seite ist die AE-Rate in der ‚fixed-dose‘ Gruppe höher (75% vs. 65% in on-demand), auf der anderen Seite ist die SAE-Rate höher in der ‚on-demand‘ Gruppe (35% vs. 30% in fixed-dose). Insgesamt gab es 65 AEs (fixed-dose: 35, on-demand: 30) davon 21 SAEs (fixed-dose: 7, on-demand: 14). Siehe Tabelle 4 und 5.

Kausale Zusammenhänge mit der Studienmedikation wurden nicht festgestellt. Einen Zusammenhang bzgl. der okularen Injektion gab es für die beiden fixed-dose-Patienten 218_0016 (Augenschmerzen) und 218_0020 (Hornhaut-Erosio, Beeinträchtigung der Sehfähigkeit am Studienauge und Hyposphagma temporal oben am Nicht-Studienauge).

Weitere AEs bzgl. des Auges sind: 5x Blepharitis an beiden Augen (on-demand: 218_0009, 218_0018; fixed-dose: 218_0007, 218_0008, 218_0016), 3x Glaskörpertrübung an beiden Augen (fixed-dose: 218_0004, 218_0039, 218_0040), 3x RPE-Defekt(e) (on-demand: 218_0034 (Studienauge); fixed-dose: 218_0027(S), 218_0039 (Nicht-Studienauge), 3x feuchte AMD am Nicht-Studienauge (on-demand 2x 218_0001; fixed-dose: 218_0033) und 2x Hyposphagma (on-demand: 218_0005(S), 218_00018(N)). Hinzukommen in der ‚on-demand‘ Gruppe jeweils einmal infektiöse Keratitis, Tyndall (218_0012) und Makulablutung (218_0015) jeweils am Nicht-Studienauge; und in der ‚fixed-dose‘ Gruppe: Cornea guttata (218_0004, beide Augen), Aderhaut-Gefäß (218_0023, Studienauge) und feine pathologische Reflexe (218_0040, Nicht-Studienauge).

Für jeweils einen Patienten in beiden Behandlungsgruppen trat zwischenzeitlich ein erhöhter Augeninnendruck auf, welcher sich danach wieder normalisierte. In der ‚on-demand‘ Gruppe gab

es außerdem, jeweils einmal zu Beginn und zum Ende der Studie, erhöhte Werte.

Für die drei Todesfälle während der Studie wurde weder ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation, noch ein Zusammenhang mit der okularen Injektion festgestellt. (fixed-dose: zentrale Regulationsstörung in Folge eines schweren Apoplex mit Aphasie (218_0023); on-demand: plötzlicher Herztod (218_0013) und Sepsis mit HerzKreislaufstillstand (218_0026)). Ein Zusammenhang der vier weiteren Studienabbrüche mit der Behandlung wird ebenfalls nicht angenommen (Nichtwahrnehmung zweier aufeinanderfolgender Visiten: Krankenhausaufenthalt aufgrund eines progredienten Bauchaortenaneurysmas (fixed-dose, 218_0029), Gesundheitliche Probleme (on-demand, 218_0006), Reha-Besuch (on-demand, 218_0024); Rücknahme der Einwilligungserklärung: Aufgrund zu belastender Untersuchung (on-demand, 218_0003)).

Tabelle 4: AE-Raten - Konfidenzintervalle, Ratendifferenz, Chi-Quadrat-Test

		Konfidenzintervalle						
		Asymptotisch		Exakt		Chi-Quadrat-Test		
Behandlung	Rate	95% LCL	95% UCL	95% LCL	95% UCL	DF	Test-statistik	p-Wert
2-monatliches Injektionsschema	0.7500	.	.	0.5090	0.9134	1	0.4762	0.4902
on demand- Injektionsschema	0.6500	.	.	0.4078	0.8461	.	.	.
Total	0.7000	.	.	0.5347	0.8344	.	.	.
Differenz	0.1000	-0.1823	0.3823

Tabelle 5: SAE-Raten - Konfidenzintervalle, Ratendifferenz, Chi-Quadrat-Test

		Konfidenzintervalle						
		Asymptotisch		Exakt		Chi-Quadrat-Test		
Behandlung	Rate	95% LCL	95% UCL	95% LCL	95% UCL	DF	Test-statistik	p-Wert
2-monatliches Injektionsschema	0.3000	.	.	0.1189	0.5428	1	0.1140	0.7357
on demand- Injektionsschema	0.3500	.	.	0.1539	0.5922	.	.	.
Total	0.3250	.	.	0.1857	0.4913	.	.	.
Differenz	-0.0500	-0.3399	0.2399

