



KKS

Medizinische Universität Graz
Koordinierungszentrum für Klinische Studien

Treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion with ranibizumab (Lucentis®)

Eudra-CT Number: 2009-017782-30

27-Feb-2013 – 15-Jun-2016

Final Report

Sponsor:

Medizinische Universität Graz

Financial Support:

Novartis Pharma GmbH

Principal Investigator:

a.o. Univ.-Prof. Dr. Martin Weger

13-September-2016

2 Synopsis

Sponsor: Medizinische Universität Graz	
Investigational Product: Lucentis® 10mg/ml	
Active Substance: Ranibizumamb	
Title: Treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion with ranibizumab (Lucentis®)	
Investigator: a.o. Univ.-Prof. Dr. Martin Weger	
Site: Medizinische Universität Graz Universitäts-Augenklinik, Auenbruggerplatz 4, 8036 Graz	
First patient in: 27-Feb-2013	Phase: IV
Last patient out: 15-Jun-2016	
Objective: Evaluation of safety and efficacy of intravitreal ranibizumab (Lucentis®) in the treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion	
Design: Case series	
Sample size: Prospectively defined non-randomized interventional case-series of 20 patients	
Inclusion Criteria: Patients are included who at baseline <ol style="list-style-type: none"> 1. have a best corrected visual acuity (BCVA) in the study eye between 20/40 to 20/400 (EDTRS charts, visual acuity measured at 4 meters). 2. have clinical, angiographical and optical coherence tomography (OCT) evidence (central retinal thickness >250µm) of macular edema due to CRVO. 3. are willing and able to provide written informed consent. 4. are willing to return for the scheduled visits for a 12 month period. 5. Only one eye will be assessed in the study. If both eyes are eligible, the one with worse visual acuity will be selected for treatment and study unless, based on medical reasons, the investigators deem the other eye the more appropriate candidate for treatment and study. 	
Investigation Product (dosing, route of application): Ranibizumab (0.5 mg) was administered intravitreal in the study eye only.	
Duration of treatment: After providing written informed consent the enrolled patients received one intravitreal injection of 0.5 mg ranibizumab (month 0). At month 1 and 2 patients received an additional intravitreal injection of 0.5 mg ranibizumab. Follow-up was performed at a monthly basis for a total of 12 months. After month 2 additional ranibizumab injections have been administered, if there is (1) a loss of 5 EDTRS letters accompanied by fluid in the macula as detected by OCT, or (2) persistent macular edema, or (3) an increase in central retinal thickness as detected by OCT. During the 12-month study period a maximum of 12 intravitreal ranibizumab injections may be administered.	

Sponsor: Medizinische Universität Graz
Investigational Product: Lucentis® 10mg/ml
Active Substance: Ranibizumab
Efficacy: Efficacy assessments consist of BCVA, contrast sensitivity, reading central retinal thickness as measured by OCT, arteriovenous passage time as assessed by fluorescein angiography and vision-related quality of life as assessed by NEI-VFQ
Safety: Safety assessments consist of monitoring and recording all adverse events (AEs) and SAEs, BCVA, concomitant medications, ophthalmic examinations (including finger counting and hand motion). Potential safety issues of ranibizumab use were recorded including the following: decreased best-corrected visual acuity, intraocular inflammation, intraocular infection, transient and/or sustained elevation of the intraocular pressure (IOP), cataract development or progression.
Statistical Methods: All statistical analyses have been performed using STATA 13 (StataCorp LP, USA). We compared mean changes using spearman's correlation and t-test. P-values of 0.05 were considered significant throughout the manuscript.
Summary of results:
Efficacy: In the present study 15 (79%) patients gained 15 or more EDTRS letters, whereas 17 patients (89%) at month 6 and all patients (100%) lost less than 15 EDTRS letters at month 12. Mean change from baseline in BCVA was 20 letters at month 6 and 23 letters at month 12 ($p < 0.01$, respectively). Mean CRT as assessed by OCT was significantly lower at month 6 and 12 when compared to baseline ($p < 0.01$) Mean contrast sensitivity and reading speed significantly increased at month 6 and month 12 compared to baseline ($p < 0.01$, respectively). Treatment with ranibizumab led to significantly increased NEI-VFQ scores at month 6 and 12, when compared to baseline ($p < 0.01$, respectively)
Safety: There were no serious adverse events using ranibizumab for intravitreal treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion.
Conclusions: In this study visual function using BCVA, contrast sensitivity, reading speed and patient reported vision-related quality of life significantly improved in eyes with macular edema secondary to CRVO treated with ranibizumab.

Table of Contents

2	Synopsis	2
3	List of abbreviations	5
4	Ethical and legal conduct of the study	6
5	Study team.....	7
6	Introduction	7
7	Study objectives.....	8
8	Study design	9
8.1	Design overview.....	9
8.2	Study population	9
8.2.1	Inclusion criteria	9
8.2.2	Exclusion criteria.....	9
8.3	Study Treatment	10
8.4	Procedures and variables	11
8.4.1	Schedule of Visits and Procedures.....	11
8.4.3	Safety variables.....	12
8.5	Data handling and quality assurance	12
8.6	Statistical methods.....	13
9	Study Population.....	13
9.1	Study patients	13
9.2	Protocol deviations.....	14
10	Efficacy	14
10.1	Analysed Sample	14
10.2	Demography and Baseline characteristics of sample	15
10.3	Efficacy Analysis.....	15
10.4	Tabular representation of data	18
11	Safety Analysis	20
11.1	Extend of exposure	20
11.2	Adverse Events.....	20
11.3	Serious Adverse Events.....	21
12	Discussion	21
13	References	23
14	Appendix.....	25
14.1.1	Protocol Signature Page.....	25
14.1.2	Example of CRF	26
14.1.3	Ethics Commission and Example of Informed Consent Form	28

3 List of abbreviations

AE	Adverse Event
SAE	Serious Adverse Event
ITT	Intention to treat
PP	Per protocol
BCVA	Best Corrected Visual Acuity
OCT	Optical Coherence Tomography
FA	Fluorescence Angiography
FP	Fundus Photography
RS	Reading Speed
CS	Contrast Sensitivity
QuoL	Quality of Life
CRVO	Central Retinal Vein Occlusion

4 Ethical and legal conduct of the study

Approval from ethics commission of Medical University Graz was received on 29-May-2012 (ethics commission number: 21-151 ex 09/10). Last approval received on 11-May-2016. The procedures set out in this protocol, pertaining to the conduct, evaluation, and documentation of this study, have been designed to ensure that the investigator abide by Good Clinical Practice (GCP) guidelines and the guiding principles detailed in the Declaration of Helsinki.

All relevant information on the study have been summarized in an integrated subject information sheet and informed consent form provided by the investigator. Based on this subject information sheet, the investigator or designee explained all relevant aspects of the study to each subject, prior to his/her entry into the study (i.e. before any examinations and procedures associated with the selection for the study are performed or any study-specific data are recorded on study-specific forms). Each subject was informed about the following aspects of premature withdrawal:

- Each subject has the right to withdraw from the study at any time without any disadvantage and without having to provide reasons for this decision.
- The subject's data that have been collected until the time of withdrawal will be retained and statistically analysed in accordance with the statistical analysis plan.
- Subject-specific data on the basis of material obtained before withdrawal may be generated after withdrawal (e.g. image reading); these data would also be retained and statistically analysed in accordance with the statistical analysis plan. The subject has the right to object to the generation and processing of this post-withdrawal data.
- Each subject / legal representative or proxy consentor will have ample time and opportunity to ask questions.

Only if the subject agreed to sign the informed consent form and has done so, he/she entered the study. Additionally, the investigator personally signed and dated the form. The subject received a copy of the signed and dated form. The signed informed consent statement is in the patient's note/file of the medical institution.

5 Study team

Following persons have been involved conducting this study:

- Principal Investigator: a.o. Univ.-Prof. Dr. Martin Weger
- Sub-Investigators: OA Dr. Herbert Vincent Thaler, Dr.ⁱⁿ Silke Hausberger, OA Dr.ⁱⁿ Iris Steinbrugger, a.o. Univ.-Prof. Dr. Anton Haas, Dr.ⁱⁿ Laura Pertl, Dr. Dieter Rabensteiner
- Photographer: Sabine Strohmayr, Heimo Bauer
- Study Coordinator: Mag.^a Tamara Pichler, MSc.
- Monitoring: Daniela Gmeindl-Tscherner, MSc nutr. Med., Sandra Jantscher, BSc, MSc, Sandra Schuschnitz, MSc,

6 Introduction

Central retinal vein occlusion (CRVO) is a common vision threatening disease [Blice 1994]. Patients older than 50 years are most commonly affected and according to the demographic developments the number of patients affected is expected to increase over the next decades. A substantial proportion of visual loss is caused by macular edema. Grid laser photocoagulation in order to treat macular edema secondary to central retinal vein occlusion has been shown to be ineffective in improving visual acuity [The Central Vein Occlusion Study Group 1995]. Furthermore, intravitreal administration of corticosteroids has been associated only with transient short-term improvement of macular edema [Goff 2006, Gregori 2006, Krepler 2005, Ramezani 2006].

Overexpression of VEGF is well known to occur among patients with CRVO [Aiello 1994]. Studies using bevacizumab (Avastin®) have provided some evidence that anti-VEGF treatment is effective in improving both visual acuity and macular edema in patients with CRVO [Beutel 2008, Gregori 2008, Hsu 2007, Pournaras 2008, Priglinger 2007]. At the time submission of the study protocol to the ethics committee only three studies have focused on the role of ranibizumab, which has a higher binding affinity for VEGF compared to bevacizumab, in the treatment of CRVO. Pieramici et al. studied 10 CRVO patients treated either with 0.3 mg or 0.5 mg ranibizumab [Pieramici 2008]. After three initial ranibizumab injections patients were followed quarterly instead of monthly, which might not be the optimal regimen for effective treatment of CRVO. In contrast, Spaide et al. investigated 20 CRVO patients on a monthly basis [Spaide 2009]. Yet five of these patients had previously received intravitreal triamcinolone and 11 had previously received intravitreal bevacizumab.

In contrast to the study conducted by Spaide, we enrolled only CRVO patients without a history of intravitreal anti-VEGF treatment and/or intravitreal or periocular corticosteroid

treatment. As opposed to Pieramici and colleagues, patients were followed at a monthly basis after three initial intravitreal ranibizumab injections (at baseline, day 30 and day 60), which enabled us to retreat patients with persistence or recurrence of macular edema at an earlier time-point.

Moreover, as the time interval between occurrence and intravitreal treatment plays an important role in visual outcome [Ferrara 2007], the intention of the study was to treat CRVO patients soon after manifestation of CRVO. Another recent study evaluating 12 patients with CRVO treated with ranibizumab reported an increase of visual acuity in 8 patients, whereas the visual acuity remained stable in 3 patients and decreased in 1 patient [Rouvas 2009]. None of the aforementioned ranibizumab studies, however, investigated changes in contrast sensitivity, reading speed or quality of life, which were evaluated in our study.

Ranibizumab (Lucentis®) is an anti-VEGF antibody fragment that blocks VEGF activity. Its mechanism of action involves formation of a complex with VEGF thus preventing VEGF from binding to its receptors. It is derived from a murine monoclonal anti-VEGF antibody (MAb VEGF A.4.6.1). Ranibizumab consists of a single antigen-binding portion of the MAb without the Fc region and is approximately one-third the size of a full-length antibody. With the reduced size ranibizumab is able to penetrate more efficiently through the many retinal cell layers following intravitreal injection as compared with a full-length MAb.

Approval of ranibizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularizations due to age-related macular degeneration was previously achieved. With regard to the safety profile, ranibizumab is considered to be safe and well tolerated. Common ocular side effects were mild to moderate and included conjunctival hemorrhage, eye pain and vitreous floaters. Serious common adverse events were uncommon (<1%) and included uveitis and endophthalmitis. In multiple dose studies, the majority of patients experienced little or no change in intraocular pressure (IOP) after treatment.

7 Study objectives

This case-series was designed to evaluate the safety and efficacy of intravitreal ranibizumab (Lucentis®) in the treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion and explore whether intravitreal ranibizumab is an effective, safe and convenient treatment for patients with macular edema due to central retinal vein occlusion. Aim of the study was to evaluate whether treatment with ranibizumab resulted in an increase of visual acuity by 15 EDTRS letters in 50% of the patients.

8 Study design

8.1 Design overview

Single-arm, single-center study administering ranibizumab for macular edema due to CRVO for the first three months, following a pro re nata regime based on retreatment criteria thereafter up to month 12

8.2 Study population

The study population consist of a representative group of adults older than 19 years with macular edema due to central retinal vein occlusion.

8.2.1 Inclusion criteria

Patients who at baseline

1. have a best corrected visual acuity (BCVA) in the study eye between 20/40 to 20/400 (EDTRS charts, visual acuity measured at 4 meters).
2. have clinical, angiographic and optical coherence tomography (OCT) evidence (central retinal thickness >250µm) of macular edema due to CRVO.
3. are willing and able to provide written informed consent.
4. are willing to return for the scheduled visits for a 12 month period.

Only one eye will be assessed in the study. If both eyes are eligible, the one with worse visual acuity will be selected for treatment and study unless, based on medical reasons, the investigators deem the other eye the more appropriate candidate for treatment and study.

8.2.2 Exclusion criteria

Patients who at baseline

1. are younger than 19 years of age.
2. are mentally disabled.
3. are participating in another clinical study.
4. show a decrease in visual acuity due to causes other than CRVO e.g. history of exudative age-related macular degeneration, diabetic macular edema, choroidal neovascularizations of any cause.
5. had prior intravitreal anti-VEGF or intravitreal/periocular corticosteroid treatment of CRVO.
6. have concomitant use of corticosteroids (by any route) for the duration of study participation (chronic use is defined as multiple doses taken daily for three or more consecutive days at any time during the study).
7. have a history of radial optic neurotomy.