SCHLUSSFOLGERUNG:

- **Ergebnisse:** In der RABIMO Studie konnte gezeigt werden, dass sich die funktionellen und morphologischen Ergebnisse einer Bedarfsbehandlung (on-demand) der chorioidalen Neovaskularisation im Rahmen einer altersabhängigen Makuladegeneration nicht von denen einer fixen 2-monatlichen Behandlung unterscheiden, wenn beide Patientengruppen zuvor mit einer monatlichen dreimaligen Injektion therapiert wurden (upload Phase). Der Median der Visusänderung (zwischen Baseline und der Abschlussvisite) betrug in der ‚on-demand‘ Gruppe +6,5 Buchstaben und in der ‚fixed-dose‘ Gruppe +8,5 Buchstaben. Der nicht-signifikante Gruppenunterschied wird nochmals deutlich geringer, wenn die Visusentwicklung nach der Aufsättigungsphase beobachtet wird. Von Visite 4 bis zur Abschlussvisite 14 findet sich ein nur sehr geringer Visusunterschied zu Gunsten der fixen 2-monatlichen Gruppe im Mittel von +1,05 Buchstaben (PP: +0,18). Der Unterschied in der Aufsättigungsphase ist nicht eindeutig erklärbar und ist wahrscheinlich der geringen Gruppengröße und der Variabilität der Erkrankung geschuldet. Die Rate der Patienten mit einer Verbesserung um mind. 15 Buchstaben ist in den beiden Behandlungsgruppen

vergleichbar (ITT: fixed-dose 31.58% vs. on-demand 40%).

Trotz einiger inkompletter Datensätze konnte die Nullhypothese (Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe in der ‚fixed-dose‘ Gruppe um mindestens 12 Buchstaben schlechter als in der ‚on demand‘ Gruppe) verworfen werden.

Auch andere sekundäre Zielparameter veränderten sich gleichwertig. Vor allem in der OCT Messung fand sich eine deutliche Dickenreduktion ohne Gruppenunterschied. Einen Unterschied gab es allerdings in der Injektionsfrequenz. In der ‚on-demand‘ Gruppe wurden 4 Injektionen innerhalb der 12 Monate benötigt, in der fixen Injektionsgruppe 8 Injektionen. Dabei benötigten in der ‚on-demand‘ Gruppe 8 Patienten nur 3 initiale Injektionen, in der ‚fixed-dose‘ Gruppe erhielten 3 Patienten jeweils eine Injektion mehr (9). Diese Daten legen nahe, dass eine fixe Injektionstherapie nicht grundsätzlich erforderlich ist und die Behandlung mit 8 Injektionen eine relative Obergrenze der Injektionsfrequenz darstellt.