8. have a history of vitreo-retinal surgery in the study eye or anticipated surgery within the next 12 months.
9. have a history of uncontrolled glaucoma in the study eye (defined as intraocular pressure \geq 25 mmHg despite treatment with topical anti-glaucomatous medication).
10. show presence of vitreoretinal traction or epiretinal gliosis affecting central vision.
11. had any intraocular surgery (cataract surgery or Yag Capsulotomy) within 3 months prior to enrolment.
12. present with neovascular glaucoma, iris neovascularization, vitreous hemorrhage in the study eye.
13. have aphakia or absence of the posterior capsule in the study eye.
14. show uncontrolled arterial hypertension and/or diabetes mellitus.
15. have a history of myocardial infarction or stroke within 6 months prior to enrolment.

8.3 Study Treatment

On the day of the scheduled treatment the intraocular pressure was measured pre-injection and at 60 minutes post-injection. No ranibizumab injection was given, if the pre-injection intraocular pressure was $>$ 30 mmHg. Additional procedures were implemented to minimize the risk of potential adverse events associated with serial intraocular injections, e.g. aseptic technique, anesthesia, drug preparation and administration.

Aseptic technique were observed by clinic staff involved in injection tray assembly, anesthetic preparation and administration, and study drug preparation and administration. In addition to the procedures outlined in the protocol, safety measures in adherence with specific institutional policies regarding intraocular injections were observed.

Ranibizumab (0.5 mg) was administered in the study eye only. Following slit lamp examination, the intravitreal injection of ranibizumab was performed by a qualified ophthalmologist. After thorough cleansing of lid, lashes and periorbital area with an antiseptic, local anesthesia and antimicrobials were administered prior to the ranibizumab injections. A 30 gauge, 1/2-inch needle, attached to a low-volume (tuberculin) syringe containing 0.05 mL of ranibizumab solution, were inserted through the pre-anesthetized conjunctiva and sclera approximately 3.5-4.0 mm posterior to the limbus, avoiding the horizontal meridian and aiming toward the center of the globe. The injection volume was delivered slowly. The needle was removed slowly to ensure that all drug solution was in the eye. Immediately following the intraocular injection antimicrobial drops were administered. The patient was instructed to self-administer antimicrobial drops for 3 days following each intraocular injection of ranibizumab..

8.4 Procedures and variables

8.4.1 Schedule of Visits and Procedures

Day -7 to -1¹:

Medical and ophthalmic histories, determination of best corrected visual acuity, determination of reading speed, determination of contrast sensitivity, tonometry, biomicroscopic examination, OCT, fundus photography, fluorescein angiography with determination of arterio-venous passage time, determination of quality of life.

Day 0²:

Intravitreal injection of ranibizumab (Lucentis®), biomicroscopic examination before injection, tonometry before and after injection

Day 30 (± 4 days), 60 (± 4 days):

Best corrected visual acuity determination, determination of contrast sensitivity, tonometry, biomicroscopic examination, OCT, fundus photography, adverse events, intravitreal application of ranibizumab (Lucentis®).

Day 90 (± 4 days), 180 (± 4 days), 270 (± 4 days), 360 (± 4 days):

Determination of best corrected visual acuity, determination of reading speed, determination of contrast sensitivity, tonometry, biomicroscopic examination, adverse events, OCT, fundus photography, fluorescein angiography with determination of arterio-venous passage time, determination of quality of life, intravitreal application of ranibizumab (Lucentis®), if necessary.

Day 120 (± 4 days), 150 (± 4 days), 210 (± 4 days), 240 (± 4 days), 300 (± 4 days), 330 (± 4 days):

Best corrected visual acuity determination, determination of contrast sensitivity, tonometry, biomicroscopic examination, OCT, fundus photography, adverse events, intravitreal application of ranibizumab (Lucentis®), if necessary

Three days after Lucentis® application:

Biomicroscopic examination at the general ophthalmologist to rule out adverse events.

^{1,2} Procedures of Day -7 to -1 and Day 0 can also be combined to one visit at investigators discretion.

8.4.2 Efficacy variables

Primary Endpoint:

To evaluate whether the intravitreal administration of ranibizumab leads to an increase of visual acuity by 15 EDTRS letters in 50% of the patients.

Secondary Endpoints:

The secondary efficacy variables include:

1. Mean change from baseline in best corrected visual acuity (BCVA) at months 6 and 12.
2. Proportion of patients who gain 15 letters of BVCA from baseline at months 6.
3. Proportion of patients who lose less than 15 letters of BCVA from baseline at months 6 and 12.
4. Mean change in central retinal thickness as measured by OCT from baseline at months 6 and 12.
5. Mean change in contrast sensitivity from baseline at months 6 and 12.
6. Mean change in reading speed from baseline at months 6 and 12.
7. Mean number of ranibizumab injections needed for resolution of macular edema.
8. Mean change in arterio-venous passage time from baseline at months 6 and 12.
9. Mean change in quality of life scores as measured by NEI-VFQ-25 from baseline at months 6 and 12.

8.4.3 Safety variables

Safety was assessed by tonometry, visual acuity, ophthalmic examinations, adverse events and vital signs. Safety assessments consisted of monitoring and recording all adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs), visual acuity (VA), concomitant medications, ophthalmic examinations (including finger counting and hand motion) and vital signs. All adverse events (serious and non-serious) were recorded throughout the duration of the study.

8.5 Data handling and quality assurance

The data collection tool for this study was a case report form for most data (see example in appendix). Images from fundus photography, fluorescence angiography and optical coherence tomography are electronically stored. External monitoring was performed in dependence of the amount of data. They overviewed the site activity and verify that:

- data are authentic, accurate and complete,
- safety and rights of subjects are being protected,
- study is conducted in accordance with the currently approved protocol and

- any other study agreements, GCP, and all applicable regulatory requirements are met.

The principal investigator agreed to allow the monitor direct access to all relevant documents. Essential documents have been archived safely and securely in such a way that ensures that they are readily available upon authorities' request. Patient (hospital) files have been archived according to local regulations and in accordance with the maximum period of time permitted by the hospital, institution or private practice.

8.6 Statistical methods

All statistical analyses were performed using STATA 13 (StataCorp LP, USA). We compared mean changes using spearman's correlation and t-test. P-values of 0.05 were considered significant throughout the manuscript. No imputation of missing data was performed. One patient was excluded from the quantitative analysis and was defined as drop-out. No separate analysis of the full-data set was performed as only one patient was a drop-out.