- **Interpretation der Studienergebnisse:** Wenn die Ergebnisse interpretiert werden, muss berücksichtigt werden, dass im Vergleich zu den bisherigen Studien eine neue Referenzebene definiert wurde. Während alle bisher publizierten Studien eine Verschlechterung zu irgendeinem der 4-wöchentlichen Kontrollzeitpunkte als Indikation einer erneuten Therapie definierten, war es in der RABIMO Studie eine zusätzliche Kontrolle 2 Wochen nach der 3. Injektion. Zu diesem Zeitpunkt ist die Wirkung von Ranibizumab als maximal anzusehen, stellt eine ideale Entscheidungshilfe für spätere Reinjektionen dar und minimiert dadurch die Gefahr der Unterdosierung. Wenn man sich für ein ‚on-demand‘ Schema im Anschluss an eine Aufsättigungsphase entscheidet, sollte Sorge getragen werden, dass als Entscheidungsgrundlage der maximale Wert nach initialer Behandlung zu Grunde gelegt wird. Mit V4 ist dieser maximale Wert wesentlich besser repräsentiert als der Parameter 4 Wochen nach der letzten Injektion (hier V5), der üblicherweise herangezogen wird. Die Daten belegen aber klar, dass zu den in der Studie definierten Regeln die ‚on-demand‘ Behandlung der fixen Injektion alle 2 Monate bezüglich der funktionellen und morphologischen Ergebnisse nicht unterlegen ist. Hingegen wird nur die Hälfte der Injektionen benötigt, was sowohl das Endophthalmitisrisiko, als auch die Behandlungskosten halbiert.
- **Generalisierbarkeit der Studienergebnisse:** Durch die Einschlusskriterien wurden seltene und bekanntermaßen schwer zu behandelnde Formen der altersabhängigen Makuladegeneration ausgeschlossen, so dass eine für Deutschland und Westeuropa repräsentative Patientenauswahl getroffen wurde. Die demographischen Kriterien entsprachen denen anderer Ranibizumabstudien, weshalb die Daten mit den bisher publizierten Studiendaten verglichen werden können. Lediglich die Gruppengröße bleibt weit hinter denen der Zulassungsstudien zurück. Diskutierbar ist die relativ großzügige Grenze eines Visusverlusts von 12 Buchstaben, die zum Zeitpunkt der Studienplanung aber üblich war. Mittlerweile wird diese Grenze in manchen Studien schon bei 5 Buchstaben oder bei jeglicher OCT Veränderung gezogen. In Tabelle 6 sind die unterschiedlichen demographischen Parameter und die Wiederbehandlungskriterien dargestellt.
- **Allgemeine Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstandes und andere Publikationen zur untersuchten Fragestellung:** In der RABIMO Studie wird erstmals das in der Literatur bekannte ‚on-demand‘ Schema mit der fixen Gabe alle 2 Monate verglichen. Die Effektivität ist mit den ‚on-demand‘ Schemata anderer größerer Studien vergleichbar (Tabelle 6). Diese schwanken zwischen 3,6 und 6,8 Buchstabengewinn [1, 4–6, 8]. Die Ergebnisse der RABIMO ‚on-demand‘ Gruppe liegen mit einem Gewinn von 6,5 Buchstaben nach 12 Monaten an der oberen Grenze der Studienergebnisse. Auch der Anteil der Patienten mit einem signifikanten Visusgewinn von mindestens 15 Buchstaben liegt mit 40% an der Obergrenze bisheriger Publikationen (zwischen 25 und 33,8%). Dafür liegt die Anzahl der erforderlichen

intravitrealen Injektion unter dem Durchschnitt (zwischen 5,1 und 6,9 Injektionen). Es ist nicht zu klären, ob die Einschlusskriterien, die geringere Gruppengröße oder die in der RABIMO Studie definierte Reinjektionsbaseline (V4) oder eine Kombination aus den genannten Gründen zu diesem positiven Ergebnis beiträgt. Insgesamt bewegen sich die Ergebnisse der ‚on-demand‘ Gruppe aber im Bereich bisher publizierter Daten, was die repräsentative Auswahl der Studienpatienten unterstreicht.

Die Ergebnisse der fixed-dose Gruppe hingegen kann nur schwer mit Ranibizumab Daten aus der Literatur verglichen werden, da dieses Schema erstmals getestet wurde. Es ist aber möglich, die Effekte der Aflibercept Zulassungsstudien (VIEW 1&2) heranzuziehen. Hierbei wird ersichtlich, dass der Visusgewinn innerhalb der Aufsättigungsphase etwas stärker ausfällt, weshalb in der RABIMO Studie dieser Effekt hinterfragt werden muss. Hingegen ist der 12 Monatswert fast identisch mit dem 12 Monatswert bei der Verwendung von Aflibercept alle 2 Monate (+8,5 und +8,4 Buchstaben; Tabelle 6). Auch der Anteil der Patienten mit signifikantem Visusanstieg ist mit 31,5% (versus 31%), die Netzhautdickenreduktion (130 versus 135µm) und die Injektionszahl (8 versus 7 Injektionen) nahezu identisch. Es ist natürlich Vorsicht geboten, wenn die beiden doch recht unterschiedlichen Datensätze direkt verglichen werden. Es kann aber doch spekuliert werden, dass das Behandlungsprotokoll mehr Einfluss auf das Ergebnis hat als die Prüfsubstanz selber.