Following variables have been part of the statistical analyses:

- Best-corrected visual acuity (in EDTRS letters)
- Reading speed (in words per minute)
- Contrast sensitivity
- Subfoveal retinal thickness measured by optical coherence tomography
- Quality of life using the NEI-VFQ 25 item score
- Intraocular pressure

Following statistical analyses were performed:

- Change in best-corrected visual acuity (in EDTRS letters)
- Change in reading speed (in words per minute)
- Change in contrast sensitivity
- Change in subfoveal retinal thickness
- Change in quality of life

9 Study Population

9.1 Study patients

Table 1 shows all recruited patients during study period. 20 patients have been screened and included. There were no screen failures but one drop-out due to patient's decision. This patient got 3 ranibizumab injections and then wanted to stop study treatment. This is the reason why only 19 patients are included for analyses.

ID	Date of inclusion	Date of 1st injection	Date of final visit	Date of drop-out if applicable
1	27.02.13	27.02.13	19.02.14	N/A
2	04.03.13	04.03.13	05.03.14	N/A
3	19.04.13	25.04.13	16.04.14	N/A
4	12.06.13	12.06.13	11.06.14	N/A
5	23.12.13	23.12.13	22.12.14	N/A
6	29.01.14	30.01.14	22.01.15	N/A
7	24.03.14	24.03.14	16.03.15	N/A
8	23.05.14	23.05.14	N/A	20.08.14
9	25.08.14	25.08.14	21.08.15	N/A
10	11.09.14	11.09.14	09.09.15	N/A
11	12.09.14	12.09.14	11.09.15	N/A
12	06.10.14	06.10.14	02.10.15	N/A
13	08.10.14	08.10.14	30.09.15	N/A
14	23.02.15	23.02.15	12.02.16	N/A
15	18.03.15	19.03.15	09.03.16	N/A
16	26.03.15	26.03.15	16.03.16	N/A
17	30.03.15	30.03.15	29.03.16	N/A
18	07.05.15	07.05.15	02.05.16	N/A
19	17.06.15	17.06.15	08.06.16	N/A
20	25.06.15	25.06.15	15.06.16	N/A

Table 1: Numerical list of included patients

9.2 Protocol deviations

Patients with ID 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 and 13 had their screening visit on the same day like their baseline visit. A protocol amendment was submitted to ethics commission to allow the combination of those two visits for patients with ID 14, 15, 16, 17, 18, 19 and 20.

10 Efficacy

10.1 Analysed Sample

For the quantitative analysis, only patients with complete follow-up were included. Patients with incomplete follow-up and screening failure were excluded.

10.2 Demographic and baseline characteristics of sample

Mean age was 57.9 years. 47% of patients are female, 58% have diagnosed arterial hypertension and 63% are non-smoker. Mean BMI at screening was 26.3 (see Table 2 for details).

	Mean	SD
Age	57.9	13.6
Female	9 (47%)	
Arterial Hypertension	11 (58%)	
Non-Smoker	12 (63%)	
BMI	26.3	3.1

Table 2: Demography of 19 patients included in quantitative analysis

10.3 Efficacy Analysis

The primary efficacy variable was

- To evaluate whether the intravitreal administration of ranibizumab leads to an increase of visual acuity by 15 EDTRS letters in 50% of the patients

Fifteen of the 19 patients (79%) gained 15 EDTRS letters or more after intravitreal injections of ranibizumab after twelve months.

Month	Number of patients with an increase of ≥ 15 letters	Percentage of patients with an increase of ≥ 15 letters
1	9	47.37%
2	10	52.63%
3	14	73.68%
4	11	57.89%
5	10	52.63%
6	12	63.16%
7	9	47.37%
8	13	68.42%
9	15	78.95%
10	14	73.68%
11	14	73.68%
12	15	78.95%

Table 3: Number and percentage of patients with an increase of ≥ 15 letters from baseline

The secondary variables include

1. *Mean Change from baseline in best corrected visual acuity (BCVA) at months 6 and 12*

Mean change from baseline in BCVA was +20 letters at month 6 ($p<0.01$) and +23 at month 12 ($p<0.01$).

2. *Proportion of patients who gain 15 letters of BCVA from baseline at month 6*

Fifteen of the 19 patients (63%) gained 15 letters of BCVA or more after intravitreal injections of ranibizumab using a pro re nata approach after six months.

3. *Proportion of patients who lose less than 15 letters of BCVA from baseline at months 6 and 12*

17 of the 19 patients (89%) lost less than 15 letters of BCVA from baseline at month 6 and all patients (100%) lost less than 15 letters of BCVA at month 12.

4. *Mean change in central retinal thickness as measured by OCT from baseline at months 6 and 12*

Mean central retinal thickness decreased from 701 μ m at baseline to 389 μ m at month 6 ($p<0.01$) and to 348 μ m at month 12 ($p<0.01$).

5. *Mean change in contrast sensitivity from baseline at months 6 and 12*

Contrast sensitivity increased in the study eye from 0.91 at baseline to 1.33 at month 6 ($p<0.01$) and 1.41 at month 12 ($p<0.01$).

6. *Mean change in reading speed from baseline at months 6 and 12*

Reading speed increased in the study eye from 39.3 wpm (words per minute) at baseline to 77 wpm at month 6 ($p<0.01$) and 88.4 wpm at month 12 ($p<0.01$).

7. *Mean number of ranibizumab injections needed for resolution of macular edema*

Patients received on average 7.2 injections (SD 3.1) within one-year. Seventeen of the 19 patients showed complete resolution.

8. *Mean change in arterio-venous passage time from baseline at months 6 and 12*

Due to impaired assessability of the fluorescein angiography images this secondary variable was not analysed.

9. *Mean change in quality of life scores as measured by NEI VFQ-25 from baseline at months 6 and 12*

Mean NEI VFQ-25 score improved from 82.4 at baseline to 92.5 at month 6 ($p < 0.01$) and 94.8 at month 12 ($p < 0.01$).

10.4 Tabular representation of data

	BCVA (letters)		Change in BCVA to baseline		
	Mean	SD	Mean	SD	p-value
Baseline	58	±14			
Month 1	76	±11	+18	±11	<0.01
Month 2	70	±22	+12	±22	0.03
Month 3	75	±17	+17	±22	<0.01
Month 4	74	±16	+16	±24	0.01
Month 5	76	±12	+18	±20	<0.01
Month 6	78	±12	+20	±20	<0.01
Month 7	75	±12	+17	±20	<0.01
Month 8	77	±11	+19	±17	<0.01
Month 9	79	±11	+21	±18	<0.01
Month 10	80	±10	+22	±16	<0.01
Month 11	80	±9	+22	±15	<0.01
Month 12	81	±10	+23	±16	<0.01