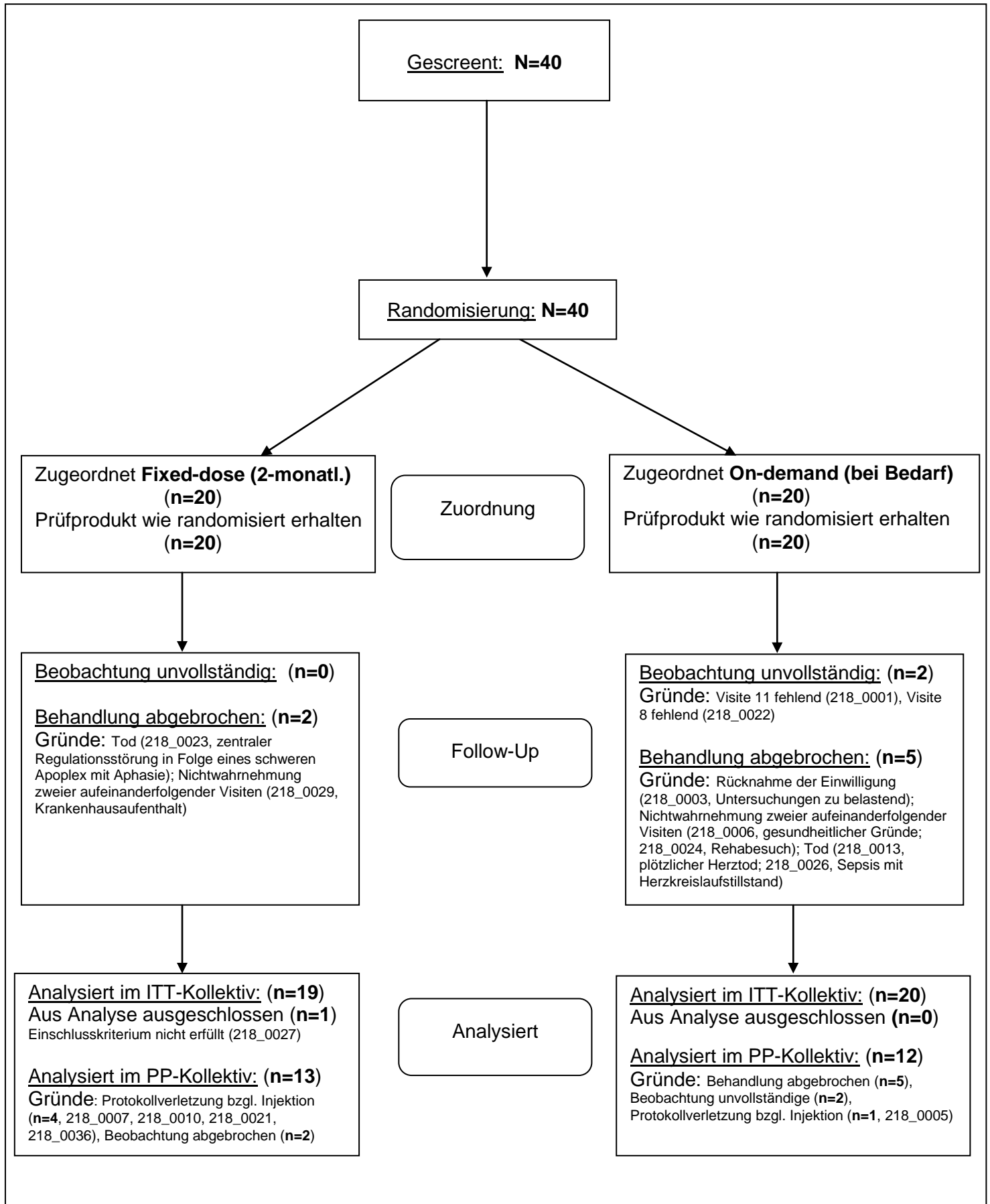
Zusammenfassend gibt es aufgrund der Ergebnisse der RABIMO Studie keinen Hinweis, dass nach einer initialen Upload-Phase ein fixes Injektionsschema angewendet werden muss. Einige Patienten benötigen nur wenige Injektionen. Zudem ist die ‚on-demand‘ Behandlung hinsichtlich der Behandlungskosten und der potentiellen Gefahr einer Endophthalmitis zu bevorzugen.

Tabelle 6: Vergleich von Ranibizumab Studien mit ‚on-demand‘ Behandlung

Studien	MARINA [1]	SUSTAIN [4]	MontBlanc [3]	CATT [6]	VIEW 1&2 [14]	RABIMO	
Jahr	2006	2011	2012	2011	2012	2013	
Substanz	Ranibizumab Monatlich	Ranibizumab on-demand	Ranibizumab on-demand	Ranibizumab on-demand	Aflibercept 2-monatlich	Ranibizumab on-demand	Ranibizumab ab 2 monatlich
Anzahl (n)	240	513	133	298	607	20	20
Alter (Jahre)	77	75,1	75,5	78,4	75	80,6	76,6
Frauen (%)	63	57,3	55,6	62,1	58	60	70
Visus (Buchstaben)	53,7	56,1	56	61,5	53	60,5	60,5
CNV Typ	Minimal klassisch/ okkult	Klassisch/ Minimal-klassisch/ okkult	Klassisch/ Minimal-klassisch/ okkult	Klassisch/ Minimal-klassisch/ okkult	Klassisch/ Minimal-klassisch/ okkult	Klassisch/ Minimal-klassisch/ okkult	
Follow-Up	12	12	12	12	12	12	
Wiederbehandlungskriterien	-	>5 Buchstaben >100µm	>5 Buchstaben >100µm	OCT Veränderungen	> 5 Buchstaben Jede OCT Veränderung	>5 Buchstaben >100µm	
Kontrolle 2 Wochen nach Upload	nein	nein	nein	nein	Nein	ja	
Visusgewinn nach Upload	5,9	5,8	7,1	5,6	6,5	6,0	9,5
Visusgewinn nach 12 Monaten	7,2	3,6	4,4	6,8	8,4	6,5	8,5
Anteil ≥ 15 Buchstaben nach 12 Monaten	33,8	19,3	25,8	24,9	31	40	30
Anzahl IVI in 12 Monaten (on-demand)	12 (monatlich)	5,7	5,1	6,9	7	4	8
NH-Dickenreduktion im OCT nach 12 Monaten (µm)	-	91,5	115,3	168	135	198	123,5

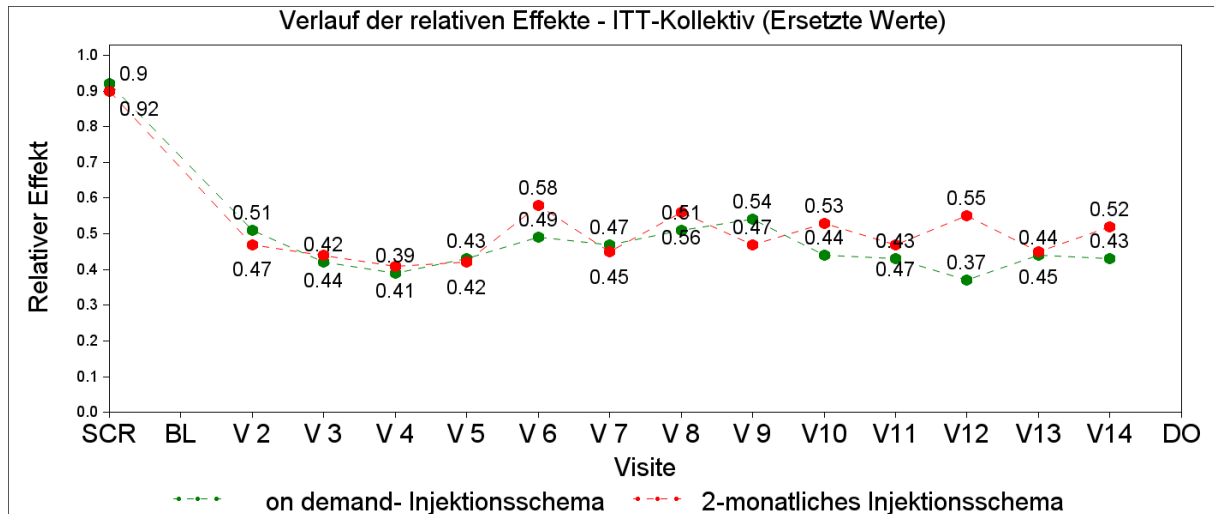
Systemische Wechselwirkungen wurden in der RABIMO Studie häufiger beobachtet als in der Literatur beschrieben. Besonders die 3 Todesfälle übersteigen das Maß der bisherigen Publikationen. Durch den langen Abstand zwischen letzter Injektion und Systemereignis kann ein Zusammenhang aber nach unserer Einschätzung ausgeschlossen werden. Zudem belegen die Daten der Zulassungsstudien, der Vergleichsstudien von Bevacizumab und Ranibizumab, sowie der Zulassungsstudien für Aflibercept, dass das kardiovaskuläre Risiko von Ranibizumab nicht erhöht ist [1, 6, 7, 14]. Zusammenfassend ist die erhöhte Zahl kardiovaskulärer Ereignisse nicht auf den Medikamenteneinsatz oder die Behandlung zurückzuführen, sondern Ausdruck einer geringen Gruppengröße mit entsprechenden Schwankungen.