Table 4: BCVA in patients

	CRT (µm)		Change in CRT to baseline		
	Mean	SD	Mean	SD	p-value
Baseline	701	±155			
Month 1	379	±178	-322	±170	<0.01
Month 2	423	±265	-277	±72	<0.01
Month 3	393	±219	-308	±237	<0.01
Month 4	485	±250	-215	±268	<0.01
Month 5	387	±236	-314	±276	<0.01
Month 6	389	±224	-312	±251	<0.01
Month 7	409	±244	-292	±285	<0.01
Month 8	365	±190	-336	±231	<0.01
Month 9	351	±164	-350	±212	<0.01
Month 10	355	±200	-346	±244	<0.01
Month 11	302	±53	-398	±166	<0.01
Month 12	348	±138	-353	±195	<0.01

Table 5: Central retinal thickness in patients

	CS		Change in CS to baseline		
	Mean	SD	Mean	SD	p-value
Baseline	0.91	±0.3			
Month 1	1.24	±0.2	+0.33	±0.3	<0.01
Month 2	1.26	±0.3	+0.35	±0.4	<0.01
Month 3	1.34	±0.3	+0.43	±0.4	<0.01
Month 4	1.24	±0.3	+0.33	±0.5	<0.01
Month 5	1.35	±0.3	+0.44	±0.4	<0.01
Month 6	1.33	±0.3	+0.42	±0.4	<0.01
Month 7	1.29	±0.4	+0.38	±0.4	<0.01
Month 8	1.38	±0.3	+0.47	±0.3	<0.01
Month 9	1.38	±0.3	+0.47	±0.3	<0.01
Month 10	1.41	±0.3	+0.5	±0.3	<0.01
Month 11	1.47	±0.3	+0.56	±0.3	<0.01
Month 12	1.41	±0.3	+0.5	±0.3	<0.01

Table 6: Contrast sensitivity in patients

	RS (wpm)		Change in RS to baseline		
	Mean	SD	Mean	SD	p-value
Baseline	39.3	±23			
Month 3	68	±23	+28.7	±29	<0.01
Month 6	77	±21	+37.7	±30	<0.01
Month 9	81.4	±20	+42.1	±28	<0.01
Month 12	88.4	±14	+49.1	±26	<0.01

Table 7: Reading speed in patients

	QoL		Change in QoL to baseline		
	Mean	SD	Mean	SD	p-value
Baseline	82.4	±7.7			
Month 3	90.6	±8.9	+8.2	±8.5	<0.01
Month 6	92.5	±6.8	+10.1	±8	<0.01
Month 9	93.7	±6.6	+11.3	±8.7	<0.01
Month 12	94.8	±5.9	+12.4	±8.3	<0.01

Table 8: Quality of life in patients

11 Safety Analysis

11.1 Extend of exposure

Patients received three initial intravitreal ranibizumab injections (0.5mg) and then monthly injections as required. The following number of injections was given per patient.

ID	Number of injections
1	4
2	10
3	8
4	11
5	5
6	11
7	6
8	3
9	3
10	7
11	12
12	6
13	12
14	3
15	8
16	9
17	8
18	3
19	7
20	4

Table 9: Number of ranibizumab injections per patient

11.2 Adverse Events

Table 10 shows all occurred adverse events during study period. None of these have been categorized as related to study treatment.

ID	AE term	Outcome of event	Start date	End date
03	fever blister lower lip	resolved without new medication or procedure	19-AUG-2013	05-SEP-2013
04	vertigo	resolved without new medication or procedure	UK-JUL-2013	11-AUG-2013
04	increased intraocular pressure OS (non-study eye)	resolved with new medication (Xalatan)	17-JUL-2013	11-SEP-2013
04	hematoma OD (study eye)	resolved without new medication or procedure	10-MAR-2014	18-MAR-2014
05	mouches volantes OD (non-study eye)	ongoing without new medication or procedure	27-JAN-2014	ongoing
06	conjunctivitis OD (study eye)	resolved with new medication (Gentax)	01-NOV-2014	10-NOV-2014
08	headaches	resolved without new medication or procedure	UK-JAN-2014	23-JUN-2014
09	corneal erosion OD (non-study eye)	resolved with new medication (Gentax)	11-AUG-2015	21-AUG-2015
10	meibomian gland dysfunction OU	ongoing with new medication (Zaditen)	12-JUN-2015	ongoing
16	meibomian gland dysfunction OU	ongoing with new medication (Optive plus)	20-JAN-2016	ongoing

Table 10: Adverse Events

11.3 Serious Adverse Events

None.

12 Discussion

In this study visual function as assessed by change in mean BCVA, contrast sensitivity, reading speed and patient reported vision-related quality of life scores significantly improved in eyes with macular edema due to CRVO treated with ranibizumab. Compared to baseline mean CRT significantly decreased during the study period.

Our findings with regard to changes in visual acuity and mean CRT are in line with findings of the CRUISE study, which enrolled 392 CRVO patients with macular edema [Campochiaro 2011]. Patients treated with 0,5 mg ranibizumab in the CRUISE study were found to have a

significant increase in mean BCVA letter score compared to baseline. During treatment with ranibizumab the CRUISE study found significant reductions in central foveal thickness. In contrast to the CRUISE study the present study used a pro re nata regimen after three initial injections of ranibizumab. The CRUISE study had also used a pro re nata regimen, yet after 6 initial ranibizumab injections.

Data from the CRUISE study were previously analysed with regard to reading speed improvements and improvements in vision-related quality of life [Suner IJ 2013, Varma R Ophthalmology 2012] . Significant improvements in reading speed and vision-related quality of life were found in patients treated with ranibizumab. This was also true for our study population.

As for contrast sensitivity our study found significant improvements under treatment with ranibizumab. To the best of our knowledge, this parameter has not been investigated in the CRUISE study.

As for safety, no serious adverse events were detected in the present study.

In conclusion, the present study showed that treatment of macular edema due to CRVO with three initial ranibizumab injections followed by a pro re nata regime resulted in significant improvements with regard to visual function as well as anatomic parameters.

13 References

Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.

Beutel J, Ziemssen F, Lüke M, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: one year results. *Int Ophthalmol Epub* ahead of print.

Blice JB, Brown GC. Retinal vascular occlusive disease. In: Spaide RF (ed). *Diseases of the Retina and the Vitreous*. Philadelphia: WB Saunders; 1994:109-27.

Campochiaro PA, Brown DM, Awh CF, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118:2041-9.

Goff MJ, Jumper JM, Yang SS, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Retina* 2006;26:896-901.

Gregori NZ, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. One-year safety and efficacy of triamcinolone acetonide for the management of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Retina* 2006;26:889-95.

Gregori NZ, Gaitan J, Rosenfeld PJ, et al. Long-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for the management of central retinal vein occlusion. *Retina* 2008;28:1325-37.

Hsu J, Kaiser RS, Sivalingam A, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) in central retinal vein occlusion. *Retina* 2007;27:1013-9.

Krepler K, Ergun E, Sacu S, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:71-5.

Pieramici DJ, Rabena M, Castellarin AA, et al. Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions. *Ophthalmology* 2008;115:e47-54.

Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF. Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;144:864-71.

Pournaras JA, Nguyen C, Vaudaux JD, et al. Treatment of central retinal vein occlusion-related macular edema with intravitreal bevacizumab (Avastin): preliminary results. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008;225:397-400.

Priglinger SG, Wolf AH, Kreutzer TC, et al. Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-month results of a prospective trial. *Retina* 2007;27:1004-12.

Ramezabi A, Entezari M, Moradian S, et al. Intravitreal triamcinolone for acute central retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1601-6.

Rouvas A, Petrou P, Vergados I, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for treatment of central retinal vein occlusion: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1609-1616.

Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, et al. Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2009;147:298-306

Suner IJ, Bressler NM, Varma R, et al. Reading speed improvements in retinal vein occlusion after ranibizumab treatment. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:851-6.

The Central Retinal Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology* 1995;102:1425-33.

Varma R, Bressler N, Suner I, et al. Improved vision-related function after ranibizumab for macular edema after retinal vein occlusion. Results from the BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology* 2012;119:2108-18.

14 Appendix

14.1.1 Protocol Signature Page

Lucentis® in CRVO

Version 1.03 /07.05.2015

Confirmation of the final protocol

The signatory declares

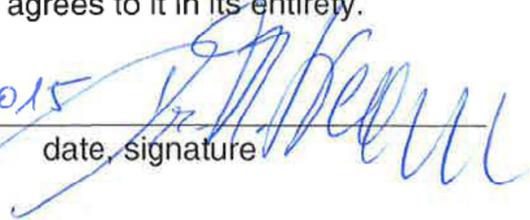
- that he/she agrees to conduct his/her responsibilities within this study in accordance with local law, the declaration of Helsinki, ICH-GCP and the study protocol as presented
- that he/she has familiarised his/herself with the results of the pharmacological and toxicological trials of the investigational product and the results of other studies carried out to date
- that he/she has read the study protocol and agrees to it in its entirety.

A. o. Univ. Prof. Dr. Martin Weger

Name of Principal Investigator (in block letters)

7.5.2015

date, signature



14.1.2 Example of CRF

Protocol: Lucentis® in CRVO Univ.-Prof. Dr. Weger	Follow-Up Visit __Day 90 __Day 180 __Day 270 __Day 360	Subject No.: _ _ _ Subject Initials: _ _ _ _
--	---	--

DATE OF VISIT: |_|_| / |_|_| / |_|_|_|
Day Month Year

ADVERSE EVENT

Was there any adverse event since the last study visit? Yes No

If yes, please document on adverse event page.

BEST CORRECTED VISUAL ACUITY

Was ETDRS visual acuity assessment performed on study eye? Yes No

Place Visual Acuity worksheet with this source document page.

READING SPEED

Was Reading Speed performed on both eyes? Yes No

Place Reading Speed Score Sheet with this source document page.

CONTRAST SENSIVITY

Was Contrast Sensivity performed on study eye? Yes No

Place Contrast Sensivity Score Sheet with this source document page.

QUALITY OF LIFE

Was Quality of Life Questionnaire performed? Yes No

Place Quality of Life Questionnaire with this source document page.

IMAGING

Date of OCT: |_|_| / |_|_| / |_|_|_|
Day Month Year

OCT Central Subfield Thickness OD: |_|_|_| Not Done

OCT Central Subfield Thickness OS: |_|_|_| Not Done

Protocol: Lucentis® in CRVO Univ.-Prof. Dr. Weger	Follow-Up Visit __Day 90 __Day 180 __Day 270 __Day 360	Subject No.: _ _ _ Subject Initials: _ _ _ _
--	---	--

Date of FP: |_|_| / |_|_| / |_|_|_| Not Done OD
Day Month Year OS
 OU

Date of FA: |_|_| / |_|_| / |_|_|_| Not Done OD
Day Month Year OS
 OU

Arterio-venous passage time |_|_|_| (sec)

OPHTHALMIC EXAM

Was Ophthalmic Exam performed? Yes No
Place diagnostic findings with this source document page.

TONOMETRY

	OD	OS	Method
<u>Intraocular Pressure:</u>	_ _ _ _ mmHg	_ _ _ _ mmHg	<input type="checkbox"/> Applanation <input type="checkbox"/> Tonopen <input type="checkbox"/> Other, specify _____

Time of IOP Measurement: |_|_| / |_|_| 24-hour clock

LUCENTIS ADMINISTRATION (if necessary)

Was a Lucentis® injection given at this visit?
 Yes
 No

Date of injection: |_|_| / |_|_| / |_|_|_|
Day Month Year

Time of injection: |_|_| / |_|_| 24-hour clock

Documenter's Signature (if applicable): _____ Date: _____

14.1.3 Ethics Commission and Example of Informed Consent Form

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

FOLGEVOTUM gültig bis 29.05.2017

EK-Nummer: 21-151 ex 09/10 **EudraCT Nr.:** 2009-017782-30
Studientitel: Treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion with ranibizumab (Lucentis)
Prüfer: Prof.Dr. Martin Weger
Univ.Augenklinik
Sponsor: (Prüfer)
CRO: -
Antragsteller: Univ.Augenklinik
Ansprechpartner: Prof.Dr. Martin Weger, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 4

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals in der Sitzung 04-09/10 am 11.01.2010 behandelt.

Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Stimmberechtigte bzw. anwesende Mitglieder bei der Behandlung waren: Siehe beiliegende Liste vom 11.01.2010.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 21.12.2009, begutachtet in der Sitzung 04-09/10 am 11.01.2010

Antragsformular	21.12.2009
Originalprotokoll 1.01	10.11.2009
Informed Consent Form 1.01	10.11.2009
✓ Case Report Form V1.01	
✓ Versicherungsbestätigung Wiener Städtische 08-N811.957	16.12.2009
✓ CV Prüfer	
EudraCT Formular (CT1)	21.12.2009
Sonstiges: Fachinformation Lucentis 10mg/ml Injektionslösung	

Dokumente eingegangen am 05.05.2010, begutachtet im 'expedited Review' am 05.05.2010

✓ Antragsformular	06.04.2010
✓ Originalprotokoll 1.02	14.01.2010
Informed Consent Form 1.02	14.01.2010
✓ EudraCT Formular (CT1)	06.04.2010
✓ Prüfervertrag mit Novartis Pharma GmbH	
✓ Sonstiges: Fachinformation Lucentis 10mg/ml Injektionslösung	
✓ Sonstiges: Prüfbogen: Visual Acuity OD	
✓ Sonstiges: Vollständigkeitsbestätigung vom Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen	19.02.2010

EK-Nummer: 21-151 ex 09/10

Votum (23.05.2016)

Seite 1 von 3

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at. DVR-Nr. 210 9494. UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 48510.