CONSORT Flow Diagramm

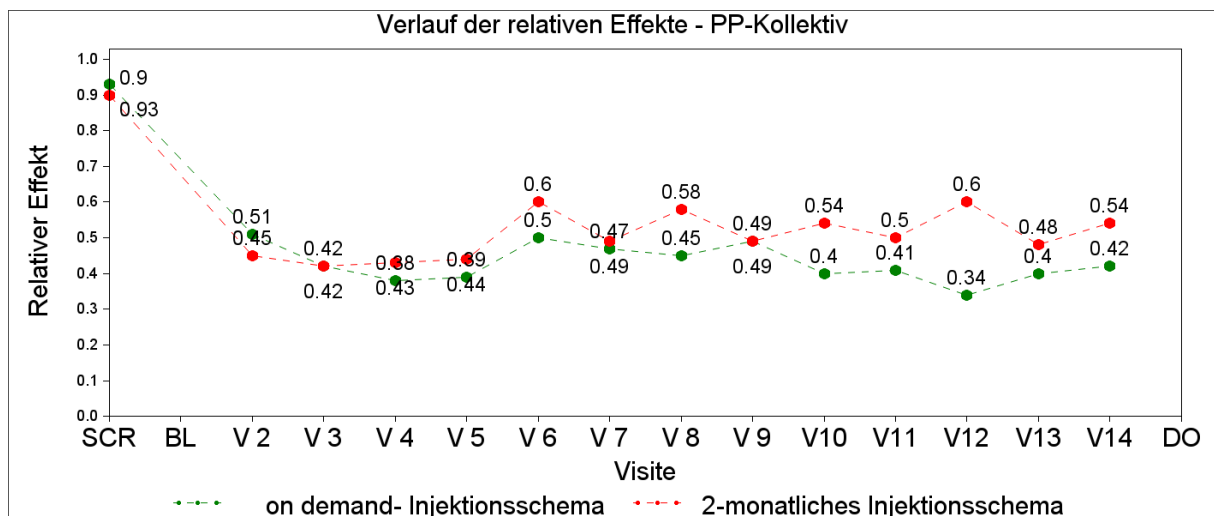


Anhang

Graphik 3: OCT – Verlauf der relativen Effekte (ITT-Kollektiv)



Graphik 4: OCT – Verlauf der relativen Effekte (PP-Kollektiv)



Literatur

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. (2006) Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355:1419–31.
2. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. (2006) Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355:1432–44.
3. Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, et al. (2012) Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology* 119:992–1000.
4. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. (2011) Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 118:663–671.
5. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. (2011) Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 118:831–839.
6. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. (2011) Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 364:1897–1908.
7. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, et al. (2012) Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 119:1399–1411.
8. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. (2008) Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 145:239–248.
9. Dadgostar H, Ventura AACM, Chung JY, et al. (2009) Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 116:1740–1747.
10. Mantel I, Zografos L, Ambresin A (2008) Early clinical experience with ranibizumab for occult and minimally classic neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd* 222:321–323.
11. redaktionellen Mitarbeiter sind am Ende des Beitrags gelistet (2011) [New options in the therapy for neovascular age-related macular degeneration: criteria for repeat treatment in anti-VEGF therapy - current supplementary statement of the Retinological Society, The German Ophthalmological Society and the Professional Association of Ophthalmologists in Germany]. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd* 228:138–143.
12. Schmucker C, Ehlken C, Hansen LL, et al. (2010) Intravitreal bevacizumab (Avastin) vs. ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review. *Curr Opin Ophthalmol* 21:218–26.



13. Golan S, Shalev V, Goldstein M, et al. (2011) The rate of myocardial infarction events among patients with age-related macular degeneration: a population-based study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 249:179–82.
14. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. (2012) Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology 119:2537–2548.