Dokumente eingegangen am 14.05.2010, begutachtet im 'expedited Review' am 14.05.2010	
Informed Consent Form 1.02	14.01.2010
Dokumente eingegangen am 11.01.2012 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
✓ Prüfervertrag mit Novartis Pharma GmbH	16.12.2011
Dokumente eingegangen am 24.05.2012, begutachtet im 'expedited Review' am 29.05.2012	
✓ Informed Consent Form 1.3	24.05.2012
✓ Prüfervertrag Addendum	19.03.2012
Dokumente eingegangen am 16.07.2013, begutachtet im 'expedited Review' am 17.07.2013	
✓ Zwischenbericht	12.06.2013
Dokumente eingegangen am 16.05.2014, begutachtet im 'expedited Review' am 20.05.2014	
✓ Zwischenbericht	12.05.2014
Dokumente eingegangen am 11.05.2015, begutachtet im 'expedited Review' am 20.05.2015	
✓ Amendment (Originalprotokoll) 1.03	07.05.2015
✓ CV Mitarbeiter Haas, Thaler, Steinbrugger, Hausberger, Pertl, Pichler unterschrieben	
✓ Zwischenbericht	08.05.2015
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	08.05.2015
Dokumente eingegangen am 04.11.2015, begutachtet im 'expedited Review' am 17.11.2015	
✓ CV Mitarbeiter Rabensteiner	25.09.2015
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	25.09.2015
Dokumente eingegangen am 11.05.2016, begutachtet im 'expedited Review' am 23.05.2016	
✓ Zwischenbericht	11.05.2016

Datum Erstvotum: 29.05.2012

Die Ethikkommission geht – rechtlich unverbindlich – davon aus, dass es sich um eine klinische Prüfung nach AMG handelt und macht darauf aufmerksam, dass vor Beginn der Prüfung ein ordnungsgemäßer Antrag auf Genehmigung an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen zu stellen ist.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Graz, 23. Mai 2016



Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

- **Patienteninformation und Einwilligungserklärung
zur Teilnahme an der klinischen Prüfung**

- **Behandlung von Makulaödemen bei retinalen
Zentralvenenthrombosen mit Ranibizumab (Lucentis®)**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Prüfung teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Prüfung vollständig verstanden haben,

wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und

wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Prüfung, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

- **1. Was ist der Zweck der klinischen Prüfung?**

Die retinale Zentralvenenthrombose ist eine Netzhauterkrankung, bei der es zu einer Ansammlung von Flüssigkeit an der Stelle des schärfsten Sehens kommen kann (einem sogenannten Makulaödem). Dies führt wiederum zu einer meist recht deutlich verminderten zentralen Sehschärfe. Für die retinale Zentralvenenthrombose gibt es bislang keine nachgewiesene Therapie. Im Rahmen dieser Erkrankung kommt es zu einer vermehrten Bildung eines Wachstumsfaktors, dem sogenannten VEGF. Dieser Faktor macht die Gefäße für Flüssigkeit durchlässiger, sodass nun verstärkt Flüssigkeit aus den Netzhautgefäßen in das Zentrum der Netzhaut austritt und so zu einer Verschlechterung der Sehleistung führt. Bei einer anderen Netzhauterkrankung (feuchte altersbedingte Makuladegeneration), die auch durch eine Flüssigkeitsansammlung in der Netzhaut gekennzeichnet ist, konnte durch die Injektion eines VEGF Hemmers (Ranibizumab

[Lucentis®]) in den Glaskörperraum des Auges die Flüssigkeitsansammlung in der Netzhaut zurückgedrängt werden, was in der überwiegenden Mehrheit der Patienten/der Patientin zu einer Stabilisierung oder Verbesserung der Sehleistung führte. Ranibizumab (Lucentis®) wurde in mehreren großen Studien bereits auf Sicherheit und Wirkung überprüft. Die positiven Ergebnisse haben dazu geführt, dass dieses Medikament sowohl in der Europäischen Union als auch in den USA zur Therapie der feuchten altersbedingten Makuladegeneration zugelassen wurde. Ziel der vorliegenden Studie ist es, bei retinalen Zentralvenenthrombosen mittels der Injektion von Ranibizumab (Lucentis®) in den Glaskörperraum des Auges die durch eine Flüssigkeitsansammlung herabgesetzte Sehleistung zu stabilisieren bzw. zu verbessern.

3. Wie läuft die klinische Prüfung ab?

Diese klinische Prüfung wird nur an der Universitäts-Augenklinik Graz durchgeführt, und es werden insgesamt 20 Personen daran teilnehmen. Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird voraussichtlich 12 Monate dauern.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

Die Eingangsuntersuchung besteht aus Sehschärfenmessung, Schichtaufnahme der Netzhaut, Photographie der Netzhaut und Angiographie, d.h. einer Farbstoffdarstellung der Netzhautgefäße, die für alle Patienten mit retinaler Zentralvenenthrombose gleich ist. Zusätzlich wird die Kontrastsehschärfe bestimmt, die Lesegeschwindigkeit erhoben und ein Fragebogen zur Lebensqualitätsbestimmung vorgelegt. Nach dieser Eingangsuntersuchung wird innerhalb von 14 Tagen mit der Behandlung begonnen, das heißt eine Injektion von Ranibizumab (Lucentis®) in das betroffene Auge verabreicht. Es folgen zwei weitere Injektionen von Ranibizumab (Lucentis®) in monatlichen Abständen. Danach erfolgt eine Injektion nur, wenn die Flüssigkeitsansammlung noch bestehen sollte bzw. die Flüssigkeitsansammlung im Laufe der Studie wieder auftreten sollte. Für diese Studie werden zusätzlich nur die Bestimmung der Kontrastsehschärfe und der Lesegeschwindigkeit sowie die Bestimmung der Lebensqualität durchgeführt. Die anderen oben genannten Untersuchungen zur Verlaufskontrolle entsprechen jenen, die zur Verlaufskontrolle von bisherigen Therapieansätzen (Triamcinolon oder Avastin®) durchgeführt werden. Insgesamt sind ca. 15 Besuche notwendig. Die Einhaltung der Besuchstermine, einschließlich der Anweisungen des Prüfarztes ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser klinischen Studie.

4. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Prüfung?

Mit der Anwendung von Ranibizumab (Lucentis®) kann möglicherweise Ihre durch eine Flüssigkeitsansammlung im Rahmen einer Zentralvenenthrombose bedingte Sehverschlechterung verbessert werden. Es ist jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit ziehen. Durch die Teilnahme an dieser klinischen Studie wird Ihnen jedoch die Möglichkeit geboten, das bisher zur Therapie einer Flüssigkeitsansammlung in der Netzhaut wirksamste und für die Injektion in das Auge am besten untersuchte Medikament zu erhalten.

5. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Unmittelbar nach der Behandlung kann es sein, dass Sie Schlieren im Gesichtsfeld bemerken, die durch das in das Auge eingebrachte Medikament verursacht werden.

Folgende Nebenwirkungen bzw. Komplikationen wurden in der medizinischen Literatur beschrieben: Netzhautablösung unter 1%, Entzündungsreaktionen im Auge in bis zu 30%, schwere Infektion des Auges (Endophthalmitis) unter 1%, Risiko einer Blutung in das Augennere in bis zu 6 %, Verlust des Augennendruckes in bis zu 1%.

Das Risiko einer Sehverschlechterung nach dem Eingriff (unter Umständen auch durch andere, noch nicht bekannte Nebenwirkungen) und - im schlimmsten Fall – auch die Erblindung, kann somit nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Es kann auch sein, dass weitere operative Eingriffe notwendig werden, oder zusätzliche Medikamente verordnet werden müssen.

6. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?

Sollten Sie nach der Behandlung zusätzliche Sehstörungen oder Lichtblitze bzw. Schmerzen bemerken oder eine Entzündung des Auges auftreten, suchen Sie bitte die Universitäts-Augenklinik Graz (Auenbruggerplatz 4, 8036 Graz) auf (auch am Feiertag oder an einem Wochenende).

7. Versicherung

Als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung besteht für Sie der gesetzlich vorgeschriebene verschuldensunabhängige Versicherungsschutz (Personenschadenversicherung gemäß § 32 Arzneimittelgesetz), der alle Schäden abdeckt, die an Ihrem Leben oder Ihrer Gesundheit durch die an Ihnen durchgeführten Maßnahmen der klinischen Prüfung verursacht werden könnten, mit Ausnahme von Schäden auf Grund von Veränderungen des Erbmateriale in Zellen der Keimbahn.

Die Versicherung wurde für Sie bei der Wiener Städtische Versicherungs AG, 1040 Wien, Argentinierstrasse 22, Telefonnummer: +43 (0)50 350 21446 unter der Polizzennummer Pol. NR.:08-N811.957 abgeschlossen. Auf Wunsch können Sie in die Versicherungsunterlagen Einsicht nehmen.

Im Schadensfall können Sie sich direkt an den Versicherer wenden und Ihre Ansprüche selbständig geltend machen. Für den Versicherungsvertrag ist österreichisches Recht anwendbar, die Versicherungsansprüche sind in Österreich einklagbar.

Zur Unterstützung können Sie sich auch an die Patientenrechtsanwaltschaft oder Patientenvertretung wenden.

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden

dürfen Sie sich während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit Ihrem behandelnden Prüfartz, unterziehen (**ausgenommen davon sind Notfälle**). Dies gilt auch für die zusätzliche Einnahme von Medikamenten.

müssen Sie dem behandelnden Prüfartz - oder der oben genannten Versicherungsgesellschaft - eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, unverzüglich mitteilen.

8. Informationen für gebärfähige Frauen – Schwangerschaftstest

Schwangere und stillende Frauen dürfen an dieser klinischen Prüfung NICHT teilnehmen.

Als gebärfähige Frau dürfen Sie an der klinischen Prüfung nur teilnehmen,

wenn ein Arzt vor der klinischen Prüfung das Nichtvorliegen einer Schwangerschaft (mittels Schwangerschaftstest) feststellt. Es wird Ihnen weiters die Durchführung eines Schwangerschaftstests nach Abschluss der Studie empfohlen.

wenn Sie sich verpflichten während der Dauer eine zuverlässige Art der Empfängnisverhütung (Pille, Spirale) zu praktizieren.

bei Frauen im gebärfähigen Alter sind monatliche Schwangerschaftstest durchzuführen.

Sollten Sie dennoch während der klinischen Prüfung schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, informieren Sie bitte umgehend Ihren Prüfarzt.

Sollten Sie während der Studie trotzdem schwanger werden, so werden Sie weiterhin wie in der Studie vorgesehen untersucht. Das Prüfmedikament wird Ihnen aber nicht mehr verabreicht werden.

9. Wann wird die klinische Prüfung vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Prüfung ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Prüfarzt wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden, und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur **weiteren** Teilnahme an dieser klinischen Prüfung neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Prüfarzt (oder gegebenenfalls der Auftraggeber dieser klinischen Prüfung) entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

Sie können den Erfordernissen der Klinischen Prüfung nicht entsprechen;

Ihr behandelnder Arzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung nicht in Ihrem Interesse ist;

10. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Prüfung gesammelten Daten verwendet?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfer/innen und deren Mitarbeiter/innen Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden („personenbezogene“ Daten). Weiters können Beauftragte von in- und ausländischen Gesundheitsbehörden, der zuständigen Ethikkommission, sowie – wenn zutreffend – des Auftraggebers der klinischen Prüfung Einsicht in diese Daten nehmen, um die Richtigkeit der Aufzeichnungen zu überprüfen. Diese Personen unterliegen einer gesetzlichen Verschwiegenheitspflicht.

Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken in verschlüsselter (nur „indirekt personenbezogener“) oder anonymisierter Form,

das heißt, Sie werden nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

Die Prüfer/innen und ihre Mitarbeiter/innen unterliegen im Umgang mit den Daten den Bestimmungen des österreichischen Datenschutzgesetzes 2000 in der jeweils geltenden Fassung.

Wenn Sie Ihre Einwilligung zurückziehen und damit Ihre Teilnahme vorzeitig beenden, werden keine neuen Daten mehr über Sie erhoben. Auf Grund gesetzlicher Dokumentationspflichten (Arzneimittel- bzw. Medizinproduktegesetz) kann jedoch weiterhin für einen gesetzlich festgelegten Zeitraum eine Einsichtnahme in Ihre personenbezogenen Daten zu Prüfzwecken durch autorisierte, zur Verschwiegenheit verpflichtete Personen erfolgen.

11. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Ein Kostenersatz ist nicht vorgesehen.

12. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Prüfung stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Name der Kontaktperson: a.o. Univ. Prof. Dr. Martin Weger

Ständig erreichbar unter: 0316 385 80716

Name der Kontaktperson: a.o. Univ. Prof. Dr. Anton Haas

Ständig erreichbar unter: 0316 385 80705

Name der Kontaktperson: Univ. Ass. Dr. Iris Steinbrugger

Ständig erreichbar unter: 0316 385 80816

13. Sollen andere behandelnde Ärzte von der Teilnahme an der klinischen Studie informiert werden?

Auch Ihr behandelnder Augenarzt wird über die Teilnahme an dieser Studie informiert. Sie müssen ihn jeweils 3 Tage nach der Injektion zur Kontrolle aufsuchen.

14. Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

Geb.Datum: Code:

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Prüfung „Behandlung von Makulaödemen bei retinalen Zentralvenenthrombosen mit Ranibizumab (Lucentis®)“ teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau (*Dr.med.*) ausführlich und verständlich über Ranibizumab (Lucentis®), mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung, die bestehende Versicherung sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 7 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Prüfung ermittelten Daten gespeichert werden. Mir ist bekannt, dass zur Überprüfung der Richtigkeit der Datenaufzeichnung Beauftragte der zuständigen Behörden, der Ethikkommission und ggf. des Auftraggebers beim Prüfarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen dürfen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes 2000 beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

.....
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

(Der Patient erhält eine unterschriebene Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung, das Original verbleibt im Studienordner des Patienten)